O. SCHMIEDEBERG

PHARMAKOLOGIE

ACHTE AUFLAGE

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

A-3812

GRUNDRISS

DER

PHARMAKOLOGIE

IN BEZUG AUF

ARZNEIMITTELLEHRE UND TOXIKOLOGIE

VON

O. SCHMIEDEBERG

ORD. PROF. D. PHARMAKOLOGIE UND DIREKTOR DES PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTS
AN DER KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

BEARBEITET UNTER MITWIRKUNG

VON

E. ST. FAUST

ORD. PROF. D. PHARMAKOLOGIE UND DIREKTOR DES PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTS
AN DER UNIVERSITÄT WÜRZBURG

8. AUFLAGE

UNVERÄNDERTER ANDRUCK





LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1921

Nachdruck verboten.

Copyright 1921 by F. C. W. Vogel in Leipzig.



Manuldruck von F Ullmann G. m. b. H., Zwickau Sa.

Vorwort zur 1.—6. Auflage.

Der vorliegende Grundriß der Pharmakologie bildet die Fortsetzung des in erster Auflage im Jahre 1883 und zuletzt in dritter Auflage im Jahre 1895 erschienenen Grundrisses der Arzneimittellehre.

Das Buch ist dazu bestimmt, dem studierenden Mediciner die Erlangung pharmakologischer Kenntnisse zu erleichtern und dem pharmakologisch vorgebildeten Arzt die neueren Errungenschaften auf diesem Gebiete des Wissens zugänglich zu machen. Es soll aber nicht dem Lernenden die Vorlesungen über Pharmakologie ersetzen. Das vermag ein Buch auf diesem Gebiete ebensowenig, wie bei der Erlangung chemischer, physikalischer, physiologischer und anderer Kenntnisse. Ein Lehrbuch im Sinne autodidaktischen Unterrichts kann es also nicht sein.

So scharf einerseits der Weg vorgeschrieben ist, den die streng wissenschaftliche pharmakologische Forschung einzuschlagen hat, um ihr Ziel zu erreichen, so schwierig gestaltet sich andererseits die Aufgabe, die Erlangung pharmakologischer Kenntnisse für praktische Zwecke zu vermitteln. Diese Schwierigkeit tritt uns Pharmakologen schon im Hörsaal bei der Auswahl des so reichen und vielgestaltigen Stoffes, bei seiner Gliederung und der Veranschaulichung der Tatsachen durch Demonstrationen und Experimente entgegen. Noch schwieriger ist die Abfassung eines Buches über Pharmakologie.

Wer sich bloß darüber zu unterrichten wünscht, welche Arzneimittel gegenwärtig besonders beliebt sind, welche Vorstellungen sich die Praktiker von ihren Wirkungen und den Erfolgen ihrer Anwendung machen und welche Recepte am

häufigsten empfohlen und verschrieben werden, dem steht für diesen Zweck eine größere Anzahl vom klinischen Standpunkt verfaßter Lehrbücher zur Verfügung.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn es sich um eine kurze, zusammenfassende, auch dem Nichtfachmann verständliche Darstellung der pharmakologischen Tatsachen handelt. Hier liegen die Schwierigkeiten auf verschiedenen Seiten, teils in der Sache selbst, teils in besonderen, die Ausbildung der Ärzte betreffenden Verhältnissen.

Das Interesse für die Bearbeitung pharmakologischer Fragen hat allmählich einen ungeahnten Aufschwung genommen. Angehende Physiologen, Hygieniker, jüngere Kliniker und praktische Ärzte entnehmen mit Vorliebe die Themata zu ihren experimentellen Erstlingsarbeiten diesem Gebiete. Auch Pharmaceuten, Drogenhändler und Fabrikanten chemischer Produkte äußern sich nicht selten in ihren geschäftlichen Circularen über die Wirkungen und die therapeutische Bedeutung der von ihnen hergestellten und in den Handel gebrachten Präparate. Zuweilen ist zwischen dem Inhalt solcher Circulare und gewisser therapeutischer Abhandlungen kaum ein merklicher Unterschied wahrzunehmen.

Infolge dieser zahlreichen Beteiligung ist die Menge der Veröffentlichungen auf diesem Gebiete eine fast unübersehbare geworden. Noch schwieriger indessen als die Bewältigung dieses Materials nach seinem Umfange ist die Sichtung desselben und die Sonderung des Brauchbaren von dem gänzlich Wertlosen. Die Beschäftigung mit pharmakologischen Untersuchungen erfordert nicht nur eine große Übung in der Ausführung der Versuche und in der Beurteilung der Resultate, sondern es gehört dazu auch eine vollständige Kenntnis und sichere Beherrschung des ganzen pharmakologischen Gebietes. Das ergibt sich von selbst und es bedarf kaum des Hinweises darauf, daß z. B. niemand in wissenschaftlicher Weise eine Pflanze zu beschreiben imstande ist, wenn er nicht umfassende botanische Kenntnisse besitzt. Die wenigsten pharmakologischen Arbeiten entsprechen aber diesen selbstverständlichen Anforderungen.

Da nicht alle Experimentatoren auf diesem Gebiete Fachmänner, sondern im besten Falle Autodidakten sind oder

in anderen Fällen die Ausführung von Untersuchungen unternehmen, ohne sich vorher überhaupt mit Pharmakologie beschäftigt zu haben und daher die bekannten Tatsachen weder völlig zu übersehen noch genügend zu beherrschen und zu verwerten vermögen, so ist es leicht erklärlich, daß nicht immer nach streng wissenschaftlichen Regeln und Grundsätzen verfahren wird, sondern daß jeder nach seiner Art experimentiert und argumentiert. Vor allen Dingen vermißt man in den Arbeiten solcher Autoren eine sachverständige Kritik der Tatsachen. Wesentliches und Nebensächliches, Feststehendes und Zweifelhaftes werden nicht oder nicht ausreichend auseinandergehalten. Dinge und Folgerungen, die dem Fachmann als selbstverständlich erscheinen oder an sich ganz nebensächlich und bedeutungslos sind, sucht man durch zahlreiche Experimente und breite Schilderungen und Discussionen noch besonders zu erweisen. Sehr beliebt sind die Nachprüfungen bereits bekannter und feststehender Tatsachen. Dabei pflegen die geringfügigsten Abweichungen von den Ergebnissen der Originalarbeiten scharf in den Vordergrund gerückt zu werden und imponieren daher dem Unkundigen häufig als wichtige Berichtigungen oder sogar als neue, alles vorher Bekannte in Frage stellende Entdeckungen. Führt aber eine solche Nachprüfung auch dem Wesen der Sache nach zu ganz anderen Ergebnissen als die früheren Arbeiten, so ist man in der Regel geneigt, solche neuesten Angaben auch für die richtigsten anzusehen, was keineswegs zutreffend zu sein braucht, weil gerade mit Nachprüfungen sich gern Ungeübte befassen.

Einige wertvolle Tatsachen haben in den letzten Jahrzehnten die in Kliniken und Krankenhäusern mit Arzneimitteln an Menschen angestellten Versuche geliefert. Doch ist die Anzahl solcher Tatsachen gering im Verhältnis zu den vielen Tausenden von Kranken, an denen solche Versuche angestellt werden, während in den wenigen Instituten für experimentelle Pharmakologie die für diesen Zweck zur Verfügung stehenden Hilfsmittel sehr beschränkt sind.

In zahlreichen Veröffentlichungen über Arzneimittel, in denen der klinische Zweck vorwaltet, werden nicht selten ein günstiger Verlauf und Ausgang der Krankheit ohne Grund auf Rechnung eines oft nur versuchsweise angewandten Arzneimittels gebracht und dem letzteren wegen dieses angeblichen

Heilerfolges Wirkungen zugeschrieben, die zuweilen geradezu unmöglich sind.

Derartig ist ein großer Teil des Materials beschaffen, das der Pharmakologe kennen lernen, sichten, sondern und kritisch verarbeiten muß, wenn er ein möglichst klares und getreues Bild von dem jeweiligen Stande des pharmakologischen Wissens entwerfen will. Die Schwierigkeiten einer solchen Arbeit, für die der Autor wie für jede andere Originalarbeit die Verantwortlichkeit übernimmt, sind gegenwärtig nicht annähernd in vollkommener Weise zu überwinden. Sie können zum Teil umgangen werden, wenn man sich darauf beschränkt, die Unmasse von Angaben, Beobachtungen, Untersuchungsresultaten, Ansichten, Meinungen und Urteilen aus den betreffenden Abhandlungen zu excerpieren und dann in Form eines Hand- oder Lehrbuchs einfach aufzuzählen. Derartige mit Literaturangaben versehene Werke bilden oft wertvolle Hilfsmittel zur Orientierung über einzelne Fragen und Untersuchungen. Ein Nachschlagebuch solcher Art ist ein Grundriß nicht, und diesem Umstande ist bei seiner Benutzung Rechnung zu tragen.

Die Pharmakologie soll dem Arzt eine Waffe bieten, nicht nur zur Bekämpfung von Krankheiten und Vergiftungen, sondern auch zur Abwehr gegen Kurpfuscherei. Da der Arzt an Kranken für Heilzwecke durch Arzneimittel pharmakologische Wirkungen hervorruft und bei Vergiftungen mit solchen zu tun hat, so erscheint es selbstverständlich, daß er einige pharmakologische Kenntnisse besitzen muß. Das ist auch in der neuen Prüfungsordnung für Ärzte mehr als bisher anerkannt, obgleich solche Kenntnisse immer noch recht gering geschätzt werden, was sich dadurch documentiert, daß die pharmakologische Prüfung einen bloßen, ziffermäßig sehr gering bewerteten Anhang zu dem Prüfungsabschnitt für innere Medicin bildet und nicht von einem Sachverständigen, d. h. von einem Pharmakologen von Fach, abgehalten zu werden braucht. Auch der Unterricht in der Pharmakologie wird bei uns in Deutschland noch nicht an allen Universitäten von einem Fachmann erteilt.

Die Kurpfuscherei kann nur seitens der Ärzte selbst mit Erfolg bekämpft werden. Es handelt sich bei derselben nicht um Vorurteile, die durch Bildung und Aufklärung bekämpft werden können, denn unter den Personen, die regelmäßig oder gelegentlich bei Kurpfuschern Hilfe suchen, sind alle Bevölke-

rungskreise, alle Stände und alle Bildungsgrade vertreten. Wenn aber Bildung und Aufklärung nicht imstande sind, vor der Zuwendung zur Kurpfuscherei zu schützen, so folgt daraus, daß es nur von der natürlichen Intelligenz und der anerzogenen Klugheit abhängt, ob jemand sich an einen Arzt oder Kurpfuscher wendet. Diese Umstände machen den Kampf gegen die Kurpfuscherei zu einem besonders schwierigen. Die letztere hat zu allen Zeiten gerade in der Anwendung der Arzneimittel mit den Ärzten zu wetteifern gesucht und beruft sich dabei immer wieder auf die sogenannte Erfahrung und Erprobung. Wenn der Arzt sich nicht in vollem Umfange auf die wissenschaftlichen Grundlagen stützt, sondern ebenfalls auf seine eigenen, Erfahrung genannten, subjectiven Überzeugungen das Hauptgewicht legt, so verwischt er selbst die Grenze zwischen wissenschaftlicher Arzneimittellehre und pfuschermäßiger Anwendung meist ganz unwirksamer oder schädlicher Substanzen.

Fast täglich werden neue, als Arzneimittel empfohlene chemische Verbindungen auf den Markt gebracht. Ohne die Hilfe der Pharmakologie steht der Arzt denselben ratlos gegenüber. Auf Grund einer eingehenden, sachverständigen pharmakologischen Untersuchung läßt sich in den meisten Fällen mit genügender Sicherheit erkennen, ob eine Substanz günstige Erfolge als Arzneimittel verspricht und ob sie überhaupt bei Menschen angewendet werden darf. Nach der pharmakologischen Prüfung kann die Anwendung an Kranken dann von jedem, auf diesem Gebiete geübten Arzt vorgenommen werden, ohne daß dazu eine Centralstelle erforderlich ist, die nur hemmend auf die Bereicherung des Arzneischatzes wirken würde, ohne im mindesten eine größere Bürgschaft für die Zuverlässigkeit der Beobachtungen zu bieten, als z. B. die in einem gut geleiteten Krankenhause ausgeführten Untersuchungen und Beobachtungen dieser Art.

In der vorstehend angedeuteten Weise gestaltet sich die Stellung der Pharmakologie zur praktischen Medicin, wenn die letztere die Hilfe der ersteren in Anspruch nehmen will. Die pharmakologische Forschung aber verfolgt, wie jede andere Wissenschaft, unabhängig von jedem unmittelbaren praktischen Nutzen rein wissenschaftliche Ziele.

Den Umfang des Buches durch die Aufnahme neuer Gruppen zu erweitern, lag diesmal keine Veranlassung vor.

Dagegen wurden neue Tatsachen nach Möglichkeit berücksichtigt unsd an manchen Sätzen und Abchnitten ist eine schärfere Begründung angestrebt.

Manche der im folgenden entwickelten Anschauungen und Begründungen stützen sich auf Tatsachen, die unter Leitung des Verfassers seit mehr als vier Decennien von einer größeren Anzahl jüngerer Mitarbeiter aus allen Zonen gewonnen sind. Ihnen allen sei auch hier wieder in freundlicher Erinnerung der Dank für die getreue Mithilfe an den gemeinsamen Zielen ausgesprochen.

Vorwort zur 7. Auflage.

Das in dem Vorwort zu den früheren Auflagen über die Schwierigkeiten Gesagte, die bei der Bearbeitung der pharmakologischen Literatur zu überwinden sind, hat auch gegenwärtig noch volle Geltung. Namentlich ist es nicht leichter geworden, aus der Fülle des einschlägigen Materials das Brauchbare herauszufinden, weil bei der Ausführung der experimentellen Untersuchungen nicht selten das pharmakologische Sachverständnis vermißt wird und der Umfang der Abhandlungen oft genug im umgekehrten Verhältnis zu den erlangten neuen und sicher begründeten Ergebnissen besteht.

Die therapeutischen Wirkungen der Arzneistoffe hängen einerseits von ihren physikalischen und chemischen und andererseits von solchen Eigenschaften ab, die durch keinerlei chemische Reaktionen nachweisbar sind, sondern sich nur durch ihre Wirkungen an lebenden Organismen kundgeben. Diese Eigenschaften, die man als pharmakologische bezeichnen muß, und nicht bloß die chemischen, kommen sicherlich auch bei der sog. Chemotherapie in Betracht, und die chemotherapeutischen Stoffe sind unzweifelhaft identisch mit den pharmakologischen Agentien. Deshalb ist die Bezeichnung Chemotherapie überflüssig und irreführend. Wer mit dem Sachverhalt nicht vertraut ist, könnte glauben, daß es sich um etwas Neues handelt. Es ist aber nur die alte Arzneitherapie, ob sie an Menschen oder experimentell an Tieren ausgeführt wird.

In der vorliegenden Auflage hat Herr Faust für verschiedene Gruppen die englische und amerikanische Literatur durchgesehen und in der Saponingruppe die Schlangengifte und das Cholesterin bearbeitet.

Straßburg, im März 1913.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung	1
1. Begriff, Inhalt und Umfang der Pharmakologie	1
2. Die Natur der pharmakologischen Wirkungen	2
3. Über das Verhältnis der Arzneimittellehre, Toxikologie und Genußmitteldiätetik zur Pharmakologie	6
4. Die Quellen der Arzneimittellehre	8
5. Die Auswahl der Arzneimittel nach rationellen Grundsätzen	11
6. Die Einteilung der pharmakologischen Agentien und der Arzneimittel	14
I. Die Nerven- und Muskelgifte	16
A. Nerven- und Muskelgifte der Fettreihe	18
1. Gruppe des Chloroforms und Alkohols	18
2. Gruppe des Amylnitrits	73
3. Gruppe des Kohlenoxyds	79
4. Gruppe des Ammoniaks und der Ammoniakbasen der Fettreihe.	88
5. Gruppe der Blausäure	92
6. Gruppe des Coffeins	98
B. Nerven- und Muskelgifte der Alkaloid- oder Pyridin- und Chinolinreihe	114
7. Gruppe des Curarins	115
8. Gruppe des Strychnins	122
9. Gruppe des Samandarins	131
10. Gruppe des Morphins.	132
11. Gruppe des Pellotins und Anhalonins	144
12. Gruppe des Chelidonins und Hydrastins	146
13. Gruppe des Adrenalins	149
14. Gruppe des Cocaïns	154
15. Gruppe des Atropins	167
16. Gruppe des Muskarins	182
17. Gruppe des Pilokarpins und Nikotins	188
18. Gruppe des Coniins und Lobelins	197
19. Gruppe des Physostigmins	204

Seite
20. Gruppe des Apomorphins . . . 210
21. Gruppe des Emetins . . . 213
22. Gruppe des Sepsins . . . 216
23. Gruppe des Aconitins . . . 219
24. Gruppe des Veratrins 225
25. Gruppe des Colchicins . . . 231
26. Gruppe des Solanins 235
27. Gruppe des Chinins 240
28. Gruppe des Antipyrins 256

C. Nerven- und Protoplasmagifte der aromatischen Reihe 270
29. Gruppe der Salicylsäure . . . 271
30. Gruppe des Carbols 278

D. Nerven- und Muskelgifte der Campher- und Terpenreihe 288
31. Gruppe des Camphers 288

E. Nerven- und Muskelgifte der Toxinreihe 298
32. Gruppe des Pikrotoxins 299
33. Gruppe des Digitalins und Digitoxins 302
34. Gruppe des Sapotoxins 331
35. Gruppe der Helvellasäure . . . 337
36. Gruppe des Sphacelotoxins (Mutterkorn) . . . 338
37. Gruppe des Cannabinols . . . 345
38. Gruppe der Agaricinsäure. . . . 349

II. Nutritive Reizung (Ätzung) und locale Erregung verursachende organische Verbindungen 351

I. Einhüllende Mittel 352
II. Specifische Geruchs- und Geschmacksmittel . . . 356
1. Genußmittel und Geschmackscorrigentien . . . 356
2. Teespecies 359
3. Riechmittel 359
4. Übelriechende Substanzen als Nervenmittel . . . 361
III. Aromatisch und bitter schmeckende Magenmittel . . . 361
1. Aromatische Gewürze und gewürzhafte Magenmittel . . . 365
2. Scharf schmeckende Küchen- und Arzneigewürze . . . 367
3. Bittere Magenmittel 369
IV. Den verschiedensten Zwecken dienende, zum großen Teil veraltete und obsolete Drogen und Präparate 372
V. Desinfektions- und Reizmittel für die Harnorgane . . . 374
VI. Hautsalben und Pflaster 376

Seite
VII. Hautreizmittel 383
1. Gruppe des Terpentinöls 387
2. Gruppe des Senföls 390
3. Gruppe des Cantharidins und Euphorbins oder der Phlogotoxine 392
VIII. Abführmittel. 396
1. Gruppe des Crotonöls und Ricinusöls 399
2. Gruppe des Jalapins und Elaterins 401
3. Gruppe des Chrysarobins und Cathartins 403
IX. Mittel gegen Darmparasiten, Anthelminthica 408
X. Adstringentien 416
Gruppe der Gerbsäuren 416

III. Unorganische Verbindungen als Nerven-, Muskel-, Stoffwechsel und Ätzgifte 420
A. Wasser und neutrale Alkalisalze 423
1. Gruppe des Wassers und der leicht resorbierbaren neutralen Salze 424
1. Die Wasserwirkung 427
2. Die Salzwirkung 433
3. Die Ionenwirkungen der Salze 442
1. Die specifische Ionenwirkung der Kaliumsalze 442
2. Das Calcium 444
3. Die Wirkungen des Lithiums, Rubidiums, Caesiums, Magnesiums, Baryums und Strontiums 445
4. Die Wirkungen der Baryumsalze . . . 446
5. Die Wirkungen der Jodide 446
6. Die Wirkungen der Bromide 452
7. Die Wirkungen der chlorsauren Salze . . . 455
8. Die Wirkungen des Fluornatriums 458
9. Das schwefligsaure Natrium 459
10. Die Borsäure und der Borax 460
11. Alkalirhodanide 460
12. Phosphorsäure 463
2. Gruppe des Glaubersalzes oder der schwer resorbierbaren, abführenden Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle 465
B. Alkalien, Säuren, Halogene und Oxydationsmittel 473
3. Gruppe der Alkalien 476
4. Gruppe der Schwefelalkalien 489
5. Gruppe der Säuren 494
Die Mineralwässer 507
6. Gruppe der Halogene (Gruppe des Chlors) . . . 509
7. Gruppe der Oxydationsmittel (Gruppe des Sauerstoffs) 514

Seite

C. Die Verbindungen der schweren Metalle und der Tonerde 517

1. Abhängigkeit der Wirkungen von der Natur der Metallverbindungen 517
2. Die locale Wirkungsweise der Metallsalze 517
3. Ätzung und Adstringierung 518
4. Verhalten der einzelnen Metalle bei der Ätzung und Adstringierung 520
5. Die therapeutische Verwertung der Ätzung und Adstringierung 522
6. Die Metallsalze als Desinfectionsmittel 524
7. Die Resorption der schweren Metalle 524
8. Ausscheidung der Metalle durch den Darm und durch die Nieren 525

8. Gruppe des Arsens 526
9. Gruppe des Antimons 544
10. Gruppe des Eisens 549
11. Gruppe des Platins und Nickels 568
12. Gruppe des Silbers 574
13. Gruppe des Quecksilbers 579
14. Gruppe des Kupfers und Zinks 591
15. Gruppe des Bleis 596
16. Gruppe des Zinns 601
17. Gruppe des Wismuts 602
18. Gruppe des Aluminiums 605

Der Phosphor 607

Einleitung.

1. Begriff, Inhalt und Umfang der Pharmakologie.

Pharmakologie ist die Lehre von den im lebenden tierischen Organismus durch chemisch wirkende Substanzen, mit Ausnahme der assimilierbaren Nährstoffe, hervorgebrachten Veränderungen, die man im wahren Sinne des Wortes als physiologische Reactionen bezeichnen kann.

Die chemischen Agentien, mit denen es die Pharmakologie zu tun hat, können schlechtweg Gifte genannt werden. Der populäre Begriff dieses Wortes, der die Schädlichkeit mit umfaßt, wird durch eine derartige Erweiterung nicht beeinträchtigt, da es wenige wirksame Substanzen gibt, die nicht gelegentlich für den Menschen schädlich werden könnten.

Das Wort Pharmaka, welches ursprünglich Zaubermittel und später heilsame Kräuter bedeutete, könnte ganz zweckmäßig zur Bezeichnung der im pharmakologischen Sinne wirksamen Substanzen dienen. Nur klingt es für unsere moderne Terminologie etwas schwerfällig.

Die im lebenden Organismus durch die Gifte hervorgerufenen Veränderungen lassen sich als **pharmakologische Wirkungen** oder auch kurz als Giftwirkungen bezeichnen. Es sind darunter die von der Norm abweichende Beschaffenheit der morphologischen, chemischen und molecularen Zusammensetzung und die davon abhängigen Funktionsstörungen der betroffenen Organe zu verstehen. Was man therapeutische und toxikologische Wirkungen nennt, sind nur die Folgen solcher Veränderungen. Diese letzteren bleiben sich gleich im physiologischen wie im pathologischen Zustande des Organismus, wenn nur die Organgebilde noch vorhanden sind, auf welche das Gift wirkt. Die Folgen dagegen verhalten sich allerdings unter veränderten Bedingungen verschieden; sie können gleichgültige, heilsame und schädliche sein; sich anders im normalen als im pathologischen Zustande des Organismus gestalten.

Das Digitalin z. B. verursacht durch seine Wirkung auf das Herz eine stärkere Füllung der Arterien und dadurch eine Steigerung des arteriellen Blutdrucks. Diese Veränderungen kommen sowohl an gesunden wie an kranken Individuen zustande. Bei ersteren sind die geringeren Grade dieser Wirkung meist ohne greifbaren Einfluß auf die Funktion anderer Organe und auf das Allgemeinbefinden. Sind dagegen, wie in gewissen Herzkrankheiten, die Füllung der Arterien und der Druck in denselben abnorm gering und veranlassen eine Beeinträchtigung der Harnsekretion und das Auftreten von Wassersuchten, so gelingt es nicht selten durch die stärkere Füllung der Arterien, die man durch die Wirkung der Digitalisbestandteile auf das Herz herbeiführen kann, die Harnsekretion zu verstärken und die Wassersucht zum Schwinden zu bringen. Die Folgen können sich dann weiter auf andere Organe und auf das Allgemeinbefinden erstrecken.

Statt pharmakologische Wirkungen wird häufig auch die Bezeichnung physiologische Wirkungen gebraucht, die nichtssagend ist oder allenfalls auf alle Wirkungen, auch physikalische und mechanische, paßt.

Die Pharmakologie bildet mit der Physiologie und Pathologie eine besondere Gruppe der biologischen Wissenschaften Die letzteren zerfallen in zwei Hauptgruppen, von denen die eine alle praktischen Fächer, also die eigentliche Medicin, umfaßt, die andere die reinen biologischen Disciplinen enthält. Diese teilen sich wieder in descriptive und in exacte Wissenschaften. Zu den ersteren gehören die Anatomie und alle ihre Abzweigungen, zu den letzteren die Physiologie, Pharmakologie und die pathologische Physiologie.

Die Tierphysiologie hat es mit dem Leben unter gewöhnlichen, daher normalen Verhältnissen, die pathologische Physiologie mit solchen Lebenserscheinungen zu tun, die unter außergewöhnlichen oder abnormen Bedingungen der verschiedensten Art, nach der heutigen Lehre insbesondere unter dem Einfluß von Mikroorganismen, auftreten. Die Pharmakologie vermittelt die Kenntnis von der Gestaltung und dem Ablauf der Lebensvorgänge unter dem Einfluß der Gifte, gleichgültig woher diese stammen. Es handelt sich bei dieser Einteilung, wie bei der verwandter Wissenszweige überhaupt, im Grunde nur um eine Arbeitsteilung. Für das Endresultat ist es gleichgültig, ob schließlich die Pathologie in die Pharmakologie aufgeht oder umgekehrt und ob dann beide mit der Physiologie zu einer einheitlichen Lebenslehre zusammenfließen.

2. Die Natur der pharmakologischen Wirkungen.

Die Veränderungen, welche die lebenden Organelemente unter dem Einfluß der pharmakologischen Agentien erleiden, sind chemischer Natur und bestehen oft nur darin, daß die

Bestandteile des Körpers die gleichen Umwandlungen, Spaltungen und Umsetzungen erfahren, denen sie unter ähnlichen Bedingungen bei der Einwirkung desselben Agens nach ihrem Absterben unterworfen sind. Die concentrierte Schwefelsäure wirkt nicht anders auf die Bestandteile lebender Organe ein als auf die toter. In beiden Fällen hat man es mit der gleichen Zerstörung zu tun, nur kommen bei einem lebenden Individuum vor allen Dingen die Folgen für den Gesamtorganismus in Betracht.

Diesen zerstörenden Wirkungen stehen solche gegenüber, in denen sich die Natur der chemischen Veränderung, namentlich an den Nerven und Muskeln, nicht näher feststellen läßt. Zuweilen gelingt es allerdings, das Vorhandensein von Abweichungen in der Beschaffenheit derartiger Gebilde wenigstens im allgemeinen nachzuweisen, z. B. in Form von Gerinnungen des Muskelfaser- und Zelleninhalts. Meist ist auch das nicht möglich, und die vergiftete Zelle bleibt scheinbar unverändert. Daß eine Veränderung dennoch eingetreten ist, schließen wir aus den Abweichungen in der Funktionsfähigkeit der betroffenen Gebilde.

Die Integrität der chemischen Zusammensetzung der Organe ist die notwendige Bedingung für die normale Beschaffenheit ihrer Funktion. Jede Störung der letzteren läßt daher auf chemische Veränderungen jener schließen.

Man darf aber den Begriff „chemisch" in diesem Falle nicht zu eng fassen und nicht bloß die gewöhnlichen chemischen Reactionen dahin rechnen, sondern hat vor allen Dingen auch solche Vorgänge zu berücksichtigen, welche in das Gebiet der physikalischen Chemie fallen. Eine Nerven- oder Muskelzelle enthält Eiweißstoffe, Lecithin, Salze, Wasser und andere chemische Verbindungen. Sie selbst kann als eine physikalisch-chemische Verbindung angesehen werden, in welcher zusammenhängende Molecülgruppen, durch Lösungsmittel voneinander getrennte Molecüle und ihre Dissociationsprodukte sich in einem physikalisch-chemischen Gleichgewichtszustand befinden, welcher die Grundbedingung für die Lebensfähigkeit solcher Gebilde ist.

Die eigentlichen oder aktiven Lebensvorgänge, z. B. Nerven- und Muskeltätigkeit, Entwickelung und Wachstum, sind aber an das Protoplasmaeiweiß gebunden, von dem wir nur wissen, daß es ungemein leicht veränderlich und deshalb der Untersuchung im lebenden Zustande bisher unzugänglich geblieben ist.

Diese normale, unübersehbar verwickelte physikalisch-chemische Constitution der Elementarorgane kann schon durch

geringfügige Eingriffe erhebliche Störungen erleiden, von denen dann die Abweichungen der Tätigkeitsäußerungen abhängig sind.

Diese Anschauung wird durch die Beobachtung gestützt, daß derartige Elementargebilde durch einen geringen Wasserverlust infolge Verdunstung bei gelinder Temperatur oder durch Quellung und Entziehung von Salzen bei der Behandlung mit reinem Wasser nicht nur in ihrer Funktion beeinträchtigt, sondern sogar leicht zum Absterben gebracht werden.

Das destillierte Wasser wirkt als Getränk bloß deshalb nicht giftig, weil es sofort nach seiner Resorption durch Mischung mit den im Blute und den Gewebsflüssigkeiten vorhandenen gelösten Stoffen in eine unschädliche Form übergeführt wird.

Es kann die normale Constitution der Elementarorgane auch dadurch eine Störung erleiden, daß besondere, dem Organismus fremdartige Substanzen von außen her durch Resorption in das Innere jener Gebilde gelangen und den normalen molecularen Gleichgewichtszustand in Unordnung bringen, gleichsam wie ein Stein, welcher in das Getriebe einer complicierten Maschine gerät. Solche Vorgänge können wir freilich vorläufig und vielleicht auch in fernerer Zukunft weder graphisch uns vorführen, noch durch eine mathematische oder chemische Formel ausdrücken. Die in neuester Zeit in Aufnahme gekommene Betrachtungs- und Erklärungsweise physiologischer Lebensvorgänge hat sich auch der Frage bemächtigt, wie die Wirkungen der Gifte zustande kommen. Dabei werden die allereinfachsten physikalisch-chemischen Gesetze auf die Lebensvorgänge übertragen und diesem Verfahren dadurch ein Schein von Exactheit zu erteilen gesucht, daß mathematische Formeln zu Hilfe genommen werden.

Diese Art der pharmakologischen Wirkungen hängt von der Beschaffenheit der Molecüle oder der Dissociationsprodukte der giftigen Substanz ab. Wir wissen zwar nicht, warum das Strychninmolecül nach seiner Aufnahme in die Nervenzellen des Rückenmarks jene erhöhte Reflexerregbarkeit hervorbringt, die zum Tetanus führt, während zahlreiche andere, scheinbar ganz ähnliche Stoffe entweder gar nicht oder in entgegengesetzter Weise wirksam sind, wir gelangen aber durch die Vergleichung aller Gifte untereinander zu dem Schluß, daß weder die Größe eines Molecüls, d. h. die Anzahl der in ihm enthaltenen Atome, noch die Anwesenheit eines bestimmten Elementes für die Wirksamkeit maßgebend sind. Denn kleine Molecüle, wie die der Blausäure, können sehr giftig, sehr große unwirksam sein und umgekehrt. Auch ist kein Element in allen seinen Verbindungen ein Gift.

Wahrscheinlich ist für die „specifische" Giftigkeit eines Molecüls nicht seine chemische Constitution, sondern die von der stereochemischen Configuration abhängige Gestalt maßgebend. Da diese bei gleicher Constitution verschieden sein kann und da man sie meist nicht kennt, so hat man es seitens der Sachverständigen zunächst aufgegeben, sich mit den Fragen über den Zusammenhang zwischen chemischer Constitution und pharmakologischer Wirkung zu beschäftigen. Es wird schwerer sein, diesen Zusammenhang festzustellen, als den Grund zu erforschen, warum der eine Körper rotes, der andere grünes Licht zurückstrahlt.

Die Annahme einer derartigen molecularen Wirkung, namentlich der Nerven- und Muskelgifte, gewinnt auch eine Stütze durch die Tatsache, daß die Organelemente dabei nicht zerstört werden, sondern nach der Ausscheidung des Giftes wieder in der normalen Weise funktionieren. Wäre das nicht, so dürfte z. B. an das Chloroformieren nicht gedacht werden. Die der Pupillenerweiterung zugrunde liegende Atropinwirkung kann sogar wochen- und monatelang unterhalten werden, ohne daß die beteiligten Elementarorgane darunter dauernd zu leiden haben.

Stoffe, durch welche die Körperbestandteile zerstört werden, gelangen während des Lebens gar nicht in das Innere einer Nervenzelle, weil sie schon auf dem Wege dahin durch die Wechselwirkung mit jenen als wirksame Verbindungen zu existieren aufhören. Concentrierte Schwefelsäure, Chlor, Zinkchlorid und ähnliche Ätzmittel verändern als solche nur die nächste Umgebung der Applicationsstelle, während die Moleculargifte an dieser oft ganz unwirksam sind und erst nach ihrer Verbreitung im Blute und in den Geweben ihren Einfluß auf bestimmte Organe oder häufig nur auf eng begrenzte Gebiete des Nervensystems geltend machen.

Die durch moleculare Vorgänge bedingten Funktionsstörungen der einzelnen Organe bilden dann das Gesamtbild der Wirkung solcher Gifte. Bis vor nicht langer Zeit begnügte man sich damit, die dabei zutage tretenden Erscheinungen einfach zu beschreiben. Es kommt aber vor allen Dingen darauf an, die Organe und Organteile aufzusuchen, welche von der Wirkung betroffen sind, also die letztere zu localisieren und sie nach Qualität und Quantität zu charakterisieren. Dies ist eine wichtige, aber verhältnismäßig leichte Aufgabe der experimentellen Pharmakologie. Weit schwieriger sind die Veränderungen zu erforschen, welche die chemische Zusammensetzung

des Organismus, seine Ernährung und die Stoffwechselvorgänge erfahren. Die letzteren lassen sich im wesentlichen auf hydrolytische Spaltungen, Oxydationen und Synthesen zurückführen, welche unter der Einwirkung von ungeformten Fermenten oder Enzymen zustande kommen. Da alle diese Vorgänge ineinander greifen, so folgt daraus notwendig, daß sie zur Erhaltung des normalen Zustandes des Organismus hinsichtlich ihrer Intensität in einem bestimmten Verhältnis zueinander stehen müssen. Überwiegt z. B. die Spaltung im Vergleich zur Oxydation, so ist ein veränderter Stoffumsatz und ein veränderter Ernährungszustand die Folge davon. Das kann durch quantitative Veränderungen der einzelnen Enzyme oder durch eine verstärkte oder verminderte Widerstandsfähigkeit der Gewebsbestandteile gegen jene herbeigeführt werden. Zu den wichtigsten, bisher kaum in Angriff genommenen Aufgaben der Pharmakologie gehört die Erforschung des Verhaltens der Gewebsbestandteile gegen diese Enzyme und umgekehrt der letzteren gegen die ersteren, wenn diese oder jene unter dem Einfluß von pharmakologischen Agentien stehen.

3. Über das Verhältnis der Arzneimittellehre, Toxikologie und Genußmitteldiätetik zur Pharmakologie.

Von den allgemeiner bekannten pharmakologischen Agentien haben viele als Arzneimittel, Gifte und als Bestandteile von Genußmitteln eine praktische Bedeutung. Von einer gesonderten wissenschaftlichen Behandlung dieser lediglich durch die praktische Bedeutung voneinander verschiedenen Kategorien von wirksamen Stoffen kann natürlich nicht die Rede sein.

Die Toxikologie fällt fast mit der Pharmakologie zusammen, denn alles in dieser Beziehung praktisch Wichtige folgt im wesentlichen unmittelbar aus den pharmakologischen Tatsachen, namentlich lassen sich die an Menschen beobachteten Vergiftungssymptome, wenn das Gift pharmakologisch genügend erforscht ist, in der Regel ohne weiteres auf die Wirkungen zurückführen, und die früher so beliebten, ausführlichen und dabei doch unklaren symptomatologischen Beschreibungen, die sog. „Vergiftungsbilder" haben ihre Bedeutung verloren. Darin ist die Toxikologie der Nosologie weit überlegen, welche Wirkungen und Folgen oft nicht zu unterscheiden vermag, weil die pathologischen Gifte einer phar-

makologischen Untersuchung bisher noch so gut wie unzugänglich geblieben sind. Toxikologie und Pharmakologie haben im wesentlichen den gleichen Inhalt, da es wohl nur wenige pharmakologisch wirksame Substanzen gibt, die keinerlei toxikologische Bedeutung haben.

An Zahl beschränkt, aber ungemein verbreitet in der Anwendung sind die pharmakologischen Agentien, welche Bestandteile der alkoholischen Getränke, des Tees, Kaffees, der Schokolade sowie der Gewürze und des Tabaks bilden. Die Aufgabe der Pharmakologie diesen Genußmitteln gegenüber ergibt sich von selbst. Die nackte Erfahrung hat ihre Bedeutung nicht aufzuklären vermocht. Erst die Erforschung der pharmakologischen Wirkung der maßgebenden Bestandteile hat uns das Verständnis dafür eröffnet, und wird dieses auch mit Sicherheit immer mehr erweitern und nach Möglichkeit zu einem Abschluß bringen.

Auch das Verhältnis der Arzneimittellehre zur Pharmakologie ist ein selbstverständliches, wenn die erstere sich auf wissenschaftlicher Grundlage aufbaut. Die Lehre von der Anwendung der Arzneimittel in den einzelnen Krankheitsfällen auf Grund der pharmakologischen Wirkungen ist Gegenstand der speziellen Pathologie und Therapie. Die Pharmakologie ist ein Wegweiser für die Therapie. Welchen Weg aber diese einschlagen will, hat sie selber zu entscheiden. Statt dieses Verhältnisses herrscht hier noch vielfach eine altertümliche, durch keinerlei wissenschaftliche Schranken eingeengte Empirie. So erklärt sich die auf den ersten Blick paradoxe Erscheinung, wie sie auf keinem anderen Gebiete in gleicher Weise vorkommt, daß bei den Ärzten häufig die eigene persönliche „Erfahrung" mehr gilt, als alles, was die Wissenschaft mühsam errungen hat. Oft sind die Grenzen zwischen dieser Arzneimittellehre und jener, auf welcher Kurpfuscher fußen, schwer zu unterscheiden. Die Fälle, in denen das Urteil über ein seit langer Zeit bekanntes und gebrauchtes Arzneimittel bloß mit der Redensart: „nach meinen Erfahrungen" begründet wird, kommen hier nicht in Betracht. Wirkliche Erfahrungen, die auf diesem Gebiete einen so hohen Wert haben, werden von denen, die sie gemacht haben, sicherlich auch veröffentlicht und begründet werden.

Die Abhängigkeit der Arzneimittellehre von der Pharmakologie ergibt sich schon daraus, daß ihr Inhalt ein sehr veränderlicher ist. Viele Mittel verschwinden oft schon nach

kurzem Gebrauch wieder vom Schauplatz, andere treten an ihre Stelle, und auch sie trifft früher oder später vielleicht das gleiche Schicksal. In einzelnen Ländern sind Arzneimittel im Gebrauch, die man in anderen kaum dem Namen nach kennt. Ja im Grunde hat jeder Arzt seinen eigenen Arzneischatz. Daraus folgt, daß die Arzneimittellehre eine selbständige Disciplin nicht sein kann, demnach, soweit sie auf Wissenschaftlichkeit Anspruch macht, angewandte Pharmakologie sein muß.

Der gegenwärtige Zustand der Arzneimittellehre erklärt sich aus der Art ihrer Entstehung und aus den Quellen, aus denen sie geschöpft hat. Dieser traditionellen Arzneimittellehre steht die rationelle gegenüber.

4. Die Quellen der Arzneimittellehre.

Die Quellen, aus welchen die Arzneimittellehre im Laufe der Zeiten geschöpft hat, flossen oft genug recht trübe.

Auf der allerniedersten Stufe menschlicher Entwicklung mochte die Anwendung heilsamer Kräuter eine ganz unbewußte, instinctive sein, in ähnlicher Weise, wie man es in einzelnen Fällen an Tieren zu beobachten Gelegenheit hat.

So sieht man Hunde häufig Grashalme verschlingen. Die letzteren bewirken infolge der Reizung des Rachens und Gaumens Würgen und Erbrechen, wodurch aus dem Magen Schleim entfernt wird, der den Tieren unangenehme Empfindungen verursacht und sie zum Verschlingen der Grashalme veranlaßt hatte.

In historischer Zeit geschieht die Auswahl der Heilmittel nicht mehr instinctiv, sondern mit mehr oder weniger Überlegung nach bestimmten Grundsätzen. Aber diese letzteren sind wiederum sehr verschieden.

Sehr einfach waren die Anfänge der wirklichen Beobachtung und Erfahrung. Wenn man kranke Tiere nach dem Genusse eines Krautes genesen sah, so schrieb man diesem heilsame Kräfte zu und wandte es auch bei Menschen an, und zwar zunächst bei allen Krankheiten ohne Ausnahme; dann nur in solchen Fällen, in denen man eine Ähnlichkeit mit den an Tieren geheilten Krankheiten annehmen zu können glaubte. Auf diese Weise werden, wie es nicht selten noch heute der Fall ist, Hirten die Heilkundigen.

Wo der Mensch die Auswahl der heilsamen Agentien nicht selbst zu treffen verstand, da mußte die unfehlbare Gottheit dies

übernehmen und entweder durch Zeichen und Träume oder durch den Mund ihrer Priester offenbaren. Infolgedessen werden die letzteren zugleich Ärzte.

Die Beteiligung einer höheren Macht bei der Heilung der Krankheiten macht es dann weiter erklärlich, daß bald nicht allein materielle, von den Göttern bloß angeratene Mittel in Anwendung kommen, um durch materielle Kräfte die Macht der Krankheit zu überwinden, sondern daß man die Götter auffordert, selbst den Kampf gegen die Krankheit, die man als ein selbständiges Wesen zu betrachten anfing, zu übernehmen oder doch wenigstens den Heilkräften der Arzneimittel zu Hilfe zu kommen und sie zu verstärken.

Sei es nun, um die heilsamen und gelegentlich auch wohl die totbringenden Kräfte der Naturkörper, namentlich der Pflanzen, zu erkennen oder mit Hilfe der Götter zu verstärken und richtig zu leiten, oder sei es, um die letzteren oder auch wohl gewisse Dämonen direkt zur Vernichtung der Krankheit aufzurufen, wandte man wiederum verschiedene Mittel an, die aber symbolischer Natur sind.

So verband sich die Heilkunde, insbesondere die Arzneimittellehre, schon in den frühesten Zeiten mit der Wahrsagerei, Zauberei und Mystik und behält bei einem Teile der Menschheit noch heute diesen Zusammenhang. Denn wie bei vielen Naturvölkern Zauberei und Heilkunst regelrecht Hand in Hand gehen, so verschmäht es unter den Kulturvölkern der ungebildete Mann aller Länder und man könnte fast sagen aller Stände nicht, zu mystischen, häufig unter religiöser Form ausgeführten Handlungen, wie Besprechungen, Handauflegen u. dgl., seine Zuflucht zu nehmen, um natürliche oder übernatürliche Kräfte zur Heilung seines Leidens zu entfesseln.

Im Laufe der Zeit lernte man auch eigentliche Wirkungen der Arzneien kennen und ihre Bedeutung als heilsames Moment begreifen. Dahin gehören z. B. die durch Abführmittel hervorgerufenen Darmentleerungen. Derartig waren die ersten wissenschaftlichen Erfahrungen, die lange Zeit hindurch auch die einzigen geblieben sind.

Als das menschliche Denken soweit erstarkt war, daß es, mit einer festgeschulten Logik ausgerüstet, sich vermaß, in die tiefsten Geheimnisse der Natur und in den Ursprung aller Dinge einzudringen, ohne die Beobachtung für nötig zu halten, weil das Gedachte für Tatsächliches genommen wurde, und als ein anderes Wissen als dieses philosophische noch nicht

existierte, da ging auch die Medicin und der Hauptteil derselben, die Arzneimittellehre, aus den Händen der Priester in die der Philosophen über.

In den Schulen von Rhodos, Knidos und Kos trat zuerst der rein ärztliche Charakter des medicinischen Wissens hervor, bis aus der letztgenannten Schule der größte Arzt des Altertums und vielleicht aller Zeiten, der rationellste aller Empiriker, Hippokrates, wenigstens indirekt auch für die Arzneimittellehre eine rein naturalistische Betrachtungsweise schuf. Aber leicht war dieser Standpunkt nicht zu erobern. Denn von jener Zeit datiert zugleich der jahrhundertelang dauernde Kampf zwischen Wissen und Glauben, zwischen Erfahrung und Speculation, der selbst in unserer Zeit nicht völlig zum Austrag gekommen ist.

Überblicken wir die lange Reihe der Jahrhunderte, so entrollt sich vor uns ein trostloses Bild. Wir sehen, wie die Suche nach den sogenannten Specifica für die einzelnen Krankheiten beginnt, und wie die Empfehlung seitens eines Heilkünstlers genügt, um einer Arznei den größten Kredit zu verschaffen.

Wir finden, daß es schon als ein großes Verdienst anzuerkennen ist, wenn man sich in der Zeit der Verflachung und Versumpfung der Wissenschaften auf die Reproduktion der galenischen Lehren und die Anwendung der galenischen Arzneipräparate beschränkt, gegenüber dem Bestreben, in methodischer Weise durch die Kabbalah und den Stein der Weisen die geheimen Kräfte der Natur auch zur Heilung von Krankheiten aufzudecken. Wir sehen dann, wie um die Zeit des Aufblühens der Künste und Wissenschaften Paracelsus sich bei der Erkenntnis der Arzneiwirkungen durch Zeichen und Träume leiten läßt oder es wenigstens zu tun empfiehlt und durch Wiederbelebung des arabischen Dynamismus den Grund zur späteren Entstehung der Homöopathie legt.

Diesen Erscheinungen ist wenig Erfreuliches gegenüberzustellen. Die Einführung zahlreicher neuer Arzneimittel aus dem fernen Osten Asiens durch die Araber, sowie die Verpflanzung der bei den Eingeborenen Amerikas gebräuchlichen Mittel nach Europa sind als die größten Errungenschaften dieser langen Zeitperiode zu betrachten.

Es muß daher als ein großer Fortschritt angesehen werden, als in der zweiten Hälfte des achtzehnten Jahrhunderts namentlich englische Ärzte an die Stelle phantastischer Speculationen,

die in Deutschland auf dem Boden der Naturphilosophie weiter wucherten, die methodische Beobachtung am Krankenbett setzten. Diese Richtung hat sich jetzt überall den Boden erobert. Indessen sind auch hier Abwege nicht vermieden worden; namentlich wird zuweilen die subjective Überzeugung mit der objectiven Erfahrung verwechselt. Oft genug beherrscht die „eigene Erfahrung" allzu ausschließlich das therapeutische Handeln des Arztes. Auch der Pharmakologie haften noch heute mancherlei Schlacken aus jenen Zeiten an, wie z. B. die Bezeichnungen „wirksames Princip" „Pharmakodynamik" und ähnliches.

Aus allen im vorstehenden berührten Quellen hat die Arzneimittellehre geschöpft und läßt noch gegenwärtig deutlich genug den Stempel dieses Ursprungs erkennen; auch die Spuren der galenischen Herrschaft sind nichts weniger als verwischt.

5. Die Auswahl der Arzneimittel nach rationellen Grundsätzen.

Die Vorgänge im Organismus, die man im populären Sinne als Krankheit bezeichnet, weisen bestimmte Erscheinungen und einen gewissen Verlauf und Ausgang auf, welche von äußeren Bedingungen abhängig sind. Da wir die letzteren innerhalb gewisser Grenzen zu verändern imstande sind, so ist die Möglichkeit gegeben, willkürlich einen Einfluß auf den Verlauf und den Ausgang der Krankheit auszuüben. Ob der Einfluß eines künstlichen Eingriffs ein günstiger ist, muß die Erfahrung lehren. Die letztere kann aber nur dann gemacht werden, wenn es genau bekannt ist, wie der Verlauf und der Ausgang der Krankheit sich ohne einen derartigen Eingriff gestalten. Diese Voraussetzung trifft aber nur in seltenen Fällen zu. Denn, ob eine Krankheit, die mit Genesung enden kann, aber nicht mit derselben enden muß, diesen oder jenen Verlauf nehmen wird, läßt sich sehr selten mit Sicherheit, sondern meist nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit voraussehen. Daher wird man auch über den Erfolg eines bestimmten Eingriffs, z. B. über die Wirkung eines Arzneimittels, häufig genug mehr oder weniger im unklaren bleiben.

Die Erfahrung wird auf diesem Gebiete in der Regel in der Weise gewonnen, daß der Beobachter sich auf Grund vorhandener Angaben oder eigener Anschauung zunächst eine

Vorstellung von dem weiteren Verlauf des Krankheitsfalles bildet und darnach die ihm zweckmäßig erscheinende Behandlungsweise einleitet. Durch Vergleichung des nach der letzteren eingetretenen Verlaufs mit dem ursprünglich gedachten wird sodann der Erfolg der angewandten Mittel abgeschätzt. Da aber jene Voraussetzung über den Verlauf der Krankheit keineswegs eine zutreffende zu sein braucht, so ist es verständlich, daß es mehr oder weniger von der subjectiven Auffassung abhängt, welchen Erfolg der Beobachter dem angewandten Mittel zuschreiben und in welchem Umfange er die eingetretene Heilung von der Behandlung abhängig machen will. Daher sind die durch diese Schätzungsmethode gewonnenen subjectiven Erfahrungen sehr unsicher, gegen die der eine mit kritischen Bemühungen zu Felde zieht, während ein anderer darauf fußt und mit Stolz von seiner positiven Richtung spricht.

Solche durch Schätzung gewonnenen Sätze können sich allerdings im Laufe der Zeiten derartig vervielfältigen und nach derselben Seite summieren, daß sie zuweilen den Wert von Tatsachen erlangen. Indes ist auch in diesen Fällen eine Täuschung nicht ausgeschlossen, wie es sich gegenwärtig für die so allgemein und so lange gerühmten Erfolge der Behandlung der Blutarmut mit den gewöhnlichen Eisenmitteln ergeben hat.

Eine größere Sicherheit wird von der statistischen Methode erwartet.

Wenn wir wissen, wie sich eine Krankheit im Durchschnitt einer größeren Reihe von Fällen gestaltet, und dieser Reihe eine andere, nicht weniger große gegenüberstellen, in der alle einzelnen Fälle der gleichen Behandlungsweise unterworfen waren, so wird sich der durchschnittliche Einfluß der letzteren mit einer Sicherheit beurteilen lassen, die im allgemeinen mit der Zahl der beobachteten Fälle wächst.

Jedoch stehen der Ausführung dieser Methode fast unüberwindliche Schwierigkeiten entgegen. Es müssen nicht nur die Krankheitsfälle in beiden Reihen möglichst gleichartig sein, sondern es darf auch der Eingriff, z. B. das angewandte Arzneimittel, dessen Einfluß auf den Verlauf der Krankheit geprüft werden soll, nach Charakter und Stärke keinen zu großen Schwankungen unterliegen, namentlich auch nicht mit anderen veränderlichen Eingriffen zugleich zur Anwendung kommen. Aber selbst wenn es gelingt, diese Schwierigkeiten zu überwinden und zu möglichst sicheren Resultaten zu gelangen, so können diese doch immer nur eine ganz allgemeine Bedeutung beanspruchen und dürfen nicht auf den einzelnen Fall übertragen werden, weil dieser seinen eigenen im voraus nicht zu bestimmenden Verlauf und Ausgang hat.

Diese rein empirischen Methoden gewähren uns keinen Einblick in die Vorgänge, die sich bei der Behandlung einer Krankheit mit Arzneimitteln abspielen. Die rationelle Methode geht darauf aus, den durch die Krankheit bewirkten Veränderungen in den einzelnen Organen andere, künstlich herbeigeführte entgegenzusetzen, die entweder den Ablauf der ersteren im günstigen Sinne beeinflussen oder die für den Gesamtorganismus schädlichen und für das Individuum lästigen Erscheinungen beseitigen.

Die funktionellen krankhaften Veränderungen der Organe können nur quantitativer Natur sein. Die Gefahren für den Gesamtorganismus werden dadurch bedingt, daß die Funktion das eine Mal im Übermaß, das andere Mal mit zu geringer Intensität auftritt. Die Aufgabe der rationellen Therapie besteht bei solchen Zuständen darin, die gesteigerte Tätigkeit herabzusetzen und die verminderte anzuregen. Falls die Funktion der erkrankten Organe in Absonderungs- oder Ernährungsvorgängen besteht, deren Abnormitäten das Wesen der Krankheit bedingen, so kann die letztere in der Weise bekämpft werden, daß man jene Vorgänge, also wiederum die Funktion, zu verstärken oder zu mäßigen sucht. Ist ein derartiges Eingreifen nicht möglich, so muß man sich damit begnügen, die Folgen der Funktionsstörung möglichst unschädlich zu machen.

Wenn man in dieser Weise eine Krankheit mit Arzneimitteln behandeln will, so setzt das zunächst eine genaue Kenntnis ihres Wesens voraus. Es muß der Sitz der pathologischen Veränderungen und ihr Einfluß auf die verschiedenen Organgebiete bekannt sein und die Abhängigkeit der einzelnen Krankheitserscheinungen untereinander und von der pathologischen Läsion klar zutage treten. Endlich ist für die Behandlungsweise eine eingehende Bekanntschaft nicht nur mit den Wirkungen der gebräuchlichen Arzneimittel, sondern auch mit denen der pharmakologischen Agentien im allgemeinen erforderlich.

Der Pharmakologe erforscht diese Wirkungen auf dem einzig möglichen Wege, durch das Experiment. Der klinische Praktiker kann sie in geeigneter Weise für seine Zwecke verwenden. Da es aber nicht nur auf die Wirkung, sondern auch auf ihren geeigneten Grad, die nötige Dauer und Wiederholung

und zuweilen auf eine zweckmäßige Combination verschiedener Wirkungen ankommt, die oft gegeneinander ebenfalls abgestuft sein müssen, so tritt diesen Verhältnissen gegenüber die praktische Erfahrung und Übung als ärztliche Kunst in ihr volles Recht. Wissenschaft und Praxis gehen dabei Hand in Hand. Von einem Gegensatz beider kann nur dann die Rede sein, wenn die letztere auf der niedersten Stufe der Empirie stehen bleibt, von der oben die Rede war.

6. Die Einteilung der pharmakologischen Agentien und der Arzneimittel.

Die zahllosen Substanzen, mit denen es die Pharmakologie schon gegenwärtig zu tun hat, noch mehr aber in Zukunft zu tun haben wird, erfordern eine systematische Einteilung, durch welche eine leichte Übersicht gewonnen und ein planmäßiges Handeln beim Erforschen ihrer Wirkungen ermöglicht wird.

Die Einteilung nach rein chemischen Grundsätzen ist zu verwerfen, weil dabei häufig nur solche chemische Eigenschaften in den Vordergrund gestellt werden, die entweder unter vielen vorhandenen willkürlich herausgegriffen sind oder in gar keinem Zusammenhang mit der pharmakologischen Natur der Substanzen stehen. Ein chemisches System ist nicht zugleich ein pharmakologisches.

Die Einteilung nach der Wirkung der Substanzen auf einzelne wichtige Organe berücksichtigt ebenfalls nur in einseitiger Weise besondere, auffällige Merkmale. Selten wirkt ein Gift bloß auf ein Organ, meist werden mehrere zugleich ergriffen. Die Bezeichnung Gehirn-, Rückenmarks-, Herzgifte deutet weder auf die Natur der Wirkung hin, noch umfaßt sie das Verhalten der betreffenden Stoffe gegen die übrigen Organe.

Man muß daher bei der Aufstellung eines pharmakologischen Systems in derselben Weise verfahren, wie der Botaniker bei der Bildung der natürlichen Pflanzenfamilien, und dementsprechend alle Merkmale der wirksamen Agentien berücksichtigen, die in pharmakologischer Hinsicht von Wichtigkeit sind. Die Stoffe, deren Eigenschaften und Wirkungen am meisten miteinander übereinstimmen, werden nach dem Vorgange Buchheims zu pharmakologischen Gruppen vereinigt und

jede Gruppe nach einer der bekanntesten unter den zugehörigen Substanzen benannt.

Das „Lehrbuch der Arzneimittellehre", in welchem Buchheim die neue Klassifizierung nach „Gruppen" auf rein pharmakologischer Grundlage zum ersten Male durchführte, erschien im Jahre 1856 und war dazu bestimmt, „zur Beantwortung wissenschaftlicher Fragen anzuregen".

In dieser Weise gelangte Buchheim zu einem natürlichen System, welches vor allen Dingen der Anforderung entspricht, daß es mit fortschreitender Entwicklung der pharmakologischen Erkenntnis auf gleichbleibender Grundlage immer mehr vervollkommnet werden kann. Die einzelnen Gruppen lassen sich dabei allmählich schärfer gegeneinander abgrenzen, neu gebildete den alten anreihen und alle, wenn nötig, umgestalten, ohne daß das System selbst aufgegeben und durch ein anderes ersetzt zu werden braucht, wie es bei einem künstlichen unvermeidlich ist. Untersuchungen, die ohne Berücksichtigung einer solchen Systematik ausgeführt sind, haben gegenwärtig kaum einen Wert.

Die Unvollkommenheiten des Buchheimschen Systems hängen nur davon ab, daß von manchen Drogen und Rohstoffen nicht einmal die wirksamen Bestandteile, geschweige denn die Wirkungen der letzteren und ihr Verhalten im Organismus bekannt sind. Nicht selten sind die betreffenden Untersuchungen mit so geringer Sachkenntnis ausgeführt, daß sie keinen Schluß über die pharmakologische Natur der untersuchten Substanzen und über ihre Stellung im System zulassen. Jede exotische Pflanze, die in ihrer Heimat bei den Naturvölkern als Arznei im Gebrauch ist, wird auch auf den europäischen Markt gebracht und zu Versuchen, insbesondere an kranken Menschen verwendet. Auch mit diesem Material ist in wissenschaftlicher Hinsicht nicht viel anzufangen.

Was die Klassifizierung und die Reihenfolge der Gruppen betrifft, so kann man dabei von verschiedenen Gesichtspunkten ausgehen. Aus didaktischen Gründen ist es vorteilhaft, solche Gruppen voranzustellen, welche Substanzen von möglichst einheitlicher Wirkung umfassen, und dann andere folgen zu lassen, in denen verschiedene Wirkungstypen kombiniert sind, z. B. die Gruppe des Coffeïns nach der des Strychnins, weil die typische Wirkung, die das letztere hervorbringt, mit einer eigenartigen Muskelveränderung combiniert auch beim Coffeïn vorkommt und deshalb bei diesem nicht näher betrachtet zu werden braucht.

Allein wichtiger als diese didaktischen Zwecke sind die Rücksichten auf die chemische Zusammensetzung und Consti-

tution der pharmakologischen Agentien. Bei den unorganischen Verbindungen ergeben sich diese Rücksichten in den meisten Fällen von selbst. Von den in den Pflanzen enthaltenen giftigen organischen Bestandteilen ist die Constitution meist unbekannt und kann deshalb wenig in Betracht kommen. Je mehr aber neben diesen die künstlich dargestellten Kohlenstoffverbindungen eine pharmakologische Bedeutung erlangen, desto weniger darf ihre chemische Constitution bei der Gruppierung und Klassifizierung vernachlässigt werden.

Daher sind im nachstehenden die Gruppen soweit tunlich nach den chemischen Reihen geordnet. Eine consequente Durchführung dieser Ordnung ist vorläufig allerdings nicht möglich, namentlich nicht, wenn Drogen und zusammengesetzte Arzneimittel berücksichtigt werden sollen. Man muß sich damit begnügen, in solchen Fällen die Arzneistoffe tunlichst mit Zugrundelegung der pharmakologischen Gruppierung nach den Wirkungen zusammenzustellen, die bei der Heilung von Krankheiten ausschließlich oder hauptsächlich in Betracht kommen. Es ist daher statthaft von Abführmitteln zu reden, man darf aber die zu verschiedenen Gruppen gehörenden, z. B. das Glaubersalz und die Senna, nicht zusammenwerfen, denn die Gruppeneigentümlichkeiten bedingen häufig auch eine besondere Indication für die Anwendung.

I. Die Nerven- und Muskelgifte.

Viele Stoffe verursachen nach ihrer Aufnahme in das Blut und die Gewebe funktionelle Störungen in verschiedenen Gebieten des Nervensystems und der Muskeln.

Gleichzeitige Wirkungen an den Applicationsstellen sind zwar nicht ausgeschlossen, treten aber jenen gegenüber mehr oder weniger in den Hintergrund. Der Alkohol z. B. erzeugt im concentrierten Zustande eine entzündliche Reizung; die bei seiner Verdünnung mit Wasser entsprechend dem Grade der letzteren abgeschwächt wird, während die Wirkung auf das Nervensystem unabhängig von der Concentration und dem Verhalten an den Applicationsstellen stets in der gleichen Weise sich geltend macht, falls genügende Mengen resorbiert werden.

Die Veränderungen der Nervenfunktionen können nur quantitativer Natur sein. Die Gifte verursachen daher entweder eine Verminderung oder eine Steigerung der normalen Erregbarkeit, oder eine direkte Erregung gewisser Teile des Nervensystems. Die Abnahme oder Vernichtung der Erregbarkeit und die dadurch bedingte Abschwächung oder Unterdrückung

der Funktionen der betroffenen Nerven- und Muskelgebiete bezeichnet man als Lähmung. Doch versteht man darunter auch die Bewegungslosigkeit ganzer Organe, z. B. des Herzens und der Gliedmaßen, sowie des gesamten Individuums.

Die Erhöhung der Funktion kann zweierlei Ursachen haben. Entweder ist die Erregbarkeit gewachsen bei gleichbleibender Stärke der Reize, oder die letzteren haben zugenommen, während die erstere auf der früheren Stufe verharrt. In beiden Fällen, die sich combinieren können, ist der Effect derselbe, es tritt eine stärkere Erregung und eine größere Funktionsleistung ein. In praxi hat man es oft nur mit der letzteren zu tun, ohne ihre Ursache auf den einen oder den anderen der beiden Vorgänge zurückführen zu können.

Unter den Nervenelementen werden nur die centralen und peripheren Endapparate von den Giftwirkungen betroffen. Die leitenden Fasern dagegen bleiben, sehr seltene Fälle ausgenommen, bis zum Tode des Gesamtorganismus intact; es ist kaum ein Fall einer Giftwirkung mit Sicherheit bekannt, in welchem die Fortleitung der Erregung in den markhaltigen Nervenfasern während des Lebens unterbrochen wird. Diese sind im allgemeinen sehr widerstandsfähig. Während einer $1^1/_2$—4 Stunden dauernden elektrischen Reizung des Nervus ischiadicus an einer curarisierten Katze blieben die motorischen Fasern erregbar, so daß die Muskeln nach dem Aufhören der Lähmung der Nervenendigungen sogleich zu zucken anfingen (Bowditch[1]).

Wenn von der Wirkung der Gifte auf bestimmte Centren im Gehirn und in anderen Teilen des Nervensystems die Rede ist, so sind darunter nur die Funktionscentren ohne Rücksicht auf ihre anatomische Lage und Anordnung zu verstehen. Es gibt sicher z. B. Centren der Empfindung, wenn sie auch nicht herdweise bestimmte Regionen der Großhirnrinde einnehmen.

Nicht so einfach sind die Veränderungen, welche die Muskeln unter dem Einfluß der Gifte erfahren, denn bei ihnen kommen außer der Erregbarkeit auch die Arbeitsleistung und die Elastizitätszustände in Betracht. Die Verhältnisse aber lassen sich nicht in einer auf die Muskeln des lebenden Gesamtorganismus übertragbaren Weise untersuchen, weil es

1) Journ. of Physiol. 6. 133. 1885; Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1890. 505.

zwar eine Physiologie tetanischer Zuckungen, aber keine eigentliche Muskelphysiologie gibt. Denn wir sind nicht imstande, die Muskeln durch unsere künstlichen Reize beliebig langsam oder schnell, nur um weniges oder vollständig zur Contraction zu bringen und in diesem Zustande bis zur Ermüdung zu erhalten oder die Wiederausdehnung willkürlich zu bewerkstelligen, wie es der Willensreiz tut. Nur die Funktionen des Herzmuskels sind, unabhängig von künstlichen Reizen, solchen Untersuchungen zugänglich.

Gewisse Stoffe, namentlich Benzol- und Chinolinderivate, vermindern, häufig nach vorausgehender Erhöhung, mit mehr oder weniger großer Energie den Stoffwechsel der Gewebsbestandteile, ohne daß ein derartiger Einfluß auf solche vegetativen Vorgänge ausschließlich von einer Wirkung dieser Substanzen auf die Circulation oder das Nervensystem abgeleitet werden könnte. Über das Zustandekommen dieses Einflusses vgl. oben S. 6. Solche Stoffe bringen in den höheren Graden ihrer Wirkung niedere, nervenlose Organismen und einfache Protoplasmagebilde zum Absterben und werden deshalb zur Desinfection verwandt. Die meisten Protoplasma- und Stoffwechselgifte sind zugleich auch Nervengifte; man kann sie daher bei der Klassificierung von diesen nicht trennen.

A. Nerven- und Muskelgifte der Fettreihe.

1. Gruppe des Chloroforms und Alkohols.

Diese Gruppe kann auch ganz allgemein als Gruppe der narkotisch wirkenden Verbindungen der aliphatischen oder Fettreihe bezeichnet werden. Unter **narkotischer Wirkung** hat man in diesem Falle eine Verminderung der Funktionen des Großhirns zu verstehen.

Es gehören hierher zahllose Verbindungen der Fettreihe. Die Molecüle derselben wirken zwar als solche, im unveränderten Zustande, aber ihre charakteristische Wirkung hängt von einfach oder mehrfach in ihnen enthaltenen Kohlenwasserstoffen oder deren Halogenderivaten ab. Ersetzt man diese z. B. durch einen Kohlenwasserstoff der aromatischen Reihe, so hat die neue Verbindung nicht mehr die narkotische Wirkung.

Die gasförmigen und flüssigen Kohlenwasserstoffe, die einwertige Alkohole und ihre Äther, die neutralen Ester, die Ketone und Aldehyde und endlich die Halogenderivate aller dieser Verbindungen haben den gleichen Grundcharakter der Wirkung.

Ob auch der einfachste Kohlenwasserstoff der Fettreihe, das Grubengas oder Methan, CH_4, wirksam ist, läßt sich auf Grund der bisherigen Angaben nicht mit Sicherheit entscheiden. In den Versuchen von Richardson (1871) zeigten sich die ersten Symptome bei einem Methangehalt der eingeatmeten Luft von 35%, während L. Hermann[1]) angibt, daß ein Gemenge von 4 Vol. Grubengas und 1 Vol. Sauerstoff, also eine Luft, die an Stelle des Stickstoffs der atmosphärischen Luft Methan enthält, beliebig lange ohne Schaden eingeatmet werden konnte.

Das Acetylen, C_2H_2, verursacht direkt Narkose, ohne einen Einfluß auf das Blut auszuüben (Rosemann[2])).

Die Chlorkohlenstoffe, Perchlormethan (CCl_4) und Perchloräthylen (C_2Cl_4), rufen neben der Narkose durch direkte Erregung der „Krampfcentren" Convulsionen hervor. Das kristallinische Perchloräthan (C_2Cl_6) ist seiner Unlöslichkeit wegen unwirksam[3]).

Die nichtpolymerisierten Aldehyde, auch das Furfurol oder Brenzschleimsäurealdehyd (Cohn, 1890), verursachen neben der Narkose starke locale Reizung. Dies tut auch der Allylalkohol und ruft, wie sich nach den Untersuchungen von Mießner (1891) schließen läßt, mehr Collaps als Narkose und außerdem Convulsionen hervor.

Der Schwefelsäuredimethylester (Dimethylsulfat), $CH_3.O—SO_2—O.CH_3$, ist sehr giftig. Er verursacht heftige locale Ätzung und Entzündung, auch in den Lungen beim Einatmen der Dämpfe, sowie am Auge mit Ödem und bleibender Hornhauttrübung und nach der Resorption Convulsionen und allgemeine Lähmung. Bei seiner Handhabung in der Industrie ist daher große Vorsicht geboten, wie tödlich verlaufene Vergiftungsfälle beweisen. Diese Wirkungen hängen nicht von einer Abspaltung von Schwefelsäure ab, sondern das ganze Molecül der Verbindung ist giftig[4]).

Was die Abhängigkeit der **Wirksamkeit** der verschiedenen Klassen von Verbindungen dieser Reihe von ihrer Constitution betrifft, so läßt sich darin noch keine feste Gesetzmäßigkeit erkennen. Bei der Beurteilung dieser Verhältnisse ist es zweckmäßig, eine absolute und relative Unwirksamkeit zu unterscheiden.

---

1) L. Hermann, Pflügers Arch. 5. 565. 1872. Anmerk.

2) Rosemann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 36. 179. 1895.

3) Vgl. v. Ley. Beitr. z. pharmak. Kenntn. d. narkot. wirkenden Verbind. d. Fettreihe. Diss. Straßburg 1889; Heymans u. Debuck, Arch. de Pharmacodynamie. Vol. 1. Fasc. 1. 1894.

4) Über Wirkungen und Toxikologie des Dimethylsulfats vgl. S. Weber, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 47. 113. 1901.

Als absolut **unwirksam** kann man die eigentlichen Fette und die Zuckerarten ansehen. Deutliche narkotische Wirkungen zeigen dagegen in Form ihrer Natriumsalze die flüchtigen Säuren und ihre Aminoverbindungen, so namentlich die Buttersäure (Binz und Mayer, 1886), das Glykokoll und Alanin (Gaglio, 1887), die gechlorten (Frese, 1889; Bodländer, 1885) und gebromten (Pohl, 1888) Essigsäuren, während die β-Oxybuttersäure unwirksam zu sein scheint (Sternberg, 1898)[1]). Als unwirksam können zunächst auch die Ammoniakbasen, z. B. das Trimethylamin, und die Säureamide gelten.

Wenn Baumann und Kast fanden, daß im Vergleich zum Sulfonal und anderen Sulfonen verschiedene von den letzteren, z. B. das Tetramethylsulfon, sowie die Disulfone, in welchen die Sulfongruppen an verschiedene Kohlenwasserstoffe gebunden sind, wie das Äthylen-Diäthylsulfon, unwirksam sind, so ist dabei zu berücksichtigen, daß es Baumann und Kast nur darauf ankam, die Frage zu entscheiden, welche Sulfone so stark wirken, daß sie als Schlafmittel angewendet werden könnten. Also auch die in diesem Sinne als unwirksam bezeichneten Verbindungen brauchen nicht absolut unwirksam zu sein und sind es wohl auch sicher nicht[2]). Das gleiche gilt von den Angaben von Fischer und v. Mering[3]) über die Unwirksamkeit von verschiedenen alkylierten Säuren und Säureamiden, sowie von einzelnen substituierten Harnstoffen, die für die praktische Anwendung sich als unwirksam erwiesen, während andere, wie insbesondere der, Veronal genannte, Diäthylmalonylharnstoff gut wirksam und praktisch brauchbar sind. Wir haben es also bei allen diesen als „unwirksam" bezeichneten Verbindungen sicher nur mit einer relativen Unwirksamkeit zu tun.

Die Krämpfe dagegen, welche nach Einatmung von Petroleumdämpfen an Menschen beobachtet sind, hängen anscheinend von der Gegenwart von Kohlenwasserstoffen der aromatischen Reihe ab, wie sie im russischen Petroleum vorkommen, das stark krampferregend wirkt. Dies tut nach Lewin[4]) auch das kanadische, nicht aber das gewöhnliche amerikanische Petroleum (Ottolenghi, 1897).

Wenn in einem Äther oder Ester außer dem Kohlenwasserstoff der Fettreihe eine Atomgruppe vorkommt, die in irgendeiner Weise ein besonderes Verhalten im Organismus aufweist, so tritt dieses auch bei den betreffenden Äthern und Estern zutage, und es kann dabei die narkotische Wirkung mehr oder weniger in den Hintergrund gedrängt oder unterdrückt werden. Das Phenetol z. B. (C_2H_5—O—C_6H_5) wirkt nicht wie der Äthyläther, sondern gehört auch pharmakologisch der aromatischen Reihe an. Unter den hier besonders in Betracht kommenden Verbindungen ist vor allem der Salpetrigsäure-Amylester, das sogenannte Amyl-

1) Vgl. auch Magnus-Levy, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **42**. 158. 1899.

2) Vgl. Hildebrandt, Pharmakolog. Studien in der Sulfonreihe. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **53**. 90. 1905.

3) Fischer und v. Mering, Üb. eine neue Klasse von Schlafmitteln. Therap. d. Gegenw. 1903. 97.

4) Lewin, Virchows Arch. **112**. 35. 1888. Literatur über Petroleumvergiftungen.

nitrit, hervorzuheben, bei welchem die Wirkungen der salpetrigen Säure mit denen der Amylgruppe im Molecül combiniert sind. Daher ist es zweckmäßig, diesen Ester einer besonderen Gruppe zuzuweisen[1]).

Alle oben genannten Verbindungen sind nur dann wirksam, wenn sie nach der Aufnahme in den Organismus von den Flüssigkeiten desselben gelöst oder in Dampfform absorbiert werden. Die Resorption erfolgt leicht, wenn die Substanzen in Wasser löslich oder bei gewöhnlicher Temperatur in erheblichem Maße flüchtig sind. Daher sind z. B. die flüchtigen Kohlenwasserstoffe des Petroleums sehr wirksam, während die flüssigen, in Wasser ganz unlöslichen und der Verdunstung unfähigen Paraffinöle und vollends die festen Paraffine sich vollkommen indifferent verhalten, obgleich das unter dem Namen Vaselin bekannte Gemenge beider von der Haut aus in reichlichen Mengen in den Organismus aufgenommen wird[2]).

Die **localen Wirkungen** dieser Stoffe, die von denen auf das Centralnervensystem scharf zu unterscheiden sind, bestehen in einer nutritiven Reizung der Gewebe. Das Verhalten gegen die Gewebsbestandteile wird von sehr verschiedenartigen Eigenschaften bedingt. Von der localen Wirkung des Alkohols wird weiter unten die Rede sein.

Das Chloroform fällt namentlich die Globulinsubstanzen und bringt, wie es scheint, das genuine Myosin zum Gerinnen, denn bei der Einspritzung in die Arterien einer Extremität erzeugt es Muskelstarre. Wenn das Tier lange genug lebt, so kann die Starre sich teilweise oder vollständig wieder lösen (Kußmaul, 1858).

Der Äther coaguliert Eieralbumin. Das Verhalten des Paraldehyds und der übrigen hierher gehörenden Stoffe ist noch unbekannt.

Die leicht flüchtigen Substanzen dringen rasch in die Gewebe ein und wirken infolgedessen, gleichsam als Fremdkörper in molecularer Form, mehr oder weniger stark reizend. Darauf beruht die Anwendung der ätherischen und spirituösen Flüssigkeiten als Waschungen und Einreibungen zur Erzielung

1) Vgl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **20**. 203. 1885.

2) Über die Lipoid- oder Fetttheorien der Alkohol- und Chloroformnarkose vgl. Percy (1839); Bibra und Harleß (1847); L. Hermann (1866); Hans Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **42**. 109. 1899; Baum, ibid. **42**. 119; Rost, Fortschr. d. Medic. **17**. 541. 1899; Overton, Studien über die Narkose, Jena, 1901; Höber, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **120**. 442. 1907.

einer mäßigen, aber nicht ganz oberflächlichen Hautreizung. Die flüchtigen Verbindungen mit höherem Moleculargewicht, z. B. Chloroform und Äthylenchlorid, bringen an der Haut eine kurz dauernde, aber intensive sensible Erregung hervor, auf welche eine Abstumpfung der Empfindlichkeit folgt, und finden deshalb in Form von Linimenten zu sogenannten „narkotischen" Einreibungen bei schmerzhaften Empfindungen an oberflächlichen Körperstellen Anwendung. Eine direkte Anästhesie wie das Cocaïn bringen sie nicht hervor. Nach subcutanen Injectionen von Äther an den Extremitäten hat man an letzteren circumscripte Lähmungen, z. B. Radialparalysen, beobachtet. Es handelt sich dabei um eine durch Ätzung verursachte Neuritis oder Degeneration und Nekrose der Nerven (Falkenheim, 1888). Rein sensible Lähmungen sind seltener als rein motorische (Samter, 1891).

Früher glaubte man, daß man durch das Chloroform die peripheren sensiblen Nerven direkt unempfindlich machen könne (Snow u. a.). Durch Verstäubung entsteht aber bloß eine Kälteanästhesie, zu deren Erzeugung gewöhnlich der Äther benutzt wird. Doch eignen sich für diesen Zweck besser solche leicht flüchtige Stoffe, welche ein geringeres Lösungsvermögen für Wasser haben als der Äther. Denn eine Condensation atmosphärischen Wasserdampfes, durch welche viel Wärme in Freiheit gesetzt und die Abkühlung verzögert wird, erfolgt in um so höherem Maße, je mehr die verstäubte Flüssigkeit Wasser aufzunehmen imstande ist. Deshalb ist in neuester Zeit an Stelle des Äthers zur Erzeugung einer solchen Kälteanästhesie namentlich bei Neuralgien und bei Einschnitten in entzündete Gewebe das bei 12,5° siedende Äthylchlorid in Anwendung gekommen. Auch das bei Temperaturen bis —23° gasförmige, im verflüssigten Zustande in metallenen, mit einem Ausströmungshahn versehenen Cylindern in den Handel gebrachte Methylchlorid hat man für diesen Zweck und selbst zur Heilung von neuralgischen und rheumatischen Schmerzen empfohlen. Bei der Anwendung dieser Mittel ist darauf zu achten, daß kein Gefrieren der Gewebe eintritt.

Die heftig reizenden Wirkungen vieler Allyläther, z. B. des Senföls, sowie mancher Aldehyde (Acroleïn), werden von besonderen molecularen Eigenschaften dieser Verbindungen bedingt.

Im Munde und an der Nasenschleimhaut kommen außer der

sensiblen Nervenreizung auch die spezifischen Geschmacks- und Geruchsempfindungen in Betracht.

Die Blume oder das Bouquet der Weine, das Arom der Obstarten und Früchte, der Wohlgeruch mancher der als „Parfüms" bezeichneten Essenzen hängen von meist noch unbekannten Äthern und Estern der Fettreihe ab. Der gewöhnliche Äthyläther wird als Riechmittel gebraucht und soll belebend und erfrischend wirken. Einen großen populären Ruf genießt in dieser Richtung die unter dem Namen Hoffmanns Tropfen bekannte Mischung von Alkohol und Äther, die man in derselben Absicht auch innerlich gibt.

Auch **das Verhalten und die Schicksale dieser Verbindungen im Organismus** sind nach der Natur der einzelnen Substanzen sehr verschieden. Im ganzen ist aber nicht viel darüber bekannt.

Der Alkohol wird zum größten Teil, ohne Auftreten von Aldehyd als Zwischenprodukt (Masing[1])), zu Kohlensäure und Wasser verbrannt, nur 5—10% werden unverändert mit dem Harn und durch die Lungen wieder ausgeschieden[2]). In die Milch scheint er nicht oder nur in sehr geringer Menge überzugehen (Klingemann[3])). Seine Verteilung im Organismus nach der Resorption ist nach den Untersuchungen von Schulinus[4]) im wesentlichen eine gleichmäßige. In der Regel enthält das Blut größere Mengen als die Organe, nur zuweilen tritt das umgekehrte Verhältnis ein.

Methylalkohol und Formaldehyd werden im Organismus zum Teil zu Ameisensäure oxydiert, und diese wird mit dem Harn ausgeschieden (Pohl[5])).

Schüttelt man Blut mit chloroformhaltiger Luft, so erfolgt eine Auflösung der roten Blutkörperchen (Böttcher, 1862). Ebenso verhält sich der Äther. Auch das Urethan sowie zahlreiche Alkohole und Ester haben nach den Untersuchungen von Führer[6]) diese blutkörperchenlösende Wirkung, die bei den

1) Masing, De mutationibus spiritus vini in corpus ingesti. Diss. Dorpat 1854.

2) Bodländer, Pflüg. Arch. **32**. 398. 1893; Straßmann, ibid. **49**. 315. 1891; Benedicenti, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtlg. 1896. 255.

3) Klingemann, Virch. Arch. **126**. 72. 1891.

4) Schulinus, Arch. d. Heilk. **7**. 97. 1866.

5) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **31**. 281. 1893.

6) Führer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **56**. 333. 1907.

Substanzen homologer Reihen mit dem Moleculargewicht steigt. Doch hat die hämolytische Eigenschaft dieser Stoffe nichts mit ihrer Wirkung zu tun, weil eine Auflösung der roten Blutkörperchen im lebenden Organismus nicht auftritt.

Wenn größere Mengen von Chloroform außerhalb des Organismus einige Zeit auf den gelösten Blutfarbstoff einwirken, so wird dieser in Form einer scharlachroten Masse gefällt, infolge der Bildung einer eigenartigen Verbindung des Blutfarbstoffs mit dem Chloroform. Wenn man durch einen Luftstrom das letztere entfernt, so geht der Blutfarbstoff wieder in Lösung[1]). Im Blute chloroformierter Tiere läßt sich die Bildung dieser festen Verbindung nicht nachweisen. Für eine Bindung des Chloroforms seitens des Blutfarbstoffs spricht aber die Verteilung des Chloroforms im Blute. Nach den Untersuchungen von Pohl[2]) findet es sich vorwiegend in den roten Blutkörperchen. Mit dem Lecithin- und Cholesteringehalt der letzteren hat diese Bindung sicherlich nichts zu tun. Das Chloroform hemmt außerhalb des Organismus den Übertritt des Sauerstoffs vom Oxyhämoglobin auf leicht oxydierbare Substanzen[3]). Auch dieses Verhalten muß von der Verbindung des Blutfarbstoffs mit dem Chloroform abhängig gemacht werden.

Das Chloroform verläßt seiner geringen Löslichkeit in Wasser und seiner Flüchtigkeit wegen den Organismus anscheinend zum allergrößten Teil unverändert, und zwar mit der Exspirationsluft. Cushny[4]) fand an einer Katze nach der intravenösen Injection von 40 ccm Kochsalzlösung, welche 0,32 g Chloroform enthielt, von letzterem 0,281 g, also 87%, in der Exspirationsluft und in zwei Versuchen von Burkhardt[5]), ebenfalls an Katzen, wurden während der Narkose von 0,98 g und 2,55 g Chloroform 92% und 94% mit der Exspirationsluft ausgeschieden, während 0,08 und 0,15 g nach Beendigung der Narkose im Tierkörper verblieben.

---

1) Vgl. Arch. d. Heilk. **8**. 273. 1867.

2) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **28**. 239. 1891.

3) Bonwetsch, Über den Einfluß verschiedener Stoffe auf die Umsetzung des Sauerstoffs im Blute. Diss. Dorpat 1869.

4) Cushny, On the exhalation of drugs by the lungs. Journ. of Physiol. vol. XL. p. 17. 1910.

5) Burkhardt, Über Chloroform- und Äthernarkose durch intravenöse Injection. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **61**. 323. 1909.

Das Chloralhydrat wird im Blute nicht in Chloroform umgesetzt, sondern geht in geringer Menge unverändert in den Harn über (L. Hermann und Tomaszewicz[1])) und erfährt zum Teil eine Zersetzung unter Auftreten von Chloriden (Liebreich, 1869). Anscheinend der größte Teil findet sich im Harn als Trichloräthylglykuronsäure[2]).

Bei Vergiftungen mit Jodoform enthielt der Harn wenig an Alkali gebundenes Jod, dagegen reichliche Mengen organischer jodhaltiger Verbindungen (Harnack und Gründler[3])), welche nach Versuchen an Tieren aus gepaarten Glykuronsäuren zu bestehen scheinen.

Das Urethan geht weder unverändert in den Harn über, noch lassen sich im letzteren besondere Derivate desselben nachweisen, so daß seine Umwandlung im Organismus in Harnstoff, wie es von vornherein erwartet werden durfte, unzweifelhaft erscheint (Baldi[4])).

Amylenhydrat wird nach subcutaner oder intravenöser Injektion an Hunden und Katzen nicht an Glykuronsäure gebunden, sondern vollständig durch die Atmung ausgeschieden. Bei Kaninchen entsteht auch die Glykuronsäureverbindung (Pohl[5])).

Über die Schicksale des Sulfonals im Organismus ist man noch im unklaren. Ob im Harn Sulfosäuren auftreten, wie Smith[6]) vermutet, ist noch zweifelhaft. Es scheint, daß Umwandlungsprodukte des Sulfonals lange Zeit im Organismus zurückgehalten werden.

Der allgemeine Charakter der Wirkungen aller dieser Stoffe auf das Centralnervensystem besteht darin, daß von vornherein ohne vorausgehende Erregung nacheinander die Funktionsfähigkeit des Gehirns, Rückenmarks und der Medulla oblongata erst vermindert und allmählich ganz unterdrückt wird. Auch die Reflexerregbarkeit wird von vornherein herabgesetzt und zuletzt ganz aufgehoben. Durch diese Wirkung unterscheidet

1) Tomaszewicz, Pflügers Arch. **9**. 35. 1874.

2) Külz, Pflügers Arch. **28**. 506. 1882; **33**. 221. 1884; v. Mering, Ztschr. f. physiol. Chem. **6**. 480. 1882.

3) Harnack, Berl. klin. Wochenschr. 1885. Nr. 7.

4) Baldi, Lo Sperimentale. Sept. 1887.

5) Pohl, Quantitative Versuche über die Exhalation von Alkoholen. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Suppl. 1908. 427.

6) Ztschr. f. physiol. Chem. **17**. 1. 1893.

sich die Alkoholgruppe sehr wesentlich von der des Morphins, welches in größeren Gaben die Reflexerregbarkeit erhöht in kleineren wenigstens nicht vermindert.

Die Reihenfolge, in der die einzelnen Funktionsgebiete jener Organe ergriffen werden, ist nicht für alle Stoffe die gleiche. Im allgemeinen wird zuerst die Empfindlichkeit gegen äußere Reize und Eindrücke, ausgenommen schmerzhafte Eingriffe, abgestumpft, dann geht die Herrschaft über die willkürlichen Bewegungen immer mehr verloren, und es geraten die geistigen Tätigkeiten durch das Prävalieren ungeregelter Vorstellungen in Unordnung, ein Zustand, der sich äußerlich häufig als psychische Aufregung und auch durch heftige Bewegungen kundgibt, jedoch mit einer direkten Erregung irgendwelcher Funktionen nichts zu tun hat. Darauf vermindert sich der allgemeine Muskeltonus, der Körper erschlafft, die Sinnesempfindungen schwinden und das Bewußtsein erlischt (Narkose), wobei traumartige Vorstellungen noch einige Zeit fortdauern und sich zuweilen an Menschen, aber auch an Hunden durch laute Äußerungen kundgeben. Zuletzt hören auch diese Reste psychischer Tätigkeit auf, und die Reflexe verlieren sich vollständig.

Die Gefäße des Gesichts, der Haut und wahrscheinlich auch der Gehirnoberfläche beginnen infolge verminderter Erregbarkeit der centralen Ursprünge ihrer Nerven schon sehr früh sich zu erweitern. Die Körperoberfläche, namentlich das Gesicht, erscheint daher im Anfang der typischen Alkohol- und Chloroformwirkung häufig turgescent und gerötet und behält dieses Aussehen bis in die höheren Grade der Narkose. Dann erschlaffen auch andere Gefäßgebiete, und zwar mehr oder weniger leicht, indem die einzelnen Stoffe in dieser Beziehung verschieden stark wirken. Auch die Stärke der Herzcontractionen erfährt eine Verminderung, und zwar ebenfalls durch manche Stoffe in höherem Grade als durch andere.

Charakteristisch ist für die typische Wirkung der zur Alkohol- und Chloroformgruppe gehörenden Substanzen, daß unter den Teilen des Centralnervensystems das Respirationscentrum am spätesten außer Tätigkeit gesetzt wird Der Tod tritt regelrecht durch Stillstand der Atembewegungen ein.

Die Unterschiede, welche die verschiedenen narkotisch wirkenden Verbindungen hinsichtlich ihrer Wirkungen untereinander zeigen, sind im wesentlichen quantitativer Natur, haben aber für

die Praxis eine große Bedeutung. Man muß in dieser Richtung vor allen Dingen die Halogenverbindungen von den halogenfreien Substanzen unterscheiden.

In der regelrechten **tiefen Chloroformnarkose,** der vollständigen Anästhesie, wie sie an Menschen für praktische Zwecke, namentlich zur Unterdrückung der Schmerzempfindung bei chirurgischen Operationen durch Einatmen der Chloroformdämpfe hervorgerufen wird und ohne Gefahr für das Leben selbst längere Zeit unterhalten werden kann, sind schließlich die Empfindungen, das Bewußtsein, die willkürlichen und reflectorischen Bewegungen geschwunden, der ganze Körper ist durch den Verlust des Muskeltonus erschlafft, die Pupillen enger, selbst am atropinisierten Auge weniger weit, die Respirationsbewegungen verlangsamt, aber regelmäßig, die Zahl der Herzcontractionen geringer, diese selbst aber bleiben längere Zeit hindurch noch kräftig. Snow (1848, 1858) war der erste, welcher Fälle beobachtet hat, in denen die Pulsfrequenz auf 40—44 Schläge in der Minute herabging.

Sehr erheblich und beachtenswert sind die Wirkungen des Chloroforms auf das Gefäßsystem. Bei Menschen macht sich eine Erweiterung der kleinen arteriellen Gefäße zuerst im Gesicht bemerkbar, wodurch dieses meist deutlich, oft sogar erheblich gerötet erscheint. An Kaninchen tritt schon zu Anfang der Narkose genau wie nach Sympathicusdurchschneidung eine hochgradige Füllung der Ohrgefäße und eine Steigerung der Temperatur des Ohres ein. Bei elektrischer Reizung des Halssympathicus während der Narkose werden die Gefäße wieder eng, so daß es sich also nicht um eine periphere Wirkung handeln kann (Scheinesson[1]). Allmählich verlieren auch andere Gefäßgebiete ihren Tonus, und in der tiefsten, länger andauernden Narkose sind die Gefäßwandungen vollständig erschlafft. Auch diese Erschlaffung hängt von einer Lähmung der Gefäßnervenursprünge im Centralnervensystem ab, ist also eine Teilerscheinung der Narkose. Indes ist dabei, wenigstens in den höchsten Graden der Wirkung, wohl auch eine direkte lähmende Wirkung des Chloroforms auf die Muskulatur oder die Nervenendigungen in der Wandung der kleinsten Arterien mitbeteiligt. Die Capillaren dagegen werden direkt

1) Scheinesson, Arch. d. Heilkunde. **10.** 36. 1869.

nicht beeinflußt, es entstehen deshalb beim Chloroformieren niemals Capillarhyperämien, wie nach Arsenik und anderen Capillargiften.

Wenn in der tiefen Narkose die allgemeine Gefäßerweiterung einen höheren Grad erreicht hat, so sammelt sich das Blut in den inneren Organen an. Die Körperoberfläche erhält jetzt weniger Blut, die Haut wird blaß und kalt, die Wasserverdunstung und die Wärmeabgabe sind vermindert. Trotzdem sinkt die Körpertemperatur sehr stark, so daß also die Wärmebildung erheblich herabgesetzt sein muß (Scheinesson).

Am Herzen erfahren in den höheren Graden der Chloroformwirkung die motorischen Nerven, von welchen die normalen Pulsationen abhängen, eine Verminderung ihrer Funktionsfähigkeit, also auch eine Art Narkose, und werden schließlich vollständig gelähmt, eine Wirkung, die an Fröschen leicht zum diastolischen Herzstillstand führt, an Säugetieren und beim Menschen regelmäßig zur Abschwächung, zuweilen aber auch zum Aufhören der Herztätigkeit Veranlassung gibt.

Infolge dieser Herzschwäche und der Gefäßerweiterung sinkt der Blutdruck in den Arterien während der Chloroformierung continuierlich. Doch ist er unmittelbar nach dem Erlöschen der Reflexe und namentlich des Cornealreflexes zwar niedriger als normal, aber doch noch so hoch, daß die Circulation nicht wesentlich beeinträchtigt wird.

Erst bei weiterer Inhalation der Chloroformdämpfe und nach längerer Dauer der tiefen Narkose erfolgt das Sinken des arteriellen Druckes in rascherem Tempo. Das Gesicht wird blaß, die Haut kühl, weil weniger Blut an die Körperoberfläche gelangt. Dabei erscheint das Bild der Blutdruckkurve verschieden, je nachdem bei den einzelnen Individuen mehr die Gefäßerschlaffung oder die Herzschwäche prävaliert. Ist die Gefäßerweiterung eine sehr hochgradige, während das Herz noch verhältnismäßig kräftig arbeitet, wie man es bei Hunden meist beobachtet, so kann schließlich der Arteriendruck auf einen so geringen Betrag herabgehen, daß die Manometerkurve sich nur um ein Geringes über die Abscisse erhebt. Dabei aber erzeugt jede der stark verlangsamten Herzcontractionen eine hohe Pulselevation, weil die gänzlich erschlaffte Arterienwand durch die Blutwelle weit leichter und stärker ausgedehnt wird, als die gespannte Wandung bei hohem Druck.

Im letzteren Falle wird nicht die Ausdehnung, sondern die Spannung der Gefäßwand vergrößert und das rasche Abfließen des Blutes nach den Venen begünstigt. Die pulsatorischen Druckschwankungen bei erschlaffter Gefäßwand gleichen denen, welche A. Fick[1]) in der Aorta beobachtet hat und welche zwischen 80 und 160 mm Hg betragen.

Bei einer regelrechten, bis zum Tode fortgeführten Chloroformnarkose werden die Atemzüge immer langsamer und lassen sich auf reflectorischem Wege kaum noch beeinflussen, bleiben aber auch nach dem Eintritt der tiefsten Narkose noch ganz regelmäßig. Wenn mit der hochgradigen Erniedrigung des Blutdrucks Kreislaufstörungen eintreten, so nimmt die Respirationsfrequenz, wie bei der Erstickung, wieder zu. Zum Schluß hat die Atmung einen agonischen Charakter und kommt zum Stillstand, bevor das Herz zu schlagen aufgehört hat.

Dieser regelmäßige Verlauf der Narkose kann durch mancherlei Umstände verändert und unterbrochen werden, und seit der Einführung des Chloroforms in die Praxis hat seine Anwendung immer wieder **Todesfälle** herbeigeführt. **Die Ursache derselben** läßt sich nicht in allen Fällen sicher übersehen, und deshalb sind die Angaben und Meinungen darüber trotz der eingehendsten Untersuchungen und Verhandlungen auch gegenwärtig noch geteilt.

Es kommt vor, daß der Tod ganz plötzlich gleich beim Beginn der Chloroformeinatmung eintritt. Derselbe ist meist auf einen Respirationsstillstand zurückzuführen, der die Folge eines Reflexes ist, welcher durch die Reizung der Nasenschleimhaut und der Respirationswege seitens der Chloroformdämpfe ausgelöst wird. Ganz unfehlbar tritt dieser Stillstand bei Kaninchen ein, geht aber bei einiger Vorsicht von selbst vorüber und ist deshalb ungefährlich. Beim Menschen wird sein Eintritt durch den Willen beschränkt oder verhindert. Nur bei schwächlichen Individuen kann jener Reflex zugleich Respirationsstillstand und tödliche Ohnmacht verursachen.

Die oben erwähnte Tatsache, daß bei einer regelrechten, bis zum Tode fortgeführten Chloroformierung zunächst die Respiration zum Stillstand kommt und darauf erst das Herz seine Schläge einstellt, ist durch zahlreiche Versuche an Tieren

1) A. Fick, Pflügers Arch. **30**. 597. 1883.

zuerst von einzelnen Autoren, dann von einer Commission in Paris (1855), ferner von einer englischen Commission (1864) und zuletzt an zahlreichen Tierarten, darunter auch Affen, von den beiden englischen Hyderabad-Chloroform-Commissionen in Indien (1889 und 1890) auf das sicherste festgestellt. An Tieren überdauerte in diesen Versuchen der Herzschlag die Atmung immer, in der Regel um 2—6, mitunter auch um 11—12 Minuten[1]). Dennoch kommt es sowohl an Menschen wie an Tieren vor, daß der Tod durch Herzstillstand herbeigeführt wird. Sibson hat (1848) zuerst auf diese Tatsache hingewiesen, ihm schlossen sich Snow (1848), Gosselin (1848), Robert (1853) u. a. an. Gegen diese Auffassung wurde besonders auf Grund der erwähnten Tierversuche von verschiedenen Seiten, namentlich von der Pariser Commission (1855), Widerspruch erhoben, und die Discussion darüber dauert zum Teil noch gegenwärtig fort.

Die Widersprüche in der Beantwortung der Frage, ob die Todesfälle in der Chloroformnarkose durch Atem- oder Herzlähmung bedingt seien, lassen sich meist wohl dadurch erklären, daß man die tatsächlichen Verhältnisse nicht genügend im Zusammenhang berücksichtigt hat. Es kann der Tod durch Circulationsstörungen herbeigeführt werden, ohne daß ein plötzlicher Herzstillstand eintritt. Eine in das Herz eingestochene Nadel kann noch ganz scharf das Vorhandensein von Herzbewegungen markieren, vermag aber nicht darüber Aufschluß zu geben, ob diese einen ausreichenden Kreislauf zu unterhalten imstande sind.

Inzwischen war mit Hilfe des Kymographions an Tieren das Sinken des Blutdrucks beim Chloroformieren zuerst von Lenz (1853) beobachtet und dann von Brunner (1854), Gall und Vierordt (1856) und mittelst des Hämatodynamometers von einer Kommission der chirurgischen Gesellschaft in London (1864) bestätigt worden. Lenz, Brunner und Gall constatierten auch eine Verlangsamung der Stromgeschwindigkeit. Das Sinken des Blutdrucks wurde von einer Abschwächung der Herztätigkeit abhängig gemacht. Scheinesson[2]) zeigte dann zuerst, auf Grund von Beobachtungen am Kaninchenohr und nach Versuchen mit Halsmarkdurchschneidung und Aortenklemmung, daß an dem Zustandekommen der Blutdruckverminderung sowohl eine Abschwächung der Herztätigkeit als auch eine Erweiterung der arteriellen Gefäße infolge der Ver-

1) Vgl. L. Brunton, An address on the experiments conducted at Hyderabad. Brit. med. Journ. Febr. 1890.

2) a. a. O. oben S. 27.

minderung des centralen Gefäßnerventonus beteiligt ist. Spätere, von verschiedenen Autoren ausgeführte Versuche über das Verhalten der Kreislaufsorgane unter dem Einfluß des Chloroforms und anderer dieser Gruppe angehörender Substanzen haben den angeführten Tatsachen nichts Wesentliches hinzugefügt, indem entweder die letzteren bloß bestätigt oder die selbstverständlichen Folgen jener Veränderungen durch besondere Versuche geprüft werden.

Die Wirkung des Chloroforms und Äthers auf das Froschherz hat zuerst Clemens[1]) untersucht. Er setzte das ausgeschnittene Herz der Einwirkung von Chloroform- und Ätherdämpfen aus und sah dann einen Stillstand desselben eintreten, der wieder aufhörte, wenn die Dämpfe entfernt wurden. Man kann diese Wirkung in vollkommenster Weise beobachten und auch als Vorlesungsversuch mittelst des Projectionsapparates zur Anschauung bringen, wenn man das bloßgelegte Herz eines Frosches mit einer physiologischen Kochsalzlösung umspült, welche eine Spur von Chloroform gelöst enthält. Es tritt diastolischer Herzstillstand ein, der einige Minuten nach dem Fortspülen der chloroformhaltigen Flüssigkeit aufhört, und bald schlägt das Herz wieder wie ein normales. Es handelt sich dabei um eine vorübergehende Lähmung derjenigen Herznerven, von welchen die normalen Pulsationen abhängen, also um eine wahre Herznarkose (vgl. oben S. 28), während die Contractilität des Herzmuskels erhalten bleibt.

Bei längerer Dauer des Stillstandes nimmt die Erregbarkeit des Herzmuskels wie in jedem anderen Falle von Stillstand, z. B. nach Muscarin, allmählich ab. Die Reize müssen immer stärker werden, um eine Contraction hervorzurufen und diese wird dabei oberflächlich und unvollständig, während am normalen Muskel unter dem Zusammenwirken von Nerven und Muskeln jeder wirksame Reiz bekanntlich ein maximaler ist.

Bock[2]) untersuchte die Wirkung des Chloroforms auch an dem vom großen Kreislauf isolierten Säugetierherzen. Er unterband nahe am Herzen alle Arterien des großen Kreislaufs und ersetzte den letzteren durch starre Röhren, so daß also nur noch der kleine Kreislauf in der normalen Weise fortbestand. Beim Einblasen von Chloroformdämpfen in die Lunge sank

1) Clemens, Unters. üb. d. Wirkung des Äthers und Chloroforms auf Menschen, Tiere und Pflanzen. Diss. Bern 1850.

2) Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 41. 158. 1898.

der in der arteriellen Röhrenabteilung durch die Herztätigkeit hervorgebrachte Blutdruck in manchem Versuch um mehr als 75%, was unter diesen Versuchsbedingungen nur durch eine Abschwächung der Herztätigkeit bedingt sein kann.

Das Chloroform sowie auch das Chloralhydrat wirken in verhältnismäßig großen Gaben auf den Herzmuskel ähnlich, wie es oben (S. 21) von der Wirkung des Chloroforms auf die Skelettmuskeln angegeben ist. Zuletzt wird der Herzmuskel totenstarr und dementsprechend contrahiert. Solange der Muskel vor Eintritt der Totenstarre noch erregbar ist, bringt nach den Beobachtungen von Rohde[1]) der constante elektrische Strom nicht rhythmische, sondern Dauercontractionen hervor. Es wird also die Neigung des Muskels zur Starrecontraction durch den elektrischen Strom verstärkt.

Diese Wirkungen des Chloroforms auf Herz und Gefäße sind es, welche an Menschen und Tieren oft ganz plötzlich den Tod herbeiführen. Einen solchen Herzstillstand beobachtet man zuweilen an Hunden, wenn diese Tiere beim Chloroformieren sehr ungebärdig sind, heftige Bewegungen machen, mit lauter Stimme bellen und dabei selbst nach dem Eintritt der Betäubung forcierte Atembewegungen ausführen, und wenn man in solchen Fällen, um den Eintritt der Narkose zu beschleunigen, concentrierte Chloroformdämpfe einatmen läßt. Ähnliche Erscheinungen der Aufregung mit verstärkter Respiration kommen auch bei Menschen vor. Sind in diesen Fällen die eingeatmeten Chloroformdämpfe sehr concentriert, so gelangen mit einem Mal große Mengen der Substanz in das Lungenblut und von da in das linke Herz. Das letztere stellt infolgedessen zuweilen seine Tätigkeit plötzlich ein, bevor das Anästheticum weiter befördert und einen höheren Grad der Narkose hervorgebracht hat. In dieser Weise ist ein Teil der in der Literatur verzeichneten Todesfälle durch Chloroformieren zustande gekommen.

Steht das Herz einmal still, so vermag die künstliche Respiration allein die Asphyxie nicht zu beseitigen, weil wegen der mangelnden Circulation das Chloroform aus dem Herzen nicht fortgeschafft, die Causa nocens also nicht beseitigt werden kann. Ein längere Zeit fortgesetzter, rhythmisch ausgeübter Druck auf den Brustkorb, durch welchen eine abwechselnde Entleerung und Füllung des Herzens herbeigeführt wird, ist

1) Rohde, Üb. d. Einwirkung des Chloralhydrats auf die charakteristischen Merkmale der Herzbewegung. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 54. 104. 1905.

das wirksamste Mittel zur Wiederbelebung. Wenn in Blutdruckversuchen an Hunden Herzstillstand eingetreten ist, so steigt bei jedem Zusammendrücken des Thorax in der Herzgegend das Quecksilber im Manometer ziemlich stark an, und man kann durch solche rhythmische Compressionen des Brustkastens das Herz meist wieder zum Schlagen bringen. Wenn das nicht gelingt, so bleibt allmählich, anscheinend infolge eingetretener Totenstarre des Herzmuskels, das Ansteigen des Quecksilbers beim Zusammendrücken des Thorax aus. Es muß aber beim Chloroformieren von vornherein darauf geachtet werden, daß nur genügend mit Luft verdünnte Dämpfe eingeatmet werden, damit das Chloroform in kleinen Mengen das linke Herz passiert und Zeit findet, sich im Organismus gleichmäßig zu verbreiten.

Aber auch bei der gewöhnlichen Art der Einatmung kann bei Menschen der Tod durch primären Stillstand des Herzens eintreten, wenn die Muskulatur des letzteren durch Verfettung, Dilatation oder andere Veränderungen geschwächt ist. Längere Chloroformierung verursacht an verschiedenen Tierarten auch direkt eine fettige Entartung innerer Organe, namentlich der Leber und des Herzens[1]).

Die genannten und andere, die Circulation und Respiration beeinträchtigenden Momente sind als eine verhältnismäßig häufige Veranlassung des Chloroformtodes anzusehen.

In Schwächezuständen und bei sehr lange fortgesetzter Narkose während schwerer operativer Eingriffe kann gleichzeitig die Erschlaffung der Gefäße und die Abschwächung der Herztätigkeit und der Respiration so stark werden, daß der Tod einfach durch Collaps eintritt. Dabei zeigt die Respiration wenigstens an Tieren zuweilen die Erscheinungen des Cheyne-Stokesschen Phänomens. Selbst wenn in diesen Fällen nach dem Aufhören der Respiration die Herzbewegungen noch fortdauern, so sind sie doch so schwach, daß von einer nennenswerten Cirkulation nicht mehr die Rede sein kann.

Noch zahlreiche andere, meist weniger gefährliche Vor-

1) Über die tödliche Nachwirkung der Chloroforminhalationen vgl. Ungar, Eulenbergs Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medic. u. öffentl. Sanitätswesen. 47. 1. 1887; Straßmann, Virch. Arch. 115. 1. 1889; Stommel, Zur Lehre von der fettigen Entartung nach Chloroformeinatmungen. Bonner Diss. 1889; Ostertag, Virch. Arch. 118. 250. 1889.

kommnisse können den regelmäßigen Verlauf der Chloroformnarkose unterbrechen. Dahin gehören Erbrechen und verstärkte Bronchialsekretion, die von einer localen Reizung der betreffenden Schleimhäute durch das mit dem Speichel verschluckte Chloroform und durch seine eingeatmeten Dämpfe abhängen. Die zuweilen beobachteten Contracturen und die Steifigkeit der Muskeln, die sich bis zu ausgebildeten Krämpfen steigern können (Pitha, 1848), sowie eine außergewöhnliche Kälte und Blässe der Haut (Flourens, Sedillot, 1848) und endlich Albuminurie sind als zufällige Folgen der oben besprochenen Circulationsstörungen anzusehen.

Zahlreiche andere gechlorte Verbindungen, die den geeigneten Siedepunkt haben, sind an Stelle des Chloroforms zur Erzeugung einer tiefen Narkose in Adwendung gezogen worden, darunter besonders das Methylenchlorid, CH_2Cl_2 (Siedep. 41—42°), das Äthylenchlorid (Siedepunkt 85°) und Äthylidenchlorid (Siedep. 57,7°). Sie haben sich in der Praxis nicht eingebürgert, ohne daß sich dafür ein rationeller Grund angeben läßt, weil sie eine sachverständige experimentelle Untersuchung noch nicht erfahren haben.

Das **Äthylbromid**, C_2H_5Br, (Siedep. 38—39°), welches schon von Robin (1851) gerühmt wurde und neuerdings in das deutsche Arzneibuch aufgenommen ist, weicht in seinen Wirkungen von dem Chloroform derartig ab, daß die Abstumpfung gegen schmerzhafte Eingriffe früher als nach jenem, d. h. vor dem völligen Erlöschen des Bewußtseins, sich einstellt, und daß die Respiration fast gleichzeitig mit dem Erlöschen der Reflexe zum Stillstand kommt, während der Blutdruck bei dem gleichen Grad der Narkose weniger stark sinkt als nach Chloroform, weil es auf das Herz schwächer wirkt als das letztere[1]) und auch die Gefäße in geringerem Grade erschlafft. Die Bromäthylnarkose verläuft noch häufiger unregelmäßig als die Chloroformnarkose. Sie muß daher mit großer Vorsicht und in sachgemäßer Weise gehandhabt werden, namentlich darf es nicht zu einem völligen Aufhören des Bewußtseins und der Reflexe kommen. Dreser[2]) beobachtete, daß mit Bromäthyl selbst schwach narkotisierte Ratten nach völliger Erholung von der Narkose in der folgenden Nacht starben. Vielleicht beteiligt sich an der Wirkung des Bromäthyls infolge einer Abspaltung auch der Bromcomponent in selbständiger Weise.

1) Book, a. a. O. vgl. oben S. 31.
2) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **36**. 285. 1895.

Mit diesem Verhalten des Bromäthyls stimmen die von Jaquet[1]) beschriebenen, bei Fabrikarbeitern durch Einatmen von Brommethyldämpfen vorgekommenen Vergiftungen überein. Auch in diesen Fällen traten die Vergiftungserscheinungen nicht unmittelbar nach der Einatmung der Dämpfe, sondern erst nach acht Tagen auf. In leichteren Fällen stellten sich Schwächezustände, Schwindel, Sehstörungen, Dyspnoe, in schweren psychische Unruhe und Tobsuchtsanfälle mit Delirien ein. An Kaninchen wurden im letzten Stadium tödlich verlaufender Vergiftungen neben den narkotischen Wirkungen epileptiforme Krämpfe beobachtet.

Von den übrigen Bromverbindungen ist das Bromäthylen ($C_2H_2Br_2$) bemerkenswert, weil es sehr giftig ist und durch Verwechslung mit Bromäthyl Todesfälle herbeigeführt hat[2]). Auch durch das Bromoform, welches bei Keuchhusten Anwendung gefunden hat, sind ziemlich zahlreiche, aber fast ausnahmslos nicht tödlich verlaufende Vergiftungen in Form comatöser Narkosen vorgekommen[3]).

Von den halogenfreien Verbindungen, welche weit weniger lähmend auf das Herz und die Gefäßnerven wirken, kommt in praktischer Hinsicht fast ausschließlich der **Äthyläther** (Siedep. 35°) in Betracht und verdient den Vorzug, den man ihm jetzt bei chirurgischen Operationen immermehr vor dem Chloroform einräumt, was in Amerika stets geschehen ist.

Der Blutdruck sinkt in der vollen Äthernarkose weit weniger stark als in der entsprechend tiefen Chloroformnarkose. Das hängt namentlich von der schwächeren Wirkung des Äthers auf das Herz ab.

In der umstehenden Tabelle sind die kleinsten Mengen verschiedener Stoffe dieser Gruppe zusammengestellt, welche in der Nährflüssigkeit gelöst am Williamsschen Apparat das Froschherz in den narkotischen Stillstand versetzen[4]).

Wenn in diesen Versuchen vom Chloroform 1 Molecül gerade ausreicht, um den Stillstand des Froschherzens in der

1) Jaquet, D. Arch. f. klin. Med. 71. 370. 1901.

2) Vgl. Scherbatscheff, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 47. 1. 1901

3) Jessen, Therap. Monatsh. 1903. 435. Literatur.

4) Dieballa, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 34. 137. 1894; Zoepffel, ibid. 49. 89. 1903.

Minimale Gaben, bei welchen das Herz zu schlagen aufhört:

	a) Gehalt in Gramm pro Liter	b) Molecular-gewicht	a/b Anzahl der Grammolecüle im Lit.	Molecularverhältnis
Chloroform	1,26	119	0,0106	1
Äthylchlorid	1,60	64,5	0,0248	2
Methylenchlorid	3,95	85	0,0464	4
Propylchlorid	3,95	78,5	0,0503	5
Propyläthyläther	5,58	88	0,0630	6
Bromäthyl	13,92	109	0,1270	12
Methylendiäthyläther	13,32	104	0,1280	12
Urethan	22,40	89	0,2510	24
Äther	28,44	74	0,3840	36
Alkohol	94,09	46	2,0450	192

Narkose herbeizuführen, so sind für den gleichen Grad der Wirkung vom Äther 36 Molecüle erforderlich. Das Chloroform wirkt daher 36 mal stärker als der Äther. Selbst vom Bromäthyl, welches unter den hier in Betracht kommenden Halogenverbindungen am wenigsten herzlähmend wirkt und zwar 12 mal schwächer als das Chloroform, sind immer noch 3 mal weniger Molecüle als vom Äther ausreichend, um den narkotischen Herzstillstand herbeizuführen.

In den oben (S. 31) erwähnten Versuchen von Bock am isolierten Säugetierherzen sank der bloß vom Herzen abhängige Blutdruck selbst bei starker, während längerer Zeit fortgesetzter Äthereinatmung nur um wenige Millimeter Hg. Deshalb schädigen mehrere Tage hindurch täglich stundenlang unterhaltene Äthernarkosen im Gegensatz zu länger dauernden Chloroformnarkosen das Befinden von Tieren nicht im mindesten, und auch die Organe erleiden keine degenerativen Veränderungen (Selbach[3]).

Auch der Äther erschlafft die Gefäße infolge des Nachlassens des centralen Gefäßnerventonus, eine Wirkung, die Hand in Hand mit der Narkose geht. Beim Eintritt der Gefäßerweiterung arbeitet das Herz noch völlig kräftig. Da es aber von seiten der erschlafften Gefäße einen geringen Widerstand findet, so steigt die Frequenz seiner Schläge und das Pulsvolum, d. h. die bei jedem Pulsschlag ausgetriebene Blutmenge, wird größer, so daß auch in der tiefen Narkose bei nahezu unverändertem Blutdruck die Arterien bei jeder Systole stärker ausgedehnt werden, der Puls also voller und größer erscheint. Diese

1) Selbach, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **34**. 1. 1894.

Veränderungen des letzteren sind von den Praktikern von je unrichtig gedeutet und von einer Zunahme der Pulsstärke abhängig gemacht worden, so namentlich von Bruns und Holz[1]) auf Grund tachometrischer Versuche an Menschen mittelst des Aufzuckens der Gasflamme.

Der Äther verdient also als Narkosemittel überall da den unbedingten Vorzug vor dem Chloroform, wo eine Abschwächung der Herztätigkeit und überhaupt eine Beeinträchtigung der Circulation vermieden werden soll. Eine solche Rücksicht muß namentlich auch beim Anästhesieren von Schwangeren beobachtet werden, weil bei einer zu starken Erniedrigung des mütterlichen Blutdrucks der Fötus zugrunde gehen könnte, wie das von Runge[2]) in Versuchen an Tieren auf das unzweideutigste nachgewiesen ist. Eine einfache tiefe Chloroformnarkose brachte die Leibesfrüchte regelmäßig zum Absterben, ohne daß das Muttertier zugrunde ging. Allerdings läßt sich auch durch Äther der Blutdruck sehr stark herabsetzen und ein Absterben der Früchte bewirken, allein dazu ist eine viel energischere Inhalation großer Mengen von Äther erforderlich, während die ausreichend tiefe Narkose schon eintritt, bevor der Druck eine bedeutende Verminderung erfahren hat.

Diesen Vorteilen gegenüber hat der Äther auch seine Nachteile, vor allen Dingen den, daß durch ihn die Narkose weit schwieriger zustande kommt, als durch das Chloroform, weil die eingeatmete Luft unter sonst gleichen Verhältnissen gewichtsprocentisch mehr als das Doppelte an Ätherdampf als an Chloroformdampf enthalten muß. Bei längerem Stehen des Äthers in Flaschen, die unvollständig gefüllt sind und öfters geöffnet werden, bilden sich beim Zutritt der Luft Peroxyde, namentlich Äthylperoxyd und Wasserstoffsuperoxyd, und diese wirken in den Lungen stark reizend.

Die Frage, bei welchem Gehalt der eingeatmeten Luft an Chloroform- und Ätherdämpfen die volle Narkose eintritt, ohne die Respiration zum Stillstand zu bringen oder die Circulation zu schädigen, ist praktisch von Wichtigkeit und hat deshalb schon in älterer Zeit, besonders aber in den letzten Jahren eine experimentelle Bearbeitung gefunden.

1) Holz, Über das Verhalten der Pulswelle in der Äther- u. Chloroformnarkose. Beiträge zur klin. Chirurg. 7. Bd. 1. Heft. 1890.

2) Runge, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 10. 324. 1879.

Snow (1848 und 1858) brachte Tiere unter eine Glasglocke und ließ dann in der letzteren gewogene Mengen von **Chloroform** verdunsten. Aus den von Snow angegebenen Zahlen läßt sich berechnen, daß die Narkose eintrat, wenn die Luft in der Glocke 1,6 Vol. % Chloroformdampf enthielt.

Kronecker und Ratimoff[1]) narkotisierten Tiere in der Weise, daß sie ein mittelst eingestellter Hähne nach bestimmten Verhältnissen bereitetes Gemenge von reiner und mit Chloroformdämpfen gesättigter Luft in die Trachea einbliesen. Sie fanden, daß die Tiere, gleichmäßig narkotisiert, viele Stunden lang lebten, wenn das Gemisch auf 100 Liter Luft 5—6 ccm oder 7,5—9,0 g Chloroform, entsprechend 1,4—1,7 Vol. % Chloroformdampf enthielt, also die gleiche Menge wie in den Versuchen von Snow. Bei einem höheren Gehalt trat Atemstillstand ein, bei einem niedereren war die Narkose unvollständig.

In späteren Versuchen dagegen gelangten Kronecker und Cushny[2]) zu dem Resultat, daß schon 1,2—1,5 ccm oder 1,8—2,25 g Chloroform auf 100 l Luft, also 0,34—0,42 Vol. % Chloroformdampf genügten, um schließlich die Atmung der Tiere zu lähmen. Sicherlich hat in dieser Versuchsreihe die Luft mehr Chloroform enthalten, als nach der Versuchsanordnung angenommen werden mußte. Es scheint demnach, daß mittelst dieser Luftstrommethode nicht in allen Fällen der vorausberechnete Chloroformgehalt der Luft erhalten wird.

Um diese Unsicherheit zu vermeiden, verfuhr Rosenfeld[3]) in der Weise, daß er, wie Spenzer bei den Versuchen mit Äther, eine gewogene Menge Chloroform in ein großes, mit Luft gefülltes Gasometer verdunsten ließ und in einem bekannten Volum dieses Gemisches das Chloroform quantitativ bestimmte. Wenn die Luft 0,96—1,0 Vol. % Chloroformdampf enthielt, so trat volle Narkose ohne Respirations- und Herzstillstand ein

Auch mit dem **Äther** hat Snow zuerst solche Bestimmungen ausgeführt. Aus seinen Zahlen ergibt die Berechnung, daß 3,6 Vol. % Ätherdampf in der Luft der Glocke erforderlich waren, um die vollständige Narkose herbeizuführen.

Dreser[4]) untersuchte in verschiedenen Momenten der Äthernarkose an Menschen die Zusammensetzung der Luft in dem Raume zwischen einer Inhalationsmaske und dem Gesicht des Inhalierenden und fand in dieser Luft, abgesehen von zwei Minima, im Durchschnitt von 12 Bestimmungen 3,7 Vol. % Ätherdampf, also fast genau dieselbe Menge, wie sie aus den Versuchen von Snow berechnet wurde.

Spenzer[5]) verfuhr, wie bereits angedeutet ist, in der Weise, daß er eine gewogene Menge Äther in ein großes, mit Luft gefülltes und nur wenig Sperrwasser enthaltendes Doppelcylinder-Gasometer verdunsten ließ, ein bekanntes Volum dieses Gemisches durch ein Verbrennungsrohr leitete und aus der Menge der gebildeten Kohlensäure den Äthergehalt

1) Ratimoff, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1884. 576.
2) Cushny. Ztschr. f. Biolog. **28.** 365. 1891.
3) Rosenfeld, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **37.** 52. 1895.
4) Dreser. Beitr. z. klin. Chir. **10.** 412. 1893.
5) Spenzer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **33.** 407. 1894.

der Luft berechnete. Der letztere war stets weit geringer, als die Berechnung aus der zugesetzten Äthermenge verlangte.

Diese Versuche von Spenzer ergaben in Übereinstimmung mit Snow und Dreser, daß die Narkose vollständig ist und viele Stunden lang ohne Gefahr für das Leben des Tieres unterhalten werden kann, wenn die eingeatmete Luft 3,2—3,6 Vol. % Ätherdampf enthält. Bei einem Gehalt von 4,5 Vol. % tritt die Narkose rascher ein, Herzschläge und Atmung sind verlangsamt; bei 6 Vol. % erfolgt in 8—10 Minuten Atemstillstand.

Aus den vorstehend mitgeteilten Untersuchungen ergibt sich, daß die Art des Narkotisierens, bei welcher aus einem Gasometer ein Gemenge von Luft mit 1,0 Vol. % Chloroform- oder 3,4—3,6 Vol. % Ätherdampf eingeatmet wird, am Menschen die Unsicherheiten und Gefahren der Narkose beseitigen würde. Die Analysen von Spenzer haben aber ergeben, daß das Verdunsten einer bekannten Menge Äther in einen Luftraum von bekanntem Volum den berechneten Procentgehalt an Ätherdampf nicht ergibt. Deshalb ist die Dosierung nach diesem Princip unzuverlässig. Doch wird sich wohl für die Praxis ein Verfahren finden lassen, welchem diese Unzuverlässigkeit nicht anhaftet [1]).

Über die Frage, wieviel Chloroform oder Äther im Organismus enthalten sein muß, um einen bestimmten Grad von Narkose hervorzubringen, geben die Versuche von Burkhardt [2]) über Chloroform und Äthernarkose durch intravenöse Injection Aufschluß. Er wandte bei 19° mit Chloroform gesättigte physiologische Kochsalzlösung an, welche in 100 ccm 0,96 g Chloroform enthielt und die er dem Zwecke entsprechend vor der Injection mehr oder weniger verdünnte. An Katzen bewirkten 0,51—1,13 g Chloroform in Lösungen von der Concentration 1 ccm oder 1,5 g Chloroform auf 150—200 ccm Kochsalzlösung bei der Injection in das Blut tiefe Narkose. Wenn die Reflexe wiederkehrten, genügte die Einspritzung von 0,06—0,19 g Chloroform, um sie vollständig zu unterdrücken. Eine Lösung von der Concentration 1 ccm oder 1,5 g Chloroform auf 800 ccm Kochsalzlösung vermochte nicht Narkose hervorzurufen, auch

1) Über die Dosierung der „Inhalationsanästhetica" mittelst der bloßen Mischungsmethode vgl. auch Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 37. 375. 1896, und Geppert, Deutsche med. Wochenschr. 1899. Nr. 27—20.

2) s. a. O. oben S. 24.

nicht, nachdem im ganzen 0,75 g Chloroform eingespritzt waren. Von 7 Katzen starben später 3 an den Folgen der Narkose.

An Kaninchen brachten 0,77—1,29 g Chloroform tiefe Narkose hervor. In einzelnen Versuchen trat Eiweiß und Blutfarbstoff im Harn auf. Bei diesen Tieren konnten 10—12 ccm der mit Chloroform gesättigten Kochsalzlösung, entsprechend 0,096—0,115 g Chloroform, in der Minute in das Blut eingespritzt werden, ohne daß eine erhebliche Herabsetzung des Blutdrucks eintrat. Wie bei der Inhalationsnarkose war auch bei der Einspritzung des Chloroforms in das Blut der größte Teil des Chloroforms an die Blutkörperchen gebunden (vgl. oben S. 24). In den Versuchen mit Äther trat nach gesättigten Lösungen (1:10) starke Hämoglobinurie auf. Nach 20 ccm einer Lösung mit 1 g Äther trat reflexlose Narkose ein.

Auch an 33 Patienten konnte durch Injection von Äther-Kochsalzlösung Narkose ohne Störungen der Atmung und des Herzens herbeigeführt werden. Nur in 4 Fällen gelang es nicht, alle Reflexe zu unterdrücken, und in 3 Fällen trat Hämoglobinurie auf.

Bei der häufigeren Anwendung des Äthers an Stelle des Chloroforms in den letzten Jahren hat man in einigen Fällen das Auftreten von Pneumonien und Lungenödem während und nach der Narkose beobachtet. Auch in Versuchen an Tieren kommt es zuweilen zu Lungenödem. Wahrscheinlich hängen diese Folgen von einem Gehalt des Äthers an den oben (S. 37) erwähnten Superoxyden ab. Der „Aether pro narcosi" des deutschen Arzneibuches soll frei von diesen, starke locale Reizung verursachenden Verbindungen sein.

Seit den Zeiten Fr. Hoffmanns (1732), dem zu Ehren der Äther den Namen Liquor anodynus Hoffmanni erhielt, wird er gewohnheitsgemäß auch gegenwärtig als „Excitans" gegen Collapszustände, namentlich auch bei Herzschwäche gebraucht. Die oben (S. 36 u. 37) beschriebenen Veränderungen des Pulses sowie rauschähnliche Zustände, die der Äther leicht hervorbringt, können in Schwächezuständen den Anschein einer belebenden Wirkung erwecken.

Infolge der lähmenden Wirkung auf die Reflexapparate werden in der tiefen, durch Chloroform oder andere Mittel herbeigeführten Narkose tetanische Krämpfe mehr oder weniger vollständig unterdrückt. Die praktische Anwendung des Chloroforms beim Strychnintetanus erfährt aber dadurch eine beachtenswerte Einschränkung, daß das Strychnin

neben dem Tetanus centrale Lähmung verursacht und daß durch den Tetanus das Gefäßnervencentrum schließlich gelähmt wird (Denys, 1885). Da das Chloroform letzteres in derselben Richtung beeinflußt, so kann es die von dieser Seite drohende Gefahr verstärken.

Von den halogenfreien Kohlenwasserstoffen wurde das aus dem Gärungsamylalkohol oder Fuselöl durch Einwirkung von Zinkchlorid dargestellte **Amylen** (Siedep. 36—38° C), welches in reinem Zustande Trimethyläthylen, $(CH_3)_2 = C = CH—CH_3$, ist, zuerst von Snow im Herbst 1856 und dann in kurzer Zeit in zahlreichen Fällen angewandt und trotz zweier Todesfälle günstig beurteilt. Snow gibt an, daß die Unempfindlichkeit in 3—4 Minuten eintritt, wobei das Bewußtsein halb erhalten bleibt und der Cornealreflex fortbesteht. Das Erwachen erfolgt sehr rasch, rascher als nach der Äthernarkose. Doch beobachtete er auch krampfhafte Zuckungen in den Muskeln. Im Laufe des Jahres 1857 wurden mit dem Mittel zahlreiche Versuche an Menschen und Tieren angestellt. Doch entsprach es den Erwartungen so wenig, daß schon im Jahre 1858 von ihm kaum noch die Rede ist. Schuh (1857) gibt sogar an, daß er damit in keinem Falle die gewünschte Anästhesie erzielen konnte. Außerdem hat es einen unangenehmen Geruch.

So geriet das Amylen in Vergessenheit, bis es in neuerer Zeit in reinerer Form als **Pental** (Siedep. 38°), wie es aus Amylenhydrat dargestellt wird, wieder in Erinnerung gebracht wurde (v. Mering, 1887). In seiner Wirkung unterscheidet es sich nicht wesentlich von dem Amylen. Die Angabe von Holländer (1891), daß selbst bei großen Dosen absolute Gefahrlosigkeit vorhanden zu sein scheint, hat sich nicht bestätigt. Eine gefahrlose tiefe Narkose kann durch das Mittel nicht herbeigeführt werden, weil Bewußtsein und Respirationsbewegungen fast gleichzeitig erlöschen und die Schmerzempfindlichkeit nicht viel früher aufhört. An Tieren läßt sich die Narkose nur bei Kaninchen durch reichliche Zufuhr von Pentaldämpfen wenigstens mitunter bis zur Aufhebung der Reflexe steigern, ohne daß zugleich die Atmung aufhört; bei Hunden und Katzen gelingt das aber nicht (Elfstrand[1]).

Diese Resultate bestätigen die bei der praktischen Anwendung gemachten Erfahrungen.

---

1) Elfstrand, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **43**. 435. 1900.

Da sich eine gefahrlose tiefe Narkose durch das Mittel nicht herbeiführen läßt, so hat man an Menschen nur ihre leichteren Grade, hauptsächlich bei Zahnextractionen, angewandt. Es tritt dabei Betäubung und Schmerzlosigkeit ohne Schwinden der Reflexerregbarkeit, ja ohne Aufhören der Willensäußerungen ein. Ohnmachten und Pulslosigkeit kommen wie bei anderen Narkosen vor. Dagegen verursacht das Pental in eigenartiger Weise leicht krampfhafte Spannung einzelner Muskelgruppen, manchmal sogar förmliche tetanische Krämpfe (Weber, 1892), Opisthotonus oder Trismus, sowie Zittern der Arme und Beine, das sich bis zu clonischen Krämpfen steigern kann (Breuer und Lindner, 1892). Auch Todesfälle sind vorgekommen. An Tieren bewirkt das Pental starkes Sinken des Blutdrucks (Kossa und Neumann, 1892; Reysschoot, 1892).

Der Einfluß auf das Herz ist nach den, in der oben (S. 31) angegebenen Weise ausgeführten Versuchen von Bock ein geringer, das Sinken des Blutdrucks hängt daher im wesentlichen von einer Gefäßerweiterung ab. Auch die Atmung wird bei Tieren erheblich beeinflußt.

Alle diese Abweichungen von der typischen Gruppenwirkung scheinen den Verbindungen der Amylreihe eigentümlich zu sein.

Den gleichen Grundcharakter, wie nach den bisher genannten Stoffen, hat auch die tiefe Narkose nach Alkohol, die lange anhält und in dieser Beziehung dem Coma gleicht. Nach Methylalkohol folgt an Tieren ein oft tagelang andauerndes comatöses Stadium (Pohl, 1893), ähnlich wie es an Menschen nach Kohlenoxydvergiftung beobachtet wird. An Menschen wirkt der Methylalkohol in einmaligen Gaben im wesentlichen wie der gewöhnliche Alkohol. Die vielen Fälle von Vergiftungen durch den wiederholten Genuß dieses Alkohols, die im J. 1912 in Berlin vorkamen, lassen sich darauf zurückführen, daß durch die im Organismus gebildete Ameisensaure schließlich eine Acidose hervorgebracht wird, wie in schweren Fällen von Diabetes durch die Oxybuttersäure [1]).

Die Erregbarkeit bloßgelegter Nervenstämme kann ebenfalls mehr oder weniger vollständig aufgehoben werden, wenn man sie im isolierten Zustande, wie am Froschschenkelpräparat, in geeignete Lösungen dieser Stoffe bringt oder sie den Dämpfen derselben aussetzt, welche auch die Markscheide der Nervenfasern zu durchdringen vermögen (vgl. oben S. 17).

1) Vgl. Schmiedeberg, Therap. Monatsh. 1912.

Die Erregbarkeit kann wiederkehren, wenn die Einwirkung nicht zu stark war und nicht zu lange gedauert hat, und wenn man sie dann unterbricht, indem man die Nerven in Lösungen oder bei Anwendung flüchtiger Stoffe an die reine Luft bringt, in welcher die narkotisierenden Stoffe ausgeschieden werden[1]). Doch dauert es verhältnismäßig sehr lange, bis die letzteren die Markscheide durchdringen und an den Axencylinder gelangen. Bethe[2]) fand, daß 0,5% Chloralhydrat in Lockescher Lösung die Nerven erst nach 9—12 Stunden unerregbar machte, ohne sie zu ertöten. Daher ist es erklärlich, daß am lebenden Tier auch in der tiefsten bis zum Tode fortgesetzten Narkose diese Wirkung auf die peripheren Nerven nicht zustande kommt. Bei stärkerer Einwirkung tritt leicht Nekrose der Nerven ein.

Auch **als Hypnotica,** d. h. **als Mittel zur Herbeiführung von Schlaf,** finden verschiedene Stoffe dieser Gruppe eine ausgedehnte Anwendung. In den schwächeren Graden der narkotischen Wirkung sind die Gehirnfunktionen nicht unterdrückt, sondern bloß abgestumpft, und infolgedessen die Empfänglichkeit für sensible Reize, die Aufmerksamkeit und das Interesse für die Dinge der Außenwelt und für den Inhalt der eigenen Vorstellungen vermindert. Wenn in diesen Gebieten krankhafte Erregungszustände bestehen, so werden diese beseitigt, und hierdurch allgemeine Beruhigung und, wenn das Bedürfnis dazu vorhanden ist, auch Schlaf erzielt. Da die Stoffe dieser Gruppe zugleich die Reflexerregbarkeit vermindern, so eignen sie sich besonders in solchen Fällen als schlafmachende Mittel, in denen die Schlaflosigkeit nicht bloß von einer krankhaft gesteigerten Erregbarkeit der betreffenden Gehirnteile, sondern zugleich von einem Zustand erhöhter Reflexempfindlichkeit (Nervosität) abhängig ist. In dieser Richtung unterscheiden sie sich sehr wesentlich von dem Morphin, welches in größeren Gaben die Reflexerregbarkeit steigert, in kleineren sie wenigstens nicht vermindert. Dagegen unterdrückt das letztere Schmerzempfindungen, was jene in hypnotisch wirkenden Gaben nicht tun.

Die tiefe Narkose läßt sich am sichersten durch Inhalation des Chloroforms und ähnlicher in Wasser unlöslicher, leicht flüchtiger Stoffe hervorrufen, regulieren und rasch wieder aufheben. Als Schlafmittel dagegen eignen sich Verbindungen

1) Vgl. Winterstein, Ztschr. f. allgem. Physiologie. Bd. 1. Heft 1. 1901; Baeyer, ibid. Bd. 2. Heft 2. 1903.

2) Bethe, Üb. d. Wirk. einiger Narkotica auf das Polarisationsbild der Nerven. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 75.

von dieser Beschaffenheit nicht, weil sie wegen ihrer Flüchtigkeit bei der Application in den Magen zu stark reizen (vgl. S. 21) und nach der Resorption zu rasch ausgeschieden werden. Am vorteilhaftesten für diesen Zweck sind in Wasser lösliche Substanzen, welche sich im Mageninhalt gleichmäßiger verteilen und deshalb nur in verdünntem Zustande mit der Magenschleimhaut in Berührung kommen. Auch ist infolgedessen die Resorption und die Wirkung eine gleichmäßigere und anhaltendere.

Diesen Anforderungen entspricht wegen seiner großen Wirksamkeit und äußerst leichten Löslichkeit in Wasser in hohem Maße das **Chloralhydrat** oder Trichloracetaldehydhydrat, $CCl_3—CH.(OH)_2$, und darauf beruht seine große Bedeutung als schlafmachendes Mittel. Es wirkt genau wie das Chloroform, nur vergehen bis zum Erwachen aus der tiefen Narkose nicht Minuten, sondern oft viele Stunden, ja zuweilen sogar 2—3 Tage. Auch sein Einfluß auf das Herz und die Gefäße ist der gleiche, wie der des Chloroforms. Die großen Pulsschwankungen bei sehr niederem Blutdruck, die für die tiefste Chloroformnarkose so charakteristisch sind, entstehen noch leichter unter der Einwirkung des Chloralhydrats, besonders nach der Einspritzung des letzteren in das Blut.

Bei der Anwendung der Schlafmittel dieser Gruppe kommt es sehr darauf an, den richtigen Grad der Wirkung zu treffen, also die dazu geeignete Gabe zu verabreichen. Die Wirkung muß so bemessen werden, daß die Abstumpfung der betreffenden Funktionsgebiete des Gehirns gerade ausreichend ist, um das Einschlafen herbeizuführen. Ist letzteres erfolgt, so vertieft sich, wie unter gewöhnlichen Verhältnissen, der Schlaf meist von selbst und dauert dann noch fort, selbst wenn infolge der Ausscheidung oder Umwandlung des angewandten Mittels die Narkose bereits vorüber ist. Zu große Gaben des Schlafmittels rufen leicht rauschähnliche Zustände hervor, die das Einschlafen verhindern oder die Fortdauer des Schlafes stören, besonders bei Personen, welche an rauschähnliche Zustände nicht gewöhnt sind.

Bei dem Chloralhydrat ist auch aus anderen Gründen auf den Grad der Wirkung zu achten. Wegen seines Einflusses auf die Circulationsorgane sowie auch auf die Respiration ist seine Anwendung in manchen Fällen mit Gefahren verbunden. Ähnliche Erscheinungen, wie die Vertiefung des

Schlafes nach dem Einschlafen, zeigen sich auch an den Respirations- und Gefäßnervencentren und den motorischen Herzganglien. Ihre Funktion wird während des Schlafes schon unter gewöhnlichen Verhältnissen abgeflacht, so daß Respiration und Circulation eine Abschwächung erfahren. Obgleich die Erregbarkeit der genannten Funktionscentren durch eine schlafmachende Gabe von Chloralhydrat direkt nur um ein geringes vermindert wird, so kann das doch hinreichend sein, um in einzelnen Fällen durch die nachfolgende Vertiefung dieser Wirkung gefahrdrohende Störungen der Respiration und Circulation herbeizuführen, besonders in solchen Fällen, in denen die Energie der Respirations- und Circulationsorgane durch Krankheiten vermindert ist.

Harnack[1]) fand, daß das Chloralhydrat eine vermehrte Ausscheidung von organisch gebundenem Schwefel und von Stickstoff durch den Harn veranlaßt, wahrscheinlich in Form peptonartiger Körper, weil weder die Harnstoff- noch die Ammoniakmenge erhöht ist. Doch könnte es sich auch um einen gesteigerten Gehalt des Harns an Uroprotsäure handeln.

In neuester Zeit sind verschiedene Chloralverbindungen als Ersatzmittel für das Chloralhydrat empfohlen und vielfach auch an Kranken versucht worden. Das aus wasserfreiem Chloral und Formamid dargestellte Chloralformamid hat die gleichen Nachteile wie das Chloralhydrat, namentlich in bezug auf Atmung und Circulation, ohne irgendeinen Vorteil vor ihm voraus zu haben. Dennoch findet es sich im deutschen Arzneibuch, was dazu verleiten könnte, dem Mittel ein gewisses Vertrauen entgegen zu bringen. Nicht günstiger ist das in kristallinischem Zustande Ural, in Form der alkoholischen Lösung Somnal genannte Chloralurethan zu beurteilen. Die von Heffter (1889) dargestellte Chloralglykose, welche von Hanriot und Richet (1893) Chloralose genannt wird, ist giftiger als das Chloralhydrat und bringt neben der typischen Gruppenwirkung eigentümlicherweise in kleinen Gaben Steigerung der Reflexerregbarkeit hervor (Heffter, 1893). Andere Chlorverbindungen dieser Gruppe haben sich als Ersatzmittel des Chloralhydrats ebenfalls als unbrauchbar erwiesen.

Auch in diesen leichteren, hypnotisierenden Graden ihrer Wirkung vermindern die halogenfreien Verbindungen weit weniger stark die Erregbarkeit der Respirationscentren, der Gefäßnervenursprünge und der Herzganglien als das Chloralhydrat und andere chlorhaltige Substanzen. Sie können daher auch in solchen Krankheiten gebraucht werden, in denen die Anwendung des Chloralhydrats bedenklich erscheint.

1) Harnack, Münch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 32.

Von den hierher gehörenden Verbindungen findet der **Paraldehyd** seit den grundlegenden Untersuchungen von Cervello[1]) eine ausgedehnte Anwendung. Derselbe ist in Wasser genügend leicht löslich und wirkt ziemlich stark narkotisch, ohne die Respiration und Circulation zu beeinträchtigen.

Bumke[2]) kommt auf Grund zahlreicher Erfahrungen an der psychiatrischen Klinik zu Freiburg i. B. und durch Vergleichung dieser Erfahrungen mit den Ergebnissen anderer Kliniker zu dem Resultat, daß der Paraldehyd ein sicher wirkendes Hypnoticum ist, das, richtig angewendet, niemals versagt und selbst bei lange fortgesetztem Gebrauch niemals Gefahren oder auch nur unangenehme Neben- oder Nachwirkungen mit sich bringt. Die Gaben sollen nicht weniger als 3 g und gewöhnlich nicht mehr als 4—6 g betragen. Selten werden mehr als 10 g täglich erforderlich sein. Aber auch 20—24 g täglich werden ebensogut vertragen. Nur nach monatelang fortgesetztem Gebrauch von 30—60 g täglich tritt in vereinzelten Fällen ein dem Alkoholdelirium nahestehender Symptomcomplex auf, der beim Aussetzen des Mittels in wenigen Tagen ausheilt.

Acute Vergiftungen infolge therapeutischer Anwendung des Paraldehyds kommen nicht vor. Nach zufälligen Gaben von 60—105 g waren die Erscheinungen niemals beunruhigender Natur.

Auch Reimann (1899) teilt eine Beobachtung an zwei Geisteskranken mit, von welchen jeder aus Versehen 50 g Paraldehyd erhalten hatte. Schwere Vergiftungserscheinungen traten in keinem der beiden Fälle ein. Der Paraldehyd hat aber einen lange anhaltenden, unangenehmen Geruch, der manche Kranke noch nach dem Erwachen belästigt und sogar den Eintritt des Schlafes stören kann.

Das aus Fuselölamylen durch Einwirkung von Schwefelsäure dargestellte **Amylenhydrat,** welches eine in acht Teilen Wasser lösliche, klare campherartig riechende Flüssigkeit bildet, wirkt zwar recht kräftig hypnotisierend, verursacht aber, wie der Alkohol, schon in schlafmachenden Gaben leicht einen rauschartigen Zustand mit Kopfweh und Übelkeit und beeinflußt, wie andere Verbindungen der Amylreihe (vgl. oben S. 42), die Circulation und Atmung weit stärker als der Paraldehyd.

1) Cervello, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. **16.** 265. 1882.
2) Bumke, Münch. med. Wochenschr. 1902. Nr. **47.** S. 1958.

Auch ruft es an Hunden und Katzen heftige Aufregung, Krampfzustände und überhaupt schwere Vergiftungserscheinungen hervor (Harnack und Herm. Meyer[1]).

Das **Urethan**, der Carbaminsäure-Äthylester, NH_2-CO-O.C_2H_5, ist der Repräsentant der stickstoffhaltigen Narkotica der Fettreihe. Es löst sich in allen Verhältnissen in Wasser, Geruch und Geschmack beeinträchtigen seine Anwendung in keiner Weise, doch wirkt es schwächer narkotisch als der Paraldehyd und unterscheidet sich von diesem und von anderen Hypnotica dieser Gruppe außerdem sehr wesentlich dadurch, daß es vermöge seiner Amidgruppe (NH_2) auf die Respirationscentren nicht nur nicht lähmend, sondern im Gegenteil nach Art des Ammoniaks erregend wirkt. Nach den gewöhnlichen Gaben des Urethans tritt indes diese Wirkung wenig hervor. Sie könnte aber der Abflachung der Atemzüge im Schlaf entgegenwirken und in solchen Fällen von Nutzen sein, in denen diese Abflachung die Schlaflosigkeit mitbedingt. Daher ist es bei der Anwendung des Urethans ganz besonders geboten, die Indicationen so scharf wie möglich zu stellen. Die Herztätigkeit wird selbst durch große Gaben nicht im mindesten beeinträchtigt[2]). Nach den Versuchen von Göppert und Bertling[3]) auf der Kinderklinik in Göttingen ist das Urethan bei Kindern im frühesten Alter, welche infolge von nervösen Erregungen, Bronchitis, Keuchhusten, Schmerzen und anderen Zuständen unruhig sind, ein sicheres und unschädliches Schlafmittel, das beliebig wiederholt werden kann. Gaben s. weiter unten bei den Präparaten.

Von anderen Carbaminsäureestern hat das **Methylpropylcarbinolurethan** oder **Hedonal** als Schlafmitttel Anwendung gefunden. Es wirkt bedeutend stärker als das Urethan, aber anscheinend auch weniger sicher, weil es wegen seiner geringen Löslichkeit in Wasser ungleichmäßig resorbiert wird. Von Krawkow[4]) ist es auf Grund von Versuchen an Tieren zur Unterstützung der Chloroformnarkose empfohlen worden, weil die Narkose rascher eintritt und weil wegen der geringen Mengen Chloroform, die bei dieser Combination erforderlich sind, schädliche Wirkungen auf Herz und Atmung weniger stark hervortreten.

1) Harnack u. Meyer, Ztschr. f. klin. Medic. **24**. 3. u. 4. Heft. 1894.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **20**. 203. 1885.

3) Bertling, Über die Verwendbarkeit des Urethans in der Kinderheilkunde. Berlin. klin. Wochenschr. **49**. 150. 1912.

4) Krawkow, Üb. d. Hedonal-Chloroform-Narkose. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 317.

Das bereits oben (S. 20) erwähnte, neuerdings als Schlafmittel angewendete **Veronal**[1]), der, auch Diäthylbarbitursäure genannte Diäthylmalonylharnstoff, $C(C_2H_5)_2 \begin{matrix} CO{-}NH \\ CO{-}NH \end{matrix} CO$, bildet geruchlose, etwas bitter schmeckende Kristalle.

Die Wirkungen des Veronals[2]) weichen in mancher Beziehung von denen der übrigen Stoffe dieser Gruppe ab. Vor allem darin, daß es neben der Narkose in Versuchen an Kaninchen und Katzen sowie auch bei Vergiftungen an Menschen krampfhafte Zuckungen und klonische Krämpfe, aber keine tetanische Reflexerhöhung verursacht. Selbst in den schlafmachenden Gaben treten an Katzen fibrilläre Zuckungen am ganzen Körper auf. Es bewirkt, abweichend von den halogenfreien Verbindungen dieser Gruppe starkes Sinken des Blutdrucks, das hauptsächlich von einer Erweiterung der Blutgefäße abhängig ist.

Dabei steigt der Blutdruck bei Erstickung oder nach Anwendung von Adrenalin wieder stark an, so daß die Ursache des Sinkens weder eine stärkere Lähmung der Ursprünge der Gefäßnerven noch ihrer peripheren Endigungen noch auch der Gefäßmuskulatur sein kann. Das Veronal scheint daher die contractilen Elemente der Capillarwandung zu lähmen, ohne daß dabei eine Transsudation zustande kommt, wie bei der entsprechenden Wirkung des Arsens. Doch könnten die vermehrten Speichel-, Tränen- und Bronchialsekretionen, das Lungenödem, gelegentlich auftretende Exantheme und andere, an Menschen und in Versuchen an Tieren beobachtete Folgen der Veronalwirkung von dieser Veränderung der Capillaren abhängen (Jacobj).

Auch dadurch unterscheidet sich das Veronal von den übrigen Stoffen dieser Gruppe, daß der Temperaturabfall nicht nur während der tiefen Narkose ein stärkerer ist, als z. B. in der Chloroformnarkose (vgl. oben S. 28), sondern daß auch kleine, nicht narkotisch wirkende Gaben eine Erniedrigung der durch den Wärmestich erhöhten Temperatur herbeizuführen vermögen. In einem Versuche am Kaninchen sank die durch den Wärmestich gesteigerte Temperatur nach der Einführung von 0,1 g

1) Fischer u. v. Mering, a. a. O. oben S. 20.

2) Roemer, Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals. I. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **66**. 241. 911; Jacobj u. Roemer, Unters. zur Pharmakol. des Veronals II. ibid. **66**. 261. 1911; Jacobj, Unters. zur Pharmakol. des Veronals III. ibid. **66**. 296. 1911; Groeber (u. Jacobj), Üb. Veronal. Biochem. Ztschr. **31**. 1. u. 2. Heft 1911.

Veronal pro Kilogramm in den Magen um 2,7°, bei völlig normaler Haltung des Tieres (Jacobj und Groeber).

Bemerkenswert ist auch, daß Gaben von 0,1 g pro Kilogramm Kaninchen eine Zunahme des Atemvolums bei unveränderter oder wenig veränderter Frequenz verursachen. Erst nach Gaben von 0,29 g pro Kilogramm sinken Frequenz und Volum.

Die Schmerzempfindung wird, wie bei den übrigen Stoffen dieser Gruppe, erst nach Aufhebung des Bewußtseins herabgesetzt und unterdrückt.

Die kleinsten tödlichen Gaben sind pro Kilogramm bei Fröschen 1,5 g, bei Kaninchen 0,4 g, bei Katzen 0,35 g.

An 4—8 kg schweren Hunden erfolgt nach 0,5—1,5 g Veronal mehrere Stunden anhaltender Schlaf ohne anderweitige Erscheinungen außer Zittern. Es kann den Tieren auch mit der Nahrung verabreicht werden, ohne Erbrechen hervorzurufen. Genaueres über das Verhalten der Herztätigkeit läßt sich nicht angeben. Die tödlichen Gaben betragen 1,0 g pro Kilogramm Tier.

An Menschen bewirken Gaben von 0,5—1,5 g, durchschnittlich 1,0 g, in der Regel ruhigen Schlaf. Bei Mädchen und Frauen sollen 0,25—0,30 g ausreichend sein. Bei starker Erregung und Unruhe können 2—3 g verabreicht werden, und als höchste Gabe etwa 8 g in 24 Stunden.

Mehrfach hat man bei der Anwendung des Veronals unangenehme und selbst gefahrdrohende Wirkungen und Folgen beobachtet, namentlich Kopfschmerz, Benommenheit, mehrere Tage anhaltende Schlaftrunkenheit und comaartige Zustände, unregelmäßigen, frequenten Puls, auch Nierenreizung. Häufiger sind masernartige Ausschläge aufgetreten. Nach den gewöhnlichen Gaben ist die Harnmenge meist vermehrt, bei Vergiftungen vermindert. Tödlich verlaufene Fälle sind nach Gaben von 6—11 g beobachtet worden. Dabei traten zuweilen während der Bewußtlosigkeit krampfhafte Zuckungen in den Extremitäten und Spasmus der Kaumuskeln ein. Die Todesursache scheint in allen Fällen Herzschwäche zu sein, welche zu Collapszuständen, auch zu Lungenödem führt.

Von kleinen Gaben Veronal werden im Organismus etwa 90%, von großen etwa 50% zerstört. Bei fortgesetzter Verabreichung nimmt die

Fähigkeit des Organismus, das Veronal zu zerstören, nicht zu (Bachem[1])) Eine Gewöhnung an das Mittel tritt nicht ein (Japhé[2])).

An Stelle des Veronals sind in neuester Zeit andere Harnstoffderivate in den Handel gebracht und in Anwendung gekommen. Das Luminal unterscheidet sich von dem Veronal nur dadurch, daß es an Stelle des einen Äthyls Phenyl enthält. Das Bromural ist ein Harnstoff, in welchem 1 Atom Wasserstoff durch Monobromisovaleryl ersetzt ist. Es hat die Zusammensetzung: $H_2N—CO—NH.CO—CHBr—CH(CH_3)_2$. Beim Adalin wird im Harnstoff, beim Neuronal im Acetamid 1 Atom Wasserstoff durch eine gebromte Gruppe vertreten. Über den Wert dieser Schlafmittel läßt sich vorläufig noch kein Urteil fällen. Das in ihnen an Kohlenstoff gebundene Brom hat für die Wirkung keine besondere Bedeutung.

Die schlafmachenden Gaben des Bromurals sind bei Hunden 0,25 bis 0,30 pro Kilogramm Körpergewicht; die tödliche Gabe bei Kaninchen ist 1 g (v. d. Eckhout[3])).

Seit einer Reihe von Jahren haben Sulfoverbindungen der Fettreihe, das **Sulfonal, Trional** und **Tetronal,** eine ausgedehnte Anwendung als Schlafmittel erlangt. Die Kohlenwasserstoffgruppen finden sich in diesen Substanzen in einer Bindung, die den letzteren eine sehr anhaltende schlafmachende Wirkung verleiht. Dabei werden Circulation und Atmung nicht stärker als durch die genannten halogenfreien Verbindungen beeinflußt, so daß sie in dieser Richtung vortreffliche Schlafmittel sind. Allein es war vorauszusehen, daß die unorganische Sulfogruppe, die im Sulfonal mehr als 50 % der ganzen Verbindung ausmacht, auf den Charakter der Wirkung und auf das Verhalten im Organismus von bedeutendem Einfluß sein werde. Dies haben die mit dem Mittel gemachten Erfahrungen und Versuche hinlänglich erwiesen.

Die schlafmachende Wirkung tritt nach **Sulfonal,** $(CH_3)_2=C=(SOOC_2H_5)_2$, wegen seiner Schwerlöslichkeit in Wasser von gewöhnlicher Temperatur verhältnismäßig langsam ein, hält dann aber auch viel länger an, als nach anderen Schlafmitteln. Auch nach dem Erwachen am anderen Tage hinterbleibt zuweilen ein Zustand von Schläfrigkeit. Nach größeren Gaben hat man sogar gefährliche Schlafsucht beobachtet, und an Tieren kann die Betäubung tagelang fortbestehen. Wegen dieser anhaltenden Wirkung oder Nachwirkung werden in psychischen Krankheiten Depressionszustände zuweilen noch vertieft

1) Bachem, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **63.** 228. 1910.

2) Japhé, Üb. d. Gewöhnung an die Narkotica der Fettreihe. Diss. Bern 1911.

3) v. d. Eckhout, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **57.** 337. 1907.

(C. M. Hay, 1889) und Lähmungserscheinungen verstärkt (Umpfenbach, 1890).

Größere Gaben von Sulfonal erzeugen, namentlich bei längerem Gebrauch, leicht Vergiftungserscheinungen, die in Schwindel, Kopfschmerz, Ohrensausen, Apathie, Sprachbehinderung, Sehstörungen, Somnolenz, taumelndem Gang mit Störungen des Coordinationsvermögens, Übelkeit, Erbrechen, hartnäckiger Stuhlverstopfung und zuweilen Durchfällen bestehen; auch Hautexantheme hat man beobachtet. Bei schweren Vergiftungen stellen sich Rausch mit Hallucinationen und Delirien, Bewußtlosigkeit, zuweilen krampfhafte Zuckungen, Herz- und Respirationsschwäche ein, und in einer Reihe von Fällen war der Ausgang ein letaler[1]). Besonders zu beachten ist die zuweilen vorkommende Nierenreizung, die von der Ausscheidung der unzerstörbaren Sulfogruppe abhängig gemacht werden muß. Es kann zu toxischer Nephritis mit ausgedehnter Nekrose der Epithelien der Harnkanälchen kommen (Stern, 1894). Die Harnmenge ist in solchen Fällen vermindert und im Harn kann Eiweiß auftreten.

Die Annahme, daß das Sulfonal wegen der Stuhlverstopfung, die es bewirkt, im Darm zurückgehalten und dann wieder plötzlich resorbiert werde, und daß davon die Vergiftungen abhängen, ist eine ganz willkürliche.

Sehr eigentümlich ist das bei Vergiftungen mit Sulfonal nicht seltene, aber keineswegs regelmäßige Auftreten eines roten oder rotbraunen Farbstoffs im Harn, der den Reactionen nach als Hämatoporphyrin angesehen wird. Quincke (1892) beobachtete nach Sulfonalgebrauch einen dunkelroten Harn und läßt es unentschieden, ob es sich in diesem Falle um eine Sulfonalvergiftung gehandelt habe. Die Ursache des Auftretens dieses Farbstoffs im Harn ist noch ganz unklar. Nach Taylor und Sailer ist der Farbstoff nicht in allen acuten Vergiftungsfällen vorhanden, mit ihm zugleich aber wurde unverändertes Sulfonal im Harn gefunden.

Hämatoporphyrinurie läßt sich an Hunden gar nicht, an Kaninchen dagegen nach Neubauer[2]) regelmäßig experimentell erzeugen.

1) Vgl. Taylor and Sailer, Contributions from the W. Pepper Laboratory. Philadelphia 1900. p. 120; 34 tödlich verlaufene Vergiftungsfälle mit 10 Autopsien erwähnt.

2) Neubauer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **43**. 456. 1900.

Um die genannten unangenehmen Folgen des Sulfonalgebrauchs möglichst zu vermeiden, empfiehlt Kast[1]), die Gabe von durchschnittlich 2 g für Männer und 1 g für Frauen, auf einmal oder geteilt genommen, nicht zu übersteigen, und bei längerem Gebrauch Pausen von ein bis mehreren Tagen in der Darreichung eintreten zu lassen. Bei dieser Art der Anwendung soll das Sulfonal ein ungefährliches Mittel sein.

Fast noch wirksamer als das Sulfonal sind das **Trional** und Tetronal, die sich von jenem in ihrer Zusammensetzung nur dadurch unterscheiden, daß am Kohlenstoffatom beim ersteren das eine, beim letzteren beide Methyle durch die Äthylgruppe ersetzt sind. Das Trional wirkt rascher als das Sulfonal, und der Schlaf hinterläßt weit seltener unangenehme Nachwirkungen. Hinsichtlich der Vergiftungen mit Einschluß des Auftretens von Hämatoporphyrin im Harn verhält sich das Trional im wesentlichen wie das Sulfonal.

Der gewöhnliche Alkohol, der bekanntlich auch schlafbefördernd wirkt, eignet sich nicht für die Anwendung als regelrechtes Schlafmittel, weil dazu größere Mengen angewendet werden müßten, die bereits einen Rausch hervorbringen, in welchem die lebhaften, traumartigen Vorstellungen erregend und schlafvertreibend wirken. Deshalb macht eine leichte Alkoholnarkose den Schlaf absolut flacher (Kohlschütter[2])).

Bemerkenswert ist der **Einfluß** einzelner Stoffe dieser Gruppe **auf die Zuckerausscheidung im Harn,** einerseits im negativen und andererseits im positiven Sinne. Bei chloralisierten Kaninchen bleibt der Diabetesstich völlig unwirksam, während die Glykosurie nach Kohlenoxydvergiftung an Hunden auch in der Chloralnarkose zustande kommt (F. Eckhard[3])). Die Einatmung von Acetondämpfen während 2—4 Stunden bewirkt an Kaninchen, Hunden und Katzen das Auftreten von Zucker im Harn. Doch scheint es sich dabei nur um die Schädigung des Organismus durch stärkere Abkühlung und Dyspnoe zu handeln[4]). An Hunden und Kaninchen tritt auch bei länger dauernder Äthernarkose Zucker im Harn auf, bei geringer Diurese bis 10 %. Die Zuckerausscheidung erfolgt an Hunden nur bei Fleischnahrung, nicht nach 3—4 Wochen anhaltender Kohlenhydratfütterung

1) Kast, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **31**. 69, 1893.
2) Kohlschütter, Ztschr. f. ration. Medic. 3. R. **17**. 244. 1863.
3) Eckhard, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **12**. 276. 1880.
4) Ruschhaupt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **44**. 127. 1900. F. Müller ibid. **46**. 61. 1901.

(Seelig[1]). Es handelt sich also hier um ein ähnliches Verhalten, wie es Straub[2]) zuerst für die Glykosurie nach Kohlenoxydvergiftung festgestellt hat.

Der **Alkohol hat** in diätetischer, toxikologischer und therapeutischer Beziehung ein vielseitiges praktisches Interesse. Er dient in Form der alkoholischen Getränke als weitverbreitetes Genußmittel, gibt dabei zu acuten und noch häufiger zu den sog. chronischen Vergiftungen Veranlassung und findet eine ausgedehnte Anwendung am Krankenbett.

Wegen des vielseitigen Interesses, das der Alkohol in praktischer Hinsicht bietet, wollen auch Laien und Dilettanten über seine Wirkungen mitreden. Gerade in gegenwärtiger Zeit ist das in ausgesprochenstem Maße der Fall, wo sich zwei Parteien schroff gegenüberstehen, von denen die eine jeden Genuß alkoholischer Getränke für absolut verderblich erklärt und ihn vollständig abgeschafft wissen will, weil auch der mäßigste Genuß der Anlaß zur Trunksucht werden kann. Auf der anderen Seite verteidigt man nicht bloß den mäßigen Genuß der alkoholischen Getränke als unschädlich, sondern schreibt ihnen, ohne ihre Wirkungen und ihre Bedeutung als Genußmittel zu kennen, auch manche heilsame und nützliche Eigenschaften zu, die sie nicht haben. Dementsprechend wird mehr mit Behauptungen als mit Tatsachen gekämpft.

Bei der Beurteilung der Schädlichkeit des Genusses der alkoholischen Getränke ist nicht zu vergessen, daß die Kultur des Altertums und der Renaissance inmitten von Lebenslust und Weingenuß erblüht und sich erneuert, daß also die Schädlichkeit eines solchen Genusses nicht ganze Völker, sondern nur einzelne Individuen betrifft, mag ihre Zahl groß oder klein sein. Die Fragen über die Schädigung durch alkoholische Getränke in moralischer, körperlicher und materieller Hinsicht müssen also individuell, nicht generell behandelt werden. Daß der Alkohol außerdem auch eine außerordentlich große nationalökonomische Bedeutung hat, ergibt sich aus der Tatsache, daß im Deutschen Reich jährlich für 3000 Millionen Mark alkoholische Getränke consumiert werden.

Alle die vorerwähnten Umstände machen es verständlich, daß über die Wirkungen des Alkohols und der alkoholischen

1) Seelig, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 52. 481. 1905.
2) Vgl. **Gruppe des Kohlenoxyds.**

Getränke nicht nur bei Laien, sondern auch bei Ärzten noch so viel unzutreffende Ansichten verbreitet sind.

Daß der Alkohol in bezug auf seine Wirkungen auf das Centralnervensystem mit den übrigen narkotisch wirkenden Verbindungen der Fettreihe in eine Gruppe gehört, darüber kann kein Zweifel bestehen. Man hat ihm aber außerdem eine, der narkotisch lähmenden Wirkung vorausgehende, direkte Erregung namentlich der psychischen Tätigkeiten, der centralen Innervationsgebiete der Respirations- und Circulationsorgane sowie gewisser motorischer Vorgänge zugeschrieben und ist auch gegenwärtig von dieser Ansicht nicht ganz abgekommen.

Der Grund für eine solche Auffassung der Alkoholwirkung ist darin zu suchen, daß man häufig die eigentlichen Wirkungen von ihren Folgen nicht scharf unterscheidet. Wenn die Erscheinungen der Folgen der direkten Wirkungen in Erregungszuständen oder gesteigerten Tätigkeitsvorgängen bestehen, so liegt es auf den ersten Blick nahe, dem betreffenden Stoff erregende Wirkungen zuzuschreiben. Wir werden weiter unten sehen, daß das Atropin das mittelst Muscarin in Stillstand versetzte Froschherz durch Lähmung der durch das Muscarin erregten nervösen Hemmungsvorrichtungen wieder zum Schlagen bringt. Hier hat es den Anschein, als ob das Atropin durch eine erregende Wirkung das Herz zum Schlagen gebracht hätte, und eine solche Auffassung ist auch von manchen Autoren vertreten worden.

Ferner hält man die Wirkungen auf das Centralnervensystem und die nutritiven Wirkungen auf die Gewebe nicht auseinander. Die letzteren Wirkungen bestehen in einer nutritiven Reizung und kommen bei nervenlosen Organismen allein in Betracht. Die Verwechselung dieser beiden Kategorien von Wirkungen geht so weit, daß man sogar die Beschleunigung der Protoplasmaströmung in Pflanzenzellen als Beweis für die erregende Wirkung des Alkohols auf das Nervensystem anführt. In manchen Fällen ist es bei oberflächlicher Betrachtung nicht leicht, diese nutritiv reizende Wirkung von der narkotisch lähmenden zu unterscheiden, so namentlich am isolierten Froschherzen.

Die nutritiv reizende Wirkung und ihre Folgen können sich sehr mannigfaltig gestalten. Der concentrierte Alkohol verändert die Eiweißstoffe der Gewebe durch Wasserentziehung und Gerinnung und verursacht heftige Reizung und Entzündung.

Auch der verdünnte Alkohol wirkt direkt reizend. Darauf beruht seine Anwendung im reinen Zustande oder in Form von kölnischem Wasser, Campherspiritus, Opodeldok, Ameisenspiritus und anderen alkoholischen Flüssigkeiten zu Waschungen, Umschlägen, Abreibungen zum Zweck der Anregung der Ernährungsvorgänge in den Geweben, wodurch Krankheitsprodukte zur Aufsaugung gebracht, die Ernährungsverhältnisse der Haut gebessert und rheumatische Zustände der Muskeln beseitigt werden. Bei langdauernder Einwirkung des Alkohols entstehen krankhafte Veränderungen der Organe, die wir bei der chronischen Alkoholvergiftung kennen lernen werden.

Von einer nutritiven Reizung hängen auch die Resultate ab, die Führer[1]) bei seinen Versuchen über den Einfluß verschiedener Alkohole auf die Entwicklung von Seeigeleiern erhielt. Äthylalkohol von 5% übt einen Reiz auf die Zellen aus und regt sie zu Teilungen an, während diese bei höheren Concentrationen nicht stattfinden. Die Zellen werden gelähmt oder abgetötet.

Dem oben Gesagten entsprechend müssen wir bei der Betrachtung der Wirkungen des Alkohols auf das Centralnervensystem ganz besonders die Frage behandeln, ob der Alkohol in der Tat die, namentlich bei seiner therapeutischen Anwendung, zugeschriebene erregende Wirkung auf gewisse Gebiete des Centralnervensystems ausübt, oder ob er von vornherein die Funktionsfähigkeit aller Gebiete des Gehirns erst vermindert und dann völlig lähmt.

Die subjectiven und objectiven Zustände und Erscheinungen, um derenwillen die alkoholischen Getränke als Genußmittel so geschätzt werden, schreibt man gewöhnlich einer erregenden Wirkung des Alkohols zu. Man beruft sich dabei auf die Erscheinungen, die man unter solchen Umständen beobachtet, namentlich auf gewisse Exaltationszustände der psychischen Funktionen, wie lautes und vieles Reden und lebhaftes Agieren, ferner auf die Vermehrung der Pulsfrequenz, die Turgescenz und Rötung der Körperoberfläche und des Gesichts sowie auf das erhöhte Wärmegefühl. Eine nähere Betrachtung dieser Erscheinungen lehrt indessen, daß sie nur Folgen einer beginnenden Lähmung gewisser Gehirnteile sind.

Seitdem in der ersten Auflage des vorliegenden Buches (1883) eine solche Betrachtung zuerst angestellt wurde, ist in pharmakologischen

1) Führer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 52. 69. 1904.

Kreisen von den Ansichten über die erregende Wirkung des Alkohols auf das Nervensystem nicht viel mehr übrig geblieben.

In der psychischen Sphäre gehen zunächst die feineren Grade der Aufmerksamkeit, des Urteils, der Reflexion und nach Ach[1]) auch der Auffassungsfähigkeit verloren, während die übrigen geistigen Tätigkeiten sich noch im normalen Zustande erhalten. Dies genügt, um das oft eigenartige Gebahren von Personen zu erklären, die unter der Wirkung der alkoholischen Getränke stehen. Der Soldat wird mutiger, weil er die Gefahren weniger beachtet und weniger über sie reflectiert. Der Redner läßt sich nicht durch störende Nebenrücksichten auf das Publicum beängstigen und beeinflussen, er spricht deshalb freier und begeisterter. Die Verminderung der Urteilsfähigkeit führt auch zu unzweckmäßigen, unmotivierten sowie der Moral und den Gesetzen widersprechenden Handlungen. In hervorragendem Maße wird die Beurteilung des eigenen Selbst beeinträchtigt. Mancher erstaunt über die Leichtigkeit, mit der er seine Gedanken auszudrücken vermag, und über die Schärfe seines Urteils in Dingen, die im völlig nüchternen Zustande seiner geistigen Sphäre nur schwer zugänglich sind, und ist dann später selbst über diese Täuschung beschämt. Das trunkene Individuum traut sich auch große Muskelkraft zu und erschöpft die letztere durch ungewöhnliche und oft unnütze Kraftäußerungen ohne Rücksicht darauf, daß ihm ein Schaden daraus erwachsen könnte, während der Nüchterne gerne seine Kräfte schont. Diese motorischen Erregungserscheinungen erwecken den Anschein, daß die Muskelarbeit durch den Alkohol vermehrt und der Eintritt der Ermüdung hinausgeschoben wird.

Einen charakteristischen Zug verleiht dem psychischen Bilde des Trunkenen die mangelhafte Beherrschung der Gemeingefühle. Dadurch entstehen bald Heiterkeit, bald unmotivierte Traurigkeit, bei dem einen Streitsucht, bei einem anderen ungewöhnliche Friedfertigkeit. Doch weiß der Mann von guter Erziehung sich auch in diesen Fällen mehr zu beherrschen, als der Ungebildete.

Die Untersuchungen über die Beeinflussung der einfachsten psychischen Vorgänge durch den Alkohol

1) Über die Beeinflussung der Auffassungsfähigkeit durch einige Arzneimittel. Würzb. philos. Diss. von Dr. med. Ach. Leipzig 1900.

ergeben nicht unmittelbar, was Wirkung und was Folge der letzteren ist, und wie gewisse Funktionen indirekt durch die Veränderungen anderer, z. B. durch den Fortfall von Hemmungen, beeinflußt werden. Wenn der Alkohol durch eine Erweiterung der arteriellen Gefäße eine Gehirncongestion verursacht, so treten dabei leicht Erregungen der psychischen Funktionen auf, ohne daß es sich um eine erregende Wirkung des Alkohols handelt.

Zu den Folgen einer mäßigen Alkoholwirkung, die auf den ersten Blick von einer Steigerung psychischer Funktionen abhängig gemacht werden könnten, gehört die überraschende Erscheinung, daß das Vermögen, Gewichtsdifferenzen bei Hebung von Gewichten zu unterscheiden, ganz erheblich zunimmt. Dieses Unterscheidungsvermögen oder der Kraftsinn (E. H. Weber) beruht an sich darauf, daß nach den Untersuchungen von Jacobj[1]) zwischen dem Zeitpunkt, in welchem der Willensimpuls für die Hebung in Tätigkeit tritt, und dem Moment, in welchem das Gewicht sich von der Unterlage abzuheben beginnt, eine gewisse Zeit vergeht, und daß das gehobene Gewicht um so schwerer erscheint, je größer diese Latenzzeit ist und umgekehrt. Wenn die Latenzzeit, die einem kleineren Gewichtszuwachs oder einer kleineren Gewichtsabnahme entspricht, unter einen gewissen Grenzwert herabgeht, so hört die Unterscheidung, ob von zwei nacheinander gehobenen Gewichten das eine leichter oder schwerer ist als das andere, auf. Der Alkohol verlängert die Latenzzeiten durch Lähmung centraler Innervationsgebiete, also auch die Latenzzeit kleiner Gewichtsdifferenzen. Daher werden die letzteren unter seinem Einfluß anfangs besser unterschieden, als im normalen Zustande, und dadurch der Anschein einer erregenden Wirkung hervorgebracht. Wenn dann in den nächst höheren Graden der Alkoholwirkung nicht bloß die Fortleitung des Willensimpulses verzögert, sondern auch die psychischen Funktionen stärker gehemmt sind, so nimmt das Unterscheidungsvermögen wieder ab und sinkt allmählich erheblich unter die Norm (Jacobj, 1894).

Der Einfluß im letzteren Sinne machte sich bei den von Dreser und Reis[2]) ausgeführten Augenmaßprüfungen von vornherein bemerkbar. Die Genauigkeit der Halbierung einer Linie durch das Augenmaß erfuhr unter dem Einfluß des Alkohols wie auch durch Chloralhydrat, Urethan und Morphin eine mehr oder weniger große Herabsetzung.

Kraepelin[3]) schließt aus seinen Untersuchungen an Men-

1) Jacobj, Unters. üb. den Kraftsinn. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **32**. 49. 1893.

2) Reis, Über Augenmaßprüfungen unter dem Einfluß pharmakologischer Agentien. Diss. Bonn 1895.

3) Kraepelin, Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena 1892.

schen, daß der Alkohol in kleineren Gaben die sensoriellen und intellectuellen Funktionen sogleich herabsetzt, die motorischen dagegen erst erregt und dann lähmt. Größere Gaben, von 30 bis 45 g an, lähmen auch die motorischen Funktionen ohne vorherige Erregung. Dagegen muß hervorgehoben werden, daß motorische Erregungen keineswegs in allen Fällen vorhanden sind und daß, wo sie vorkommen, zu ihrer Erklärung der Fortfall psychischer Hemmungen ausreichend ist. Daß die Beseitigung der Hemmung nicht in allen Fällen motorische Vorgänge veranlaßt, hängt von individuellen Verhältnissen ab.

Noch weniger als in der psychischen Sphäre läßt sich an anderen Funktionen eine direkte Erregung durch den Alkohol nachweisen. Es kommen dabei vor allem die Circulations- und Respirationsorgane in Betracht.

Die Zunahme der Pulsfrequenz, die eine häufige Erscheinung nach Alkoholgenuß ist, hängt gar nicht von der Alkoholwirkung ab, sondern wird durch die Situation herbeigeführt, in der die alkoholischen Getränke gewöhnlich consumiert werden. Sie ist Folge des lebhaften Gebahrens und bleibt nach den zuerst von Zimmerberg[1]) unter Ausschluß aller störenden Umstände ausgeführten Untersuchungen bei völliger Ruhe des Körpers aus. Genaue Messungen, die Von der Mühll und Jaquet[2]) an 8 jungen, gesunden oder reconvalescenten Männern mittelst des Sphygmochronographen ausführten, haben dieses Resultat vollkommen bestätigt und ergaben, daß der Alkohol in Gaben von 30—100 ccm, in Form einer zwanzigprocentigen Mixtur genommen, wenn keine Zwischenfälle, wie Übelkeit und Brechneigung, eintreten, so gut wie wirkungslos auf das Herz und den ganzen Kreislauf ist.

Auch Versuche an Tieren haben ergeben, daß der Einfluß des Alkohols auf die Herztätigkeit ein verhältnismäßig geringer ist. Er bewirkt, wie die übrigen Stoffe dieser Gruppe, eine Herznarkose (vgl. oben S. 31). Aber wenn, wie oben (S. 36) angegeben ist, vom Chloroform 100 und vom Äther 3600 Molecüle erforderlich sind, um gerade Stillstand des Froschherzens hervorzurufen, so bedarf es dazu vom Alkohol 19200 Molecüle, also

1) Zimmerberg, Unters. üb. d. Einfluß des Alkohols auf die Tätigkeit des Herzens. Diss. Dorpat 1869.

2) Von der Mühll und Jaquet, Zur pharmakol. Wirkung des Alkohols. Correspondenz-Blatt für schweiz. Ärzte. 21. 1891.

die fünffache, an Herzen von Katzen nach Loeb[1]) fast die achtfache Menge im Vergleich zu der des Äthers. Daher beträgt an höheren Tieren die Abnahme des Blutdrucks in der tiefen Alkoholnarkose, nach dem vollständigen Verschwinden sämtlicher Reflexe, nicht mehr als 15% (Zimmerberg[2])). Auch dieses Sinken ist vielleicht mehr auf Rechnung der allgemeinen Muskelerschlaffung zu setzen, als von einer Herz- und Gefäßwirkung abhängig zu machen. Von einer erregenden Wirkung des Alkohols auf das Herz hat sich bei den Versuchen an Tieren mit einiger Sicherheit nichts nachweisen lassen. In den Versuchen von Bock, nach dem oben (S. 31) erwähnten Verfahren am isolierten Säugetierherzen, übten kleinere, nicht lähmend wirkende Gaben überhaupt keinen merklichen Einfluß aus.

Nach einem ähnlichen Verfahren beobachtete Newell Martin[3]) stets eine bedeutende Abschwächung der Tätigkeit des Hundeherzens, wenn das Blut 0,5—1,0 % Alkohol enthielt, in den meisten Fällen auch bei 0,25%. Die Versuche von Kochmann[4]) nach dem Bockschen Verfahren ergaben ebenfalls nur eine Verminderung der Herzarbeit. Nur Loeb fand an ausgeschnittenen Herzen von Katzen unter 11 Versuchen dreimal eine „deutliche Steigerung der Herzarbeit". Doch sind die Versuche nach dem Langendorffschen Verfahren angestellt, bei welchem an der Herzspitze mittels eines Häkchens ein Faden befestigt ist, welcher die Herzbewegungen auf eine Mareysche Kapsel überträgt, so daß also die Herzarbeit dabei nicht gemessen wird.

Unmittelbar nach der Injection von 3—5 ccm Alkohol von 20% in das Blut von Hunden und Kaninchen sah Kochmann im Durchschnitt eine Drucksenkung von 12% und eine Pulsabnahme von 10% eintreten, wonach der Druck stieg und die frühere Höhe um 8% überschritt. Diese Drucksteigerung hielt 3—5 Minuten an und machte dann dem normalen Druck Platz. Hier handelt es sich um die bekannte Erscheinung, daß in die Venen eingespritzte Flüssigkeiten, Salzlösungen und anderes, während ihres Durchtritts durch das Herz anfangs ein kurz dauerndes Sinken des Blutdrucks hervorbringen, dem dann eine ebenfalls kurz dauernde compensatorische Steigerung folgt. Brooks[5]) führte den Alkohol durch eine Magenfistel in den Magen ein und beobachtete nach kleineren Gaben keine deutliche Steigerung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz. Nach größeren Gaben 50—60 proz. Alkohols trat ein sehr allmähliches Sinken des Blutdrucks mit verminderter Amplitude und vermehrter Zahl der

1) Loeb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 52. 459. 1905.

2) a. a. O. oben S. 58.

3) Vgl. bei Bock, a. a. O. oben S. 31.

4) Kochmann, Arch. internat. de Pharmacodyn. vol. XIII. 329. 1904.

5) Brooks, Journ. of the American Medic.-Assoc. vol. LV. p. 372. 1910.

Pulse ein. Diese Steigerung der Pulsfrequenz hat die gleiche Ursache wie die in der Äthernarkose (vgl. oben S. 36).

Die Turgescenz und Rötung des Gesichts wird, wie oben bereits angegeben, durch den Nachlaß des Tonus jenes Teils der Gefäßnervencentren bedingt, von welchem die Gefäße der Haut und namentlich des Gesichts sowie auch des Gehirns innerviert werden. Der vermehrte Blutzufluß zur Körperoberfläche im Verein mit der Abstumpfung der Temperaturempfindung veranlassen ein Gefühl behaglicher Wärme, wenn infolge niederer Außentemperatur vorher eine Kälteempfindung lästig war. Also auch diese Wirkung des Alkohols, die von den Bewohnern kälterer Gegenden ganz besonders geschätzt wird und die der Laie am leichtesten als Folge einer Erregung aufzufassen geneigt ist, hängt nur von lähmungsartigen Zuständen der betreffenden Gebiete ab. Doch kann die Erweiterung der Gehirngefäße so weit gehen, daß durch die Blutüberfüllung Erregungszustände an diesem Organ hervorgerufen werden.

Das Verhalten der Respiration unter dem Einfluß des Alkohols ist in den letzten Jahren mehrfach der Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen[1]). Es handelt sich dabei um die Frage, ob die an Menschen häufig nach dem Genuß alkoholischer Getränke vorkommende Steigerung der Respirationsfrequenz durch eine direkte Erregung der Atemcentren bedingt wird oder von Nebenumständen abhängig ist. Zu den letzteren gehören namentlich reflectorische Einwirkungen, durch welche die Respiration bekanntlich sehr leicht beeinflußt wird. Der Alkohol verursacht wohl eine locale Reizung, nirgends aber eine specifische Erregung nervöser Funktionsgebiete. Daher ist es von vornherein unwahrscheinlich, daß er die Respirationscentren erregen soll. Wenn man bei den Versuchen an Tieren dennoch eine Steigerung der Respirationsfrequenz und eine Zunahme des Atemvolums beobachtet hat, so läßt sich das auf Reflexe zurückführen, die trotz aller Vorsicht bei der Einführung des Alkohols in den Magen oder bei der Injection unter die Haut

1) Vgl. Jaquet, Contribution à l'étude de l'action de l'alcool sur la respiration. Arch. de Pharmacodynamie. II. 107. 1895. Wilmanns, Die direkte Erregung der Atemcentra durch den Weingeist. Diss. Bonn 1897. Singer Über die Beziehungen des Alkohols zur Atmungstätigkeit. Arch. internat. de Pharmacodynamie. VI. 493. 1899. Wendelstadt, Über die Wirkung des Weingeistes auf die Atmung des Menschen. Pflügers Arch. 76. 223. 1899.

so leicht entstehen. Auch bei der Einspritzung des Alkohols in das Blut kann infolge der Veränderung des letzteren durch die alkoholische Flüssigkeit eine Steigerung der Atmung zustande kommen, ohne daß dabei eine specifische Erregung im Spiele zu sein braucht. Alle Umstände, auch das rasche Eintreten der Wirkung nach der Application des Alkohols, sowie die Inconstanz der Resultate, sprechen gegen eine specifische Erregung der Respirationscentren durch den Alkohol.

Nicht unzweideutig sind auch die Resultate der ergographischen und myographischen Versuche über den Einfluß des Alkohols auf die Muskelarbeit. Regelmäßig wurde eine Abnahme der normalen Muskelleistung beobachtet, der meist eine geringe und kurzdauernde Steigerung vorausging. Diese blieb jedoch am curarisierten Froschmuskel aus[1]). Nach den ergographischen Versuchen von Kraepelin[2]) wirkt der Alkohol auf schwere Muskelarbeit nicht erleichternd.

Aus den vorstehend mitgeteilten Tatsachen ergibt sich, daß eine direkt erregende Wirkung des Alkohols sich an keinem Organe nachweisen läßt, und daß man demnach auch seine Bedeutung als Genuß- und Arzneimittel nicht von einer solchen abhängig machen darf.

Der **Wein** dient vielfach in erschöpfenden Krankheiten als Excitans und Analepticum im Sinne der alten Pathologen. Er soll die Herztätigkeit kräftigen, die Funktionen des Nervensystems steigern und beleben und die erschöpften Kräfte, insbesondere in der Reconvalescenz, heben.

Man geht dabei von gewissen Erfahrungssätzen aus, ohne die Art und Weise, wie der Erfolg zustande kommt, näher zu untersuchen und zu begründen. Man läßt es z. B. unentschieden, ob der Gebrauch des Weines in der Reconvalescenz die Restitution in gewissen Fällen überhaupt erst ermöglicht oder sie nur beschleunigt, oder ob es sich dabei lediglich um eine Besserung des subjektiven Befindens des Kranken handelt. Man spricht daher nur im allgemeinen von erregenden, stärkenden und belebenden Wirkungen des Weines.

Im Wein kommen neben den Wirkungen des Alkohols auch

1) Literatur bei Scheffer Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **44**. 24. 1900.

2) Kraepelin, Neuere Untersuchungen über die psychischen Wirkungen des Alkohols. Münch. med. Wochenschr. Nr. 42. 1899.

die der Bouquetstoffe in Betracht, welche bei der Gärung entstehen und den Fuselölen des Branntweins entsprechen, seien diese letzteren nun an Geruch und Geschmack widerlich, wie im Kartoffelbranntwein, oder angenehm wie im Cognac, Rum und Arrac. Manche Weine bewirken wegen der besonderen Beschaffenheit ihrer Bouquetstoffe stärker als der Alkohol eine Erweiterung der Gefäße des Gesichts und wohl auch der Gehirnhäute, sie gehen, wie man zu sagen pflegt, in das Blut. Zu diesen Weinen gehören die bouquetreichen Nahe- und rheinhessischen Weine, z. B. der Scharlachberger, sowie die Frankenweine und manche Lagen der Rheinpfalz. Solche Weine verursachen leicht Gehirncongestionen, von denen das Kopfweh abhängt, welches ihrem unvorsichtigen Genuß zu folgen pflegt.

Abgesehen von diesen Veränderungen der Blutcirculation im Gehirn, die indirekt Erregungszustände veranlassen können (vgl. oben S. 60), wirkt auch der Wein beruhigend auf das Centralnervensystem. Es handelt sich dabei um die schwächsten, mehr fühlbaren als sichtbaren Grade dieser Wirkung. Seine Bedeutung als Genußmittel besteht nicht, wie man früher geglaubt hat, darin, daß die Gehirntätigkeiten Anregung und verstärkte Impulse empfangen, sondern beruht darauf, daß gesteigerte Empfindungen, wie sie bei nervösen Personen vorkommen, merklich herabgestimmt und die Empfänglichkeit für äußere Eindrücke und die Empfindlichkeit gegen die eigenen psychischen Zustände deutlich abgeschwächt werden. Schon mäßige Mengen guten Weines vermögen deshalb Unlust, Verdruß und Sorgen zu mildern, trübe Stimmungen zu verscheuchen und das Gefühl von Ermüdung und Abspannung zu unterdrücken.

Auch die wohltätigen Folgen der Anwendung des Weines bei Kranken und Reconvalescenten sind im wesentlichen auf diese beruhigenden Wirkungen zurückzuführen. Von einer Anregung und Verstärkung der Empfindungen und einzelner psychischer Funktionen bei Kranken wird wohl niemand einen besonderen Nutzen erwarten. Man sucht im Gegenteil diese Gebiete, die sich gewöhnlich in einem Zustand erhöhter Empfindlichkeit befinden, vor jeder Erregung möglichst zu schützen, und hält daher auf das sorgfältigste alle stärkeren Reize der Außenwelt vom Kranken fern. Diese Bemühungen werden durch die gelinde Narkose unterstützt, die der Weingenuß herbeiführt. Er besänftigt das durch die Krank-

heit empfindlich gewordene Nervensystem, läßt Krankheit und Schwäche weniger unangenehm empfinden und begünstigt dadurch die Bedingungen für die körperliche und geistige Ruhe, die belebend und erfrischend wirkt. Dabei ist aber zu beachten, daß diese wohltätige Wirkung nicht lange dauert und deshalb immer wieder von neuem hervorgerufen werden muß. Wenn das zu oft und zu lange Zeit hindurch geschieht und wenn die Wirkung etwas zu stark ist, sich den rauschartigen Zuständen nähert, so kann nach ihrem Aufhören ein verstärkter Grad von „Nervosität" eintreten.

Endlich ist die Bedeutung des Weines als reines Genußmittel auch in Krankheiten nicht hoch genug anzuschlagen. Es erscheint sogar zweifelhaft, ob er in anderer Weise, z. B. subcutan beigebracht, in allen Fällen die gleiche oder überhaupt eine belebende Wirkung haben würde. Durch die Empfindungen, die der vom Geruch und Geschmack abhängige Genuß vermittelt, und durch jene allerleichtesten Grade der Narkose werden vermutlich zahllose reflectorische Vorgänge der verschiedensten Art einerseits veranlaßt und andererseits außer Tätigkeit gesetzt, so daß dadurch allein infolge der Summierung der Effecte ein gewaltiger Einfluß auf den Ablauf einer Krankheit ausgeübt werden kann.

Schwieriger ist die Frage zu beantworten, ob und wie der Wein bei Herzschwäche nützlich ist, weil man es im besten Falle lediglich mit empirischen Sätzen zu tun hat, die, selbst wenn sie richtig sind, keinen Aufschluß über die Natur des Zustandes geben, der durch die Wirkung des Weines beseitigt werden soll.

Wenn die gesunkene Herztätigkeit „gehoben" werden soll, so weiß man in der Regel nicht, welche krankhaften, der Herzschwäche zugrunde liegenden Veränderungen den Angriffspunkt der Wein- oder Alkoholwirkung bilden. Es kann ein Gefäßkrampf, welcher der Entleerung des Herzens einen großen Widerstand entgegensetzt, durch die lähmende Wirkung der Weinbestandteile auf die Gefäßnerven beseitigt oder die Blutverteilung im allgemeinen in günstiger Weise verändert werden. In anderen Fällen handelt es sich vielleicht um die Verminderung eines zu starken Tonus der Hemmungsnerven des Herzens oder um die Linderung eines Reizzustandes der motorischen Herzganglien, der, wie die elektrische Reizung, die Pulsationen frequent und oberflächlich macht.

Die Indication für die Anwendung des Weines als „belebendes, anregendes und stärkendes" Mittel ist eine ganz

allgemeine. Wo man in acuten und chronischen Krankheiten eine stärkere Wirkung auf das Nervensystem wünscht, da wählt man die schwereren Südweine, welche in 100 ccm 14—18 g Alkohol enthalten. In solchen Fällen pflegt man auch subcutane Injectionen von Äthyläther zu machen. Soll der Wein mehr die Bedeutung eines Genußmittels haben, so sind die deutschen und französischen Rot- und Weißweine mit einem Alkoholgehalt von 10—12%, d. h. 8,0—9,5 g in 100 ccm, vorzuziehen; von den letzteren die bouquetärmeren, namentlich in fieberhaften Krankheiten und in der Reconvalescenz die ersteren da, wo chronisch-katarrhalische Zustände der Verdauungsorgane eine gelinde adstringierende Wirkung erwünscht erscheinen lassen. In jedem Falle aber müssen es gute Naturweine sein[1]).

Fast zu allen Zeiten waren verschiedene Kräuterbranntweine verbreitete und beliebte Volksmittel bei äußeren und inneren Leiden. Abgesehen vom Wein wird der Alkohol in neuester Zeit auch von ärztlicher Seite mehr als vorher in den verschiedensten Fällen zur Anwendung empfohlen, namentlich in Form der Edelbranntweine Cognac, Rum und Arrac.

Hauptsächlich sucht man durch den Alkohol die Ernährung und den Stoffwechsel zu bessern, indem man von der Annahme ausgeht, daß er einerseits die Absonderung des Magensaftes steigert und dadurch die Verdauung begünstigt und andererseits Kohlenhydrate und Fett zu ersetzen und dementsprechend bei seiner Verbrennung als wärmebildendes Material eine Eiweißsparung zu bewirken imstande sei. Auf diese eiweißsparende Wirkung legt man gegenwärtig ein großes Gewicht. Dadurch soll er auch bei der Ernährung von Diabetikern von Nutzen sein, indem er die Ammoniak-, Aceton- und Zuckerausscheidung vermindere (Benedikt und Török, 1906). Jedoch beruht diese Auffassung auf einer unzutreffenden Deutung des Einflusses des Alkohols auf die Stoffwechselvorgänge.

Seit der Begründung der Methoden für quantitative Stoffwechseluntersuchungen hat man zahlreiche Versuche an Menschen und Tieren über den Einfluß des Alkohols auf die Bildung und Ausscheidung der Stoffwechselprodukte ausgeführt. Aber diese Versuche haben für die Kohlensäureabgabe und Sauerstoffaufnahme keine unter sich übereinstimmenden und

1) Vgl. Schmiedeberg, Über Naturwein und Kunstwein, eine diätetische Studie. Leipzig 1900.

auf eine einfache Gesetzmäßigkeit zurückzuführenden Resultate ergeben. Während die Mehrzahl der Experimentatoren, welche die Kohlensäureausscheidung untersuchten, eine Verminderung derselben fand, beobachtete die Mehrzahl derjenigen, welche die Sauerstoffaufnahme bestimmten, eine Steigerung der letzteren. Fast übereinstimmend wird dagegen eine Verminderung der Harnstoffausscheidung angegeben. Sicher ist, daß der Alkohol als Nährstoff, in dem Sinne wie Kohlenhydrate und Fett, keine nennenswerte Rolle spielen kann. Er wird im Organismus nur sehr langsam verbrannt, so daß ein Teil durch die Lungen, ein größerer durch den Harn ausgeschieden wird (vgl. oben S. 23). Wenn im Organismus gleichzeitig Kohlenhydrate, z. B. Zucker und Alkohol, enthalten sind, so werden die ersteren leicht verbrannt und decken den Bedarf an stickstofffreiem Nährmaterial ausreichend, und es kommt nicht in Betracht, ob daneben noch ein wenig Alkohol verbrannt wird oder nicht. Bei unzureichender Ernährung des Organismus mit Fett und Kohlenhydraten wäre der Alkohol nicht nur ein unzweckmäßiges, sondern auch ein in vielen Fällen schädliches Ersatzmittel.

Wenn durch den Alkohol die Stickstoffausscheidung im Harn vermindert wird, so handelt es sich dabei nicht um eine Eiweißsparung in dem Sinne, daß der Alkohol als stickstofffreies Nährmittel eine Rolle spielen kann. Es ist vielmehr sicher, daß dieser Einfluß auf den Stoffwechsel kein direkter ist, sondern als Folge seiner Wirkungen auf das Nervensystem, die Respiration und Circulation und vielleicht auch auf die Verdauung aufgefaßt werden muß.

Die zuerst von Duméril und Demarquay (1848), dann namentlich von Lallemand, Perrin und Duroy (1860), von Perrin (1864), von Buchheim und Sulzynski (1865), S. Ringer und Rickards (1866) und später von zahlreichen anderen Experimentatoren, wie Bouvier (1869, 1872), Obernier (1869), Mainzer (1871), Daub (1874), Harnack und Laible (1905), an gesunden und fiebernden Menschen und an Tieren ausgeführten Untersuchungen haben ergeben, daß der Alkohol die Körpertemperatur herabsetzt, indem er sowohl die Wärmebildung vermindert, als auch die Wärmeabgabe nach außen vermehrt. Schon nach Gaben von 1,5—3,0 g pro Kilogramm Körpergewicht macht sich diese Wirkung an Warmblütern bemerkbar (Harnack und Laible, 1905). Nach größeren Gaben, namentlich wenn sie

eine stärkere Narkose hervorbringen, sinkt zwar die Körpertemperatur recht bedeutend, doch ist dies hauptsächlich eine Folge der allgemeinen Narkose, in welcher auch das Vermögen der Wärmeregulation vermindert und schließlich fast aufgehoben wird. Schwer betrunkene Personen, die im Freien liegen bleiben, können infolgedessen bei wenig niederen Außentemperaturen geradezu erfrieren, bei welchen normale Menschen ohne Schaden, ja ohne von der Kälte überhaupt zu leiden, schlafen dürfen. Aus diesen Tatsachen läßt sich mit Sicherheit schließen, daß auch der Einfluß des Alkohols auf die Wärme- und Temperaturverhältnisse des Organismus in derselben Weise indirekt zustande kommt, wie die Verminderung der Stickstoffausscheidung.

Während früher der Gebrauch der alkoholischen Getränke, selbst der des Weines, in acuten fieberhaften Entzündungskrankheiten für schädlich galt, wurde in neuerer Zeit der Alkohol in Form des Cognacs und gewöhnlichen Branntweins namentlich von englischen und französischen Ärzten bei Lungenentzündungen und Gelenkrheumatismus empfohlen. Um ein Fiebermittel im Sinne der Chinin-, Antipyrin- oder Salicylsäuregruppe handelt es sich dabei nicht. Wenn also der Alkohol auch kein Fiebermittel ist, so kann doch ein Glas starken Branntweins, unmittelbar nach schweren Verwundungen gereicht, durch die Abstumpfung des Empfindungsvermögens und der Reflexempfindlichkeit gelegentlich großen Nutzen stiften und besonders auf das subjective Befinden der Kranken von wohltuendem Einfluß sein.

In Form von Injectionen und Verbänden spielt der Alkohol neuerdings eine bedeutende Rolle **bei der Behandlung von Entzündungen** und anderen Erkrankungen der verschiedensten Organe. Man nimmt wohl auch an, daß dadurch die sogenannten „Toxine" in ihrer Wirkung gehemmt werden. Allein es handelt sich dabei um die local nutritiv reizende Wirkung des Alkohols, durch welche, wie z. B. durch das Jod, die Resorption krankhafter Produkte begünstigt wird und die Gewebe durch verstärktes Bindegewebswachstum resistenter und stabiler gemacht werden (vgl. S. 55 und 67).

Bei der sog. **chronischen Alkoholvergiftung** handelt es sich nicht um eine eigentliche Vergiftung, die nur so lange andauert, als das Gift fortwirkt, sondern um Krankheiten, die durch den Alkohol veranlaßt sind und nach seiner Ausscheidung aus dem

Organismus fortbestehen. Wie alle Stoffe, welche eine nutritive Reizung verursachen, ruft auch der Alkohol bei längerer Einwirkung Bindegewebswucherungen hervor, und zwar mit großer Leichtigkeit[1]). So entstehen bei Trinkern neben acuten und chronischen Magenkatarrhen Verdickungen der Magenwandung, besonders leicht bei Branntweintrinkern wegen der größeren Concentration des Alkohols in dem benutzten Getränk. Biertrinker dagegen bleiben in der Regel von solchen Leiden verschont, soweit sie vom Alkohol abhängen, und erfreuen sich daher im Gegensatz zu jenen einer guten Ernährung. Nach der Resorption gelangt der Alkohol durch die Pfortader zunächst in die Leber und wird dann teilweise durch die Nieren ausgeschieden. Dadurch entstehen bei Säufern vorzugsweise an diesen Localitäten durch direkte nutritive Reizung Bindegewebswucherungen, die das Wesen der Pylephlebitis, Lebercirrhose und Schrumpfniere bilden. Wenn ähnliches als Pachymeningitis auch an den Gehirnhäuten vorkommt, so kann man als Ursache das Stagnieren alkoholhaltigen Blutes in den venösen Sinus ansehen. Auch die Erkrankungen des Centralnervensystems und der Nervenfasern bei dem chronischen Alkoholismus, mit Einschluß der Psychosen, welche hauptsächlich in Trunksucht, unklaren Vorstellungen, Gedächtnisschwäche, Wahnvorstellungen, Delirien, Hallucinationen und Depressionszuständen bestehen, sind auf nutritive Störungen mit nachfolgenden degenerativen Vorgängen zurückzuführen. Bei Pferden und Hunden in tiefer Narkose fand Schulinus[2]) in der Leber in einzelnen Versuchen mehr als 0,6% Alkohol. Dies ist an sich eine geringe Menge, deren Effect sich durch lange Zeit summieren muß, um jene Veränderungen hervorzubringen. Mäßige Mengen von Alkohol können täglich ein ganzes Leben hindurch genossen werden, ohne daß solche Erkrankungen als Folgen auftreten.

Bei der chronischen Alkoholvergiftung wird durch die nutritive Reizung nur das Bindegewebe dauernd vermehrt, während die parenchymatösen zelligen Gewebselemente dabei erst wuchern, dann in ihrer Ernährung gehemmt werden und schließlich zugrunde gehen.

1) C. Schwalbe, Über die narbenbildende, Cirrhose, Sklerose erzeugende Eigenschaft des Alkohols. Virch. Arch. 85. 172. 1881.

2) a. a. O. oben S. 23.

Von den verschiedenen Graden der **acuten Alkoholvergiftung** haben der **Rausch** und die Trunkenheit mehr ein ethisches als praktisch toxikologisches Interesse. Selbst eine tiefe Narkose kann längere Zeit andauern, ohne gefährlich zu werden, weil der Alkohol, wie oben (S. 58) angegeben ist, auf die Circulationsorgane noch schwächer als der Äther wirkt.

Die Gefahr der acuten Alkoholvergiftung beginnt erst, wenn die Funktionsgebiete des Mittelhirns und des verlängerten Marks mit Einschluß der blutdruckbeherrschenden Gefäßnervencentren tiefer ergriffen werden, wenn also die Narkose in Collaps übergeht. Die Turgescenz und Rötung des Gesichts (vgl. oben S. 60) verschwinden, dieses und die Haut werden blaß und kalt, die Respiration aussetzend und stoßweise, die Herzschläge schwach, der Puls klein und leer. Die Gefahr ist in diesem Stadium eine sehr große, weil die Oxydation und Ausscheidung des Alkohols unter diesen Umständen sicherlich mindestens sehr eingeschränkt sind.

Das **Aceton,** welches sich im diabetischen Harn findet und aus der Acetessigsäure entsteht, wirkt auf das Centralnervensystem sehr ähnlich und nicht stärker, eher schwächer wie der Alkohol. Bei Menschen bringen 15—20 g nach Aufnahme in den Magen keine oder nur sehr schwache Wirkungen hervor. An Hunden bleiben in den Magen eingeführte Gaben von 1 g pro Kilogramm Körpergewicht ohne jede Wirkung, 4 g verursachen nur Störungen der Bewegung und erst 8 g pro Kilogramm sind tödlich (Albertoni, 1884).

Auch auf Parasiten und Fäulnisorganismen üben die Stoffe dieser Gruppe eine energische Wirkung aus. Niedere, mit einem Nervensystem ausgerüstete Tiere, z. B. Insekten, werden narkotisiert, einfache Protoplasmagebilde getötet. Man hat früher den Methylalkohol (Lippmann, 1834) und in neuerer Zeit das Chloroform gegen Bandwürmer empfohlen und angewendet. Doch können diese Mittel, der erstere durch Vergiftung, das letztere durch locale Reizung des Magens schaden und gelangen auch nicht tief genug in den Darm hinunter, um eine sichere Wirkung zu verbürgen.

Abgesehen von der auf Wasserentziehung beruhenden conservierenden Wirkung des concentrierten Alkohols sind die hierher gehörenden Stoffe auch direkt starke Antiseptica. Fleisch, welches Augend (1851) in festverschlossenen Flaschen aufbewahrte, in die einige Tropfen Chloroform gegossen waren,

widerstand der Fäulnis vollkommen. Tötet man nach Clemens (1852) Tiere unter einer gut schließenden Glasglocke mit Chloroformdampf und läßt sie unter der Glocke liegen, so tritt keine Fäulnis ein.

In neuerer Zeit hat namentlich das **Jodoform** bei der chirurgischen Wundbehandlung eine ausgedehnte Anwendung gefunden. Es erzeugt keine typische Narkose, sondern eine schwerere Form der Geistesstörung, deren Symptome in Unruhe, Beängstigung, Kopfschmerz, Zittern, Sprachstörungen, Verwirrtheit, Gedächtnisschwäche, Delirien, Hallucinationen, Melancholie und Tobsucht bestehen. An Tieren verursacht es nach innerlichen Gaben geringe allgemeine Anästhesie und Schlaf, krampfhafte Contracturen der Extremitäten und Tetanus. Nach großen Gaben treten Erbrechen, dysenterische Stühle, Albuminurie und Hämaturie ein. Es wirkt auch stark lähmend auf das Herz, namentlich auf die motorischen Ganglien desselben, ähnlich wie nach Harnack und Witkowski[1]) der, Jodal genannte, Monojodaldehyd, dessen Verhalten am Froschherzen sie genauer untersucht haben.

Die antiseptischen Eigenschaften teilt das Jodoform mit den übrigen Halogenverbindungen dieser Gruppe. Doch wird vermutlich die Wirkung durch abgespaltenes Jod in bedeutendem Maße verstärkt. Dieser Umstand, sowie die Schwerlöslichkeit und geringe Flüchtigkeit des Jodoforms bedingen seine Bedeutung als locales Antisepticum, das in Form von Streupulvern in Mengen appliciert werden kann, die für einen längeren Zeitraum zur Desinfection ausreichen. Von Wunden aus wird es zwar langsam, aber bei übermäßiger Anwendung an ausgedehnten Localitäten in genügenden Quantitäten resorbiert, um die angegebenen schweren Vergiftungserscheinungen hervorzubringen. Diese hängen von dem Jodoform selbst ab, während die zuweilen beobachteten Exantheme auf das abgespaltene und im Blute in Form von Alkali- oder Albuminverbindungen enthaltene Jod zurückzuführen sind. Nach längerem Gebrauch von Jodoform an Geschwürsflächen hat man das Auftreten von Blut, Eiweiß und Fibrincylindern im Harn beobachtet.

1) Harnack u. Witkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 11. 1. 1879.

Wegen der Vergiftungen, die das Jodoform bei seiner Anwendung an ausgedehnten Wundflächen hervorbringt, sowie auch wegen seines unangenehmen Geruchs hat man sich vielfach bemüht, es durch andere jodhaltige Substanzen zu ersetzen, allein bisher ohne besonderen Erfolg. Die Jodsubstitutionsprodukte der aromatischen Reihe sind nicht wirksamer als die jodfreien Verbindungen, wohl deshalb nicht, weil in ihnen das Jod sehr fest gebunden ist. Von anderen Jodverbindungen hat man für diesen Zweck das Tetrajodäthylen (Dijodoform), Dithymoldijodid (Aristol), das Tetrajodpyrrol oder Jodol, C_4HJ_4N, das haltbarere Coffeinjodol und manches andere ohne besseren Erfolg angewendet. Auch hat man versucht, den Geruch des Jodoforms zu unterdrücken, indem man es mit anderen Substanzen, z. B. mit Thymol, Paraformaldehyd, Hexamethylentetramin, vermischte und diesen Mischungen besondere Namen gab (Azonol, Ekajodoform, Jodoformin). Dabei ist aber nicht zu vergessen, daß der Geruch durch solche Zusätze nicht beseitigt, sondern höchstens verdeckt wird.

In den letzten Decennien ist von den Stoffen der Alkohol- und Chloroformgruppe der **Formaldehyd** (HCHO) unter den Namen Formal, Formol oder Formalin seiner stark antiseptischen Wirkungen wegen in den Vordergrund getreten. Er ist in Form einer wäßrigen Lösung von 35% in das deutsche Arzneibuch aufgenommen. In einer Concentration von 0,1—0,2% wirkt er völlig sterilisierend auf Bakterien, auch auf Milzbrand- und Diphtheriebacillen. Zur Vernichtung der Sporen sind größere Concentrationen erforderlich. Dagegen unterdrückt er die Entwicklung von Bakterien noch in einer Verdünnung von 1:50000 (Wortmann, 1894)[1]). Bei wiederholter und andauernder Einwirkung sind wohl noch größere Verdünnungen ausreichend. Deshalb ist die Empfehlung von Cervello[2]) sehr beachtenswert, Kranke, die an Tuberkulose leiden, sich in Räumen aufhalten zu lassen, in welchen Formaldehyddämpfe in geeigneter Weise entwickelt werden.

1. Erfrischungsmittel, Analeptica der alten Pathologen.

1. **Alcohol absolutus**, absoluter Alkohol. Enthält 99,11—99,44 g Alkohol in 100 ccm.

2 Spiritus, Weingeist. Enthält 90,09—91,29 ccm oder 85,80 bis 87,35 g Alkohol in 100 ccm. Spec. Gew. 0,830—0,834.

3. **Spiritus dilutus**, verdünnter Weingeist. Enthält 68—69 Vol. % oder in 100 ccm 53,7—54,5 g Alkohol. Spec. Gew. 0,892—0,896.

---

1) Über Desinfection durch Formaldehyd vgl. Heß, Der Formaldehyd. Marburg 1901.

2) Cervello, Archivio di Farmacol. e Terap. 7. 209. 261. 1899.

4. Spiritus e Vino, Franzbranntwein, Cognac. Destillationsprodukt des Weines; wird aber wohl nur selten echt zu beschaffen sein. Enthält mindestens 38 ccm oder 30 g Alkohol in 100 ccm.

5. **Vinum**, Wein. Deutsche und ausländische, weiße und rote, namentlich auch süße Weine aus dem Safte der Traube.

6. **Spiritus aethereus**, Ätherweingeist, Hoffmannstropfen. Äther 1, Weingeist 3. Gaben innerlich 1,0—2,0; subcutan 0,5—1,0.

7. Aether aceticus, Essigäther, Essigester. Siedep. 74—77° C. In 10 Wasser löslich.

2. Schlafmittel, Hypnotica.

8. **Paraldehyd**, Paraldehyd. Farblose, eigentümlich ätherisch, nicht stechend riechende Flüssigkeit, von welcher sich 1 Volum in 8 Volum Wasser oder 1 g in 8,22 g Wasser (12 : 100) von 20° löst und beim Erwärmen dieser Lösung sich zum Teil daraus wieder ausscheidet. Spec. Gew. bei 20° 0,9943. Anwendung in Form der wäßrigen Lösung mit verschiedenen Geschmacks- und Geruchscorrigentien. Gaben als Schlafmittel 3—4 g bis 5,0!, täglich 10,0! Wenn die kleineren Gaben nicht Schlaf herbeiführen, so tun es in der Regel auch die Maximalgaben des Arzneibuches nicht.

9. Amylenum hydratum, Amylenhydrat, tertiärer Amylalkohol. Farblose, brennend schmeckende, in 8 Wasser (12 : 100) lösliche Flüssigkeit. Gaben 1,0—2,0—4,0!, täglich 8,0!

10. **Acidum diaethylbarbituricum**, Diäthylmalonylharnstoff, **Veronal**. Farblose, in 170 Wasser lösliche Kristallblättchen. Gaben 0,75!, täglich 1,5! Vgl. oben S. 49.

***Urethanum**, Urethan, Carbaminsäure-Äthylester. In Wasser in allen Verhältnissen lösliche, sich fettig anfühlende, schwach ätherisch riechende Kristalle. Gaben als Schlafmittel 2,0—3,0 g in wäßriger Lösung. Größere Mengen wirken in der Regel nicht stärker schlafmachend. Bei Kindern im Alter von 1—12 Monaten 0,5—1,0 g, von 1—2 Jahren 1,5 bis 2,0 g. Vgl. oben S. 47.

11. **Sulfonalum**, Sulfonal, $(CH_3)_2=C=(SOOC_2H_5)_2$. Farblose, geschmack- und geruchlose Kristalle, die sich in 500 kaltem und 15 siedendem Wasser lösen. Gaben 1,2—2,0!, täglich 4,0!

12. **Trionalum**, Trional, $\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>\!C=(SOOC_2H_5)_2$; im deutschen Arzneibuch Methylsulfonal genannt. In 320 Wasser lösliche Kristalle. Gaben 1,0—2,0!, täglich 4,0!

13. **Chloralum hydratum**, Chloralhydrat, Trichloracetaldehydhydrat. Bei 57° schmelzende, in Wasser sehr leicht lösliche, farblose, schwach bitter schmeckende Kristalle. Gaben 1,0—3,0!, täglich 6,0!

14. Chloralum formamidatum, Chloralformamid. Farblose, in 30 Wasser lösliche Kristalle. Gaben 4,0!, täglich 8,0!; überflüssig (vgl. oben S. 45).

3. Betäubungsmittel, Anästhetica.

15. **Äther**, Äther, Äthyläther (Schwefeläther). Siedep. 35° C. Spec. Gew. 0,720. Entzündet sich ungemein leicht in der Nähe einer Flamme

und explodiert in Dampfform mit Luft gemischt. Gaben innerlich 0,1—0,5—1,0; subcutan 0,5—1,0.

16. **Äther pro narcosi**, Äthyläther für die Narkose. Superoxydfreier Äther, welcher die Respirationsorgane weniger reizt. Wird in braunen Flaschen aufbewahrt.

17. **Chloroformium**, Chloroform. Siedep. 60—62° C. Spec. Gew. 1,485—1,489. Das zur Narkose verwendete Chloroform darf beim Schütteln mit Wasser an dieses keine Salzsäure abgeben und concentrierte Schwefelsäure binnen 48 Stunden nicht bräunen. Eine eigenartige, bei den jetzigen Präparaten selten vorkommende Zersetzung unter dem Einfluß des Lichtes ist leicht an dem Auftreten des erstickend riechenden Chlorkohlenoxyds (CCl_2O) zu erkennen. Dieses Gas bildet sich auch neben Salzsäure regelmäßig, wenn im geschlossenen Raume in der Nähe größerer Flammen bedeutendere Mengen von Chloroform verdunsten, wie es z. B. das Operieren bei Gaslicht erfordert. Kunkel konnte es (1890) unter diesen Bedingungen nicht nachweisen. — Als Verunreinigungen kommen insbesondere die gechlorten Produkte der Methan- und Äthanreihe in Betracht. Doch wirken sie selber wie das Chloroform. Nur das Tetrachlormethan (CCl_4) wäre nicht zu vernachlässigen, weil es stärker lähmend auf das Herz wirkt als das Chloroform (Simpson, 1866, u. a.) Sein Nachweis kann auf den Siedepunkt (77°), das specifische Gewicht (1,629) und die Unveränderlichkeit beim Behandeln mit Kalilauge gegründet werden.

Die Maximalgaben des deutschen Arzneibuches, **0,5**!, täglich **1,5**!, sind überflüssig, weil die innerliche Anwendung zwecklos ist, leicht schädlich werden könnte und deshalb geradezu als Kunstfehler betrachtet werden müßte (vgl. oben S. 22, 43 u. 44 f.).

18. **Bromoformium**, Bromoform, chloroformartige Flüssigkeit. Siedep. 148—150° C. Es läßt sich damit keine therapeutische Indication in zweckmäßiger Weise erfüllen.

19. **Aether chloratus**, Äthylchlorid. Klare, wenig in Wasser lösliche, bei 12—12,5° siedende Flüssigkeit. In zugeschmolzenen oder mit geeignetem Verschluß versehenen Glasröhren aufzubewahren. (S. oben S. 22.)

20. **Aether bromatus**, Äthylbromid, C_2H_5Br. Farblose, ätherisch riechende, in Wasser unlösliche Flüssigkeit. Das nach der Vorschrift des Deutschen Arzneibuches dargestellte Äthylbromid soll nötigenfalls mit so viel absolutem Alkohol vermischt werden, daß das spec. Gewicht 1,453—1,457 beträgt. Siedep. 38—39°.

4. Desinfectionsmittel, Antiseptica.

21. **Formaldehyd solutus**, Formol, Formalin. Stechend riechende, farblose Flüssigkeit, welche 35% des gasförmigen Formaldehyds, HCHO, in Wasser gelöst enthält. Auch das kristallinische, in Wasser fast unlösliche Trioxymethylen $(HCHO)_3$ wirkt stark antiseptisch.

22. **Jodoformium**, Jodoform, CHJ_3. Gelbe, in Wasser unlösliche, unangenehm riechende Kristallblättchen. Gaben innerlich bis **0,2**!, täglich **0,6**!

23. Benzinum Petrolei, Petroleum depuratum. Die zwischen 50—75° C siedenden Bestandteile des Petroleums.

Gruppe des Amylnitrits.

Zu dieser Gruppe gehören vor allem die Salpetrigsäure-Ester der Fettreihe, von denen der Äthylester in dem Spiritus Aetheris nitrosi enthalten ist. Die Wirkung dieser Verbindungen hängt im wesentlichen von dem Salpetrigsäure-Componenten ab. Die von Kohlenwasserstoffgruppen bedingte Narkose tritt in den Hintergrund, während der lähmende Einfluß auf die kleineren arteriellen Gefäße, namentlich der Haut, ein außerordentlich mächtiger ist.

Eine hervorragendere praktische Bedeutung hat gegenwärtig nur der Amylester, das sogenannte **Amylnitrit.** Das gebräuchliche käufliche Präparat besteht aus α- und β-Amylnitrit und enthält außerdem Isobutylnitrit, welches stärker auf die Gefäße wirkt, als das reine, aus der α- und β-Verbindung bestehende Amylnitrit[1]).

In einer Menge von wenigen Tropfen eingeatmet, verursacht das käufliche Amylnitrit bei Menschen, besonders wenn sie dazu disponiert sind, eine flammende Röte und ein lebhaftes Hitzegefühl im Gesicht. Die Rötung erstreckt sich auch auf die Ohren, dann auf den Hals und bei stärkerer Wirkung auf die Brust. Dieser verstärkte Blutzufluß hängt, wie bei den Stoffen der vorigen Gruppe, von einer hochgradigen Gefäßerweiterung ab, als Folge einer Lähmung der Ursprünge der Gefäßnerven. Eine Erregung gefäßerweiternder Nerven als Ursache dieser Erscheinung anzunehmen, liegt kein Grund vor. Kurz nach Beginn der Amylnitritinhalation erfolgt nach Versuchen an trepanierten Kaninchen auch eine bedeutende Erweiterung der Gefäße der Gehirnhäute, also zugleich mit denen des Gesichts, wie sie von Schüller und von Jolly und Schramm[2]) nachgewiesen ist. Auch die Gefäße des Gehirns werden erweitert. Da zu Beginn der Amylnitritinhalation der Blutdruck noch nicht erniedrigt ist, die übrigen Gefäßgebiete, namentlich die der Unterleibsorgane, demnach noch nicht erweitert sind,

1) Vgl. Brunton and Bokenham, Note on the effect of Amylnitrite. Chemical Papers from the Research Laboratory. Pharmaceutical Society of Great Britain. Vol. I. p. 32. London 1892. Cash and Dunstan, The physiolog. Action of the Nitrites of the Paraffine Series considered in connection with their Chemical Constitution. ibid. Vol. I. p. 40.

2) Vgl. Schramm, Über die Wirkungen des Amylnitrits insbesondere bei Melancholie. Straßburger Diss. Berlin 1874. S. 7—11.

so folgt daraus, daß die Gefäße des Gehirns und seiner Häute sich wie die des Gesichts verhalten.

Diese Gefäßwirkung, die kein Sinken des Blutdrucks veranlaßt, bleibt zunächst auf die genannten Localitäten beschränkt und ist von einer starken Zunahme der Pulsfrequenz und einem Gefühl des Klopfens insbesondere in den Schläfenarterien begleitet. Es handelt sich bei der ersteren Erscheinung um eine lähmende Wirkung auf die centralen Ursprünge der herzhemmenden Vagusfasern (Filehne[1]); S. Mayer und Friedrich[2])), so daß der Effect ein ähnlicher ist, wie nach der Vagusdurchschneidung an Hunden: Zunahme der Pulsfrequenz und Steigerung des Blutdrucks. Bald beginnt indes bei der weiteren Zufuhr von Amylnitrit, wie Versuche an Tieren ergaben, der Blutdruck zu sinken, weil auch in anderen Gebieten die arteriellen Gefäße allmählich eine Erweiterung erfahren und schließlich vollständig erschlaffen.

Brunton[3]) konnte nach vorheriger Halsmarkdurchschneidung durch das Amylnitrit noch ein weiteres Sinken des Blutdrucks herbeiführen, so daß außer der Lähmung der Gefäßnervenursprünge auch eine direkte Wirkung auf die Gefäßwandungen zur Erschlaffung der letzteren beiträgt, während ein Einfluß auf das Herz als Ursache der Drucksenkung ausgeschlossen erschien. Bock[4]) fand letzteres am isolierten Säugetierherzen bestätigt.

Eine Abnahme der Erregbarkeit der peripheren motorischen Nerven und Skelettmuskeln läßt sich an vergifteten Tieren nicht nachweisen. Dagegen werden die Muskeln sowohl bei direkter Application des Amylnitrits (Wood, 1871), als auch bei Einwirkung seiner Dämpfe (Pick, 1874) gelähmt.

Die übrigen Vergiftungserscheinungen an Menschen bestehen in Schwindel, leichter Narkose, beschleunigter und erschwerter Respiration und Convulsionen.

Bei subcutaner Injection von Amylnitrit treten an Kaninchen reichliche Mengen von Zucker im Harn auf (F. A. Hoffmann[5]). Amylacetat

1) Filehne, Pflügers Arch. 9. 470. 1874.

2) S. Mayer u. Friedrich, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 5. 55. 1876.

3) Brunton, Ber. d. k. sächs. Ges. d. Wissensch. zu Leipzig. 1869. 285.

4) a. a. O. oben S. 31.

5) Hoffmann, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1872. 746.

dagegen bringt weder bei Inhalation noch bei subcutaner Injection Glykosurie hervor (Atkinson[1])).

Bei fortschreitender Vergiftung entwickeln sich nach Versuchen an Tieren tiefgreifende **Veränderungen des Blutes,** die davon abhängen, daß das Amylnitrit im Organismus unter Freiwerden von salpetriger Säure zersetzt wird, und daß letztere eine Umwandlung des Hämoglobins der Blutkörperchen in Methämoglobin verursacht. Der Tod wird infolge dieser Blutveränderung herbeigeführt.

Das Blut nimmt eine schokoladebraune Färbung an, verliert die Fähigkeit, Sauerstoff einerseits zu binden und andererseits leicht abzugeben und liefert braune Blutfarbstoffkristalle, welche das Spectrum des Nitritblutes zeigen (Gamgee, 1868). Diese Veränderungen, die ohne Zerstörung der Blutkörperchen auftreten, beruhen auf einer durch die salpetrige Säure bedingten Bildung von Methämoglobin, welches bei schwächeren Vergiftungen nach einiger Zeit wieder in das Oxyhämoglobin zurückverwandelt wird (Giacosa, 1879). Auch jene braunen Kristalle bestehen vermutlich aus Methämoglobin, das von Hüfner (1882) in reinem Zustande kristallisiert erhalten ist.

Die Methämoglobinbildung im Blute wird nicht nur durch oxydierende, sondern auch durch reducierende, sowie durch zahlreiche weder oxydierende noch reducierende Stoffe veranlaßt und ist deshalb noch ganz rätselhaft. Am leichtesten tritt sie nach solchen Giften auf, welche auf den Blutfarbstoff einwirken, ohne das Stroma der Blutkörperchen zu verändern (Dittrich[2])).

Nach den unter Hüfners Leitung ausgeführten Untersuchungen v. Zeyneks[3]) wird bei der Überführung von Oxyhämoglobin in Methämoglobin durch Ferricyankalium Sauerstoff frei. Es entsteht also aus dem ersteren unter dem Einfluß des Ferricyankaliums zunächst Hämoglobin, aus dem dann vielleicht durch Bildung von 2 OH-Gruppen Methämoglobin hervorgeht, während der Sauerstoff entweder entweicht oder zur Oxydation im Blute enthaltener Substanzen verwendet wird. Letzteres ist vielleicht bei Anwendung von Natriumnitrit der Fall, welches keine Entwicklung von Sauerstoff bewirkt.

Die Wirksamkeit der verschiedenen Salpetrigsäure-Ester der Fettreihe auf Blutdruck und Puls ist nicht bei allen die gleiche. Diese Verschiedenheit hängt nicht von der Kohlenwasserstoffgruppe ab, sondern von der Leichtigkeit, mit der die einzelnen Ester in salpetrige Säure und den betreffenden Alkohol zerfallen (Cash und Dunstan, 1892).

Nach dem Vorgange von Richardson (1865). Gamgee

1) Atkinson, Journ. of Anat. and Physiol. **22**. 362. 1897.
2) Dittrich, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**. 247. 1891.
3) v. Zeynek, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1899. 460.

und Brunton hat man die energische gefäßerweiternde **Wirkung des Amylnitrits in einer Anzahl von Krankheiten** zu verwerten gesucht, die man mit einem Gefäßkrampf in ursächlichen Zusammenhang zu bringen pflegt, darunter besonders Angina pectoris, nervöses Asthma, Hemikranie und Epilepsie. Die Anwendung erfolgt gewöhnlich in der Weise, daß 3—5 Tropfen auf ein Tuch geträufelt und vom Patienten inhaliert werden.

Was den Heilerfolg des Mittels in den genannten Krankheiten betrifft, so bleibt derselbe entweder völlig aus oder ist ein unsicherer. Doch hat man Fälle von Angina pectoris beobachtet, in denen das Amylnitrit den quälenden Schmerz regelmäßig zu stillen vermochte oder sein Auftreten verhinderte, wenn es vor dem Anfall inhaliert wurde. Dieser Erfolg blieb auch dann nicht aus, wenn die eingeatmeten Mengen so gering waren, daß sie keinerlei sichtbare Erscheinungen hervorriefen (M. Hay, 1883.)

Nach übereinstimmenden Angaben verschiedener Beobachter wirken in derartigen Fällen von Angina pectoris **die salpetrigsauren Salze,** von denen meist das Natriumnitrit angewendet wird, ebenso günstig wie das Amylnitrit. In einem von Hay[1]) längere Zeit hindurch beobachteten typischen Falle dieser Krankheit trat nach 0,25—0,3 käuflichem, entsprechend 0,080 bis 0,10 g reinem Natriumnitrit der günstige Erfolg, ohne jede merkliche andere Wirkung, noch sicherer ein und war anhaltender, als in demselben Falle bei Anwendung von Amylnitrit. An dem Puls konnte Hay nach einer solchen Gabe weder an Kranken noch an sich selbst eine Veränderung wahrnehmen.

Auch wenn man von dieser Übereinstimmung in therapeutischer Beziehung und von der Methämoglobinbildung absieht, zeigen die Wirkungen der salpetrigsauren Salze eine auffallende Ähnlichkeit mit denen des Amylnitrits und der Salpetrigsäure-Ester im allgemeinen. Das salpetrigsaure Kalium verursachte an Menschen Zunahme der Pulsfrequenz, zuweilen leichte Fluxionen zum Gesicht und Wärmegefühl in demselben, Gefühl von Völle im Kopf und von Klopfen in den Schläfenarterien (W. Mitchell und Reichert, 1880). Warmblüter werden nach Natriumnitrit schlaff und schläfrig, liegen regungslos auf der Seite oder wanken taumelnd wie nach Aufnahme eines Narkoticums umher (Binz[2])). An einem Hunde von 9,5 Kilogramm, welcher

1) M. Hay, Practitioner, March 1883. p. 179.
2) Binz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 13. 133. 1880.

vorher anscheinend ohne Schaden 110 Tage lang im ganzen 14,5 g chemisch reines Natriumnitrit subcutan erhalten hatte, bewirkten 0,5 g nur Schläfrigkeit, während 1,0 g in 2 Stunden den Tod herbeiführte (Tomellini[1])). Bei acuten Vergiftungen fanden sich an Kaninchen, aber nicht beständig, im Magen, Darm und in den Lungen punktförmige Blutungen und in allen Organen starke Hyperämie (Tomellini); Blutungen wurden auch im Pankreas beobachtet (Binz). Gaben von 0,3—0,6 g Natriumnitrit erzeugten an Kranken schwere Vergiftungserscheinungen, die aber zum großen Teil von der Umwandlung des Hämoglobins in Methämoglobin abhingen (S. Ringer und W. Murrel, 1883).

Richardson, der zuerst, wie oben erwähnt, das Amylnitrit bei Angina pectoris empfahl, schrieb die Wirksamkeit desselben dem Amylcomponenten zu. Die Angabe von Hay (1883), daß das Chloramyl in dieser Krankheit die gleiche günstige Wirkung hat, wie das Amylnitrit, macht es wahrscheinlich, daß die gefäßerweiternde Wirkung des letzteren von beiden Componenten, der salpetrigen Säure und dem Amyl, abhängt.

Unter den Salpetersäure-Estern[2]) hat der Dreifachsalpetersäure-Ester des Glycerins, das sogenannte **Nitroglycerin,** in toxikologischer und therapeutischer Beziehung eine größere Bedeutung und ist am eingehendsten untersucht worden. Es bringt am Gefäßsystem die gleichen Erscheinungen hervor, wie das Amylnitrit und verursacht Methämoglobinbildung, deren Folgen keinen sicheren Schluß über die direkten Wirkungen zulassen. Zu den letzteren gehören die an Fröschen auftretenden, anscheinend mit Tetanus gemischten Convulsionen. Es wirkt in großen Gaben auch auf den Herzmuskel (Cushny[3])) und erschlafft das durch Digitalin systolisch contrahierte Herz (Marshall[4])).

An Menschen hat man bei direkten Versuchen mit Nitroglycerin und in Vergiftungsfällen mit Dynamitstaub Pulsbeschleunigung, das Gefühl von Klopfen in den Schläfenarterien

1) Tomellini, Üb. die pathologische Anatomie der acuten u. chronischen Natriumnitrit-Vergiftung. Abdr. a. d. Beiträgen zur patholog. Anatomie u. zur allgem. Patholog. 38. 395. 1905.

2) Die Literatur der „organischen Nitrate" und auch der „Nitrite" bei Marshall, A contribution to the pharmacological a[illegible]on of the organic nitrates. Diss. Manchester 1899. S. 65ff.

3) Cushny, Brit. med. Journ. April 1898.

4) Marshall, Journ. of Physiology 22. Nr. 1. u. 2. Sept. 1897.

und im Kopfe sowie Fluxionen zum Gesicht und Hitzegefühl in demselben, also die gleichen Erscheinungen wie nach Amylnitrit constatiert. Ein hervorstechendes Symptom selbst der leichteren Grade der Nitroglycerinvergiftung ist der Kopfschmerz, welcher gepaart mit Übelkeit und bisweilen mit Kolikschmerzen öfters schon infolge des Einatmens von Dynamitstaub oder der Resorption des Nitroglycerins von der Haut beim Hantieren mit diesem Sprengstoff eintritt.

Bei der vollständigen Explosion von Dynamit entstehen Kohlensäure, Stickstoff und Wasser, also ungiftige Produkte, während bei dem unvollständigen, ohne Detonation erfolgenden Abbrennen außerdem Stickoxyd, salpetrige Säure, Untersalpetersäure auftreten und auch unverbranntes Nitroglycerin verstäubt wird. Infolge solcher unvollständigen Explosionen bei Sprengungen sind schwere Reizungen und Entzündungen der Respirationsorgane, besonders des Kehlkopfes, vorgekommen, mit dauernden Veränderungen des letzteren und der Luftwege[1]).

Hay (1883) fand, daß im Organismus ein Teil der Salpetersäure des Nitroglycerins zu salpetriger Säure reduciert wird, und schreibt der letzteren die Wirkung auf die Gefäße und den Puls sowie die Bildung des Methämoglobins zu. Marshall[2]) erörtert ausführlich die Gründe, welche für und gegen diese Ansicht sprechen. Er führt dagegen namentlich an, daß das Nitroglycerin in kleineren Gaben stärker gefäßerweiternd wirkt, als das Natriumnitrit und Wirkungen hervorbringt, die mit dem letzteren nichts zu tun haben, wie die erwähnten Convulsionen an Fröschen. Doch sind die Gründe für die Nitritbildung überwiegend.

Bei Angina pectoris wurde das Nitroglycerin seiner Wirkung auf die Gefäße wegen von Murrel (1879) empfohlen und mit Erfolg angewandt[3]). Ebenso wirksam erwies sich der Salpetersäure-Amylester (Hay), sowie das von Leech empfohlene Erythrol- oder Butylglycerintetranitrat, $C_4H_6(ONO_3)_4$ (Walsham, 1899).

Auch das **Hydroxylamin** (NH_2 OH) verursacht sehr leicht Methämoglobinbildung, indem aus ihm im Blute ebenfalls salpetrige Säure entsteht (Raimondi und Bertoni, 1882). Im

1) Jacobj und His, Üb. Giftwirkung von Dynamitverbrennungsgasen bei unvollkommener Explosion. Zwei Gutachten. Sonderabdr. aus Zeitschr. f. d. gesamte Schieß- und Sprengstoffwesen. 2. Jahrg. 1907.

2) a. a. O. oben S. 77.

3) Vgl. Binz, Zur therapeut. Anwendung des Nitroglycerins. Therap. d. Gegenwart. 1905. 49.

übrigen wirkt es wie das Ammoniak; es ruft unabhängig von der Methämoglobinbildung erst krampfhafte Zustände und darauf Lähmung des Centralnervensystems hervor.

1. **Amylium nitrosum**, Amylnitrit, Salpetrigsäure-Amylester. Gelbliche, eigenartig erstickend riechende Flüssigkeit, die sich am Licht leicht unter Auftreten von salpetriger Säure zersetzt. Es soll keine freie Säure enthalten.

2. Spiritus Aetheris nitrosi, versüßter Salpetergeist. Kein einheitliches Präparat; veraltet und überflüssig.

3. Natrium nitrosum, Natriumnitrit. Schwach gelbliche, an der Luft feucht werdende Kristallmaße. Gaben **0,3**!, täglich **1,0**!

*4. Nitroglycerinum, Glycerintrinitrat, fälschlich Nitroglycerin genannt. Gelbliches, durch Stoß und Schlag heftig explodierendes Öl. Gaben: 0,5 mg, steigend bis 5 mg (0,005 g) alle 3—4 Stunden, in 1% alkoholischer Lösung, mit Wasser verdünnt.

3. Gruppe des Kohlenoxyds.

Das Kohlenoxyd ist ein farb- und geruchloses Gas, dessen Vorkommen im Leuchtgas und im Kohlendunst in toxikologischer Hinsicht von besonderer Wichtigkeit ist[1]).

Das **Leuchtgas** wird durch trockene Destillation von Steinkohlen, Harzen, Petroleum und Holz dargestellt, wobei sich das Kohlenoxyd auf Kosten des Sauerstoffs dieser Materialien bildet. Je sauerstoffreicher diese sind, desto mehr Kohlenoxyd findet sich in dem aus ihnen bereiteten Leuchtgas. Daher enthält das Gas aus den besten Steinkohlen nur 5—7%, aus Harzen und Petroleum 17—18% und aus dem Holz nicht weniger wie 40 bis 60% Kohlenoxyd.

Der Geruch des Leuchtgases hängt von Kohlenwasserstoffen und teerartigen Produkten ab und warnt vor dem Gas, wenn dieses in bewohnte Räume ausströmt, da er schon sehr stark empfunden wird, lange bevor soviel Gas ausgeströmt ist, um die Luft giftig zu machen. Wenn aber das Leuchtgas Bodenschichten zu durchdringen hat, bevor es in die Wohnräume gelangt, so verliert es seinen Geruch fast vollständig, und seine Gegenwart macht sich durch nichts bemerkbar. Solche Fälle haben wiederholt zu Vergiftungen Veranlassung gegeben und ereignen sich, wenn Brüche von Gasröhren in Straßen vorkommen, deren Pflaster

1) Die ausführliche Literatur bei Sachs, Die Kohlenoxyd-Vergiftung. Braunschweig 1900. Die Geschichte der Kohlenoxydvergiftung seit den ältesten Zeiten von L. Lewin im Arch. für Geschichte der Medicin. Bd. 3. S. 1. 1909.

durch Asphaltierung, durch eine Eisschicht oder durch andere Umstände so undurchlässig ist, daß das Gas nicht direkt in die Atmosphäre entweichen kann, sondern gezwungen ist, sich in horizontaler Richtung zu verbreiten, und dabei unter die Fundamente der Häuser und von da in die Räume der letzteren gelangt. Für die Wohnräume ist die Gefahr besonders groß, wenn die Häuser nicht unterkellert sind.

In dem **Kohlendunst,** d. h. den Gasen, die aus Öfen und Kohlenpfannen den glühenden Kohlen entströmen, entsteht das Kohlenoxyd im wesentlichen dadurch, daß die beim Zutritt des Luftsauerstoffs gebildete Kohlensäure beim Entweichen glühende Kohlenschichten zu durchdringen hat und dabei zu Kohlenoxyd reduciert wird. Die Menge des letzteren im Kohlendunst übersteigt selten 1%; in einzelnen Fällen hat man 2—3% darin gefunden. Von dem Leuchtgas unterscheidet sich der Kohlendunst dadurch, daß ihm die leichten und schweren Kohlenwasserstoffe der Fettreihe, insbesondere Methan und Äthylen, fehlen, daß er dafür aber reichliche Mengen von Kohlensäure enthält.

Die Fragen über die Veranlassung zu Vergiftungen durch Ausströmen von Leuchtgas oder Kohlendunst in bewohnte Räume, sowie die Maßnahmen zur Verhütung solcher Vorkommnisse durch geeignete Construction und zweckmäßigen Betrieb von Gasanlagen und Heizvorrichtungen aller Art gehören in die Technik solcher Anlagen und Einrichtungen.

Das Kohlenoxyd findet sich außerdem in allen Gasgemischen, die in ähnlicher Weise wie die vorstehend genannten entstehen, namentlich in den aus den Hochöfen entweichenden Gichtgasen, in dem für technische Zwecke hergestellten Generatorgas sowie in den beim Sprengen mit Schießpulver gebildeten Minengasen und in dem Wassergas, welches durch Einwirkung von Wasserdampf auf glühende Kohlen entsteht und der Hauptsache nach aus Wasserstoff und Kohlenoxyd besteht. In den Explosionsgasen von Gelatinedynamit sind 34%, von Carbonit 36%, von Nitrocellulosepulver 46,8 % und von Pikrinsäure 61% Kohlenoxyd gefunden worden (Lewin und Poppenberg[1])). Auch in dem Rauch und Dunst glimmender Kerzen- und Lampendochte sowie im Tabakrauch finden sich kleine Mengen Kohlenoxyd. Letzteres entwickelt sich außerdem beim Erhitzen von Ameisensäure,

1) Lewin und Poppenberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **60.** 434. 1909.

Oxalsäure, Citronensäure, Weinsäure und einigen anderen Säuren mit concentrierter Schwefelsäure, was in manchen Fällen in der Technik in Betracht kommen kann.

Die Giftigkeit des Kohlenoxyds hängt von seiner Eigenschaft ab, sich mit dem Hämoglobin zu verbinden, und zwar dem Wesen nach in derselben Weise wie der Sauerstoff, d. h. in dem Kohlenoxydhämoglobin ist an die Stelle von 1 Molec. oder 1 Vol. O_2 des Oxyhämoglobins 1 Molec. oder 1 Vol. CO getreten. Die Verbindung des letzteren mit dem Hämoglobin ist aber eine weit festere, als die des Sauerstoffs. Wenn die Affinitätsgröße zwischen Sauerstoff und Hämoglobin = 1 ist, so beträgt sie zwischen Kohlenoxyd und Hämoglobin nach Hüfner[1]) = 200.

Die Farbe des kohlenoxydhaltigen Blutes ist eine andere als die des sauerstoffhaltigen. Letzteres ist in dünnen Schichten bei durchfallendem Lichte scharlachrot, ersteres dagegen ausgesprochen purpurrot und behält diese Farbe auch beim Schütteln mit Luft. Die Absorptionsspectren sind bei beiden Hämoglobin- oder Blutarten sehr ähnlich, die Absorptionswerte dagegen wesentlich verschieden. Werden in zwei Regionen des Absorptionsspectrums einer Lösung von Oxyhämoglobin oder sauerstoffhaltigem Blut die Lichtstärken bestimmt, so ist das Verhältnis der letzteren für alle Concentrationen jener Lösungen stets das gleiche. Diese Constanz gilt auch für das Kohlenoxydhämoglobin und das mit Kohlenoxyd gesättigte Blut, nur ist die Verhältniszahl der Lichtstärken für die gleichen Spectralregionen eine andere als beim Oxyhämoglobin. Hüfner[2]) bestimmte die Lichtstärken einerseits in dem hellen Raum zwischen den beiden charakteristischen Absorptionsstreifen, speciell zwischen den Wellenlängen 554 und 565 $\mu\mu$ und andererseits in der dunkelsten Partie des breiteren Absorptionsbandes, speciell zwischen den Wellenlängen 531,5 und 542,5 $\mu\mu$[3]), und fand das Verhältnis dieser beiden Lichtstärken für das Oxyhämoglobin = 1,578 und für das Kohlenoxydhämoglobin = 1,095. Wenn man durch Bestimmung der Lichtstärken oder der Extinctionscoefficienten

1) Vgl. Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**. 127. 1891.

2) Hüfner, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1894. 137 und 141.

3) Vgl. die bildliche Darstellung bei Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**. 120. 1891.

in diesen beiden Regionen des Absorptionsspectrums einer Lösung kohlenoxydhaltigen Blutes eine Verhältniszahl erhält, die zwischen jenen beiden Werten liegt, so lassen sich daraus die in dem Blute enthaltenen relativen Mengen des Kohlenoxyd- und des Oxyhämoglobins berechnen oder aus den von Hüfner[1]) berechneten Tabellen ablesen.

Das Kohlenoxydblut vermag keinen Sauerstoff mehr aufzunehmen, und die Folge davon ist, daß die Gewebe, namentlich gewisse Gebiete des Centralnervensystems, aus Mangel an Sauerstoff absterben. Nach den Bestimmungen von Dreser[2]) an Kaninchen in der Chloralhydratnarkose tritt der Tod ein, wenn die respiratorische Capacität des Blutes auf 30% herabgegangen ist, d. h. wenn 70% der gesamten Hämoglobinmenge in Kohlenoxydhämoglobin umgewandelt sind. Wenn es an nicht narkotisierten Tieren während der Vergiftung zu Erstickungskrämpfen kommt, so können diese durch Erschöpfung den Eintritt des Todes schon bei einem geringeren Gehalt des Blutes an Kohlenoxydhämoglobin herbeiführen, während bei sehr langsamer Vergiftung in der Chloralhydratnarkose die Respiration erst zum Stillstand kommt, wenn nur noch 20% Oxyhämoglobin übrig geblieben sind.

Alle bisher bekannten Tatsachen sprechen dafür, daß das Kohlenoxyd keine selbständige giftige Wirkung hat, also kein direktes Nervengift ist, sondern lediglich durch Vermittlung des Blutes schädlich ist. Ein, allerdings sehr kleiner Anteil des in das Blut gelangten Kohlenoxyds ist nicht an Hämoglobin gebunden, sondern findet sich infolge von Dissociation im absorbierten Zustande im Blutplasma und in den Geweben, und dieser Anteil könnte, wie andere Gifte, eine specifische Wirkung haben. Dagegen sprechen aber sowohl die eben angeführte Tatsache, daß die Giftigkeit im direkten Verhältnis zu dem Grad der Umwandlung des Blutes steht, als auch die Resultate der Versuche an niederen Tieren. Frösche sterben in einer Kohlenoxydatmosphäre nicht rascher ab, als in den Fällen, in denen ihr Blut durch eine indifferente Kochsalzlösung ersetzt wird. Wirbellosen, hämoglobinfreien Tieren schadet das Kohlenoxyd gar nicht, falls gleichzeitig genügend Sauerstoff vorhanden ist.

1) Hüfner, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1899. 48.
2) a. a. O.

Der Grad der Giftigkeit des Kohlenoxyds beim Einatmen wird naturgemäß nicht nach seiner absoluten Menge, wie bei anderen Giften, sondern nach seinem Partialdruck oder Procentgehalt in der Atmungsluft bemessen. Den Maßstab dafür geben sowohl direkte Versuche an Tieren und sogar an Menschen, als auch die von Hüfner[1]) ausgeführten Bestimmungen über das Verhältnis der Menge des Kohlenoxydhämoglobins zu dem Partialdruck des Kohlenoxyds in der Luft, mit der das Blut geschüttelt war. Die gefundenen Werte sind folgende und gelten nach den Untersuchungen von Hüfner auch für Körpertemperatur, also beim Atmen in einer kohlenoxydhaltigen Atmosphäre.

CO-Gehalt der Atmungsluft	Menge des CO-Hämoglobins im Blute	
0,010 %	6,83	Procente der Gesamtmenge des Oxyhämoglobins.
0,025 „	15,50	
0,050 „	27,00	
0,100 „	42,40	
0,200 „	59,50	
0,300 „	69,00	
0,400 „	74,66	
0,500 „	78,65	
1,000 „	86,96	
2,000 „	93,72	
3,000 „	95,99	

Aus diesen Zahlen ergibt sich, daß in den vorerwähnten Versuchen von Dreser die Umwandlung von 70—80% des gesamten Oxyhämoglobins in Kohlenoxydhämoglobin, bei welcher der Tod der Kaninchen eintrat, einem Gehalt von 0,3 bis 0,5% Kohlenoxyd in der Atmungsluft entspricht. Damit stimmen die Resultate der Vergiftungsversuche von Gruber[2]) vollkommen überein. Als er Kaninchen Luft einatmen ließ, die 0,4% und mehr Kohlenoxyd enthielt, starben die Tiere unter stürmischen Erscheinungen in 30—60 Minuten, während 0,2—0,4% Kohlenoxyd, welche 60 bis 75% Hämoglobin unbrauchbar machen, Atembeschwerden und Betäubung hervorbrachten, ohne innerhalb vieler Stunden den Tod herbeizuführen. Ein Gehalt von 0,1—0,2% Kohlenoxyd in der Atmungsluft, welcher nach der obigen Tabelle weniger als die Hälfte des Hämoglobins unverändert läßt, bewirkte schwere, bei

1) Hüfner, Journ. f. prakt. Chemie. **30**. 68. 1884; Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **48**. 98. 1902.

2) Gruber, Arch. f. Hyg. **1**. 145. 1883.

fortgesetzter Einatmung 9—10 Stunden lang gleichmäßig anhaltende Vergiftungserscheinungen.

Es fragt sich nun weiter, bei welchem Kohlenoxydgehalt der Atmungsluft, abgesehen von der unmittelbaren Vergiftung, die Schädlichkeit für Menschen beginnt. Diese Frage ist nicht leicht zu beantworten. Gruber selbst atmete in zwei Versuchen drei Stunden lang eine Luft ein, welche 0,021 und 0,024% Kohlenoxyd enthielt, und verspürte dabei nicht die geringste unangenehme oder gar schädliche Wirkung, obgleich unter diesen Bedingungen bereits 15 % seines Oxyhämoglobins in Kohlenoxydhämoglobin umgewandelt sein mußten. Aber die Resultate dieser Versuche schließen nicht aus, daß dieser oder ein noch geringerer Kohlenoxydgehalt der Atmungsluft bei täglich wiederholtem längeren Aufenthalt in der letzteren schließlich dennoch gesundheitsschädlich werden könnte. Jedenfalls muß eine solche Luft, z. B. in Fabrikräumen und Hüttenwerken, entschieden beanstandet werden, da es nicht gleichgültig sein kann, wenn beim Atmen in einer solchen Luft 10—15% des Hämoglobins während eines großen Teils des Tages ihrem Zweck entzogen bleiben.

Auffallend ist die geringe Giftigkeit des Kohlenoxyds, die Vahlen[1]) in seinen Versuchen über die Verschiedenheit von Leuchtgas- und Kohlenoxydvergiftung fand. In einem Versuche z. B. enthielt der Atemraum von 270 l Inhalt 14 l, also 5%, Kohlenoxyd. Es erfolgte nur Betäubung des Hundes, der sich dann erholte. In dem Versuch an demselben Hunde mit Leuchtgas, in welchem jenem Atemraum 50 l Leuchtgas, entsprechend 1,8% Kohlenoxyd, zugesetzt waren, trat Atemstillstand des Hundes ein. Vahlen schließt aus seinen Resultaten auf eine größere Giftigkeit des Leuchtgases als seinem Kohlenoxydgehalt entspricht.

Nach den Versuchen von Staehelin[2]) hängen die krampfhaften Erscheinungen, welche das Leuchtgas an Fröschen hervorbringt, von der Gegenwart von Benzol („Benzene") ab. Es liege, meint er, kein Grund für die Annahme vor, daß die giftigen Wirkungen des Leuchtgases von einem anderen Bestandteil als vom Kohlenoxyd abhängig seien. Santesson[3]) konnte an Kaninchen durch Inhalation von Benzoldämpfen keine acute oder chronische Vergiftung hervorrufen.

Das Wesen der Kohlenoxydvergiftung besteht demnach in einer Art Erstickung durch Sauerstoffmangel, aber ohne Kohlensäureanhäufung. Dieser Zustand wird auch durch Atmung

1) Ferchland u. Vahlen, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **48**. 106. 1902.

2) Staehelin, Proceedings of the Royal Society. Vol. **73**. 78. 1904.

3) Santesson, Skand. Arch. f. Physiol. **10**. 1. 1900.

der indifferenten, aber irrespirablen Gase, Stickstoff und Wasserstoff, herbeigeführt. Ob aber die Erscheinungen und der Verlauf der Kohlenoxydvergiftung mit denen der Erstickung durch jene Gase völlig übereinstimmen, läßt sich vorläufig aus Mangel an vergleichbaren Untersuchungen nicht entscheiden.

Die Symptome der Kohlenoxydvergiftung gestalten sich verschieden, je nachdem die letztere bei Atmung großer Mengen des Gases rasch eintritt und in kurzer Zeit ihr Ende erreicht oder in den mäßigeren Graden der Blutveränderung langsamer verläuft.

Läßt man Hunde stark kohlenoxydhaltige Luft einatmen, so werden sofort die Respiration und die Herzschläge beschleunigt, es zeigt sich große Unruhe, und plötzlich erfolgt unter starkem Aufschreien des Tieres ein Zurückbiegen des Kopfes in den Nacken und eine krampfhafte Streckung des Rumpfes und der Extremitäten. Bei den ersten Anzeichen dieses Krampfzustandes muß die Einatmung des Kohlenoxyds unterbrochen werden, weil sonst der Tod durch Respirations- und Herzstillstand unmittelbar folgt. Wird die weitere Einatmung rechtzeitig unterbrochen, so bleibt das Tier nach dem Aufhören der nur kurze Zeit dauernden krampfhaften Streckung einige Minuten im bewußtlosen Zustande liegen und erholt sich dann in 10 bis 15 Minuten wieder vollständig. Man kann nach jeder Erholung diese Art der Vergiftung bei der nötigen Vorsicht viele Male ohne dauernden Schaden für das Tier wiederholen. Die einzige Folge solcher rasch aufeinanderfolgenden Vergiftungen ist das Auftreten oft sehr reichlicher Mengen von Zucker im Harn. Diese Glykosurie, die zuerst bei Menschen beobachtet und dann von Senff[1]) beim Hunde experimentell erzeugt und untersucht wurde, hält einige Stunden nach der letzten Vergiftung an und unterscheidet sich von anderen Formen von Glykosurie dadurch, daß ihr Auftreten und ihre Stärke unabhängig von der Aufnahme von Kohlenhydraten sind, daß dagegen eine reichliche Ernährung mit Eiweißstoffen oder die Zufuhr gewisser Produkte der pankreatischen Verdauung derselben eine wesentliche Bedingung für das Zustandekommen der Zuckerausscheidung bilden[2]).

Von der Vergiftung mit reinem Kohlenoxyd bei

1) Senff, Üb. d. Diabetes nach d. Kohlenoxydatmung. Diss. Dorpat 1869.

2) Vgl. Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 139. 1896; Rosenstein, ibid. **40**. 363. 1898; Vamossy, ibid. **41**. 273. 1898.

Menschen sind auf Grund von Selbstversuchen nur die schwächeren Grade bekannt. Schon gleich zu Anfang der Einatmung stellt sich Kopfweh ein, dann folgt, nachdem in manchen Fällen convulsivische Erscheinungen vorausgegangen sind, meist ganz plötzlich Bewußtlosigkeit und nach dem Aufhören der Einatmung in ziemlich kurzer Zeit Erholung.

Ob die Vergiftungen mit Leuchtgas und mit Kohlendunst reine Kohlenoxydvergiftungen sind, oder ob ihre Erscheinungen von den übrigen Bestandteilen dieser Gase, namentlich den Kohlenwasserstoffen des erstgenannten und der Kohlensäure des letzteren, beeinflußt werden, läßt sich vorläufig nicht mit einiger Sicherheit übersehen.

Man unterscheidet nach dem Vorgange von Eulenberg an Menschen drei Stadien oder Perioden der Vergiftung und ein Stadium der Nachkrankheiten.

Das erste Stadium dauert vom Beginn der Einatmung bis zum Eintreten der Betäubung. Der letzteren gehen bei langsamerem Verlauf mannigfache Symptome voraus: Kopfschmerz, Gefühl des Klopfens in den Schläfen, Ohrensausen, Schwindel, Angstgefühle, seltener Lustgefühle, erschwertes, unregelmäßiges Atmen, Herzklopfen, Übelkeit, Erbrechen, hochgradige Rötung des Gesichts, der Haut und der Schleimhäute. Die Bewußtlosigkeit kann plötzlich eintreten, die Kranken brechen ohnmächtig zusammen.

Die Convulsionen, welche das zweite Stadium kennzeichnen, sind sehr verschieden und fehlen zuweilen ganz. Je plötzlicher die Vergiftung beim Einatmen kohlenoxydreicher Luft eintritt, desto stärker ausgebildet sind die Krampferscheinungen. Diese gehen allmählich vorüber und es folgt

das dritte Stadium, in welchem eine allgemeine Lähmung vollständig ausgebildet ist. In den motorischen Gebieten sind auch Organe mit glatten Muskelfasern gelähmt, namentlich Mastdarm und Blase, und schwache Respirations- und Herzbewegungen sind die einzigen Zeichen des Lebens, bis auch sie erlöschen. In diesem Stadium, das ziemlich lange, stunden-, ja selbst tagelang dauern kann, treten nicht selten Lungen- und Bronchialkrankheiten auf.

Wenn es zur Erholung aus dem letzteren Stadium kommt, so ist die Wiederherstellung in vielen Fällen eine rasche und vollständige, in anderen hinterbleiben dauernde oder längere Zeit

bestehende Nachkrankheiten, insbesondere Lähmungen der Extremitäten, der Blase, des Mastdarms, Blindheit, Sprachstörungen, Parästhesien und geistige Stumpfheit. Sie hängen wahrscheinlich von einem, nach der hochgradigen Erweiterung der Gehirngefäße hinterbleibenden lähmungsartigen Zustand der letzteren ab. An Tieren lassen sich diese Nachkrankheiten nicht hervorrufen und da sie auch bei Menschen nicht gerade häufig sind, so scheint ihr Zustandekommen von krankhaften Veränderungen der Gefäßwandungen abhängig zu sein. An verschiedenen Stellen der Haut treten Blasen mit serösem Inhalt als Nachkrankheit auf. Auch hier handelt es sich wohl um Folgen der Gefäßerweiterung.

Das Kohlenoxyd wird im Organismus nicht zu Kohlensäure oxydiert, sondern vollständig unverändert wieder ausgeschieden (Gaglio[1])). Die Ausscheidung beruht auf dem Vorgang der Dissociation des Kohlenoxydhämoglobins. Die kleine Menge Kohlenoxyd, die, wie oben erwähnt, im dissociierten Zustande im Blutplasma sich findet, wird in den Lungen ausgeatmet, worauf sofort von neuem eine kleine Menge dissociiert und wieder ausgeatmet wird. Das geht so fort, bis alles Kohlenoxyd entfernt ist, was bei kräftiger Respiration sehr rasch erfolgt. In den erwähnten Vergiftungsversuchen an Hunden kommt es in 10—15 Minuten zu vollständiger Erholung. Es muß also in dieser Zeit die Ausscheidung des Kohlenoxyds im wesentlichen beendet sein.

In den Versuchen von St. Martin (1892), Haldane und Smith (1896), Wachholtz (1898), Giacosa (1903), in denen nicht alles mit dem lebenden Organismus verschiedener Tiere oder mit überlebenden Organen in Berührung gekommene Kohlenoxyd wiedergefunden wurde, handelt es sich um Verluste an letzterem, welche durch die angewendeten Verfahren herbeigeführt wurden. Giacosa[2]) sättigte Blut mit Kohlenoxyd oder entnahm es den mit Kohlenoxyd vergifteten Kaninchen, teilte es in zwei gleiche Teile, setzte zu dem einen Teil Lungengewebe hinzu und leitete durch beide Portionen während 1—2 Tage einen Luftstrom hindurch, der zuletzt eine Lösung von Palladiumchlorür passierte. Er erhielt in 3 Versuchen aus den Blutportionen zusammen 21,43 ccm Kohlenoxyd, aus den mit Lungengewebe versetzten nur 11,32 ccm. Bei diesen Versuchen ist es aber nicht ausgeschlossen, daß das in das Lungengewebe eingedrungene Kohlenoxydblut gar nicht mit dem Luftstrom in Berührung gekommen ist und daß infolgedessen ein Teil des Kohlenoxyds nicht ausgetrieben wurde, sondern in dem Lungengewebe zurückblieb.

1) Gaglio, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **22**. 235. 1887.

2) Giacosa, Atti della R. Accademia delle science di Torino. Vol. **38**. Giugno 1903.

Bei Menschen dauern Bewußtlosigkeit und allgemeine Lähmung öfters noch längere Zeit an, nachdem das Kohlenoxyd bereits vollständig aus dem Blute verschwunden ist. Die Ursache des Fortbestehens dieser Zustände läßt sich noch nicht erklären. Es gelingt nicht, an Tieren experimentell durch Kohlenoxyd oder Kohlendunst länger dauernde Bewußtlosigkeit und Lähmung hervorzurufen. In dem Maße, als die Ausscheidung des Kohlenoxyds fortschreitet, erfolgt auch die Erholung.

4. Gruppe des Ammoniaks und der Ammoniakbasen der Fettreihe.

Diese Gruppe umfaßt das Ammoniak, die gesättigten und ungesättigten Amine der Fettreihe und von den Ammoniumbasen dieser Reihe solche, welche, wie das Cholin, weder ausgesprochen curarin- noch muscarinartig wirken. Alkylenamine sind auch die meisten Fäulnisbasen, die sog. Ptomaïne. Auch das Hydrazin ($NH_2—NH_2$) gehört nach den Untersuchungen von Lazzaro[1]) und von Baldi[2]) hierher, soweit seine reducierenden Eigenschaften nicht in Betracht kommen.

Bei den Ammoniakbasen der Fettreihe, z. B. dem Trimethylamin, tritt die Bedeutung der Kohlenwasserstoffgruppen (vgl. S. 20) völlig zurück gegenüber einer Wirkung, die der des Ammoniaks, aus welchem diese Basen durch Substitution hervorgehen, in jeder Beziehung an die Seite zu stellen ist.

Das **Ammoniak** ist eine gasförmige, starke Base, die rasch in die Gewebe eindringt und deshalb an allen Applicationsstellen eine heftige entzündliche Reizung und Ätzung, an der Haut mit Blasenbildung, hervorbringt. Seine wäßrigen Lösungen dienen in Form verschiedener Präparate als locale Reizmittel, von denen in einem besonderen Abschnitt die Rede sein wird.

Werden Chlorammonium, Ammoniumcarbonat und alle ähnlichen Ammoniaksalze sowie freies Ammoniak in Form ihrer wäßrigen Lösungen Säugetieren in das Blut eingespritzt, so treten nach wirksamen Gaben zunächst heftige Erregungen verschiedener Funktionsgebiete der Medulla oblongata und des Rückenmarks ein. Momentaner Atemstillstand,

1) Lazzaro, Archivio di Farmacol. e Terap. 1. 168. 1893.
2) Baldi, Archivio di Farmacol. e. Terap. 1. 230 und 263. 1893.

dann mit Tetanus gepaarte Convulsionen, in den Krampfpausen enorme Beschleunigung der Respiration sind die Hauptsymptome dieser Wirkungen, die nach mittleren Gaben bald vorübergehen, nach größeren durch Coma und nachfolgende Lähmung jener Gebiete zum Tode führen. Der Blutdruck wird auch an curarisierten Tieren stark erhöht, besonders unmittelbar nach der Injection infolge der direkten Reizung des Herzens bei Berührung des letzteren mit der eingespritzten Flüssigkeit, wobei gleichzeitig eine Steigerung der Pulsfrequenz beobachtet wird. Dann folgt ein mäßigerer Grad der Drucksteigerung, die von einer durch Erregung der Gefäßnervencentren bedingten Gefäßcontraction abhängig ist, welche sich auch am Kaninchenohr bemerkbar macht. Dabei ist die Pulsfrequenz meistens verlangsamt.

An Fröschen verursachen das Ammoniak und seine Salze Reflexschrei und große Aufregung, dann Convulsionen und Tetanus und schließlich allgemeine Lähmung.

Schon im 17. und 18. Jahrhundert wurden Einspritzungen von Ammoniumcarbonat (Zollikofer, 1682; Seybert, 1793) und von Salmiak (Courteen, 1678; Sproegel, 1785) in das Blut von Tieren vorgenommen und im 19. Jahrh. vielfach wiederholt, besonders als Frerichs (1851) die Ansicht aussprach, daß die Ursache der Urämie in dem Auftreten von Ammoniak im Blute zu suchen sei. Auch an Menschen wagte man bei Collaps Einspritzungen von Ammoniakflüssigkeit in die Venen. Tibbits (1872) sah in einem solchen Falle, in welchem er 40 Tropfen der officinellen Ammoniakflüssigkeit injicierte, einen epileptiformen Anfall, mit Nackenstarre und lautem Schrei, auftreten. Die ersten Blutdruckversuche stellte Blake (1841) an. Methodische Untersuchungen über die Wirkungen der Ammoniaksalze sind von Boehm und Lange[1]) und der Ammoniakflüssigkeit von Funke und Deahna[2]) ausgeführt.

Im Organismus wird das Ammoniak, wenn es nicht an unorganische Säuren gebunden ist (vgl. Gruppe der Säuren), unter Beteiligung von Kohlensäure bei Säugetieren und Fröschen in Harnstoff, bei Vögeln und Schlangen in Harnsäure umgewandelt, und zwar so rasch, daß das Carbonat bei der Resorption vom unversehrten Magen und Darmkanal sich im Blute nicht in wirksamen Mengen anhäufen kann. Bei seinen Versuchen über die Beziehungen des Ammoniaks zur Harnstoffbildung gab Hallervorden[3]) einem 11 kg schweren Hunde an zwei Tagen jedesmal 20 g Ammoniumcarbonat, mit einem Gehalt von 5,92 g

1) Boehm u. Lange, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 2. 364. 1874.
2) Funke u. Deahna, Pflügers Arch. 9. 416. 1874.
3) Hallervorden, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 10. 125. 1878.

NH_3, ohne daß im mindesten eine Störung im Befinden des Tieres eintrat. Erst nach 40 g Carbonat, in 24 Stunden verabreicht, traten Erbrechen und Durchfälle, aber keine Wirkungen auf das Nervensystem ein. Ein Einfluß auf das letztere bei Menschen nach den üblichen arzneilichen Gaben der Ammoniaksalze erscheint daher völlig ausgeschlossen.

Auch die Vergiftungen mit Ammoniakflüssigkeit und Ammoniaksalzen werden bloß durch Ätzung bedingt und sind rein localer Natur. Bei der Einatmung des gasförmigen Ammoniaks kann durch Glottisödem und capilläre Bronchitis rasch der Tod herbeigeführt werden.

Nach den Versuchen von Petroff[1]) u. a. mit Injection von Ammoniumcarbonat in das Blut von Hunden kann man annehmen, daß die Ammoniakmenge, welche gleichzeitig im Organismus enthalten sein darf, ohne Convulsionen zu verursachen, etwa 0,020 g für 1 Kilogramm des Körpergewichts beträgt. Direkte Versuche von Marfori[2]) ergaben, daß Hunden für 1 Kilogramm Körpergewicht bei continuierlicher Einspritzung in einer Stunde 0,030 g NH_3 in Form des Carbonats oder reichlich 0,060 g NH_3 als weinsaures oder milchsaures Salz in das Blut gebracht werden können, ohne daß Vergiftungserscheinungen auftreten, weil diese Mengen in dem Maße, als sie zugeführt werden, auch die Umwandlung in Harnstoff erfahren. Kaninchen vertragen unter denselben Verhältnissen nur 0,020 g NH_3 als Carbonat und kaum mehr als 0,030 g als Lactat oder Tartrat. Freies Ammoniak dagegen bewirkt, wenn es auf einmal in das Blut gelangt, bei Kaninchen schon in Gaben von 0,01—0,015 g Tetanus und Tod (Funke und Deahna, 1874).

Die Ammoniakpräparate, mit Einschluß des Chlorammoniums (Salmiaks), dienen bei innerlichem Gebrauch gegenwärtig nur noch als expectorierende Mittel. Wahrscheinlich veranlaßt das in den Bronchien in kleiner Menge im freien Zustande oder als Carbonat ausgeschiedene Ammoniak eine Absonderung flüssigen Schleims, wodurch die Entfernung desselben durch Husten und Räuspern erleichtert wird. Nach der Injection von Ammoniumcarbonat unter die Haut oder in das Blut von Kaninchen und Katzen finden sich in der Exspirationsluft allerdings nur zweifelhafte Spuren von Ammoniak (Schiffer, 1872; Boehm und Lange, 1874; Binet, 1893), doch enthält das Lungensekret vielleicht mehr davon.

Eine günstige Wirkung des Ammoniaks bei äußerlicher und

1) Petroff, Virchows Arch. **25**. 91. 1862.
2) Marfori, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **33**. 71. 1893.

innerlicher Anwendung gegen Schlangenbiß und Bienen- und Scorpionstiche ist durch keinerlei Tatsachen beglaubigt.

Das **Trimethylamin** wirkt schwächer als das Ammoniak. Während in Versuchen von Dujardin-Beaumetz (1873) 1 g Salmiak, Kaninchen subcutan injiciert, Convulsionen, Coma und Tod verursachte, blieben unter den gleichen Bedingungen 5 g salzsaures Trimethylamin ohne Wirkung. Bei der Einspritzung des letztgenannten Salzes in das Blut sah Gaehtgens (1873) starke Beschleunigung der Respiration, Pulsverlangsamung und Blutdrucksteigerung eintreten. Nach größeren Gaben erfolgte Stillstand der Atembewegungen bei erschlafften Inspirationsmuskeln und Tod unter Erstickungskrämpfen[1]).

Das **Cholin,** $N(CH_3)_3(C_2H_4.OH)(OH)$, wurde früher auch Neurin genannt. Mit dem letzteren Namen bezeichnet man jetzt die gleichzeitig muscarin- und curarinartig wirkende Trimethylvinylammoniumbase, $N(CH_3)_3(C_2H_3)(OH)$. Bei der Injection von 0,05—0,20 g salzsaurem Cholin in das Blut von Katzen, Hunden und Kaninchen sah Gaehtgens (1870) vollkommenen Stillstand der Atembewegungen bei erschlafften Inspirationsmuskeln und Tod unter Convulsionen eintreten. Eine Beschleunigung der Atemzüge vor dem Stillstand, wie nach Trimethylamin, wurde nicht beobachtet. Bei langsamer Vergiftung vom Magen aus kommt es nach den Untersuchungen von Boehm[2]) zu allgemeiner Lähmung bei erhaltener Respiration, auch an Fröschen nach durchschnittlich 50 mg, wobei an diesen Tieren eine curarinartige Wirkung im Spiele zu sein scheint. Das von Cervello[3]) angewendete Cholinpräparat enthielt auch die Vinylbase (Neurin) und wirkte daher stärker auf die Endigungen der motorischen Nerven als das reine Cholin.

In dem Bestreben, mancherlei krankhafte Veränderungen und Erscheinungen durch das Auftreten von giftigen, im Organismus selbst entstehenden Substanzen zu erklären, hat auch das Cholin in neuester Zeit eine große Beachtung gefunden. Aber die zahlreichen, über seine Wirkungen, sein Auftreten im Organismus unter pathologischen Verhältnissen, seinen Übergang in den Harn und seinen Einfluß auf einzelne Stoffwechselprodukte haben zu keinen klaren und einheitlichen Resultaten geführt. Das hängt davon ab, daß die verschiedenen, aus

1) Die Literatur bei Husemann u. Selige, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **6**. 55. 1876.

2) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19**. 87. 1885.

3) Cervello, Annali di Chimica medic. e farmac. 1. 7. 1885.

Cerebrospinalflüssigkeit, aus Drüsen- und Nebennierenextrakten und anderen Produkten dargestellten Präparate nicht frei von anderen Bestandteilen gewesen sein mögen, und daß auch die Versuche an Tieren nicht in der zweckentsprechenden Weise ausgeführt sind. Wenn z. B. Donath nach dem Einspritzen eines aus der Cerebrospinalflüssigkeit von Epileptikern dargestellten Cholinpräparates in die Hirnrinde von Kaninchen schwere Krämpfe auftreten sah, so fragt es sich, ob diese durch eine charakteristische pharmakologische Cholinwirkung oder von der Injection als solcher verursacht wurden. Auch die Anwendung des Cholins in Form seines Bromids und Jodids ist nicht zweckmäßig.

In manchen Fällen wurden muscarinartige Wirkungen, wie vermehrte Tränen- und Speichelabsonderung, Darm- und Harnentleerung, Blutdruckerniedrigung beobachtet. Hier handelt es sich wohl um Beimengungen muscarinartig wirkender Ammoniumbasen. Blutdrucksteigerung wird ohne gleichzeitige Vermehrung der Sekretionen angegeben.

1. Liquor Ammonii caustici, wäßrige Ammoniaklösung; enthält 9,94—10 g NH_3 in 100 ccm.

2. Liquor Ammonii anisatus, anisölhaltige Ammoniakflüssigkeit. Ammoniakflüssigkeit 5, Anethol (Anisöl), $C_6H_4(OCH_3)(CH=CH—CH_3)$, 1, Weingeist 24; enthält 1,66% NH_3. Gaben 0,2—0,5 oder 5—15 Tropfen, mehrmals täglich; als Expectorans bevorzugt.

3. Ammonium carbonicum, Ammoniumcarbonat; ungefähr: $NH_4HCO_3.NH_2CO_2NH_4$. Weiße, kristallinische, nach Ammoniak riechende, in 5 Wasser lösliche Masse. Gaben 0,5—1,0 stündlich, in Pulvern oder Lösung; veraltetes Präparat.

4. Elixir e succo Liquiritiae, Brustelixir. Ammoniakflüssigkeit 5, Anisöl 1, Fenchelwasser 90, gereinigter Süßholzsaft 30, Weingeist 24. Gaben teelöffelweise, als Expectorans.

5. Gruppe der Blausäure.

Unter Blausäure versteht man die wasserhelle Lösung des gasförmigen Cyanwasserstoffs in Wasser. Der letztere entsteht aus den Cyaniden durch Einwirkung von Säuren und aus dem Amygdalin, welches in den bitteren Mandeln vorkommt, sowie in den Fruchtkernen und anderen Teilen zahlreicher Arten der Gattungen Prunus und Pyrus, namentlich in den Kernen der Kirschen, Pfirsiche, Pflaumen, auch in den Blättern der Obstbäume, besonders aber in denen des Kirschlorbeers, Prunus laurocerasus, aus denen das blausäurehaltige Kirschlorbeerwasser dargestellt wird. Das Amygdalin ist Mandelsäurenitril-Diglykose, $C_6H_5.CH(CN).O.C_{12}H_{21}O_{10}$, und wird bei Gegenwart von Wasser durch die Fermentwirkung des Emulsins in Blausäure, Bittermandelöl (Benzaldehyd) und Zucker gespalten: $C_6H_5.CH(CN).O.C_{12}H_{21}O_{10} + 2\,H_2O = CNH + C_6H_5CHO + 2(C_6H_{12}O_6)$. In den

Pflanzen kommen noch andere Glykoside vor, welche bei der Spaltung Blausäure liefern[1]). Im freien Zustande oder locker in Glykosidform gebunden findet sich die Blausäure in reichlichen Mengen in verschiedenen, in Niederländisch-Indien wachsenden, der Familie der Aroideen angehörenden Pflanzen, namentlich Lasia- und Pangium-Arten. Ein einziger Baum des Pangium edule enthielt nicht weniger als 350 g Cyanwasserstoff (Greshoff, 1890). Blausäure liefernde Bestandteile enthalten auch die Juncaginaceen Triglochin maritima und palustris und Scheuchzeria palustris (Greshoff, 1908), sowie die Bohnen von Phaseolus lunatus und manche Pilze.

In 100 g bitterer Mandeln oder Pfirsichkernen sind reichlich 2 g Amygdalin enthalten, welche 0,12 g Cyanwasserstoff (CNH) liefern, d. h. mehr als die doppelte tödliche Gabe für Menschen, wenn die Resorption vom Magen aus nicht zu langsam erfolgt.

Ein Mädchen starb $1^1/_2$ Stunden nachdem es 75 g bittere Mandeln genossen hatte (Maschka, 1869).

Über Massenvergiftungen von Pferden, Rindvieh und Schweinen durch blausäurehaltige Bohnen berichten Dammann und Behrens[2]). Die Bohnen gaben 0,11—0,14% Blausäure, also ebensoviel wie die bitteren Mandeln.

Das Amygdalin ist an sich völlig unschädlich. Wenn es aber in den Darm gelangt, so wird ein kleiner Teil durch die hier stets vorhandenen Fäulnisorganismen unter Entwicklung von Blausäure gespalten, und diese bedingt dann Vergiftungserscheinungen (Grisson und O. Nasse[3])). Auch bei der in kürzeren Pausen wiederholten Injection von Amygdalin in das Blut von Hunden tritt Blausäurevergiftung ein (Gréhant, 1890).

Das Cyankalium sowie die übrigen Cyanide der Alkali- und Erdalkalimetalle, welche durch Einwirkung von Alkali auf Kohlenstoff und Stickstoff bei hoher Temperatur entstehen, wirken wie die Blausäure und zwar quantitativ ihrem Cyan- oder Cyanwasserstoffgehalt entsprechend. Die Doppelcyanide des Eisens, z. B. das Ferrocyankalium, sind ungiftig, weil aus ihnen nur durch die Einwirkung concentrierter Säuren Cyanwasserstoff frei gemacht wird. In den Verbrennungsprodukten des Celluloids findet sich Blausäure; 5 g Celluloidwolle gaben 0,050 g wasserfreie Blausäure (Kockel[4]).

---

1) Vgl. Czapek, Biochemie der Pflanzen. Jena 1905. 2. Bd. S. 257.

2) Dammann und Behrens, Abdr. a. d. Deutsch. tierärztl. Wochenschr. 14. Jahrg. 1. u. 2. Heft. 1906.

3) Grisson, Üb. das Verhalten der Glykoside im Tierkörper. Rostocker Dissertation. Regensburg 1887.

4) Kockel, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 3. Folge. 26. 1. 1903.

Das Cyangas stimmt in den Wirkungen mit der Blausäure überein, nur verteilen sich diese auf einen längeren Zeitraum (B. Bunge[1]). Die Alkoholderivate des Cyanwasserstoffs, die Nitrile und Isonitrile, gehören nicht zur Blausäuregruppe. Sie sind auch nicht als Ester aufzufassen, da aus ihnen durch Verseifung die Blausäure nicht mehr frei gemacht werden kann.

Die Blausäure ist zwar auch für die niedersten Organismen des Tier- und Pflanzenreichs ein Gift und hemmt und unterdrückt deshalb auch Gärungs- und Fäulnisvorgänge, wobei nur das Verhältnis zwischen Fermentmenge und Blausäuremenge, nicht aber die Concentration der Flüssigkeit an Blausäure für die Wirksamkeit der letzteren maßgebend ist (Miescher und Fiechter, 1875), allein an höheren, namentlich warmblütigen Tieren, führt sie den Tod lediglich durch Lähmung nervöser Funktionsgebiete herbei.

Die erste toxikologische Untersuchung der Blausäure hat Fontana (1781) mit dem Kirschlorbeerwasser ausgeführt. Das Vorkommen von Blausäure in dem letzteren und im Bittermandelöl wiesen aber erst Boehm (1802), Schrader (1802) und Ittner[2]) nach. Die große Giftigkeit der künstlichen Blausäure und den ungemein raschen Verlauf der Vergiftung stellte zuerst Ittner durch Versuche an Tieren fest. Er meint, daß eine größere Gabe fast so schnell wie der Blitz töten würde. In der Tat sind gegenwärtig Fälle bekannt, in denen bei Menschen nach dem Verschlucken großer Mengen von Blausäure der Tod in 2—5 Minuten erfolgte.

An Säugetieren verursacht die Blausäure zunächst eine heftige Erregung und darauf eine rasch nachfolgende Lähmung verschiedener Funktionsherde des verlängerten Marks, namentlich der Respirations- und sogenannten Krampfcentren, aber auch der centralen Ursprünge der herzhemmenden Fasern des Vagus und der Gefäßnerven. Bei nicht zu raschem Verlauf der Vergiftung an Menschen und Tieren sind die Folgen dieser Wirkungen Zunahme der Zahl und Tiefe der Atemzüge bis zu den höchsten Graden, mit einzelnen Zuckungen beginnende heftige Convulsionen, dann allgemeine Lähmung mit Unempfindlichkeit, Bewußtlosigkeit und Muskelerschlaffung wie in der Narkose. In diesem Zustande sind die Atemzüge sehr verlangsamt, erfolgen oft nur in langen Pausen, und die Herztätigkeit ist bedeutend abgeschwächt. Der Tod wird durch den Respirationsstillstand herbeigeführt. Eine Lähmung der Endigungen des

1) B. Bunge, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 12. 41. 1879.

2) v. Ittner Beiträge zur Geschichte der Blausäure. Freiburg u. Konstanz 1809.

Nv. phrenicus im Zwerchfell, wie bei manchen anderen Vergiftungen, ist nach Hayashi und Muto[1]) dabei nicht im Spiele. Ob die allgemeine Lähmung nur von der direkten Wirkung der Blausäure oder auch von der Respirationsstörung und der Abschwächung der Herztätigkeit abhängig ist, läßt sich nicht mit Sicherheit übersehen.

Die Wirkung der Blausäure auf das Herz besteht in einer Lähmung der motorischen Nervenorgane, von welchen die Impulse für die normalen Herzcontractionen ausgehen. Das isolierte Froschherz wird in einer halben Stunde im erschlafften Zustande zum Stillstand gebracht, wenn die Nährflüssigkeit auf 1 Liter 2,5 mg Cyanwasserstoff enthält. Bei 1 mg auf 1 Liter stellt sich der Stillstand erst nach vielen Stunden ein. Atropin hebt den Stillstand nicht auf, während mechanische und elektrische Reize kräftige Pulsationen hervorrufen, so daß es sich alo weder um eine Erregung der Hemmungsvorrichtungen noch um eine Lähmung der Herzmuskulatur handeln kann[2]). Auch an Säugetieren spielen die mit dem Vagus im Zusammenhang stehenden Einrichtungen bei der Wirkung der Blausäure auf die Respiration und das Herz keine Rolle (Boehm und Knie[3]).

Bei sehr rasch verlaufender Blausäurevergiftung, bei welcher, wie oben erwähnt, die Menschen in wenigen Minuten tot zusammenbrechen, treten alle Wirkungen, insbesondere die Respirations- und Herzlähmung gleichzeitig in ihren höchsten Graden auf, zuweilen ohne Convulsionen und andere eigenartige Symptome. Bei langsamerem Verlauf kommt immer erst die Respiration zum Stillstand, während das Herz noch fortschlägt[4])

Die Wirkung der Blausäure auf die Respiration läßt sich in ausgezeichneter Weise an Kaninchen in der Chloralhydratnarkose veranschaulichen. Die Einatmung einer, äußerst geringe Mengen Cyanwasserstoff enthaltenden Luft bewirkt sofort eine hochgradige Verstärkung der Atemzüge und gleich darauf eine Abschwächung derselben bis zum völligen Stillstand.

An Kaninchen, Katzen und Hunden bringt 1 mg Cyanwasserstoff auf 1 Kilogramm Körpergewicht bei subcutaner Injection schwere Vergiftung bis zum Aufhören der Reflexerregbarkeit hervor; in das Blut

1) Hayashi u. Muto, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **48**. 356. 1902.

2) Vgl. Loewi Arch. f exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 127. 1896.

3) Boehm u. Knie, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **2**. 129. 1874.

4) Eine Zusammenstellung von 15 tödlich verlaufenen Vergiftungsfällen bei Preyer, Die Blausäure. 2. Tl. S. 101. Bonn 1870.

eingespritzt, bewirkten 0,1—0,2 mg beim Kaninchen von 1,5 Kilogramm Körpergewicht Dyspnoe, 0,3 mg krampfhafte Zuckungen, 0,4—0,5 mg Krampf und Atemstillstand (Geppert[1]). Nach Gréhant soll 0,1 mg bei der Einspritzung in das Blut tödlich wirken.

Das Oxyhämoglobin bildet mit dem Cyanwasserstoff eine eigenartige Verbindung, die so beständig ist, daß die aus blausäurehaltigem Blut dargestellten, umkristallisierten und getrockneten Oxyhämoglobinkristalle ihren Blausäuregehalt behalten, der erst beim Destillieren der ersteren mit Wasser und etwas Schwefelsäure abgegeben wird (Hoppe-Seyler[2]). Das blausäurehaltige Hämoglobin des sauerstofffreien Blutes geht bei der Berührung mit Luft leicht in das Oxyhämoglobin über, und selbst nach viele Stunden lang fortgesetztem Durchleiten von Wasserstoff zeigt das Blut noch die beiden Streifen des Sauerstoffhämoglobins (Gaehtgens[3]), die auch nicht so leicht durch die bei der Fäulnis des Blutes im zugeschmolzenen Rohr entstehenden, leicht oxydierbaren Produkte zum Schwinden gebracht werden (Hoppe-Seyler). Diese Verbindung entsteht wahrscheinlich nicht innerhalb der unversehrten Blutkörperchen, und es läßt sich daher die hellrote, fast arterielle Farbe des Venenbluts mit Blausäure vergifteter Tiere (Cl. Bernard[4]) damit nicht in Zusammenhang bringen. Diese Färbung ist nur während des Lebens der Tiere vorhanden. Gleich nach dem Tode der letzteren nimmt das Blut wieder ein dunkles Aussehen an (Preyer). Sicher ist, daß die Wirkung der Blausäure nicht von einer Veränderung des Blutes abhängt, denn sie kommt auch an hämoglobinfreien Tieren, Crustaceen, Mollusken (Coullon, 1819) und Insekten, obgleich weniger leicht als an Warmblütern, zustande.

Das kristallisierte Cyanhämoglobin entsteht leicht bei Einwirkung selbst sehr verdünnter Blausäure auf Methämoglobin, schwer und nur durch concentriertere Blausäure aus Hämoglobin und Oxyhämoglobin. Es enthält in einem Molecül ein Molecül Blausäure oder eine einwertige Cyangruppe. Die Kristalle bilden ein braunes, dem trockenen Hämoglobin

1) Geppert, Über das Wesen der Blausäurevergiftung. Berlin 1889. S. 32.

2) Hoppe-Seyler, „Cyanwasserstoffhämoglobinverbindungen". Medicin.-chem. Untersuchungen, herausgegeb. von Hoppe-Seyler. 2. Heft. S. 206. Berlin 1867.

3) Gaehtgens, Zur Lehre der Blausäurevergiftung. Medicin.-chem. Untersuchungen, herausgegeb. von Hoppe-Seyler. 3. Heft. S. 332. Berlin 1868.

4) Cl. Bernard, Leçons sur les effets des substances toxiques. S. 193. Paris 1867.

völlig ähnliches, geruchloses Pulver. Die Lösungen haben eine hellrote Farbe, wie die des Oxyhämoglobins[1]). Zusatz von 40 proc. Blausäure zu unverdünntem Blut bewirkt die Umwandlung des letzteren zu einem zinnoberroten Gerinnsel[2]).

Die Sauerstoffaufnahme ist zu Anfang der Blausäurevergiftung vor dem Eintritt der Krämpfe, wenig verändert, meist etwas gesteigert, später erheblich vermindert. Die Kohlensäure wird zunächst infolge der heftigen Respirationsbewegungen, wie bei der Apnoe, aus dem Blute ausgetrieben, und die Ausscheidung ist daher vermehrt; später sinkt sie entsprechend der verminderten Sauerstoffaufnahme (Gaehtgens; Geppert)

Blausäuremengen, die nicht stärkere Giftwirkungen herbeiführen, verhalten sich entweder ganz indifferent oder verursachen bloß Eingenommenheit des Kopfes, Schwindel, ein eigenartiges Gefühl auf der Brust und Kratzen im Halse. Ob die Wirkung, die diesen Erscheinungen zugrunde liegt, therapeutisch in Betracht kommt, ist vorläufig nicht zu entscheiden. Für die Anwendung dieses Mittels fehlen gegenwärtig selbst die gewöhnlichen empirischen Indicationen. Das Bittermandelwasser, welches, abgesehen von den bitteren Mandeln, das einzige Blausäurepräparat des deutschen Arzneibuches bildet, ist in allen Fällen seiner Anwendung mehr Geschmackscorrigens als Arzneimittel. Obgleich die Blausäure schon in den kleinsten Gaben eine sehr bedeutende Verstärkung der Respirationsbewegungen verursacht, so kann sie doch in diesem Sinne nicht therapeutisch, z. B. in Collapszuständen, verwendet werden, weil auch nach den geringsten, erregend wirkenden Gaben auf die Erregung ein lähmungsartiger Zustand folgt.

1. Aqua Amygdalarum amararum, Bittermandelwasser. Wäßriges, mit Weingeist versetztes Destillat aus bitteren Mandeln, welches 0,1% Cyanwasserstoff oder wasserfreie Blausäure, CNH, und etwas Benzaldehyd (Bittermandelöl) enthält. Gaben 0,5—2,0!, täglich 6,0!

2. Amygdalae amarae, bittere Mandeln.

---

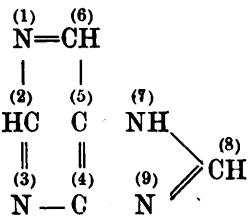
1) Vgl. Kobert, Üb. Cyanmethämoglobin u. üb. d. Nachweis von Blausäure. Stuttgart, Enke, 1891; v. Zeynek, Üb. kristallisiertes Cyanhämoglobin. Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**. 426. 1901; Hüfner, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. 1907. 468.

2) L. Lewin, Spektrophotographische Untersuchungen üb. die Einwirkung von Blausäure auf das Blut. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 337.

6. Gruppe des Coffeïns.

Diese Gruppe umfaßt eine größere Anzahl teils natürlich im Tierkörper und im Pflanzenreich vorkommender, teils synthetisch dargestellter **Purinderivate,** von denen in pharmakologischer Hinsicht das Coffeïn und Theobromin, in physiologischer die Harnsäure am wichtigsten sind.

Das Purin hat die Zusammensetzung:



Die Derivate des Purins entstehen dadurch, daß an die von E. Fischer in der vorstehenden Weise numerierten Glieder andere Atome oder Atomgruppen in verschiedener Anzahl und Combination teilweise durch Substitution sich anlagern, und zwar an die mit 2, 6 und 8 bezeichneten C-Atome hauptsächlich O, Oxyalkyl- oder Aminogruppen, an die 4 N-Atome Methyl oder andere Kohlenwasserstoffgruppen.

Das Hypoxanthin enthält an dem C-Atom Nr. 6 ein Atom O, es ist daher nach der auf dieser Numerierung gegründeten Nomenklatur 6-Oxypurin, das Xanthin ist 2.6-Dioxypurin, das Theobromin 3.7-Dimethylxanthin oder 3.7-Dimethyl-2.6-dioxypurin, das Coffeïn 1.3.7-Trimethylxanthin. Die Harnsäure ist 2.6.8-Trioxypurin, das Guanin 2-Aminohypoxanthin, das Adenin 6-Aminopurin. Die halogen- und schwefelhaltigen Substitutionsprodukte der Purinbasen sind noch nicht pharmakologisch untersucht.

Die Pflanzen, in denen das Coffeïn und Theobromin, diese zu den stickstoffhaltigen tierischen Stoffwechselprodukten in so naher Beziehung stehenden Verbindungen, enthalten sind, liefern in allen Gegenden der Erde sehr geschätzte Genußmittel. Die getrockneten Blätter des Teestrauches, die Früchte des Cacao- und Kaffeebaumes beherrschen bekanntlich den Weltmarkt. Die von Cola (Sterculia) acuminata stammenden, schon den alten arabischen Ärzten bekannten Gurru- oder Colanüsse werden von den Eingeborenen Binnenafrikas als wertvolles Genußmittel auf Handelswegen weit durch das Innere des Weltteils verbreitet (Schweinfurth). Amerika produciert den theobrominhaltigen Cacao, und neben diesem haben hier die unter dem Namen Yerba Maté oder

Paraguaytee bekannten getrockneten Blätter der Ilex paraguayensis und die aus der Paullinia sorbilis bereitete Guaranapaste, in welcher zugleich Coffein und Theobromin vorkommen, eine große locale Bedeutung. Auch in Sterculia planifolia sowie dem nordamerikanischen Apalachen- und dem südafrikanischen Buschtee, von denen ersterer verschiedenen Ilex-, letzterer mehreren Cyclopiaarten entstammt, findet sich Coffein.

Die **Wirkungen des Coffeins** sind am genauesten untersucht und können daher als Grundlage für die Beurteilung der Wirkungen der übrigen Purinderivate dienen. Sie betreffen einerseits das Centralnervensystem, das in verschiedenen Gebieten eine mehr oder weniger hochgradige Steigerung seiner Erregbarkeit erfährt, und andererseits die quergestreiften Muskeln, die bei kleinen Gaben an Leistungsfähigkeit gewinnen, bei großen in einen Zustand von Steifigkeit versetzt werden, der mit der Wärme- und Totenstarre identisch zu sein scheint.

Die Steifigkeit der Muskeln mit Coffein vergifteter Frösche erwähnt zuerst Voit (1860), der diese Veränderung aber nicht von einer direkten Muskelwirkung, sondern von einer Transsudation von Flüssigkeit infolge von Gefäßerweiterung ableitete. Pratt (1868) und unabhängig von diesem Johannsen (1869) erkannten zuerst die direkte Wirkung des Coffeins auf die Muskeln. Pratt scheint sie als eine Reizung der letzteren aufgefaßt zu haben, während Johannsen ihren Charakter richtig erkannte und sie mit der Totenstarre verglich.

An der Rana esculenta stellt sich nach Gaben von 15 bis 20 mg zunächst nur ein typischer Tetanus ohne andere Erscheinungen ein. Abgesehen von der längeren Dauer gleicht derselbe völlig dem Strychnintetanus und braucht deshalb hier nicht besonders beschrieben zu werden. Bei der R. temporaria tritt umgekehrt anfangs nur die Muskelveränderung ohne eine Spur erhöhter Reflexerregbarkeit auf[1]). In den mäßigen Graden der Vergiftung gleichen sich diese Unterschiede an beiden Froscharten nach einiger Zeit völlig aus. Die Muskelstarre ist dann weniger ausgeprägt, die Zuckungscurve aber nach den Untersuchungen von Buchheim und Eisenmenger[2]) derartig verändert, daß ihr absteigender Schenkel um das 2—3 fache verlängert erscheint.

Die Muskelstarre beginnt an der Applicationsstelle und verbreitet sich von da verhältnismäßig langsam, erst auf die benachbarten und dann

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **2**. 62. 1874.

2) Buchheim und Eisenmenger in: Eckhard, Beiträge zur Anatom. u. Physiol. **5**. 112. Gießen 1870.

auf entferntere Organe. Einzelne Muskeln, ja sogar Teile desselben Muskels sind oft schon ganz starr und haben durchgängig oder streckenweise ihre Erregbarkeit verloren, während die benachbarten Partien noch völlig intact erscheinen. — Die Wirkung des Coffeïns auf die contractile Substanz des Muskels ist eine so heftige, daß eine Lösung von 1 Teil desselben in 4000 Teilen Blutserum isolierte Muskelbündel wie siedendes Wasser verändert.

Jacobj und Golowinski[1]) fanden in Versuchen an isolierten intacten Muskelfibrillen, daß, wenn man die Empfindlichkeit der Muskeln von Rana temporaria gleich 1 setzt, die der R. esculenta dem Coffeïn gegenüber 14mal, dem Theobromin 12mal und dem Theophyllin 9mal weniger empfindlich sind.

Alexander Schmidt und seine Schüler[2]) zeigten, daß die unter der Mitwirkung von Coffeïn totenstarr gewordenen Frosch- und Säugetiermuskeln mehr von dem Gerinnungsferment enthalten, als einfach erstarrte Muskeln. Das Coffeïn verstärkt also die Ursache der Starre.

In Gaben unter 1 mg erhöht das Coffeïn an Fröschen die Summe der bis zum Eintritt der Ermüdung durch Einzelzuckungen geleisteten Arbeit der Muskeln (Kobert[3])) sowie auch das Maximum der Arbeit einer Einzelzuckung und die absolute Kraft (Dreser[4])). Dabei wird die Muskelerregbarkeit gesteigert (Paschkis und Pal[5])).

Der Herzmuskel erfährt bei Fröschen erst nach sehr großen Gaben eine ähnliche Starre, wie die übrigen quergestreiften Muskeln. Nach kleineren Gaben macht sich in der Regel nur eine Pulsverlangsamung bemerkbar. Die absolute Kraft des Herzens wird durch sehr kleine Gaben vermehrt (Dreser[6])).

An Säugetieren tritt bei der Coffeïnwirkung der Tetanus in den Vordergrund und verdeckt die Erscheinungen der übrigen Wirkungen auf das Centralnervensystem. Vor dem Eintritt des Tetanus beobachtet man an Hunden und Katzen nur Erbrechen und Durchfälle. Der Tod erfolgt durch allgemeine Lähmu. Dagegen wird bei der Injection des Coffeïns in das Blut, und

1) Jacobj und Golowinski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 286.

2) Klemptner. Über die Wirkung des destillierten Wassers u. des Coffeïns auf die Muskeln u. über die Ursache der Muskelstarre. Diss. Dorpat 1883. Kügler Über die Starre des Säugetiermuskels. Diss. Dorpat 1883.

3) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **15**. 22. 1881.

4) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **27**. 50. 1890.

5) Paschkis u. Pal, Medic. Jahrb. d. Gesellsch. d. Wiener Ärzte. 1886. 611.

6) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **24**. 221. 1887.

zwar bei Kaninchen und Katzen nach 0,08—0,10 g pro Kilogramm Körpergewicht (Uspensky, 1868; Johannsen, 1869; Aubert, 1872), bei Hunden schon nach der Hälfte dieser Mengen der Tod durch Herzlähmung herbeigeführt. Bei subcutaner Application sind mindestens 0,5 g Coffeïn pro Kilogramm Tier erforderlich, um tödlich zu wirken. Kleinere Gaben verursachen eine auffallende Steigerung der Pulsfrequenz, die auch bei atropinisierten Tieren nicht ausbleibt, so daß eine Aufhebung der Hemmungswirkung dabei nicht im Spiele sein kann.

Der Blutdruck ist von dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren abhängig. Das Coffeïn erregt, wie andere Gebiete des Centralnervensystems, auch die Ursprünge der Gefäßnerven, und infolge der Gefäßverengerung steigt der Blutdruck um mäßige Beträge. Die Steigerung trat in den Versuchen von Vinci[1]) an Hunden und Kaninchen auch dann ein, wenn der Blutdruck vorher durch stärkere Aderlässe erniedrigt war. Die Versuche von Bock[2]) an Kaninchen nach dem oben (S. 31) erwähnten Verfahren, wobei das Herz vom großen Kreislauf isoliert war, haben ergeben, daß das Coffeïn durch seine Wirkung auf das Herz den Blutdruck nicht wesentlich steigert, während die Pulsfrequenz in manchen Fällen um 30—50% erhöht wird. Herz und Blutdruck verhalten sich also wie bei Acceleranserregung, d. h. es wird bei vermehrter Frequenz der Herzschläge in der Zeiteinheit nicht mehr Blut in das arterielle System gepumpt als vor der Anwendung des Coffeïns, so daß das Volum eines jeden Pulses vermindert ist. Größere Gaben, 4—6 mg, vermindern das Pulsvolum so stark, daß der Blutdruck sinkt. Die Abnahme des Pulsvolums wird durch die Wirkung des Coffeïns auf den Herzmuskel bedingt, dessen Neigung zur Verkürzung gesteigert und der Übergang in die Diastole erschwert ist. Zenetz (1899) hat beim Menschen eine Verkleinerung des Herzens percussorisch feststellen können. Erreicht die Wirkung noch höhere Grade, so wird die Herztätigkeit unregelmäßig, arhythmisch (Johannsen, Aubert).

An Menschen hat man nach innerlichen Gaben von 0,5—0,6 g rauschähnliche Erregungszustände beobachtet, bestehend in Schwindel, Kopfschmerz, Ohrensausen, Zittern, Unruhe, Schlaflosigkeit, Gedankenverwirrung, Delirien, schließlich Schläf-

1) Vinci, Archivio di Farmacol. e Terap. 3. 385. 1895.
2) Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 43. 367. 1900.

rigkeit (C. G. Lehmann, J. Lehmann, 1853, u. a.). In einzelnen Fällen blieben jene Gaben fast ohne Wirkung (C. G. Lehmann, Aubert), und selbst eine Menge von 1,5 g rief keine stärkere Vergiftung hervor (Frerichs, 1849). Routh (1883) beobachtete an einem Erwachsenen nach 4 g Coffeïncitrat Ohnmachtsanwandlungen, Zittern in den Extremitäten, Erbrechen, Durchfälle, Schmerzen im Leibe, häufiges Harnlassen, kleinen, beschleunigten Puls. Aufregung mit Angstgefühl, Schlaflosigkeit, hochgradige Steigerung der Pulsfrequenz kommen bei arzneilichen Gaben von etwa 1 g vor.

Die Erscheinungen seitens des Gefäßsystems sind, wie an Tieren, Herzklopfen, Steigerung der Pulsfrequenz und Unregelmäßigkeit der Herztätigkeit.

Das **Theobromin** wirkt stärker muskelerstarrend, aber weniger krampferregend als das Coffeïn. Es verengert daher die Gefäße nicht und steigert dementsprechend auch den Blutdruck nicht. Sein Einfluß auf die Muskelarbeit und die Muskelerregbarkeit ist qualitativ der gleiche wie nach Coffeïn.

Schon vor längerer Zeit hatte man mehrfach die Beobachtung gemacht, daß der chinesische Tee und das Coffeïn Harndrang und **verstärkte Harnabsonderung** hervorzubringen imstande sind. Beide Präparate sind deshalb in demselben Sinne wie die Digitalis als Diuretica empfohlen worden, und das Coffeïn, Theobromin und Theophyllin haben eine große Bedeutung als harntreibende Mittel erlangt.

Die Erfahrung hat gelehrt, daß das Coffeïn in den verschiedensten Krankheiten die Harnmenge öfters ganz außerordentlich vermehrt, in manchen Fällen dagegen dieselbe unter anscheinend ganz gleichen Bedingungen gar nicht beeinflußt.

Zur Erklärung dieser unzweifelhaft constatierten diuretischen Wirkung nahm man auf Grund sphygmographischer Beobachtungen bei Herzkranken an, daß durch das Coffeïn die Füllung der Arterien vermehrt werde, wie durch die Digitalis. Dabei handelte es sich aber nur um eine verstärkte Spannung der Arterienwand, infolge des oben erwähnten Einflusses des Coffeïns auf die Gefäßweite. Alle Untersuchungen haben auf das bestimmteste zu dem Resultat geführt, daß das Coffeïn unter keinerlei Bedingungen eine Blutdrucksteigerung durch stärkere Füllung der Arterien hervorbringt, von der, wie bei der Digitalis, die Diurese abgeleitet werden könnte. Außerdem ergaben auch klinische Beobachtungen, daß die Vermehrung der Harnmenge unter Umständen eintritt, unter denen von einer Regulierung der Herztätigkeit nicht die

Rede sein kann (Bronner und Kussmaul[1]). Endlich brachten eingehende experimentelle Untersuchungen Klarheit in diese Verhältnisse (W. v. Schroeder[2]).

Wird an Kaninchen die aus der Blase entleerte oder direkt aus den Ureteren ausfließende Harnmenge vor und nach der Einverleibung von Coffeïn bestimmt, so findet man dieselbe unter dem Einfluß des letzteren, wie bei den klinischen Beobachtungen, in manchen Fällen außerordentlich gesteigert, in anderen wenig oder gar nicht verändert. Dieses schwankende Resultat wird dadurch bedingt, daß infolge der tetanisierenden Wirkung des Coffeïns, ähnlich wie nach Strychnin, die Gefäßnervencentren erregt und die Gefäße aller Gebiete und auch der Nieren verengert werden. Hierdurch wird die Blutzufuhr zu den letzteren beeinträchtigt und die Harnsekretion vermindert oder unterdrückt. Das erfolgt aber nicht regelmäßig, weil nach kleineren Coffeïngaben die Erregung der Gefäßnervencentren von dem Zustand der Erregbarkeit der letzteren abhängig ist und dieser unter verschiedenen Bedingungen sehr ungleich zu sein pflegt. Verhindert man von vornherein jeden Nerveneinfluß auf die Nierengefäße, indem man die zu den letzteren tretenden Nervenfasern durchschneidet, oder vermindert man durch Chloralhydrat oder Paraldehyd die Erregbarkeit der Gefäßnervencentren, so bleiben die Erregung der letzteren durch das Coffeïn und die Verengerung der Gefäße aus, und es erfolgt regelmäßig eine Vermehrung der Harnsekretion, die an Kaninchen einige Stunden anhält und auf der Höhe der Wirkung die Harnmenge nicht selten auf das 30—40 fache der normalen steigert. In der tiefen Chloral-, Chloroform- oder Äthernarkose wird nach den Untersuchungen von Hellin und Spiro[3]) infolge der Gefäßerweiterung eine Überfüllung der Glomerulusschlingen und dadurch eine bis zum Verschwinden gehende Verkleinerung des Raumes zwischen den Glomerulusgefäßen und der Kapsel bewirkt. In diesem Falle hört die Harnabsonderung auf. An Hunden gelingt es auch nach Anwendung von Paraldehyd oder Chloralhydrat nicht, durch Coffeïn oder Theobromin eine so starke Vermehrung

1) Bronner Über d. diuret. Verwendung des Coffeïns. Diss. Straßburg 1886.

2) v. Schroeder, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 22. 39. 1886. 24. 85. 1887.

3) Hellin u. Spiro, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 38. 368. 1897.

der Harnsekretion zu erzielen, wie an Kaninchen. Doch betrug die Zunahme in einem Versuche immerhin das Dreifache der Menge vor der Coffeïnapplication (W. v. Schroeder).

Die meisten Purinderivate wirken mehr oder weniger stark diuretisch. Es steht daher diese Wirkung mit dem Purinkern im Zusammenhang. Daher kann die durch diese Stoffe verstärkte Harnabsonderung der Kürze wegen als **Purindiurese** bezeichnet werden.

Die Erklärung der diuretischen Wirkung der Purinderivate macht einige Schwierigkeiten, weil die Ansichten über die Vorgänge bei der Harnsekretion immer noch weit auseinandergehen, indem der Sekretionstheorie die Filtrationstheorie entgegengehalten wird. Wenn man aber alle bei pharmakologischen und physiologischen Versuchen gewonnenen Tatsachen zusammenfaßt, so gelangt man ungezwungen zu der Annahme, daß die Nieren im wesentlichen im Sinne Heidenhains wahre drüsige Sekretionsorgane sind, die aus zwei, morphologisch und funktionell verschiedenen Abteilungen, den Glomeruli und den Harnkanälchen bestehen, als deren aktive Drüsenelemente einerseits die Epithelien auf den Gefäßknäueln innerhalb der Bowman-Müllerschen Kapsel und andererseits die Epithelien innerhalb der Harnkanälchen anzusehen sind.

Die Glomeruli können mit den Schweißdrüsen verglichen werden weil sie wie diese Wasser und nur wenig feste Bestandteile ausscheiden. Bei beiden hängt die Sekretion im wesentlichen von der reichlichen Zufuhr von Wasser ab. Die Schweißdrüsen stehen außerdem unter Nerveneinfluß. Vielleicht unterliegen auch die Glomeruli einem solchen Einfluß. Die Schweißdrüsen und Nieren stehen zueinander bekanntlich in dem Verhältnis, daß, wenn die Schweißabsonderung sehr stark ist, die Nieren wenig Wasser ausscheiden. Man kann annehmen, daß den Schweißdrüsen in bezug auf dieses Verhältnis die Glomeruli entsprechen.

Den Harnkanälchen muß die Aufgabe zugeschrieben werden, die überflüssigen festen Stoffe aus dem Blute zu entfernen, wenn zu ihrer Ausscheidung durch die Glomeruli in Form ganz verdünnter Lösungen, wie in der Regel, nicht genug Wasser zur Verfügung steht. Die Epithelien der Harnkanälchen sind darnach auf feste Stoffe und ihre concentrierten Lösungen eingestellt.

Die Tätigkeit der Glomeruli und Kanälchen ist derartig geregelt, daß die Entfernung des Überschusses an Wasser und festen Stoffen gesichert ist, unabhängig davon, in welchem Mengenverhältnis diese zueinander im Blute stehen.

Wenn z. B. in 24 Stunden 1500 ccm Harn mit 2% Harnstoff abgesondert werden, so kann die Tätigkeit der beiden Abteilungen der Nieren derartig gedacht werden, daß die Hauptmenge des Harnstoffs in Form einer concentrierten Lösung von 20, 30, 50% oder mehr in die Harnkanälchen ausgeschieden und hier erst durch das wäßrige Glomerulussekret auf 2% verdünnt wird.

Diese Auffassung über die Vorgänge bei der Harnsekretion könnte unvereinbar erscheinen mit der Ausscheidung der Harnsäure und ihrer schwer löslichen Natrium- und Ammoniumsalze, weil diese nicht als concentrierte Lösungen von den Epithelien der Harnkanälchen aufgenommen werden können. Dennoch findet ihre Ausscheidung mit Leichtigkeit auch bei solchen Tieren statt, die, wie z. B. Vögel in wasserarmen Gegenden bei trockenem Futter, dürstende Schlangen und namentlich Insekten, deren Nieren keine Glomeruli haben, verhältnismäßig viel Harnsäure oder harnsaures Ammon und nur wenig Wasser ausscheiden. Man muß annehmen, daß in diesen Fällen die Ausscheidung nicht in Form einer Lösung, sondern in Form äußerst kleiner, fester Teilchen erfolgt, die erst in den Harnkanälchen, bei Schlangen nach Regaud und Policard (1904) in den tubuli contorti, zu Conglomeraten zusammentreten.

Da von den Glomeruli nicht reines Wasser, sondern eine sehr verdünnte Lösung ausgeschieden wird, so steigt mit der Zunahme des Harnwassers auch die Ausscheidung der festen Bestandteile, solange die zur Ausscheidung verfügbare Menge der letzteren nicht erschöpft ist.

Die Annahme, daß der ursprüngliche, durch Filtration ausgeschiedene, sehr verdünnte Harn durch Rückresorption von Wasser in den Harnkanälchen concentriert werde, führt zu Consequenzen, die geradezu unmöglich erscheinen. Bock[1]) fand, daß nach Injection von Chlorkalium in das Blut von Kaninchen der Procentgehalt des Harns an Kalium den des Blutserums so weit überstieg, daß, wenn es sich um eine Filtration handelte Flüssigkeitsmengen zurückresorbiert werden müßten, welche die abgesonderte Harnmenge um das 13—23fache übersteigen würden.

Fast ins Ungemessene gestaltet sich dieses Verhältnis zwischen der entleerten Harnmenge und der notwendigerweise zurück-

1) Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 57. 183. 1907.

resorbierten Wassermenge, wenn man nach der Filtrationstheorie die Ausscheidung des Zuckers im Diabetes erklären will. Wenn z. B. in den schwersten Fällen dieser Krankheit täglich 1000 g Zucker ausgeschieden werden und das Glomerulusfiltrat 1,0% Zucker enthielte[1]), so würden 100 Liter dieses Filtrats erforderlich sein, um die 1000 g Zucker zu liefern. Diese 100 Liter müßten dann in den Harnkanälchen bis auf wenige Liter resorbiert werden, um das Filtrat auf die Concentration des diabetischen Harns an Zucker zu bringen. Der Zuckergehalt von 1,0% im Glomerulusfiltrat ist sicher viel zu hoch gegriffen. Falls er nur 0,5% betragen sollte, so müßten in 24 Stunden nicht 100, sondern nahezu 200 Liter zurückresorbiert werden.

Was die **Ursache der Purindiurese** betrifft, so ist es zunächst unzweifelhaft, daß sie unabhängig vom Blutdruck zustande kommt und vom letzteren nicht mehr beeinflußt wird als die normale Harnsekretion. Hieraus läßt sich schließen, daß die Purinderivate in eigenartiger Weise die bei der Sekretion beteiligten Epithelien in den Nieren zu vermehrter Tätigkeit anregen, und vor allem die der wasserabsondernden Glomeruli, da es zuweilen gelingt, die Harnabsonderung an Kaninchen auf das 30—50 fache zu steigern. Es fragt sich aber, ob auch die Epithelien der Harnkanälchen sich an dieser vermehrten Tätigkeit beteiligen. Für diese Beteiligung sprechen in unzweideutiger Weise die Versuche von W. v. Schroeder[2]), in denen er die während der Coffeïndiurese in einer bestimmten Zeit erhaltene Harnmenge und darin die Trockensubstanz bestimmte. In allen Versuchen war die Menge der letzteren so groß, daß ihre Ausscheidung durch das wäßrige Sekret der Glomeruli nicht erklärt werden kann. Schroeder fand z. B. in zwei Versuchen, daß die Harnmenge um das 3,0 und 3,4 fache, die Menge der Trockensubstanz darin um das 1,95 und 2,44 fache zunahm, so daß also die Zunahme des Wassers zu der der Trockensubstanz sich verhält wie 100:65 und 100:71. Es ist daher die Annahme berechtigt, daß die Purinderivate auch die secernierende Tätigkeit der Epithelien der Harnkanälchen erhöhen. Grünwald[3]) machte Kaninchen durch Fütterung mit Maiskörnern so chlorarm,

1) Vgl. Naunyn, Der Diabetes melitus. 2. Aufl. Wien 1906. S. 167 u. 187.

2) a. a. O. oben S. 103.

3) Grünwald, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **60**. 360. 1909.

daß der Harn nur Spuren oder keine Chloride enthielt. Durch fortgesetzte Diuretindarreichung konnte immer wieder Kochsalzausscheidung „erzwungen" werden. An Tieren mit chlorfreiem Harn wurde das Blut nach Nierenexstirpation und Verabreichung von Diuretin wasserreicher mit entsprechender Verminderung seines Kochsalzgehalts. Da das Diuretin den Geweben keine Chloride entzogen hatte, so bestätigen auch diese Versuche, daß die Nierentätigkeit unter dem Einfluß des Diuretins verstärkt wird.

Gegen die Annahme, daß die Purindiurese auf einer verminderten Rückresorption von Serumfiltrat in den Nieren beruhe, sprechen die Resultate der Kalium- und Natriumbestimmungen, welche Bock[1]) am Kaninchen nach der Einverleibung von 0,25 g Theophyllin durch den Mund ausführte. Es stieg die stündlich ausgeschiedene Harnmenge von 4,4 ccm auf 75 ccm, die Kaliummenge von 0,0163 g auf 0,0538 g, die Natriummenge von 0,0162 g auf 0,254 g. Da das Blutserum 0,022% Kalium und 0,32% Natrium enthielt, so müßten nach der Filtrationstheorie aus dem Blute 245 ccm Flüssigkeit mit 0,0538 g Kalium und 0,784 g Natrium ausgeschieden und davon 245—75 = 170 ccm Flüssigkeit und 0,784—0,254 = 0,530 g Natrium zurückresorbiert sein. Das steht aber mit der Annahme einer verhinderten Rückresorption unter dem Einfluß des Diuretins in Widerspruch. Dreser[2]) fand, daß bei Coffeïndiurese die osmotische Spannung des Harns stets unter die des Blutes sank, ein Beweis für die wirkliche Drüsentätigkeit. Eine mikroskopische Veränderung der Nierenepithelien infolge der verstärkten Tätigkeit der letzteren hat sich nicht nachweisen lassen (Baldi, 1892). Dennoch ist es nicht ausgeschlossen, daß eine länger andauernde Anwendung größerer Coffeïnmengen schließlich zu Veränderungen der Nierenepithelien Veranlassung geben könnte.

Es ist wahrscheinlich, daß die Purinderivate infolge ihrer allgemeinen Wirkung auf das Zellprotoplasma die Tätigkeit der Lymphzellen in ähnlicher Weise steigern, wie die der harnabsondernden Nierenepithelien, und daß die verstärkte Lymphabsonderung das Zustandekommen der Diurese begünstigt. Für den Zusammenhang der Diurese mit der Lymphabsonderung spricht auch die Beobachtung von Spiro und

1) Bock, Skandinav. Arch. f. Physiol. **25**. 339. 1911.
2) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**. 303. 1892.

Vogt[1]), daß das Coffeïn bei Kaninchen die Lymphabsonderung steigert, bei Hunden nicht, bei denen auch die diuretische Wirkung sehr gering ist. Bock[2]) fand, daß während einer halben Stunde in der Theophyllindiurese anderthalbmal mehr Phosphorsäure ausgeschieden wurde, als im Serum enthalten war. Diese Phosphorsäure stammt also aus den Geweben; das Resultat dieser Versuche bestätigt ebenfalls die Annahme, daß bei der diuretischen Wirkung der Purinderivate die Gewebe beteiligt sind.

Mit der vermehrten Diurese ist bei Kaninchen ein Übergang von **Zucker in den Harn** verbunden, wenn die Tiere vorher mit der Nahrung reichliche Mengen von Kohlenhydraten aufgenommen haben (Jacobj[3])). Richter und auch U. Rose[4]) fanden in solchen Fällen einen vermehrten Zuckergehalt des Blutes, Rose z. B. nach extraperitonealer Unterbindung der Nierengefäße ohne Diuretin im Mittel 0,132%, nach der Anwendung des letzteren 0,307% Zucker. Schilling[5]) beobachtete, daß bei gleicher Nahrung nach Coffeïn normale Kaninchen starke Harnmengen mit niedrigem Zuckergehalt, solche mit nur einer Niere geringe Harnmengen mit höherem Zuckergehalt ausscheiden. An dieser Glykosurie sind also wohl gleichzeitig die Vermehrung des Zuckers im Blute und seine beschleunigte Ausscheidung durch die Nieren beteiligt.

Nicht alle Purinderivate eignen sich für die **praktische Anwendung als Diuretica.** Sie unterscheiden sich untereinander im wesentlichen durch das Stärkeverhältnis ihrer Wirkung auf das Centralnervensystem einerseits und auf die Muskeln und das Zellprotoplasma andererseits. Mit der Wirkung auf die beiden letzteren, die man nach der Muskelstarre beurteilen kann, geht die Diurese Hand in Hand. Umgekehrt beeinträchtigt ein stärkeres Hervortreten der erregenden Wirkungen auf das Centralnervensystem ihr Zustandekommen. Durch diese Wirkung wird auch die Erregbarkeit der Ursprünge der Gefäßnerven gesteigert und infolgedessen eine übernormale Verengerung der kleinen Arterien auch in den Nieren sowie eine verminderte Blutzufuhr zu den letzteren und durch diese, wie bereits oben (S. 103)

1) Ergebnisse der Physiologie. I. 1. S. 436. 1902.
2) Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **58**. 227. 1908.
3) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **35**. 213. 1895.
4) Rose, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **50**. 15. 1903.
5) Schilling, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 140. 1904.

angegeben ist, eine Beeinträchtigung der Harnabsonderung herbeigeführt. Bei der Auswahl eines Purinderivats als Diureticum hat man deshalb darauf zu achten, daß die Muskel- und Protoplasmawirkungen im Vergleich zu der Nervenwirkung stärker hervortreten. Dieser Forderung entspricht das Theobromin mehr als das Coffeïn und in noch höherem Maße das Theophyllin oder 1,3-Dimethylxanthin.

Man hat daher aus den vorstehend angeführten Gründen bisher statt des Coffeïns das Theobromin, namentlich in Form der leicht löslichen, Diuretin genannten Verbindung mit Natriumsalicylat als Diureticum bevorzugt. Ihm überlegen ist das **Theophyllin,** welches in sicherer Weise eine oft ungewöhnliche Steigerung der Harnabsonderung veranlaßt. Da ihm auch die erregenden Wirkungen auf das Nervensystem nicht ganz fehlen, so kann es namentlich bei nervösen Personen zuweilen vorkommen, daß nach seiner Anwendung, wie auch nach der des Coffeïns und Theobromins, Kopfschmerz, unbedeutende allgemeine Erregungszustände und Beeinträchtigung des Schlafes auftreten. Bei nervösen Personen könnte infolge der gesteigerten Erregbarkeit auch eine die Diurese beeinträchtigende Verengerung der Nierenarterien in Betracht kommen. Die gleichzeitige Verabreichung kleinerer Gaben von Chloralhydrat, Paraldehyd oder eines anderen Schlafmittels dieser Kategorie wird das Auftreten dieser Störungen leicht verhindern[1]).

Die Wirkung des Theophyllins auf das Zellprotoplasma von der die diuretische Wirkung abhängt, macht sich zuweilen auch an der Magenschleimhaut geltend und verursacht in manchen Fällen Übelkeit, Appetitlosigkeit, seltener Erbrechen und Durchfälle. Eine zweckmäßige Anwendungsweise des Mittels wird das Auftreten solcher Erscheinungen mindestens auf seltene Fälle einschränken. Die epileptischen und epileptiformen Krämpfe, die in einzelnen Fällen bei der Anwendung des Theophyllins beobachtet sind, haben mit dem letzteren, direkt wenigstens, nichts zu tun, da, abgesehen von anderen Gründen, das Theophyllin nicht epileptiforme, sondern tetanische Krämpfe hervorruft.

Das Paraxanthin oder 1,7-Dimethylxanthin ruft im wesentlichen nur Muskelstarre hervor. Unter allen bisher untersuchten Purinderivaten wirkt es daher in Versuchen an Tieren am stärksten di-

1) Vgl. über die Anwendung des Theophyllins als Diureticum Deutsches Arch. f. klin. Medic. **82.** 395. 1905.

uretisch[1]). Bei der therapeutischen Anwendung als Diureticum scheint es aber gegen das Theophyllin zurückzustehen, vielleicht weil es im Organismus leichter zersetzt wird als das letztere. Recht wirksam ist das Dimethylamino-Paraxanthin[2]). Auch die Monomethylxanthine verursachen eine starke Diurese (Albanese[3])).

Was die specielleren **Indicationen für die Anwendung dieser Diuretica** betrifft, so ist es vorteilhaft, sie bei Herzkrankheiten, in denen die Verminderung der Nierensekretion Folge des niederen arteriellen Blutdruckes ist, mit der Digitalis zu combinieren. Bei Nierenerkrankungen ist ihre Bedeutung darin zu suchen, daß der Rest der gesunden Epithelien zu vermehrter Tätigkeit angeregt und der durch die Erkrankung entstandene Ausfall compensiert wird.

Bemerkenswert ist noch, daß das Hypoxanthin oder 6-Oxypurin an Fröschen nur Tetanus, das 8-Oxypurin dagegen nur Muskelstarre hervorbringt, und daß die Äthoxypurinverbindungen deutlich narkotisch wirken[4]).

Im Organismus werden Coffeïn und Theobromin zum größten Teil zersetzt. Eine geringe Menge geht unverändert in den Harn über, und 10% finden sich im letzteren in Form verschiedener Abbauprodukte. Von diesen entsteht das 3-Methylxanthin beim Hund aus Coffeïn (Albanese[5])) und bei Menschen, Hunden und Kaninchen aus Theobromin (Krüger und Schmidt[6])), das 7-Methylxanthin (Heteroxanthin) aus Theobromin bei Menschen, Kaninchen und Hunden, und auch aus Coffeïn (Gottlieb und Bondzyński[7])), das 1,3-Dimethylxanthin oder Theophyllin aus Coffeïn beim Menschen (Albanese) und beim Hund (Krüger[8])). Im Harn von Kaninchen fand Albanese nach Coffeïn auch Xanthin.

Die Bedeutung des Coffeïns und Theobromins in den betreffenden Genußmitteln, Kaffee, Tee und Schokolade, läßt sich auf die geschilderten Veränderungen der Muskeln und des Nervensystems zurückführen. Wenn durch das letztere infolge körperlicher Ermüdung und Erschöpfung der Willensreiz nur träge zu den Muskeln fortgeleitet wird, und wenn diese nur schwer

1) Vgl. Ach, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **44**. 319. 1900.

2) Forschbach u. S. Weber, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **56**. 186. 1907.

3) Albanese, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **43**. 305. 1900.

4) Ber. der d. chem. Ges. **34**. 2550. 1901.

5) Albanese, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **35**. 449. 1895; Ber. der d. chem. Ges. **32**. 2280. 1899.

6) Krüger u. Schmidt, Ber. der d. chem. Ges. **32**. 2677. 1899. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **45**. 259. 1901.

7) Gottlieb u. Bondzyński, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **36**. 45. 1895; **37**. 385. 1896.

8) Krüger, Ber. der d. chem. Ges. **32**. 2818. 1899.

den Rest ihrer potentiellen Energie in Arbeit umzusetzen imstande sind, so beseitigt das Coffeïn einerseits die verstärkten Widerstände im Centralnervensystem, dessen Erregbarkeit es erhöht, und disponiert andererseits die Muskeln, leichter aus dem erschlafften in den verkürzten Zustand überzugehen. Der letztere wird ein dauernder, wenn die Wirkung zu stark ist. Das Mittel braucht dabei weder die Erregbarkeit noch die absolute Leistungsfähigkeit des normalen Muskels zu steigern. Wenn der Anlaß zur Muskelcontraction fehlt, wenn also jemand nach dem Genuß von Kaffee, Tee, Schokolade seine Muskeln nicht in Tätigkeit setzen, sondern in Ruhe verharren will, so kommt die Wirkung des Coffeïns nur allenfalls dadurch zur Geltung, daß das Gefühl von körperlicher Ermüdung, wenn ein solches vorher bestand, mehr oder weniger vollständig beseitigt wird. Über den Einfluß des Coffeïns auf die Ausnutzung der Muskelenergie hat man auch an Menschen mittelst des sogenannten Ergographen Versuche angestellt[1]). Doch ist dieses Verfahren zur Erlangung zuverlässiger Resultate nicht ausreichend, weil die letzteren durch mancherlei Umstände, insbesondere durch psychische Zustände der Versuchsperson in unübersehbarer Weise beeinflußt werden. Eine Steigerung der Reflexerregbarkeit kommt bei Menschen selbst nach Gaben von Coffeïn, die schwerere Vergiftungserscheinungen hervorrufen, nicht zustande. Diese Genußmittel können daher auch von reflexempfindlichen, nervösen Personen ohne Schaden gebraucht werden.

Zur Bereitung des Kaffeeaufgusses werden die Bohnen bei 200—220° geröstet, wobei der absolute Gehalt an Coffeïn mehr oder weniger stark vermindert wird, während der Procentgehalt infolge des gleichzeitigen Wasserverlustes im wesentlichen unverändert bleibt. Wieviel von dem Coffeïn in den Aufguß übergeht, hängt von der Art der Zubereitung des letzteren ab. Gewöhnlich enthält eine kleine Tasse oder 150 ccm aus 15 g gerösteter Bohnen bereiteten Kaffeefiltrats 0,10—0,12 g Coffeïn[2]) und ebensoviel eine Tasse eines aus 5—6 g Teeblättern bereiteten Aufgusses (Aubert[3])). Diese Mengen erscheinen genügend, um jene Grade der Wirkungen herbeizuführen, welche allein wohltätig sein können; denn nach 0,5—0,6 g treten bisweilen schon Vergiftungserscheinungen ein.

1) W. Koch, Ergographische Studien. Diss. Marburg 1894; Benedicenti in: Unters. zur Naturlehre des Menschen u. d. Tiere, begründet von Moleschott. 16. 1. u. 2. Heft. Gießen 1896.

2) Vgl. Der Kaffee, gemeinfaßliche Darstellung der Gewinnung, Verwertung und Beurteilung des Kaffees und seiner Ersatzstoffe. Herausgegeben vom Kaiserlichen Gesundheitsamt. Berlin. Springer 1903.

3) Aubert, Pflügers Arch. 5. 589. 1872.

Dann kommen bei der Wirkung des Kaffees und Tees auch gewisse **flüchtige Bestandteile** in Betracht. Im ersteren finden sich die beim Rösten entstandenen, aromatisch riechenden brenzlichen Produkte, über deren wirksamen Anteil man noch im unklaren ist.

Das Gemenge der Destillationsprodukte der gerösteten Bohnen bezeichnet man als Kaffeon. Vielleicht ist bei der Entstehung dieser Produkte während des Röstens auch das Coffeïn beteiligt. Durch Destillation von 150 Kilogramm gebranntem Santoskaffee und Ausschütteln des Destillats mit Äther erhielt Erdmann[1]) 83,5 g Öl, welches zur Hälfte aus Furfuralkohol bestand. Dieser bewirkte an Menschen nach 0,6—1,0 g, entsprechend 1—3 Kilogramm Kaffee, nur Zunahme der Respirationsfrequenz. Wenn sich am normalen Nervensystem eine Erregung durch das Kaffeon nicht nachweisen läßt, so ist es doch nicht ausgeschlossen, daß eine solche Wirkung eintritt, wenn die Erregbarkeit des Nervensystems erhöht, das letztere also für die Kaffeonwirkung disponiert ist. Nach Geiser[2]) verkürzt der Aufguß des gerösteten Kaffees die Reactionszeit für Farbenempfindung, was wahrscheinlich nicht von der Coffeïnwirkung abhängt.

Im chinesischen Tee, namentlich in den sogenannten grünen Sorten desselben, sind die in den Blättern vorgebildeten oder von zugesetzten Blüten stammenden ätherischen Öle das Wirksame.

Die Mengen der erregenden Bestandteile, die mit diesen Genußmitteln jedesmal aufgenommen werden, würden aber nicht ausreichen, um die Gehirnfunktionen merklich zu erregen, wenn das Coffeïn nicht die Erregbarkeit steigerte und dadurch erst die eigentliche Erregung durch jene Stoffe ermöglichte.

Diese Erregung bildet einen Gegensatz zu der Alkoholwirkung, die durch einen concentrierten Kaffeeaufguß, in welchem die brenzlichen Produkte und das Coffeïn zusammenwirken, bis zu einem gewissen Grade aufgehoben wird. Wie der Alkohol und die zu derselben Gruppe gehörenden Mittel Schlaf herbeiführen, so verscheuchen ihn starker Kaffee und der Aufguß des grünen Tees und können für diesen Zweck oder bei Lähmungs- und Ermüdungszuständen als Erregungsmittel gebraucht werden. Bei Märschen und anderen Muskelanstrengungen sind dagegen schwach gebrannter Kaffee und der schwarze, wenig aromatische chinesische Tee vorzuziehen[3]). Noch weniger als dieser letztere hat der Paraguaytee eine aufregende Wirkung.

1) Erdmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **48**. 233. 1902.

2) Geiser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **53**. 112. 1905.

3) Die Literatur über d. Wirk. d. flücht. Best. des Kaffees und Tees vgl. bei Binz, Centralbl. f. klin. Med. **21**. 1169. 1900.

Vergleicht man die coffeïnhaltigen Genußmittel mit den alkoholischen Getränken hinsichtlich ihrer nützlichen und schädlichen Wirkungen bei mäßigem Genuß in solchen Fällen, in denen die physischen und moralischen Kräfte bis auf das äußerste angestrengt werden müssen, ohne Rücksicht auf drohende Gefahren und Körperschädigung im allgemeinen, wie es z. B. im Kriege während des Gefechtes der Fall ist, so liegt der Vorteil unbedingt auf seiten von Kaffee und Tee. Das ergibt sich unmittelbar aus dem, was vorstehend über die Bedeutung dieser Genußmittel gesagt ist. Sie steigern ohne zu schaden die körperliche Leistungsfähigkeit, und das Gefühl davon verstärkt das Vertrauen zu den Körperkräften, wenn diese zur Erreichung eines bestimmten Zweckes bis zum äußersten eingesetzt werden müssen.

Auch die alkoholischen Getränke können unter Umständen von Nutzen sein. Wir haben oben (S. 56) gesehen, daß der Alkohol die Vorstellung und das Gefühl von der Gefahr zu mäßigen oder aufzuheben imstande ist. Der Soldat wird mutiger und geht ohne die hemmende Empfindung der Gefahr mit größerem Nachdruck in das Gefecht. Aber bald tritt der Rückschlag ein. Auf die Abstumpfung der hemmenden Empfindungen folgt eine erhöhte Nervosität und eine Steigerung der Empfänglichkeit für die Gefahr sowie eine Abspannung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Neue Alkoholmengen, unmittelbar genossen, vermögen diesen Zustand nicht oder nur unvollkommen zu bessern. Wenn für Zwecke des Sports, beim Bergsteigen, Rudern, Radfahren usw., der Körper trainiert werden soll, ist die Enthaltung vom Genuß alkoholischer Getränke ein Haupterfordernis.

Die geröstete Cichorie enthält einen vorgebildeten Bitterstoff, das Intybin, sowie in reichlicher Menge Röstbitter. Diese Stoffe haben sich bei genauer Untersuchung selbst in verhältnismäßig sehr großen Mengen als gänzlich unschädlich erwiesen. Das gilt auch von dem aus der gerösteten Cichorie bereiteten Aufguß, dem sogenannten Cichorienkaffee, dessen Bedeutung darin zu suchen ist, daß er wie andere bitter schmeckende Mittel den Appetit anregt und die Aufnahme der meist sehr einförmigen und wenig appetitreizenden Nahrung großer Bevölkerungsschichten begünstigt[1]).

Die günstigen Erfolge, die man nach der Anwendung des Coffeïns und der Guarana in einzelnen Fällen von

1) Historische und experimentelle Untersuchungen über die Cichorie und den Cichorienkaffee in diätetischer und gesundheitlicher Hinsicht. Arch. f. Hygiene 74. 210. 1912.

Migräne durch Abkürzung des Anfalls eintreten sah, lassen sich um so weniger erklären, als die Natur dieses Leidens noch völlig dunkel ist.

Bemerkenswert ist, daß auch das von Honda[1]) dargestellte **Skimmianin**, $C_{32}H_{29}N_3O_9$, eine kristallisierbare, schwache Base aus der zur Familie der Rutaceen gehörenden Skimmia japonica, an Fröschen wie das Coffeïn eine sich von der Applicationsstelle verbreitende Muskelstarre hervorbringt, an Rana esculenta außerdem erhöhte Reflexerregbarkeit. An Kaninchen bewirkt es Streckkrämpfe. Es erhöht aber nicht die Leistungsfähigkeit der Muskeln und hat auch keine diuretische Wirkung.

1. **Coffeïnum**, Coffeïn, Caffeïn, Kaffeïn (Theïn). Farblose, in 50 Wasser lösliche Kristalle; sehr leicht löslich als Doppelverbindung mit benzoësaurem und salicylsaurem Natrium. Gaben **0,5**!, täglich **1,5**!

2. **Coffeïnum-Natrium salicylicum.** Coffeïn 5, Natriumsalicylat 6, Wasser 20 zur Trockne eingedampft. Weißes, amorphes, in 2 Wasser lösliches Pulver. Gaben **1,0**!, täglich **3,0**!

3. **Theobrominum-Natrium salicylicum. Theobrominnatriumsalicylat, Diuretin.** Weißes, in gleichen Teilen Wasser lösliches, 45% Theobromin enthaltendes Pulver. Gaben **1,0**!, täglich **6,0**!

4. **Theophyllinum.** Theophyllin. In kaltem Wasser schwer löslich. Leicht löslich ist das Theophyllinnatrium. Gaben **0,5**!, täglich **1,5**! zweckmäßig $2 \times 0{,}1$—$0{,}2$ bis $3 \times 0{,}3$ g täglich in wäßriger Lösung als Theophyllinnatrium.

B. Nerven- und Muskelgifte der Alkaloïd- oder Pyridin- und Chinolinreihe.

Diese Reihe umfaßt hauptsächlich die in den Pflanzen vorkommenden Alkaloïde, deren chemische Constitution noch wenig bekannt ist, die aber wohl alle den Stickstoff in einem Ringsystem enthalten. Die wichtigsten gehören im engeren oder weiteren Sinne der Pyridin-, Chinolin- und Isochinolinreihe an. Die Alkaloïde sind Basen, die mit Säuren meist gut charakterisierte Salze bilden. Doch kommt es bei der pharmakologischen Klassificierung auf die basischen Eigenschaften nicht an. Auch ist es in pharmakologischer Hinsicht gleichgültig, ob ein Alkaloïd in den Pflanzen vorkommt oder ein Abkömmling eines solchen ist, wie das Apomorphin, oder auf rein synthetischem Wege erhalten wird.

1) Honda, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 83. 1904.

7. Gruppe des Curarins.

Zu dieser Gruppe gehören in erster Reihe drei Alkaloïde des südamerikanischen Pfeilgiftes Curare, das Curarin, Protocurarin und Tubocurarin, die von Boehm[1]) zuerst dargestellt und von ihm[2]) und seinen Schülern Tillie[3]) und Jakabházy[4]) eingehend pharmakologisch untersucht sind.

Das **Curarin**, $C_{19}H_{24}N_2O$, stammt von Strychnos toxifera Benth, und findet sich in dem am Orinoko und in Britisch-Guiana bereiteten Calebassencurare. Es ist im freien Zustande noch nicht dargestellt. Sein Hydrochlorid bildet eine granatrote, lackartig durchscheinende, in Wasser leicht lösliche Masse.

Das **Protocurarin**, $C_{19}H_{25}NO_2$, ist neben dem sehr schwach curarinartig wirkenden Protocurin und dem unwirksamen Protocuridin in dem Topfcurare aus dem Stromgebiet des Amazonas enthalten. Es wird in Tontöpfchen versandt, und zu seiner Bereitung dienen Strychnos Castelnaea und Cocculus toxiferus. Das Hydrochlorid ist ein amorphes, mattrotes, in Wasser leicht lösliches Pulver. Wirkt wie das Curarin, nur noch stärker (Jakabházy).

Das **Tubocurarin**, $C_{19}H_{21}NO_4$, ist das Alkaloïd des vom Amazonas in Bambusröhren versandten Tubocurare, dessen Abstammung noch unbekannt ist. Das Hydrochlorid bildet eine hellrötlich-gelbe, lockere, amorphe Masse. Es wirkt auf die Endigungen der motorischen Nerven schwächer, auf die der Gefäßnerven und des Herzvagus stärker als das Curarin.

Ein zweites Alkoloïd dieser Curaresorte, das Curin, $C_{18}H_{19}NO_3$, welches im freien Zustande in farblosen Nadeln oder Tafeln kristallisiert, aber auch in amorpher Modification vorkommt, lähmt nicht die Endigungen der motorischen Nerven, sondern wirkt veratrinartig auf das Herz.

Das Curarin lähmt mit großer Intensität die Endigungen der motorischen Nerven der Skelettmuskeln, ohne zunächst andere Organe direkt zu afficieren.

Die Normalgabe Curarin, die erforderlich ist, um einen Frosch von 50 g durch Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven vollständig bewegungslos zu machen, beträgt nur 0,014 mg (Boehm und Tillie). Dabei schlägt das Herz kräftig weiter, die Muskeln behalten ihre Erregbarkeit fast unverändert, und in verhältnismäßig kurzer Zeit tritt vollständige Erholung ein. Nach der 16fachen Normalgabe kehren die Reflexe erst nach 9–10 Tagen wieder, die Fähigkeit, sich aus der

1) Boehm, Das südamerikan. Pfeilgift Curare in chem. u. pharmakol. Beziehung. Abhandl. der math.-phys. Klasse d. k. sächs. Ges. d. Wissensch. zu Leipzig. 22. Bd. S. 199. 1895 u. 24. Bd. S. 1. 1897.
2) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 35. 16. 1894.
3) Tillie, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 27. 1. 1890.
4) Jakabházy. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 42. 10. 1899.

Rückenlage umzudrehen, stellt sich aber erst nach 14—16 Tagen ein. Nach der 30fachen Normalgabe bleibt die Erholung gewöhnlich aus (Tillie). Auch nach der Anwendung des Curare können die Frösche 8—10 Tage im gelähmten Zustande verharren, bis nach dem Übergang des Curarins in den Harn vollständige Erholung eintritt (Bidder, 1868). Der innerhalb 18—20 Stunden nach der Vergiftung mit der Normalgabe Curarin secernierte Harn bringt an einem anderen gleich schweren Frosch eine vollständige Curarinlähmung hervor, so daß die ganze Menge des Giftes unverändert durch den Harn ausgeschieden wird (Jakabházy). Für Salamandra maculosa ist die Normalgabe 30 mal größer als für Frösche (Jakabházy). In der Gefangenschaft gehaltene, abgemagerte Winterfrösche (R. temporaria) sind gegen die Curarinwirkung weniger empfindlich, als frisch gefangene, gut genährte Sommerfrösche (Bidder, 1868).

An Säugetieren erfolgt die Ausscheidung des Giftes durch die Nieren so rasch, daß die Resorption vom Magen aus mit der Elimination nicht Schritt hält. Daher sind weit größere Gaben von Curare als die, welche in das Blut oder unter die Haut gespritzt tödlich wirken, bei innerlichem Gebrauch unschädlich. Schomburgk nahm auf seinen Reisen in Südamerika ohne Schaden bedeutende Quantitäten davon gegen Sumpffieber. Bringt man aber relativ große Mengen in den Magen (Fontana, 1780), oder verhindert man durch Unterbindung der Nierengefäße die Ausscheidung des Giftes (Cl. Bernard, 1865), so stellen sich die Vergiftungserscheinungen bei dieser Applicationsweise ebenso rasch ein, wie bei der Injection unter die Haut.

Auch an Säugetieren lähmt das Curarin, ohne zunächst andere nachweisbare Wirkungen hervorzubringen, nur die Endigungen der motorischen Nerven. Die Tiere gehen, sich selbst überlassen, an den Folgen des Fortfalls der Respirationsbewegungen zugrunde. Werden die letzteren künstlich durch Einblasen von Luft in die Lungen ersetzt, so bleibt das völlig bewegungslose Tier oft viele Stunden lang am Leben. Das Herz pulsiert dabei mit ungeschwächter Kraft und erzeugt in dem vom Gifte wenig beeinflußten Gefäßsystem einen nahezu normalen Blutdruck.

Für Kaninchen beträgt die kleinste tödliche Gabe, Normalgabe, des Curarins 0,34 mg für 1 Kilogramm Körpergewicht und etwa ebensoviel für Hunde und Katzen (Boehm).

Sehr große Gaben Curarin **lähmen auch die motorischen Nerven in den Gefäßwandungen.** Einspritzung von Curarin-

lösungen in das Blut verursacht an Kaninchen, Katzen und Hunden regelmäßig ein unmittelbares Sinken des Blutdrucks, das nach der 1—20 fachen Normalgabe vorübergehend ist und häufig von einer Erhebung über die Norm gefolgt wird, nach der 50—100 fachen Normalgabe länger dauert und nicht ganz verschwindet. Die Ursache dieser Erscheinung ist wahrscheinlich eine infolge der Verteilung des Giftes im Organismus vorübergehende Lähmung der Nerven in den Gefäßwandungen, denn nach der 100—300 fachen Normalgabe werden an Kaninchen die peripheren vasomotorischen Nerven vollständig unerregbar. Hautreize, centrale Ischiadicusreizung, Erstickung, direkte Reizung des Rückenmarks, sowie periphere Splanchnicusreizung sind jetzt ohne Einfluß auf den Blutdruck (Tillie).

Am Herzen selbst werden nach sehr großen Gaben namentlich bei Fröschen die herzhemmenden Vagusfasern gelähmt.

Über den **Einfluß des Curarins auf das Centralnervensystem** haben erst die Untersuchungen mit der reinen Substanz Aufschluß gegeben (Tillie). Werden schwache Curarinlösungen (1:1000—10000) nach Entfernung des Gehirns und Unterbindung des Herzens auf das bloßgelegte Rückenmark von Fröschen gebracht, so stellt sich ein heftiger Tetanus ein. Ebenso wenn alle Gefäße bis auf die zum Gehirn und Rückenmark führenden unterbunden werden und das Curarin in die nicht unterbundene Aorta eingespritzt wird. Das Curarin wirkt also wie das Strychnin. Ist das Gehirn erhalten, so werden, anscheinend durch Erregung hemmender Centren im letzteren, die Reflexe in den durch Unterbindung der Gefäße vor dem Gift geschützten Gliedern unterdrückt. An Säugetieren läßt sich wegen der unvermeidlichen Lähmung der Endigungen der sämtlichen motorischen Nerven nur eine hochgradige Steigerung der Reflexerregbarkeit der vasomotorischen Nerven nachweisen. An curarisierten Kaninchen treten infolgedessen bei geringfügigen Reizungen der Hautoberfläche Blutdrucksteigerungen von 30 bis 80 mm Hg ein, welche mehrere Minuten anhalten.

Neben dem Tetanus ist wohl auch, wie nach Strychnin, eine Lähmung anderer Gebiete des Centralnervensystems anzunehmen. Eine solche lähmende Wirkung, durch welche jene erwähnte reflexhemmende Erregung beseitigt wird, macht es erklärlich, daß an Fröschen mit unterbundenen Hinterextremitäten nach

der 50—100 fachen Normalgabe innerhalb 1 bis $1^1/_2$ Stunden eine allgemeine gesteigerte Reflexerregbarkeit sich einstellt.

Von den **übrigen Organen**, die noch besonders zu nennen sind, bleiben die sensiblen Nerven und die motorischen Nervenstämme von dem Gifte völlig verschont. Für letztere ist dies, abgesehen von der Anordnung, bei welcher nur die Stämme und nicht ihre Endigungen von dem Gifte getroffen werden, durch besondere sehr subtile Versuche von Kühne (1886) am M. gracilis des Frosches unzweifelhaft erwiesen. In eine Curarinlösung eingetauchte markhaltige Nervenfasern sowie der am lebenden Tier vergiftete Ischiadicus erfahren keine Verzögerung ihrer Leitungsgeschwindigkeit (Garten[1]). Der Sitz der Wirkung sind die motorischen Endplatten. Bei unvollständiger Lähmung dieser Nervenendigungen sind die Zuckungshöhen niedriger, und der Nervenapparat ermüdet bei der elektrischen Reizung leichter als im normalen Zustande (Boehm und Jakabházy).

Die Froschmuskeln erfahren selbst nach der 20000fachen Normalgabe keine direkte Einwirkung (Boehm, 1894). Kühne zeigte (1860) am Musculus gracilis, daß die Erregbarkeit des curarisierten Muskels nur an den nervenhaltigen Teilen sinkt, während die nervenfreie, rein contractile Substanz ganz unverändert bleibt. Nach den Untersuchungen von Boehm[2]) sind diese Resultate von Kühne auch für höhere Gaben Curarin zutreffend. Boehm konnte die Angaben von M. und Mme. Lapicque nicht bestätigen, daß mit Steigerung der Gabe bei Reizung mit Condensatorentladungen die Verlangsamung der Erregungsvorgänge im Muskel außerordentlich zunehme und infolgedessen die Übertragung der Erregung vom Nerven auf den Muskel immer mehr erschwert werde und dementsprechend die Curarewirkung in den Muskel zu verlegen sei. In den Condensatorversuchen von Boehm ließ sich eine mit der Größe der Gabe zunehmende Verlangsamung der Erregungsvorgänge des Muskels durch das reine Curarin nicht nachweisen. Die Veränderungen, welche die Zuckungscurve derselben infolge der Curarisierung zeigt (vgl. Overend, 1890), hängen davon ab, daß die Muskelsubstanz in diesem Falle ganz direkt ohne jede Beteiligung nervöser Gebilde erregt wird.

An curarisierten und durch künstliche Respiration am Leben erhaltenen Tieren tritt Zucker im Harn auf, auch an Fröschen nach reinem Curarin, doch ist das keineswegs regelmäßig der Fall (vgl. Morishima[3]). Nach den Untersuchungen von Gaglio[4]) verschwindet der Zucker beim Erwärmen der Tiere um 2—3° über die normale Temperatur zum großen Teil oder vollständig aus dem Harn.

1) Garten, Wird die Funktion der markhaltigen Nerven durch Curarin beeinflußt? Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **68**. 243. 1912. Literatur.

2) Boehm, Üb. die Wirkung des Curarins und Verwandtes. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **63**. 177. 1910. Literatur.

3) Morishima, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **42**. 28. 1899.

4) Gaglio, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 224.

Bei der **Anwendung des Curare und des Curarins in Krankheiten** kommt ebenfalls keine andere Wirkung als die Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven in Frage, und dementsprechend kann es sich nur um eine Unterdrückung von Krämpfen durch dieses Mittel handeln. An vollständig curarisierten und ausreichend künstlich respirierten Tieren bringt das Strychnin keinen Tetanus hervor, weil die Übertragung der übermäßigen Erregung vom Centralnervensystem auf die Muskeln verhindert wird. Nach der Ausscheidung der beiden Gifte tritt zuweilen vollständige Erholung ein. Am Menschen darf man bei der Behandlung eines Tetanus nicht in dieser Weise verfahren, weil sich eine ausreichende künstliche Respiration nicht einmal an Tieren, geschweige denn bei Menschen längere Zeit ohne die größte Gefahr unterhalten läßt. Denn beim Einblasen von Luft in die Bronchien wird der Brustkorb durch die gewaltsam erweiterte Lunge gehoben und diese dabei leicht geschädigt. Man hat auch versucht, den Tetanus und andere Krampfformen mit kleinen Gaben von Curare zu behandeln, die überhaupt keine nachweisbare Lähmung der motorischen Nervenendigungen bedingen. Die in dieser Weise behandelten Fälle von Wundtetanus (Vella, 1859; Demme, 1861; Busch, 1867, u. a.) gestatten aber kein Urteil über den Erfolg der Curarebehandlung, denn wenn dabei zuweilen Ausgang in Genesung beobachtet wurde, so steht dieser sicherlich in keinem Zusammenhang mit dem angewandten Mittel.

Es kommen bei der therapeutischen Verwertung der Curarinwirkung nur solche Grade derselben in Frage, bei denen zwar eine deutliche Lähmung vorhanden ist, die aber noch keine kräftige, durch starkes Einblasen von Luft in die Lungen erzeugte künstliche Respiration erfordern. Es gelingt, Kaninchen durch successive Application kleiner, nicht tödlicher Gaben von Curarin derartig zu vergiften, daß die Tiere im Zustande völliger Lähmung ohne künstliche Respiration am Leben bleiben; die Zwerchfellbewegungen erfolgen noch spontan und gehen kräftig vonstatten (Tillie). Dieser Grad der Curarinwirkung kann beim Wundtetanus, bei der Hundswut und bei anderen Krampfformen insbesondere dann von Nutzen sein, wenn infolge der Krämpfe eine Erschöpfung der Respirations- und Gefäßnervencentren und des Nervensystems im allgemeinen einzutreten droht. Nach dem Aufhören tetanischer Anfälle stockt

gewöhnlich die Respiration, die Reflexerregbarkeit ist unterdrückt und der Blutdruck sehr niedrig. An curarisierten Tieren tritt nach der Einverleibung von Strychnin nur eine Steigerung des Blutdrucks ein, während das darauf folgende Absinken des letzteren, wie es an nicht curarisierten Tieren beobachtet wird, ausbleibt (Denys[1])). Die Unterdrückung des Tetanus verhindert demnach die durch ihn bedingte Lähmung der Gefäßnervencentren und in ähnlicher Weise die Erschöpfung anderer Nervengebiete.

Es ist denkbar, daß der Tetanus nach Intensität und Dauer die Grenze nur um ein Geringes überschreitet, jenseits welcher die letalen Fälle anfangen. Hier wird es am leichtesten möglich sein, das Leben so lange zu erhalten, bis die Gefahr vorüber ist. Schon jene mäßige, aber allerdings ausgesprochene Curarinwirkung, bei der noch die Respiration durch die Zwerchfellbewegungen unterhalten wird, kann ausreichen, um die Gewalt der Krämpfe zu brechen. Sollte dabei Stocken der Atmung eintreten, so läßt sich das leicht durch einfache manuelle künstliche Respiration beseitigen.

Durch eine solche Behandlung ist es Offenberg (1879) gelungen, einen Fall von Tetanus in der besonderen Form der Lyssa zur Heilung zu bringen. Der Wundtetanus hat oft eine sehr lange Dauer, während welcher die Curarinwirkung nicht ununterbrochen unterhalten werden darf. Deshalb ist in solchen Fällen ein dauernder Erfolg kaum zu erwarten. Doch führten in einem typischen Falle dieser Krankheit Gaben von 1 bis 12 mg des reinen Curarins, subcutan injiciert, bei einem kräftigen Manne Nachlaß der Krämpfe und Verminderung der Respirations- und Pulsfrequenz herbei (F. A. Hoffmann, 1889). Auch bei Tetanie wurde durch subcutane Injection von 0,25 bis 0,70 mg desselben reinen Curarins eine Abkürzung der Gesamtdauer der Anfälle erzielt (Hoche[2])).

Nach 12 mg des reinen Curarins traten in jenem Falle von Tetanus (Hoffmann) Speichelfluß, geringer Singultus, Zuckungen des Unterkiefers, aber anscheinend keine Lähmungserscheinungen auf, während bei dem an Tetanie leidenden Kranken schon nach 0,6—0,7 mg Lähmung der beiden Beine zustande kam, so daß diese willkürlich nicht bewegt werden konnten. Nach der arzneilichen Anwendung von Curare hat man bei Menschen eine Temperatursteigerung, ja einen förmlichen fieberhaften Zustand mit Gänschaut, Schüttelfrost, dann Hautröte und Schweiß,

1) a. a. O. unten S. 124.
2) Hoche, Neurolog. Centralbl. 1894. Nr. 8.

beschleunigten Puls, Durst und Kopfweh beobachtet (Liouville, 1866). Auch an Tieren läßt sich durch kleine, nicht lähmende Gaben eine Temperaturerhöhung hervorrufen (Liouville u. Voisin, 1866; Goujon, 1869; Bonwetsch[1]). Bei eintretender Lähmung zeigt die Temperatur ein wechselndes Verhalten (Reichert[2]).

Läwen[3]) erzeugte an Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen Tetanus durch das Tetanotoxin und untersuchte den Einfluß, welchen das reine Curarin von Boehm bei subcutaner Injection auf seinen Verlauf ausübt. Er fand, daß die reflectorischen Krämpfe, also der eigentliche Tetanus, schon nach kleinen Gaben aufzuhören pflegen und daß es auch gelingt, an Kaninchen durch die halbe tödliche Gabe, also durch 0,17 mg pro Kilogramm Körpergewicht, mäßige Grade der Muskelstarre auf Stunden aufzuheben. In den schwersten Fällen gelingt das auch an diesen Tieren nicht. Der Endverlauf dieses Tetanus wird selbst durch langandauernde Curarinanwendung nicht verhindert.

Für therapeutische Zwecke ist nur das reine, vorher auf seine Normalgaben (vgl. S. 115 und 116) geprüfte Curarin anzuwenden.

Zahlreiche andere Pflanzenalkaloïde, namentlich aber fast alle Ammoniumbasen sowie einzelne stickstofffreie Substanzen, z. B. der Campher, bringen an Fröschen neben anderen Wirkungen auch mehr oder weniger leicht eine Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven hervor, manche in so hervorragender Weise, daß sie das Curarin ersetzen könnten[4]).

Dieser Gruppe schließt sich auch das **Fugugift**[5]) an, welches in den in den japanischen Meeren vorkommenden, der Gattung

1) Bonwetsch, Über den Einfluß verschiedener Stoffe auf die Umsetzung des Sauerstoffs im Blute. Diss. Dorpat 1869. 35.

2) Reichert, Therapeutic Gaz. **15.** 151 u. 242. 1891.

3) Läwen, Experimentelle Untersuchungen üb. d. Möglichkeit, den Tetanus mit Curarin zu behandeln. Mitteilungen a. d. Grenzgebieten der Medicin u. Chirurgie. **16.** 802. 1906.

4) Vgl. Buchheim u. Loos in: Eckhard, Beiträge zur Anat. u. Physiol. **5.** 179. Gießen 1870; Santesson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **35.** 23. 1894; Santesson u. Koraen, Skand. Arch. f. Physiol. **16.** 201. 1900; Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **53.** 76. 1905; Führner, Die periphere Wirkung des Guanidins. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **58.** 1. 1907.

5) Vgl. über dieses Gift und über die Vergiftungen an Menschen die Arbeiten von Takahashi u. Inoko, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26.** 401 u. **453.** 1890; Mitteilungen der medicin. Facultät in Tokio.

Tetrodon angehörenden Fischen enthalten ist, deren Genuß in Japan nicht selten zu Vergiftungen Veranlassung gegeben hat. Das Fugugift, welches aus dem kristallisierenden, nicht basischen Tetrodonin und der amorphen Tetrodonsäure besteht, bewirkt Lähmung des Centralnervensystems und insbesondere der Funktionsgebiete des verlängerten Markes und, nach Art des Curarins, der Endigungen der motorischen Nerven, vor allem der des Nv. phrenicus im Zwerchfell, die unerregbar werden, bevor noch die Atemcentren vollständig gelähmt sind.

Das **Guanidin,** $HN=C=(NH_2)_2$, verursacht an Fröschen fibrilläre Zuckungen der Muskeln und tetanusartige Krämpfe. Die ersteren bestehen nach Zerstörung des Rückenmarks fort, hören aber nach Curarisierung auf (Gergens und Baumann[1]). Auch nach Degeneration des Nv. ischiadicus reagieren die in eine guanidinhaltige Ringerlösung eingelegten Muskeln nicht auf Guanidin (Führer[2])). Auf die Erregung folgt eine Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven (Führer).

8. Gruppe des Strychnins.

Zu dieser Gruppe gehören außer dem in verschiedenen Strychnosarten, namentlich Strychnos Nux vomica, S. Ignatii und S. Tieuté neben Brucin vorkommenden Strychnin verschiedene andere Alkaloïde, namentlich das Akazgin aus der wahrscheinlich auch einer Strychnosart entstammenden Akazgarinde, ferner das in den Calabarbohnen neben dem Physostigmin enthaltene Calabarin, dann das Opiumalkaloïd Thebaïn, das Gelsemin (vgl. Gruppe des Coniins), das Tetanocannabin, welches in kleiner Menge im indischen Hanf und dem daraus bereiteten Haschisch gefunden wurde, und endlich das nach den Untersuchungen von Greshoff[3]) in vielen ostindischen, speciell javanischen Arten der Fam. der Lauraceen vorkommende, stark tetanisierend wirkende Alkaloïd Laurotetanin.

1. 375. 1892; von Tahara, Zeitschr. d. medic. Gesellsch. in Tokio. **8.** 14. 1894; von Hayashi und Muto, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **47.** 214. 1902.

1) Gergens u. Baumann, Pflügers Arch. **12.** 205. 1876.

2) Führer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **58.** 1. 1907. **65.** 400. 1911.

3) Greshoff, Ber. der d. chem. Ges. **23.** 3546. 1890.

Die Wirkungen des typischen Stoffes dieser Gruppe, des Strychnins, bestehen einerseits in einer hochgradigen Steigerung der Erregbarkeit solcher Reflexgebiete, welche von den peripheren sensiblen Nerven der Sinnesorgane her in Tätigkeit versetzt werden, sowie auch der letzteren direkt, und einzelner specieller Funktionscentren, und andererseits in einer Lähmung der von den Sinnesorganen unabhängigen Reflexgebiete und der automatischen und willkürlichen Bewegungscentren. Dazu kommt eine nur unter eingeschränkten Bedingungen nachweisbare curarinartige Wirkung auf die Endigungen der motorischen Nerven.

Die gesteigerte Reflexerregbarkeit führt zum Tetanus, der für alle hierher gehörenden Alkaloïde charakteristisch ist. Die Lähmung der genannten motorischen Gebiete tritt nach Brucin und Thebaïn, ähnlich wie wir es beim Morphin kennen lernen werden, schon vor, nach Strychnin, Akazgin und Calabarin erst nach dem Tetanus oder gleichzeitig mit diesem auf. Außer dem Strychnin wirken auch Brucin und Gelsemin und vielleicht auch die übrigen Alkaloïde curarinartig.

Die Stoffe der Curarin-, Strychnin- und Morphingruppe bilden gleichsam eine fortlaufende Reihe, in welcher die nach Curarin so ausgesprochene Lähmung der motorischen Endplatten des Muskels allmählich geringer wird, während in der Strychningruppe der Tetanus und beim Morphin die centrale Lähmung ihren Höhepunkt erreichen.

Der **Tetanus** besteht in einer meist plötzlich eintretenden, wenige Sekunden bis viele Minuten dauernden tonischen Contraction der sämtlichen Skelettmuskeln. Die kurzen, oft blitzschnell aufeinander folgenden Intermissionen werden durch länger anhaltende Intervalle unterbrochen. Bei Menschen können die letzteren wenige Minuten bis mehrere Stunden dauern. Bei den intensivsten Formen des Tetanus hören diese Unterbrechungen auf, der ganze Körper erscheint brettartig hart, starr und unbeweglich. Der tetanische Anfall beginnt in der Regel mit einem Kinnbackenkrampf (Trismus), dann geraten ohne erkennbare Reihenfolge die übrigen Muskeln in Contraction.

Da bei einer gleichzeitigen Zusammenziehung der Muskeln an Wirbeltieren die Wirkung der Extensoren jene der Flexoren überwiegt, so verursacht der Tetanus eine Streckung des Rumpfes (Orthotonus) und der Gliedmaßen. Der erstere kann sogar stark nach hinten gekrümmt werden (Opisthotonus).

Nach jedem stärkeren tetanischen Anfall stocken die Respirationsbewegungen und kommen dann wieder von selbst in Gang, wenn der Anfall nicht zu lange gedauert hat. Nach Versuchen an Kaninchen kann der Respirationsstillstand auch so lange anhalten, daß das Tier zugrunde geht. Wenn man aber in solchen Fällen die künstliche Respiration einleitet, so treten nach einiger Zeit spontane Atembewegungen ein, und der infolge des Anfalls stark erniedrigte Blutdruck steigt wieder an (Denys[1]).

Wenn die künstliche Respiration während des tetanischen Anfalls oder vor demselben eingeleitet wird, so gelingt es, ihn zu unterdrücken oder sein Eintreten zu verhindern, falls die angewandten Gaben des Giftes nicht zu groß sind. Osterwald[2]) fand an Meerschweinchen, daß Vermehrung des Sauerstoffgehalts der eingeatmeten Luft die Krämpfe mildert oder unterdrückt, Sauerstoffverminderung dagegen sie verstärkt.

Die Ursache des Tetanus ist eine excessiv gesteigerte Reflexerregbarkeit des Rückenmarks, der Medulla oblongata und des Gehirns. Die Krampfanfälle werden bei einem derartigen Zustande dieser Organe durch die kleinsten, oft gar nicht mehr nachweisbaren Reize hervorgerufen, so daß sie scheinbar ohne alle Veranlassung eintreten. Indessen erfolgen in den schwächsten Graden der Strychninwirkung, bei Fröschen nach $^1/_{50}$ bis $^1/_{100}$ mg, die Anfälle nachweisbar nur bei äußeren Reizen. Das beweist, daß der Tetanus ein Reflexkrampf ist. Doch rufen ihn, der oben erwähnten Localisation der gesteigerten Erregbarkeit entsprechend, nur solche Reize hervor, welche das Auge, das Ohr und insbesondere die Tastorgane der Haut treffen, während die Reizung der bloßgelegten Muskeln und Eingeweide ohne Einfluß bleibt.

An Menschen läßt sich durch das Strychnin selten eine auffällige Steigerung der Reflexerregbarkeit hervorbringen, ohne daß zugleich tetanische Erscheinungen bemerkbar werden. Dagegen treten nach stärkeren arzneilichen Gaben und zuweilen in Vergiftungsfällen vor dem Ausbruch des Krampfanfalls Ziehen und Steifigkeit, besonders in den Nacken- und Unterkiefermuskeln, Empfindlichkeit gegen Sinneseindrücke, Zittern der Glieder und Behinderung der Respiration ein.

Nach längerem Gebrauch bedingen Gaben, die einzeln

1) Denys, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **20**. 306. 1885.
2) Osterwald, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **44**. 451. 1900.

angewendet keine merkliche Wirkung haben, zuweilen einen Zustand erhöhter Reflexerregbarkeit, die nicht so stark ist, daß an Gesunden unbeherrschbare Reflexbewegungen ausgelöst werden. Wenn aber nach Apoplexien die gelähmten Glieder dem reflexhemmenden Einfluß des Willens entzogen sind, so geraten sie infolge dieser Strychninwirkung nicht selten in lebhafte Bewegung oder verfallen sogar in tetanische Erstarrung. Diese Erscheinung, die bei Rückenmarkslähmung auch ohne Anwendung von Strychnin bloß nach sensibler Reizung beobachtet ist (Brown-Séquard), kann in therapeutischer Beziehung kaum die Bedeutung einer mäßigen passiven Gymnastik haben. Ein anderer Erfolg ist bei Lähmungszuständen von der durch das Strychnin bewirkten, meist unmerklichen Steigerung der Reflexerregbarkeit überhaupt nicht zu erwarten.

Auch **automatische Funktionscentren** des Centralnervensystems versetzt das Strychnin in einen Zustand **erhöhter Erregbarkeit** und **verstärkter Erregung.** Durch diese Wirkung werden gelinde Grade der Chloralhydrat- und Alkoholnarkose vermindert und selbst bis zu einem gewissen Grade aufgehoben. Deshalb hat man in Frankreich das Strychnin gegen Alkoholismus empfohlen. In hervorragendem Maße werden von dieser Erregung die Ursprünge der Gefäßnerven und der herzhemmenden Vagusfasern betroffen. Infolgedessen erfährt die Pulsfrequenz eine Verlangsamung und der Blutdruck steigt wegen der Verengerung der kleineren Arterien, und zwar auch an curarisierten Tieren, also unabhängig von den Krämpfen (S. Mayer[1]). Der vom Rückenmark ausgehende Muskeltonus erfährt an Fröschen ebenfalls eine Verstärkung.

Auch auf das Herz übt das Strychnin eine direkte Wirkung aus, welche darin besteht, daß nach verhältnismäßig sehr großen Gaben, welche die tödlichen Mengen um das Mehrfache übertreffen, die motorischen Herznerven, von welchen die normalen Pulsationen abhängen, erst unvollständig und dann vollständig gelähmt werden.

Es erscheint selbstverständlich, daß sich diese Herzwirkung des Strychnins nur nach Ausschluß des Tetanus erkennen und beurteilen läßt. Die Steigerung der Erregbarkeit der Ursprünge der herzhemmenden Vagusfasern und der Gefäßnerven, das Zusammendrücken der Gefäße durch die heftigen Muskelcontractionen bewirken indirekt schwere Störun-

1) S. Mayer, Sitzungsber. d. Wien. Akad. d. W. 64. 657. 1872.

gen der Circulation und der Herztätigkeit. An Fröschen kann sich das Blut im Herzen derartig stauen, daß dieses infolge der Überfüllung sich nicht mehr contrahieren kann.

Am curarisierten Frosch von 50 g Gewicht verursachen nach den Untersuchungen von Igersheimer[1]) 0,035 mg ($^1/_{1400}$ mg pro 1 g Frosch) nicht früher als in einer Stunde Tetanus ohne Lähmung, die 10-fache Menge, also 0,35 mg ($^1/_{140}$ mg pro 1 g Frosch), die als Normalgabe bezeichnet sei, in 10 Minuten Tetanus und Lähmung. Diese einfache, lähmende Normalgabe bewirkt nur eine Beschleunigung der Herzcontractionen, aber keine Verlangsamung derselben. Nach der 10fachen Normalgabe tritt nur eine geringe und erst nach der 50—100fachen eine bedeutende Pulsverlangsamung ein, die sich bei dem am Williams schen Apparat arbeitenden isolierten Herzen gerade bemerkbar macht, wenn die Nährflüssigkeit 0,002—0,005% Strychnin enthält. Bei einem Gehalt von 0,010% erfolgt stets dauernder Herzstillstand; dabei bleibt der Herzmuskel noch lange erregbar und der Stillstand kann bis zu einem gewissen Grade durch Campher, nicht aber durch Atropin aufgehoben werden, so daß es sich um eine Lähmung der motorischen Nervenelemente im Herzen handelt. Auch an Kaninchen erfolgt an dem nach dem Bockschen Verfahren[2]) isolierten Herzen Stillstand des letzteren, aber erst nach Gaben, die die tödlichen um das Mehrfache übertreffen.

Wird ein Frosch mit sauerstoffgesättigtem Blute, dem eine entsprechende Menge Strychnin zugesetzt ist, unter normalen Druck- und Pulsverhältnissen künstlich durchströmt, so tritt auch hier die allgemeine Lähmung ein, geht aber wieder zurück, wenn einige Zeit strychninfreies Blut durchgeleitet wird (C. Jacobj[3])).

Nach den Resultaten dieser Versuche kann davon nicht die Rede sein, daß die Lähmung des Centralnervensystems eine Folge der Herzlähmung ist, wie Verworn (1900) annimmt. Die Lähmung tritt schon nach Gaben ein, welche auf das Herz keinerlei Einfluß ausüben.

Eine besondere Beachtung verdient die bereits Jahrzehnte vorher gemachte, dann durch die therapeutischen Versuche von Nagel (1871) scharf in den Vordergrund gerückte und jetzt in praktischer Hinsicht schon wieder vergessene Beobachtung, daß in amblyopischen und amaurotischen Zuständen durch den Gebrauch des Strychnins eine Besserung des Sehvermögens herbeigeführt wird. Auch am gesunden Auge läßt sich nach Gaben von 2—4 mg eine Zunahme der Sehschärfe besonders an der Peripherie des Gesichtsfeldes und eine Erweiterung des letzteren nachweisen, und zwar an dem Auge, in dessen Nähe

1) Igersheimer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 54. 73. 1905. Literatur.

2) a. a. O. oben S. 31.

3) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 57. 399. 1907.

das Strychnin subcutan injiciert wird (v. Hippel[1])). Der letztere Umstand sowie die lange, über mehrere Tage sich erstreckende Dauer der Wirkung deuten auf einen localen Einfluß des Giftes auf die Retina hin. Doch kann dabei auch eine Erhöhung der Erregbarkeit der lichtempfindenden Centren im Gehirn beteiligt sein, in der Weise, daß der gleiche Lichtreiz unter diesen Verhältnissen eine stärkere Empfindung verursacht als vorher Dreser[2]) fand durch genaue Messungen an seinem Auge, daß die Unterschiedsempfindlichkeit auch für die verschiedenen Helligkeitsgrade der vier Hauptfarben des Spectrums nach der subcutanen Injection von 2—4 mg Strychnin mehr oder weniger erheblich, namentlich für mittlere Lichtstärken, verschärft wird.

Obgleich die Besserung des Sehvermögens, namentlich bei der einfachen Sehnervenatrophie, nach der Anwendung des Strychnins wenigstens in einzelnen Fällen längere Zeit anhält, so ist doch, wie dies auch die Erfahrung gelehrt hat, eine eigentliche Heilung jener Leiden darnach nicht zu erwarten.

Nach innerlichen Gaben von 0,02 g Strychnin wird auch der Geruchssinn außerordentlich geschärft, wobei übelriechende Substanzen, wie Asant, Knoblauch, Baldrian, einen angenehmen Eindruck hervorbrachten (Fröhlich, 1851). Auf den Tastsinn scheinen solche Gaben nur einen geringen Einfluß auszuüben (Lichtenfels, 1851; v. Hippel[3])).

Von der früher üblichen Anwendung der Brechnußpräparate und des Strychnins als erregende Mittel in den verschiedensten Krankheiten, namentlich des Nervensystems, ist man gegenwärtig fast vollständig zurückgekommen. Nur bei motorischen Lähmungen aus verschiedenen Ursachen wird das Mittel immer wieder versucht, obgleich die Angaben über günstige Erfolge sehr spärlich sind. In manchen Fällen hat man nach steigenden Gaben von 5—10 mg eine Besserung der Lähmungen beobachtet. Die Wirkung kann auch in diesen Fällen nur darin bestehen, daß die infolge von Krankheiten verminderte Erregbarkeit der im übrigen intacten motorischen Centren unter dem Gebrauch des Alkaloïds vorübergehend gesteigert wird, ähnlich wie das letztere die durch Chloralhydrat und andere

1) v. Hippel, Über die Wirkung des Strychnins auf das normale u. kranke Auge. Berlin 1873.

2) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **33**. 251. 1894.

3) a. a. O.

Substanzen dieser Art herbeigeführte Narkose wenigstens teilweise zu beseitigen imstande ist. Ob dabei auch die Rückkehr der erkrankten Gewebe zu normaler Beschaffenheit begünstigt wird, oder ob die Verminderung der Lähmungserscheinungen durch Steigerung der Erregbarkeit der betreffenden Gebiete einerseits und die Besserung der pathologischen Veränderungen andererseits nur nebeneinander hergehen, läßt sich vorläufig nicht übersehen.

Die **Lähmung verschiedener Gebiete des Centralnervensystems,** welche das Strychnin neben dem Tetanus hervorbringt, hat hauptsächlich eine toxikologische Bedeutung, denn sie ist die eigentliche Todesursache bei der Strychninvergiftung. Ihre Entwicklung läßt sich nicht unmittelbar beobachten, weil sie durch den gleichzeitigen Tetanus verdeckt wird. Der letztere kann zwar auch, wenn er sehr heftig ist, durch Erschöpfung zum Tode führen, allein in der Regel ist er an sich nicht sehr gefährlich. Der Wundtetanus hält bei Menschen zuweilen viele Wochen lang an, und die Fortdauer seiner Ursache bedingt schließlich den tödlichen Ausgang. Die Strychninvergiftung dagegen verläuft sehr rasch. An Kaninchen erfolgt selbst nach kleineren Gaben meist nur ein kurzer Tetanus, zuweilen nur eine einzelne tetanische Streckung, dann ist das Tier völlig gelähmt und geht an Respirationsstillstand zugrunde. Eine curarinartige lähmende Wirkung ist dabei nicht im Spiele. An Hunden und bei Menschen tritt die direkte Lähmung nicht so leicht ein, wie bei Kaninchen; der Tetanus dauert länger, und die Todesursache ist teilweise in einer allgemeinen Erschöpfung des Nervensystems und in der auf die ursprüngliche Erregung folgenden Lähmung der Gefäßnervencentren zu suchen.

An Fröschen läßt sich die centrale Lähmung besonders gut bei R. temporaria nachweisen, an der das Strychnin eine curarinartige Wirkung nicht hervorbringt Die allgemeine Lähmung folgt nach größeren Gaben unmittelbar auf den ersten kurzdauernden tetanischen Anfall, wobei die Endigungen der motorischen Nerven völlig erregbar bleiben. Während eines länger dauernden Tetanus besteht die Lähmung neben diesem. Bepinselt man einen ganzen Frosch während des Tetanus mit einer Cocainlösung bis zur völligen Hautanästhesie und spült ihn dann mit Wasser gut ab, um das überschüssige Cocain zu entfernen, so hört der Tetanus vollständig auf, weil infolge der Lähmung der sensiblen Hautnerven eine reflectorische Wirkung von den letzteren her ausgeschlossen ist; dagegen macht sich jetzt eine mehr oder weniger vollständige Lähmung des Tieres bemerkbar, die durch den Tetanus verdeckt wurde. Ein

normaler Frosch wird durch die gleiche Cocaïnbehandlung nicht sofort gelähmt (Poulsson[1]).

Die **Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven** durch das Strychnin kommt nur an Rana esculenta leicht zustande, während sie bei R. temporaria fast vollständig ausbleibt (Poulsson[1]). Das Zustandekommen der Lähmung wird durch den ermüdenden Einfluß des Tetanus auf die Endigungen der motorischen Nerven begünstigt (Santesson[2]). An Säugetieren läßt sie sich nur nachweisen, wenn außerordentlich große Mengen von Strychnin beigebracht werden und gleichzeitig eine sehr energische künstliche Respiration unterhalten wird (Richet, 1880; Vulpian, 1882). Von allen hierher gehörenden Alkaloïden wirkt das Brucin am stärksten curarinartig.

Die mittlere tödliche Gabe des Strychnins für erwachsene Menschen beträgt bei innerlicher Anwendung 0,10—0,12 g. Es gibt aber Fälle, in denen der Tod bereits nach 0,03 g eintrat, während in anderen nach Mengen von 0,6, ja sogar nach 1,25 g Genesung erfolgte. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß Brechmittel verabreicht waren.

Die tödlichen Gaben, auf 1 Kilogramm Körpergewicht berechnet, betragen bei subcutaner Einspritzung im Durchschnitt für Frösche 2,1 mg, für Kaninchen 0,6 mg, für Hunde und Katzen 0,75 mg, für Hühner 2,0 mg, für Tauben bei Einführung in den Kropf mehr als 10,0 mg (Falck[3]). Die kleinste tödliche Gabe für Hunde ist bei der Injection in das Blut für 1 Kilogramm Körpergewicht 0,2 mg, vom Brucin dagegen sind 8,0 mg erforderlich (Reichert, 1893). Ganz junge Tiere sind gegen das Strychnin widerstandsfähiger als alte[4]).

Wie andere krampferregende Gifte setzt auch das Strychnin die normale Körpertemperatur, namentlich an Kaninchen und Meerschweinchen, aber auch an Hunden herab, und zwar durch Steigerung der Wärmeabgabe, meist zugleich mit einer Erhöhung der Wärmeproduktion. Die Wirkung tritt bereits nach Gaben ein, die noch keine Krämpfe, nicht einmal eine erkennbare Unruhe des Tieres hervorrufen. Doch wirkt das Strychnin weniger temperaturherabsetzend als andere Krampfgifte (Harnack[5]).

Eine Gewöhnung an die Strychninwirkung scheint wenigstens bei Menschen nicht vorzukommen. Man beobachtet

1) Poulsson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26**. 22. 1889.
2) Santesson, Skandinav. Arch. f. Physiol. **6**. 308. 1895.
3) Falck, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medic. N. F. **20**. 193. 1874; **21**. 12. 1874; **23**. 78. 1875.
4) Vgl. Falck, Pflügers Arch. **34**. 530. 1884; **36**. 285. 1885.
5) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **49**. 157. 1903.

im Gegenteil nach längerem Gebrauch kleiner Gaben, die anfangs keine nachweisbaren Erscheinungen hervorbringen, das allmähliche Auftreten einer gesteigerten Reflexerregbarkeit. Dies hängt davon ab, daß auch die geringsten Grade derartiger Erregbarkeitszunahmen des Nervensystems, wenn sie einmal eingetreten sind, längere Zeit andauern. Dadurch wird bei fortgesetztem Gebrauch des Mittels leicht eine Summation oder Cumulation der Wirkung herbeigeführt. Dazu kommt, daß die Ausscheidung des resorbierten Strychnins, welches nach den Beobachtungen zahlreicher Autoren in unverändertem Zustande im Harn nachgewiesen werden kann[1]), nur langsam von statten geht. Noch am achten Tage nach dem Einnehmen des Alkaloïds hat man Spuren desselben im Harn gefunden (Plugge, 1885).

Man gebraucht das Extract der Brechnuß, in welchem das Strychnin und Brucin die einzigen wirksamen Bestandteile sind, anscheinend mit gutem Erfolg nicht selten bei chronischen Magen- und Darmkatarrhen, um gewisse Erscheinungen derselben, namentlich Verdauungsstörungen, unangenehme Sensationen in der Magengegend und Durchfälle zu unterdrücken. Ob das Strychnin dabei nur die Rolle eines bitteren Mittels spielt oder in eigenartiger Weise die Innervation der Verdauungsorgane beeinflußt, ist zurzeit noch unentschieden.

Statt des Extractes, in welchem offenbar verschiedene Nebenbestandteile die Resorption des Alkaloïds verzögern und seinen Übergang in den Darm begünstigen, ließe sich in diesen Fällen das unlösliche und deshalb schwer resorbierbare gerbsaure Strychnin in Form einer schleimigen Emulsion anwenden. Dadurch würde eine sichere Dosierung erreicht, was bei dem Extract nicht möglich ist.

1. **Strychninum nitricum**, salpetersaures Strychnin. Farblose, in 90 Wasser lösliche Kristalle. Gaben **0,005**!, täglich bis **0,01**!

2. Semen Strychni, Nux vomica, Strychnossamen, Brechnuß, Krähenaugen. Die in den fleischigen Früchten der Strychnos Nux vomica steckenden flachen Samen. Sie enthalten nach Sander[2]) 1,2—1,4, im Mittel 1,28% Strychnin und 1,5—1,8, im Mittel 1,73% Brucin. Gaben **0.1**!, täglich **0.2**!

---

1) Die ausführliche Literatur bei C. Ipsen, Untersuchungen üb. d. Verhalten des Strychnins im Organismus. Vierteljahrsschr. f. ger. Med. 3. F. 4. 15. 1892.

2) Sander, Beitrag zur Kenntnis der Strychnosdrogen. Diss. Straßburg 1896.

Die Ignatiusbohnen, Fabae St. Ignatii, von Strychnos Ignatii, enthalten 1,92—1,98% Strychnin und 1,18—1,24% Brucin (Sander, a. a. O.).

3. **Extractum Strychni**, Extr. Nucum vomicarum, Brechnußextract, Krähenaugenextract. Mit verdünntem Weingeist hergestelltes, braunes trockenes Extract. Gaben 0,01—**0,05**!, täglich bis **0,10**!, in Pillen und Emulsionen.

4. Tinctura Strychni, Brechnußtinctur, Krähenaugentinctur. Strychnossamen 1, verd. Weingeist 10. Gaben 0,5—**1,0**!, täglich bis **2,0**!

9. Gruppe des Samandarins.

Das **Samandarin**[1]), $C_{26}H_{40}N_2O$, ist eine neben dem Samandaridin im Hautsekret des Feuer- oder Erdsalamanders, Salamandra maculosa, vorkommende Base, welche im freien Zustande ein gelbliches Öl bildet. Das neutrale Sulfat kristallisiert in verschieden gruppierten Nadeln, ist in Wasser ziemlich schwer löslich, linksdrehend und erteilt der Lösung in concentrierter Salzsäure beim Erhitzen eine tiefblaue Farbe. Aus 800 Salamandern wurden 1,83 g Samandarin- und 4,0 g Samandaridinsulfat erhalten.

Die Wirkung betrifft ausschließlich das Centralnervensystem und gestaltet sich an Hunden, Katzen und Kaninchen dem Wesen nach gleichartig.

Die tödlichen Gaben beim Hunde betragen 0,7—0,9 mg subcutan pro Kilogramm Körpergewicht, während Kaninchen verhältnismäßig noch empfindlicher gegen das Gift sind.

An Hunden erfolgen nach subcutaner Einspritzung motorische Unruhe, Steigerung der Speichel- und Schleimsekretion, Erhöhung der Reflexempfindlichkeit, dann keuchende, dyspnoische Respiration, Convulsionen mit tetanischen Erscheinungen gemischt und Tod durch allgemeine Lähmung und Respirationsstillstand. Eine direkte Wirkung auf die Kreislaufsorgane ist nicht nachweisbar. Eine geringe Blutdrucksteigerung mit Verlangsamung der Pulsfrequenz hängt von einer Erregung der Ursprünge der Gefäßnerven und der herzhemmenden Vagusfasern im verlängerten Mark ab. Auch die Vermehrung der Speichel- und Schleimsekretion ist auf centrale Erregungen zurückzuführen.

1) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **41**, 229. 1898; **43** 84. 1899. Literatur.

Sind die stärkeren Vergiftungserscheinungen einmal eingetreten, so erfolgt regelmäßig der Tod, niemals Erholung. Dieses Verhalten sowie die gemischten convulsivischen und tetanischen Krämpfe erinnern an die Hundswut, Lyssa, was immerhin bemerkenswert ist. Nach Versuchen an Kaninchen tritt eine Gewöhnung an das Samandarin nicht oder nur schwer und in geringem Grade ein.

An Fröschen bilden ebenfalls gleichzeitig auftretende Krämpfe von convulsivischem und tetanischem Charakter das Wesen der Wirkung. Der Tod wird durch allgemeine Lähmung herbeigeführt, an der sich die Endigungen der motorischen Nerven nicht beteiligen.

Das **Samandaridin**, $C_{20}H_{31}NO_2$, dessen Sulfat kristallisiert, wirkt wie das Samandarin, doch ist die 7—8fache Menge erforderlich, um den gleichen Grad der Wirkung wie nach dem letzteren zu erhalten.

Vergiftungen an Menschen mit Salamandergift sind nicht bekannt[1]).

10. Gruppe des Morphins.

Das Morphin, populär auch „Morphium" genannt, ist nach Menge und Wirkung das maßgebende Alkaloïd des Opiums. Es vermindert anfangs und unterdrückt dann in eigenartiger Weise die Funktionen des Großhirns, insbesondere das Empfindungsvermögen, wodurch Schmerzstillung, Hypnose und Narkose hervorgerufen werden; darauf verbreitet sich die Lähmung auf die willkürlichen und die von schmerzerzeugenden Reizen abhängigen reflectorischen Bewegungen, die vollständig unterdrückt werden, und schließlich verursacht es an einzelnen Tierarten in derselben Weise wie das Strychnin (vgl. S. 123) eine Steigerung der von den Sinnesreizen beherrschten Reflexempfindlichkeit und Tetanus.

Von den übrigen zahlreichen Opiumalkaloïden verhalten sich nach den Untersuchungen von W. v. Schroeder[2]) das Papaverin, Codeïn und Narkotin ähnlich, nur ist die narkotische Wirkung im Vergleich zur tetanisierenden weit schwächer als

1) Über die Geschichte des Salamandergiftes vgl. Faust, Die tierischen Gifte. S. 123. Braunschweig, Vieweg u. Sohn. 1906.

2) v. Schroeder, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 17. 96. 1883.

beim Morphin. Das Thebaïn schließt sich, wie oben (S. 122) erwähnt, der Strychningruppe an. Das Narceïn ist völlig unwirksam.

Der charakteristische Tetanus nach Morphin tritt nur an niederen Tieren (Fröschen) ganz regelmäßig ein. Bei einzelnen Säugetierarten, namentlich bei Katzen, ist er häufig vollkommen ausgebildet, seltener beim Hunde. Dagegen wird eine sehr beträchtliche Steigerung der Reflexerregbarkeit auch bei der letzteren Tierart niemals vermißt. In einzelnen Fällen hat man den Tetanus bei schweren Vergiftungen auch an Menschen eintreten sehen.

Diese relative Immunität der höher organisierten Geschöpfe in bezug auf die tetanisierende Wirkung des Morphins ist so zu deuten, daß bei ihnen der Tod infolge der Gehirnlähmung sich früher einstellt, als jener Grad der erhöhten Reflexerregbarkeit, bei welchem ein ausgebildeter Tetanus zum Ausbruch kommt. Auch Frösche verfallen einer vollständigen Bewegungslosigkeit, ehe die Krämpfe auftreten.

An Menschen sind die Wirkungen des Opiums und Morphins identisch, weil die übrigen Alkaloïde, welche stärker krampferregend wirken als das Morphin, namentlich das der Strychningruppe angehörende Thebaïn, nur in geringen Mengen in der Droge enthalten sind.

Die **Wirkung des Morphins auf das Gehirn** ist bei allen Wirbeltieren dem Wesen nach die gleiche. Die Verschiedenheiten lassen sich auf die ungleiche Bedeutung und die abweichende Art der Funktionsäußerungen dieses Organgebietes bei den einzelnen Tierklassen zurückführen.

An Fröschen werden nacheinander die Funktionen des Groß-, Mittel-(Vierhügel) und Kleinhirns, sowie des verlängerten Marks außer Tätigkeit gesetzt, ähnlich wie bei der successiven Abtragung dieser Teile, nur mit dem Unterschiede, daß im letzteren Falle die Funktion des abgetragenen Organteils sogleich gänzlich fortfällt, während bei der Vergiftung von den Funktionen des einen Teils, z. B. des Großhirns, noch ein Rest vorhanden sein kann, wenn bereits die des benachbarten Gebietes, z. B. des Mittelhirns, ergriffen sind. Von einer solchen Wirkung sind die Erscheinungen abhängig zu machen, die sich an Fröschen nach 0,02—0,05 g Morphin im Laufe von einigen Stunden entwickeln. Sie bestehen zunächst in Verlust der Fähigkeit zu willkürlichen Bewegungen, wobei letztere nach künstlichen äußeren Reizen noch in geordneter Weise eintreten. Dann stellen sich Störungen der Coordination und des Gleichgewichts der Bewegungen ein (Wirkung auf die Vierhügel), und nach einiger

Zeit vermag das Tier keinen Sprung mehr auszuführen, während es sich aus der Rückenlage in die hockende Stellung aufzurichten imstande ist (entsprechend der Abtragung des Kleinhirns). Schließlich bildet sich eine vollständige Bewegungslosigkeit aus, die auch durch äußere Reize nicht einmal in Form von Reflexen unterbrochen wird. Meist erst wenn das Tier in diesen Zustand geraten ist, seltener und nur nach großen Gaben vor dem Eintritt der Bewegungslosigkeit, beginnt die erhöhte Reflexerregbarkeit, welche allmählich zum Tetanus führt (vgl. Witkowski[1]).

Bei den höheren Tieren und am Menschen wird in erster Linie die Empfänglichkeit für stärkere sensible Reize abgestumpft, namentlich für solche, welche Schmerzempfindung und Husten verursachen, während die Tastempfindung zunächst intact bleibt. Die schmerzstillende Wirkung tritt ein, ohne daß das Allgemeinbefinden verändert erscheint und ohne daß das Sensorium seine Tätigkeit in Form des Schlafes einzustellen braucht. Doch macht sich bald die Neigung zu letzterem bemerkbar, was darauf hindeutet, daß von vornherein die Erregbarkeit der betreffenden Gebiete beeinträchtigt und die Empfindlichkeit für alle äußeren Reize abgestumpft ist. Zustände der Erregung in einzelnen Gehirngebieten lassen sich dabei in der Regel nicht nachweisen. Nur in einzelnen Fällen geraten die Vorstellungen nicht bloß unmittelbar vor dem Einschlafen, sondern noch während des Wachens in Unordnung. Sie werden bei wechselnder Stimmung und erschwertem Denken lebhafter und flüchtiger und treten unmotivierter ein.

Man hat diese Erscheinungen von einer direkt erregenden Wirkung des Morphins und Opiums auf die betreffenden Gehirnabschnitte abgeleitet. Indessen muß man sich, schon wegen der Inconstanz der Erscheinung, der bereits im 18. Jahrhundert von J. Johnstone ausgesprochenen Ansicht anschließen, daß diese Aufregung nur eine Folge der narkotischen Wirkung des Opiums und Morphins ist. Es handelt sich dabei offenbar um eine Störung und Verschiebung des Gleichgewichts der einzelnen Gehirnfunktionen. Die Sphäre der Vorstellungen ist anscheinend noch intact, wenn bereits die sensiblen Reize schwächer wirken. Jene empfängt dann eine geringere Anregung und Direktion von außen und gerät dabei auf eigene Hand in Tätigkeit, wie vor dem festen Einschlafen. Etwas später wird auch sie im Sinne einer Lähmung direkt beeinflußt, und die Aufregung legt sich.

Wenn dieser Grad der Wirkung erreicht ist, so stellt sich sicher Schlaf ein, falls nicht die äußeren Reize, welche wegen

1) Witkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 7. 247. 1877.

der fortdauernden Reflexerregbarkeit noch sehr wirksam sind, absichtlich mit einer gewissen Intensität unterhalten werden. Passive und aktive Körperbewegungen und rasch wechselnde lebhafte Sinneseindrücke pflegen den Eintritt des Schlafes, ja selbst der tieferen Narkose, zu verhindern. Bei fortschreitender Wirkung erlischt die Erregbarkeit des Großgehirns immer mehr; es stellt sich erst fester, nicht abwendbarer Schlaf, dann die eigentliche Bewußtlosigkeit und schließlich tiefes Coma ein. Darauf greift die Lähmung allmählich auch auf das verlängerte Mark über und beeinflußt vor allem die Respiration, die seltener, unregelmäßig, aussetzend und röchelnd wird, bis sie schließlich zum Stillstand gelangt. Das Aufhören der Atembewegungen bildet die Todesursache der acuten Opium- und Morphinvergiftung. Bei Kaninchen bietet die Respiration bei nicht zu tiefen Graden der Narkose Erscheinungen dar, die denen des Cheyne-Stokesschen Phänomens vollkommen gleichen (Filehne[1]).

Wird einem Hunde Morphin in das Blut eingespritzt, so tritt zunächst nach kleineren Gaben ein hypnotischer Zustand ein und die Empfindlichkeit gegen schmerzhafte Eingriffe ist stark vermindert oder fast aufgehoben. Nach weiterer Einspritzung größerer Gaben wird die Reflexerregbarkeit so stark gesteigert, daß das Tier aus dem Schlafzustand durch jede Erschütterung der Unterlage wie durch einen Sprung in die Höhe geschnellt wird.

Eine besondere Beachtung verdient das Verhalten der Gefäße. Bei Tieren wird der Tonus derselben infolge einer Lähmung ihrer Nervenursprünge nur in den höchsten Graden der Vergiftung soweit vermindert, daß Sinken des arteriellen Blutdrucks erfolgt. Am Menschen macht sich dagegen häufig schon nach arzneilichen Gaben eine Gefäßerweiterung an der Haut des Körpers und des Gesichts bemerkbar. Die Nervencentren dieser Gefäßgebiete sind außerordentlich leicht allen Einflüssen zugänglich, namentlich solchen, die einen Nachlaß des Tonus bedingen.

Mit dieser Gefäßwirkung stehen vermutlich gewisse Erscheinungen im Zusammenhang, die man bei der Opium- und Morphinvergiftung zu beobachten Gelegenheit hat. Dahin gehören das Wärmegefühl und die Rötung des Gesichts, Schweißausbruch, Exantheme in Form von Frieseln, Hautjucken. Mit der Erweiterung der Hautgefäße hängt jedenfalls die

1) Filehne, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **10**. 442. 1879; **11**. 45. 1879.

vermehrte Wärmeabgabe und das Sinken der Körpertemperatur mit Morphin vergifteter Tiere (L. Brunton und Cash, 1886) zusammen. An Kaninchen, deren Körpertemperatur durch den sogenannten Wärmestich bis auf 40—41° C gesteigert ist, bewirken 10—12 mg Morphin oder 30 mg Codein in derselben Weise wie das Antipyrin eine Herabsetzung der Temperatur bis auf die normale Höhe (Gottlieb[1]). Eine locale Wirkung des Alkaloïds auf die Wandung der kleineren Arterien anzunehmen, liegt kein Grund vor. Die anfängliche Rötung des Gesichts macht später einer Blässe desselben Platz, wenn sich bei stärkerer Vergiftung auch die übrigen Gefäße erweitert haben. Da die Erweiterung der Hautgefäße nur eine der Bedingungen für das Zustandekommen jener Erscheinungen bildet, so ist es erklärlich, daß man die letzteren in vielen Fällen vermißt.

Daß die Gehirngefäße ebenfalls schon früh erweitert werden und daß dieser Umstand den Gebrauch des Morphins in solchen Krankheiten und Zuständen verbietet, in denen eine Neigung zu Kopfcongestionen besteht, wie es unter anderem für das Kindesalter angegeben wird, erscheint auf Grund der vorhandenen Tatsachen mindestens sehr wahrscheinlich. Schon zu Ende des sechsten Jahrhunderts versichert Alexander von Tralles, daß das Opium oft heftige Congestionen zum Kopf verursache und daher gegen Kopfschmerz nicht zu empfehlen sei.

Die beim Menschen in den stärkeren Graden der Morphinwirkung häufig, aber keineswegs constant beobachtete Pupillenverengerung, die bei Einträufelung des Morphins in das Auge nicht eintritt, hat nur diagnostische Bedeutung. Sie kann nicht von einer direkten Lähmung oder Reizung besonderer Teile des Gehirns abgeleitet werden, sondern ist wahrscheinlich von complicierten Vorgängen abhängig.

An Hunden ruft das Morphin nicht selten Erbrechen hervor. Wir haben es hier wohl schon mit einer Andeutung der Wirkung zu tun, die bei dem Apomorphin völlig in den Vordergrund tritt. Guinard (1898) sieht sie als Folge einer Erregung der im verlängerten Mark gelegenen Centren an.

Die Morphinsucht und die chronische Morphinvergiftung, an die sich ein großes praktisches Interesse knüpft, gehören in das Gebiet der klinisch wichtigen Intoxicationen.

Von den **peripheren Organen** werden nur wenige direkt von der Morphinwirkung betroffen. Namentlich bleiben die Muskeln und peripheren Nerven ganz intact. Daß die Tastnerven selbst in den schwersten Graden der Morphinvergiftung ihre

1) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26**. 419. 1890.

Erregbarkeit nicht verlieren, folgt unmittelbar aus der Tatsache, daß an vergifteten Tieren jede Berührung und Erschütterung Zuckungen und Reflexkrämpfe auslöst. Ebensowenig tritt eine Herabsetzung der localen Empfindlichkeit für pathische Reize ein, wie sie durch die secundäre Spirale eines Inductionsapparates hervorgebracht werden (Jolly und Hilsmann, 1874). Nur wenn man den Nerv eines abgelösten Froschschenkels in eine wäßrige Lösung von Opium oder Morphin eintaucht, verliert er seine Erregbarkeit (Johannes Müller). Das hat aber für die Beurteilung der Zustände während des Lebens gar keine Bedeutung.

Das Herz wird in seinen Funktionen direkt nicht nachweisbar beeinträchtigt. Doch kann gegen das Ende einer letalen Vergiftung die Gefäßerweiterung zum Sinken des Blutdrucks beitragen.

Die Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung, welche van Egmond (1911) am Hunde nach subcutaner Einspritzung von 6 mg Morphin pro Kilogramm beobachtete, hängen jedenfalls von einer indirekten Verstärkung der bei Hunden beständig vorhandenen Erregung der herzhemmenden Vagusfasern (Vagustonus) ab, da nach der Durchschneidung der Vagi Blutdruck und Pulsfrequenz wie an normalen Tieren über die Norm anstiegen. Damit steht in Einklang, daß an Kaninchen, denen das Vagustonus fehlt, das Morphin auf Blutdruck und Pulsfrequenz ohne nachweisbaren Einfluß blieb. Es handelt sich daher auch an Hunden nicht um eine direkt erregende Wirkung auf die Ursprünge der Vagusfasern.

In hervorragender Weise werden die **Darmbewegungen** vom Morphin beeinflußt. Es verringert die Peristaltik, und bei gesunden Individuen tritt nach Morphin- und Opiumgebrauch eine Verlangsamung der Stuhlentleerungen oder auch wohl völlige Obstipation ein. Bei Durchfällen, wie sie namentlich infolge acuter Darmkatarrhe entstehen, wird die heftige Peristaltik sistiert, die Entleerungen hören auf, und die kranke Schleimhaut findet in der Ruhe die Bedingungen zu ihrer Heilung.

Die regelrechten peristaltischen Bewegungen des Darms gehen von Erregungen in der Darmwand eingebetteter motorischer Ganglien aus. Das Morphin macht diese Ganglien für das Muscarin nicht unerregbar, wie das Atropin es tut (vgl. Gruppe des Muscarins), so daß von einer solchen lähmenden Wirkung die Unterdrückung der Peristaltik nicht abhängen kann.

Nothnagel (1882) nahm an, daß kleinere Gaben von Morphin die im Splanchnicus verlaufenden Hemmungsfasern für die Darmbewegungen lähmen, größere sie erregen, weil an Kaninchen die unter normalen Verhältnissen durch einen Kochsalzkristall hervorgerufene Zusammenziehung sich in aufsteigender Richtung fortpflanzt, nach 20 mg Morphin dagegen auf die Berührungsstelle beschränkt bleibt, nach 60 mg aber

wieder eine aufsteigende ist. An einer unterbundenen und vom Mesenterium, demnach auch von den Darmnerven abgetrennten Darmschlinge beeinflußt das Morphin nicht mehr die Folgen der Salzreizung, daher wirke es auf die centralen Ursprünge dieser Hemmungsnerven. Da es keinem Zweifel unterliegt, daß das Morphin und Opium durch eine locale Wirkung am Darm selbst und nicht vom Centralnervensystem her die Peristaltik hemmen, so kann diese Auffassung von Nothnagel nicht zutreffend sein, zumal Erregungen bald vorübergehen, während bei Vergiftungen mit großen Gaben dieser Mittel die hemmende Wirkung auf die Peristaltik lange anhält.

Wenn der Darm in Versuchen an Tieren unter geeigneten Bedingungen völlig ruhig und dem Einfluß der Hemmungsnerven nach ihrer Durchschneidung entzogen ist, so ruft Vagusreizung an ihm Bewegungen hervor. Diese werden durch die Einverleibung von Morphin abgeschwächt (Jacobj[1])). Auch diese Wirkung ist nicht ausreichend, um die Unterdrückung der Peristaltik zu erklären, da die letztere nicht von den Vagusfasern abhängt.

Unter normalen Verhältnissen entstehen die Impulse für die Peristaltik nicht in den motorischen Ganglien selbst, sondern es werden auf diese die Erregungen übertragen, welche der Darminhalt an der Schleimhaut hervorbringt. Am völlig leeren und ruhigen Darm hungernder Kaninchen genügen vorsichtig eingeführte Luftblasen, um peristaltische Darmbewegungen auszulösen. Eine direkte Erregung der motorischen Ganglien kann dabei nicht zustande kommen. Wenn durch katarrhalische Erkrankungen die Darmschleimhaut stärker gereizt ist, so werden den motorischen Ganglien stärkere Erregungen zugeführt und es kommt zu lebhafteren peristaltischen Bewegungen. Man kann daher annehmen, daß gewisse gleichsam sensible, d. h. nach den Ganglien leitende Nervengebilde in der Darmwand existieren, welche die Reize den Ganglien zuführen und daß die Erregbarkeit dieser Nervengebilde durch das Morphin herabgesetzt wird.

Die von Magnus (1908) beobachtete Verzögerung des Übertritts des Mageninhaltes in den Darm und der dadurch verminderte Anreiz für die peristaltischen Bewegungen spielt bei der Unterdrückung von Durchfällen sicherlich keine Rolle, weil das Morphin in solchen Fällen auch bei leerem Magen wirksam ist.

Opium und Morphin sind am wirksamsten bei acuten Darmkatarrhen, bei welchen es darauf ankommt, die Reizung der Darmschleimhaut abzuschwächen. Aber auch bei krampfhaften Zuständen des Darmkanals, die, wie in der Bleikolik, auf einer Reizung oder gesteigerten Erregbarkeit der motorischen Ganglien beruhen, sind diese Mittel von Nutzen, indem sie die Wirkung der von der Schleimhaut ausgehenden Reize auf jene Ganglien abschwächen.

Nach den Angaben von Padtberg (1911) unterdrücken Opium und Morphin an Katzen die durch Coloquinten hervorgerufenen Durchfälle,

1) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**. 208. 1891.

die nach Senna und Ricinusöl auftretenden dagegen nicht. Der Grund für diese Verschiedenheit läßt sich nicht mit Sicherheit übersehen.

Häufig räumt man bei der Behandlung von Darmkrankheiten dem Opium einen Vorzug vor dem Morphin ein. Soweit das begründet ist, hat man es dabei offenbar mit denselben Verhältnissen zu tun, wie beim Brechnußextract im Vergleich zum Strychnin (vgl. oben S. 130).

Neben der Wirkung auf den Darm ist es vor allem jener **schwächste Grad der Morphinwirkung auf das Gehirn,** welcher **in der Therapie** eine so große Rolle spielt. Auch hier sind die Indicationen ganz allgemeiner Natur und Contraindicationen kaum vorhanden. Schmerzen aller Art, Hustenreiz und andere unangenehme und quälende Sensationen werden oft schon durch sehr geringe Mengen Morphin (5—10 mg) unterdrückt.

Von den Erregungszuständen lassen sich die gewöhnlichen Formen der nervösen Schlaflosigkeit anfangs ebenfalls durch kleine Gaben bekämpfen. Nach längerem Gebrauch tritt in diesen und in anderen Fällen in steigendem Maße eine Gewöhnung an das Mittel ein. Es sind dann stetig wachsende Gaben zur Erzielung der gewünschten Wirkung erforderlich. In manchen Fällen wurden schließlich nicht weniger als 1,0—1,5 g Morphin täglich unter die Haut gespritzt, während sonst 0,1—0,2 g tödlich wirken können.

Von vornherein größere Gaben erfordern die psychischen Exaltationszustände, weil, wie oben angegeben ist, die psychischen Funktionen etwas schwerer von der Morphinwirkung betroffen werden, als die sensible Sphäre. Zu dieser Kategorie von Zuständen gehören vor allen Dingen das Delirium tremens und die Atropinvergiftung, aber auch andere Formen von Manie. Umgekehrt kann das Atropin auch einen Teil der durch Morphin bedingten Lähmungszustände vermindern oder beseitigen und dadurch bei der Behandlung von Morphinvergiftungen nützlich werden[1]). Dagegen hat die Anwendung beim Tetanus eine ganz andere Bedeutung. Da der letztere gelegentlich auch durch das Morphin hervorgerufen wird, so trägt dieses nichts zu seiner Beseitigung bei. Es kann sich hier vielmehr nur darum handeln, die Leiden des Kranken durch die wohltätige Wirkung dieses Mittels zu lindern.

---

1) Vgl. Levison, Über d. therap. Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Bonner Diss. Siegburg 1894.

Über die **Schicksale des Morphins im Organismus** war man lange im unklaren. Sie sind sehr eigenartig und stehen mit der Gewöhnung an dieses Mittel im Zusammenhang.

In den Harn geht es nicht oder nur in Spuren über. In einer Untersuchung, welche Harrington im pharmakologischen Institut zu Straßburg ausgeführt, ihrer negativen Resultate wegen aber nicht veröffentlicht hat, enthielt der während eines Monats gesammelte Harn einer Morphinistin, die sich täglich 1 g Morphin subcutan injicierte, kein Morphin, auch keinerlei Umwandlungsprodukte des Morphins. Letzteres konnte aber besonders nach subcutaner Injection an verschiedenen Tierarten im Harn nachgewiesen werden (Marmé, 1883). Zuweilen enthält der Harn (D. Takahashi, 1886) sowie die Lunge und Leber (Marmé, 1883) etwas Dehydromorphin, $C_{34}H_{36}N_2O_3$, oder vielleicht richtiger Dehydrodimorphin (Oxydimorphin). Regelmäßiger konnte man das Morphin in den Fäces (Vogt, 1875; Jaquet, 1880) sowie im Magen und im Erbrochenen (Leineweber, 1883; Alt, 1889) nachweisen.

Zur Entscheidung der Frage über die Schicksale des Morphins im Organismus waren vor allem Methoden zu seiner sicheren quantitativen Bestimmung in den Ausscheidungen erforderlich. Methoden, die sich auf das Ausschütteln mit verschiedenen Lösungsmitteln gründen, sind unzuverlässig, weil das Morphin sich nur dann in solchen Lösungsmitteln beim Ausschütteln einigermaßen rasch löst, wenn es frisch aus seinen Salzen durch Alkalien gefällt ist und sich noch im amorphen Zustande befindet. Nach der Abscheidung wird es aber sehr bald kristallinisch und löst sich dann nur sehr langsam, zuweilen erst nach tagelangem öfteren Schütteln in dem betreffenden Lösungsmittel.

Tauber (1890) hat eine Methode ausgearbeitet, die es gestattet, selbst sehr kleine Mengen Morphin in den Fäces und im Harn sicher quantitativ nachzuweisen. Er fand mittelst dieses Verfahrens von 1,24 g Morphin, die einem Hunde im Laufe von 10 Tagen subcutan injiciert waren, 41 Procent in den Fäces wieder.

Mit Hilfe der Tauberschen Methode bestätigte E. Faust[1]) bei seinen Untersuchungen über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin zunächst die Tatsache, daß der Darm der einzige Ausscheidungsweg des Morphins aus dem Organismus ist. Die Menge des bei einmaliger subcutaner Einspritzung durch den Darm ausgeschiedenen Morphins hängt wesentlich von den Zuständen des Darms ab. Faust fand rund 70% in den Fäces wieder, Mc. Crudden[2]) durchschnittlich 47%. Als er aber, um den Darm zu reizen, den Tieren gleichzeitig Abkochungen von Quillajarinde

1) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **44**. 217. 1900.
2) Mc. Crudden, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **62**. 347. 1910.

oder Senegawurzel oder Rum in den Magen einführte, stieg die ausgeschiedene Menge auf durchschnittlich 61,4%. Die Ausscheidung durch den Darm scheint überhaupt nicht leicht zu erfolgen und dieser leidet darunter. Spritzt man Hunden einige Dezigramm Morphin in das Blut, so treten nach 1—2 Stunden blutige Darmentleerungen auf. In den Versuchen von Faust nahm bei andauernder Einverleibung in allmählich steigenden Gaben die ausgeschiedene Menge immer mehr ab, und schließlich fand sich überhaupt kein Morphin mehr in den Fäces.

So z. B. war in einem Versuche an einem 6,7 Kilogramm schweren Hunde die subcutan beigebrachte Morphinmenge nach 8 Wochen auf täglich 1,5 g gesteigert worden. Dennoch enthielten nach Ablauf dieser Zeit die Fäces von 3 Tagen, also nach insgesamt 4,5 g Morphin, nichts mehr von diesem.

Nach den Untersuchungen von Albanese[1]) hat die Leber von Hunden, welche tägliche Gaben von 1,2 g Morphinchlorhydrat zu ertragen gewöhnt waren, in hohem Grade die Fähigkeit erlangt, das Morphin zu zerstören, wenn sie den Tieren 2—3 Tage nach der letzten Morphineinspritzung entnommen wird, also sicher ganz frei von dem Alkaloïd ist.

An Lebern, welche gleich nach der letzten Morphingabe untersucht wurden, konnte diese Fähigkeit nicht nachgewiesen werden.

Anfangs wird also nur wenig Morphin im Organismus zerstört, allmählich erlangt der letztere durch Gewöhnung die Fähigkeit, selbst größere Mengen völlig zu zersetzen, und dieses Verhalten ist unzweifelhaft der Grund für die sogenannte Gewöhnung an das Morphin. Die letztere hängt also nicht von einer allmählichen Abstumpfung des Nervensystems gegen die Wirkungen des Alkaloïds ab, sondern beruht darauf, daß infolge der zunehmenden Zerstörung des Giftes eine Anhäufung des letzteren im Organismus in der für die Wirkung erforderlichen Menge nicht mehr zustande kommen kann. Daher müssen immer größere Mengen gebraucht werden, um noch eine Wirkung zu erzielen, und der Morphinist reagiert, wie Cloetta[2]) beobachtet hat, sofort, wenn die Morphingabe herabgesetzt wird, von welcher er gerade noch eine Wirkung verspürt. Bei der Zerstörung des Morphins handelt es sich aber nicht um die Wirkung von sogenannten Antitoxinen, woran man bei der gegenwärtig so verbreiteten Suche nach letzteren schon gedacht hat[3]), sondern bloß

1) Albanese, Archivio di Farmacol. sperim. e Scienze affini. vol. VIII. Fasc. VII. 1909.

2) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 50. 453. 1903.

3) Vgl. die Literatur bei Cloetta a. a. O.

um eine Verstärkung der gewöhnlichen, wahrscheinlich fermentativen Spaltungsvorgänge im Organismus. Die Oxalsäure z. B. vermag der letztere nicht zu zersetzen und gewöhnt sich auch nicht, es zu tun.

An Hunden ruft das Morphin infolge Vermehrung des Blutzuckers, z. B. im Serum von 0,25 auf 2,50 pro Mille, eine leichte Glykosurie hervor, bei welcher mit einem Gehalt von 2—4, höchstens 5—6 pro Mille, nie mehr als 2 g Zucker ausgeschieden wurden. Mit dem Aufhören der Morphinwirkung verschwindet auch der Zucker aus dem Harn und nach dem Eintritt der Gewöhnung an größere Gaben erscheint nach diesen, die sonst wirksam waren, kein Zucker mehr im Harn (Luzzatto[1]).

Es ist nicht gelungen, beim Frosch eine Gewöhnung an das Morphin zu erzeugen (Hausmann[2]).

Das **Codein** ist der Monomethyläther des Morphins und wird aus diesem künstlich dargestellt oder aus dem Opium gewonnen. Es wirkt weniger narkotisch, aber stärker lähmend auf die Gebiete des Mittelhirns und auch stärker tetanisierend als das Morphin. Gegen Schmerzen ist es weniger wirksam als das letztere, wird aber mit größerem Erfolg zur Unterdrückung von Hustenreiz gebraucht, was wohl darauf beruht, daß es die Reflexempfindlichkeit jener Funktionsgebiete des Gehirns abstumpft, die den Hustenreiz auf die Respirationsmuskeln überträgen.

Bei der fortgesetzten Verabreichung von Codeïn tritt nach Versuchen von Bouma[3]) an Hunden eine Gewöhnung nicht ein, sondern eher eine erhöhte Empfindlichkeit. Der Organismus erlangt nicht die Fähigkeit, das Codeïn bei fortgesetztem Gebrauch wie das Morphin zu zerstören. Es wurden zu Anfang der Versuche 85,8—89,6%, nach vier Wochen lang fortgesetzter subcutaner Einspritzung 82,8—84,9%, davon der größere Teil, im Gegensatz zum Morphin, im Harn wiedergefunden.

Von den zahlreichen **Morphinderivaten** sind in den letzten Jahren besonders das Benzylmorphin (Peronin), der Morphin-Diessigsäureester oder das Diacetylmorphin (Heroïn) und das Äthylmorphin (Dionin) genauer untersucht und für therapeutische Zwecke, insbesondere gegen Husten, empfohlen worden. Sie

1) Luzzatto, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 95. 1904.
2) Hausmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 315. 1905.
3) Bouma, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **50**. 353. 1903.

schließen sich dem Codeïn an, indem sie wie dieses weniger narkotisch, aber stärker lähmend auf die tiefer gelegenen Funktionsgebiete des Gehirns und, bei gleichem Grade der narkotischen Wirkung, energischer tetanisierend wirken, als das Morphin. Am häufigsten wird das **Heroin** angewendet, namentlich bei Husten und zur Beruhigung des Atemcentrums bei dyspnoïschen Zuständen. Kleine Gaben, 1 mg an Kaninchen, vermindern die Atemfrequenz, verlängern die Inspiration und bringen, aber keineswegs regelmäßig, eine Vergrößerung des Volums der einzelnen Atemzüge hervor. Etwas größere Gaben verursachen eine Verminderung sowohl der einzelnen Atemzüge als auch der Atemgröße in der Zeiteinheit (Dreser, 1898). Noch größere Gaben wirken lähmend auf die Atmungscentren[1]). Das Mittel muß daher mit einiger Vorsicht angewendet werden, um die Atmung nicht zu sehr abzuschwächen.

Ähnlich wie das Heroïn verhalten sich das α- und β-Chloromorphid $C_{17}H_{17}NO\begin{matrix}OH\\Cl\end{matrix}$ Sie wirken stärker als das Morphin, besonders auf die Atmung, aber auch auf die Empfindungen, die α-Base stärker als die β-Base. Schon ganz geringe Mengen Chloromorphid genügen, um an Hunden die brechenerregende Wirkung kleiner Apomorphingaben abzuschwächen oder ganz zu verhindern (Harnack und Hildebrandt[2])).

1. **Morphinum hydrochloricum,** Morphinhydrochlorid. Farblose, in 25 Wasser lösliche Kristallnadeln. Gaben 0,005—**0,03**!, täglich bis **0,1**! Subcutan 0,002—0,020 in wäßriger Lösung von 1%.

2. **Aethylmorphinum hydrochloricum. Dionin.** $C_{17}H_{17}NO\begin{matrix}OC_2H_5\\OH\end{matrix}$ $HCl + 2H_2O$. Weißes Kristallpulver, in 12 Wasser löslich; Gaben **0,03**!, täglich **0,1**!

3. **Diacetylmorphinum hydrochloricum, Heroinhydrochlorid.** $C_{17}H_{17}NO(OC_2H_3O)_2$. Weißes, kristallinisches, in Wasser leicht lösliches Pulver. Gaben **0,005**!, täglich **0,015**!

4. **Codeinum phosphoricum,** Codeïnphosphat. In Wasser leicht lösliche, farblose Kristalle. Gaben 0,01—**0,1**!, täglich bis **0,3**!

---

1) Über die Wirkungen einiger Morphinderivate, insbesondere des Heroïns, vgl. Dott u. Stockman, Proc. of the Roy. Soc. of Edinburgh. 1890, S. 321. Dreser, Pflügers Arch. **72**. 1. 1898 u. **80**. 86. 1900. Harnack, Münch. med. Wochenschr. 1899. Nr. 27. 881. A. Fraenkel ibid. 1899 Nr. 46. 1525. Impens, Pflügers Arch. **78**. 527. 1900. Santesson ibid. **81**. 349. 1900.

2) Harnack u. Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **65**. 38. 1911.

5. **Opium,** Opium. Der freiwillig eingedickte und eingetrocknete Milchsaft der unreifen Früchte von Papaver somniferum. Soll getrocknet 10—12% Morphin enthalten; im Maximum sind 20—23% gefunden worden. Die Hauptmasse der übrigen Alkaloïde bildet das schwach wirkende Narkotin, der Rest macht etwa 1—2% aus. In Wasser ist das Opium mehr als zur Hälfte löslich.

6. **Opium pulveratum,** Opiumpulver. Das zu einem mittelfeinen Pulver zerriebene Opium wird durch Vermischen mit Reisstärke auf einen Gehalt von 10% Opium gebracht. Gaben 0,05—**0,15**!, täglich **0,5**!

7. Extractum Opii. Aus Opium mit Wasser hergestellt; trockene, rotbraune Masse. Durch Zusatz von Milchzucker wird erforderlichenfalls das Extract auf einen Morphingehalt von 20% gebracht. Gaben **0,1**!, täglich **0,3**!

8. **Pulvis Ipecacuanhae opiatus,** Doversches Pulver. Opiumpulver 1, Ipecacuanha 1, Milchzucker 8; enthält also 10% Opium. Gaben 0,1 bis 0,5—**1,5**!, täglich **5,0**!

9. **Tinctura Opii simplex,** einfache Opiumtinctur. Opium 15, verd. Weingeist 70, Wasser 70. Soll 1% Morphin enthalten. Gaben 0,5—**1,5**!, täglich bis **5,0**!

10. Tinctura Opii crocata, safranhaltige Opiumtinctur. Wie die einfache, nur mit Zutat von etwas Safran, Zimmt und Gewürznelken dargestellt. Enthält 1% Morphin. Gaben wie bei der vorigen.

11. Tinctura Opii benzoïca, benzoësäurehaltige Opiumtinctur. Enthält Anisöl 0,5%, Camhper 2%, Benzoësäure 2% und das Lösliche von 0,5% Opium, entsprechend 0,05% Morphin.

Diese Tinctur ist ein Curiosum! Die Benzoësäure, in Pulver- oder Dampfform eingeatmet, verursacht durch ihre feinen Kristallnadeln Kehlkopfreizung und Husten. Durch den letzteren wird Schleim aus den Bronchien hinausbefördert, und die Säure steht daher im Rufe eines Expectorans. In dieser Tinctur soll sie also Hustenreiz erregen, während das Opium dazu bestimmt ist, den letzteren zu unterdrücken.

12. Semen Papaveris, Mohnsamen. Von Papaver somniferum. Morphingehalt unbestimmt.

11. Gruppe des Pellotins und Anhalonins.

Eine besondere Gruppe bilden mehrere in mexicanischen Cactaceenarten vorkommende Alkoloïde, von denen einzelne nach Art der Stoffe der Alkohol- und Chloroformgruppe narkotisch und lähmend, aber anscheinend nicht schmerzstillend wie das Morphin wirken, andere außer der genannten Wirkung auch tetanische Krämpfe wie die Stoffe der Morphingruppe hervorbringen[1]).

1) Lewin, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **24**. 401. 1888. Heffter, ibid. **34**. 65. 1894. Lewin, ibid. **34**. 374. 1894. Heffter, ibid. **40**. 385. 1898; Ber. d. d. chem. Ges. **34**. 3004. 1901. Mogilewa (u. Heffter), Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **49**. 137. 1903.

Im Anhalonium Lewinii (Echinocactus Lewinii) sind bisher 6 Alkaloïde gefunden worden: das Pellotin, $C_{13}H_{19}NO_3$, welches auch in A. Williamsi vorkommt, das Anhalonin, $C_{12}H_{15}NO_3$, ferner das nach der gleichen Formel wie das letztere zusammengesetzte Anhalonidin, dann das Anhalamin, $C_{11}H_{15}NO_3$, das Mezcalin, $C_{11}H_{17}NO_3$, und endlich das Lophophorin, $C_{13}H_{17}NO_3$. Von diesen Alkaloïden sind die vier erstgenannten sowohl im freien Zustande als auch in Form ihrer salzsauren Salze kristallisierbar, von dem Mezcalin und Lophophorin, welche ölartige Flüssigkeiten bilden, kristallisieren nur die Salze.

Ferner gehören hierher noch das Anhalin aus A. fissuratum, das Pectenin aus Cereus pecten Aboriginum Engelmann und das Pilocereïn aus Pilocereus sargentianus.

Bloß narkotisch und lähmend wirken das Pellotin, Mezcalin und Pilocereïn, narkotisch und lähmend oder nur lähmend und zugleich tetanisierend das Anhalonin, Anhalonidin, Lophophorin und Pectenin.

Sämtliche Anhalonium-Alkaloïde beeinflussen das Froschherz qualitativ in gleicher Weise. Sie setzen die Pulszahl herab, ohne den Rhythmus zu verändern. Atropin ändert an dieser Wirkung nichts. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine mäßige Lähmung der motorischen Herzganglien, um eine Herznarkose wie z. B. nach kleinen Gaben Chloralhydrat. Das Anhalonidin beeinflußt in geringem Grade auch die Herzmuskulatur im lähmenden Sinne.

Am schwächsten wirken das Pellotin und Anhalamin auf das Herz, dann folgen Mezcalin, Lophophorin, Anhalonidin und Anhalin. Wie diese Anhalonium-Alkaloïde verhält sich das Pectenin, während das Pilocereïn das Herz nach der Art des Chinins lähmt.

Die narkotische Wirkung tritt besonders bei Pellotin stärker in den Vordergrund, so daß man daran denken konnte, es therapeutisch als Beruhigungsmittel anzuwenden. Es führte bei Menschen nach den Versuchen von Jolly[1]) in Gaben von 0,04—0,08 g leichte Hypnose herbei, schien aber nicht schmerzstillend zu wirken.

Das Mezcalin, welches 3.4.5-Trimethoxy-Benzyl-Methylamin ist, blieb bei Kaninchen nach subcutaner Einspritzung von 0,10—0,25 g, an einem Hunde von 6 Kilogramm nach 0,20 g ohne Wirkung und verursachte an einer Katze nach 0,1 g Erbrechen und Durchfall. Am Frosch traten erst nach 0,015—0,030 g ein narkotischer Zustand und Lähmung ein.

1) Jolly, Therap. Monatsh. 1896. 328.

Sehr eigenartig ist die Wirkung des Mezcalins an Menschen. Nach Gaben von 0,15—0,20 g des salzsauren Salzes stellen sich neben Pulsverlangsamung, Pupillenerweiterung, Übelkeit, Schwindel und Kopfschmerz lebhafte farbige Visionen ein. Es werden die verschiedenartigsten farbigen Gegenstände, wie Teppichmuster, Blumen, Landschaften und dgl. gesehen. Das Anhalonium Lewinii wird in Mexico und Texas unter dem Namen Pellote (Peyote) und Mescal von den Eingeborenen als Berauschungsmittel gebraucht. Die Wirkung hängt wenigstens im wesentlichen von dem, Visionen verursachenden Mezcalin ab[1]).

Das Anhalonidin bewirkt an Fröschen nach 0,020—0,025 g Narkose und typische tetanische Krämpfe, nach 0,030—0,050 g außerdem eine curarinartige Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven.

Vom Lophophorin genügen bei Fröschen 0,25—1,0 mg, an Kaninchen pro Kilogramm Körpergewicht 12 mg, um Tetanus und ohne Narkose Lähmung hervorzubringen.

12. Gruppe des Chelidonins und Hydrastins.

Den beiden vorigen Gruppen schließen sich verschiedene Papaveraceenalkaloïde an, von denen besonders das Chelidonin und Hydrastin und allenfalls noch das Sanguinarin Berücksichtigung verdienen. Auch die Alkaloïde der Corydalis cava, einer Pflanze, welche der den Papaveraceen nahestehenden Familie der Fumariaceen angehört, können vorläufig dieser Gruppe angegliedert werden.

Das Chelidonin ist im Chelidonium majus (Schöllkraut) und im Stylophoron diphyllum, das Sanguinarin in der Wurzel des canadischen Blutkrauts, Sanguinaria canadensis, und beide Alkaloïde sind nach Fischer und Tweeden (1902) in der Eschscholtzia californica, ebenfalls einer Papaveracee, enthalten. Das Hydrastin, $C_{21}H_{21}NO_6$, welches sich beim Erhitzen mit verdünnter Salpetersäure in Opiansäure und Hydrastinin, $C_{11}H_{11}NO_2$, spaltet, findet sich neben Berberin in der Wurzel von Hydrastis canadensis, schmeckt bitter und kristallisiert in farblosen Prismen. Aus dem Narkotin entsteht durch Spaltung neben Mekonin das Cotarnin, welches Methoxyhydrastinin ist, ähnlich wie das Hydrastinin wirkt und unter dem Namen Stypticin als blutstillendes Mittel Verwendung gefunden hat[2]).

1) Heffter, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 40. 418. 1898.

2) Vgl. über Stypticin E. Falk, Therap. Monatsh. 1896. 28; die Literatur bei Freund, ibid. 1904. 413.

Eine praktische Bedeutung hat besonders das Hydrastin erlangt als wirksamer Bestandteil der Hydrastis canadensis, deren Wurzel seit 1883 auch in Europa in Form des amerikanischen Fluid-Extracts bei mancherlei Leiden des Uterus, namentlich bei Blutungen desselben, angewendet wird. Die bisherigen Untersuchungen über die Wirkungen der Droge sowie des Hydrastins und seines Spaltungsproduktes, des Hydrastinins, verfolgen im wesentlichen den Zweck, die angeblichen oder tatsächlichen heilsamen Erfolge zu erklären.

Die Wurzel der Hydrastis canadensis wurde ursprünglich in den Vereinigten Staaten von Nordamerika in Form eines Resinoids als „bitteres Tonicum" bei Magen- und Darmkatarrhen und wie das Chinin bei Wechselfiebern gebraucht. Die Anwendung bei Magenkatarrhen scheint dann die locale Anwendung des Mittels bei Augen- und Vaginalkatarrhen veranlaßt zu haben. So war der Übergang zu dem Gebrauch bei katarrhalischen und anderen Erkrankungen des Uterus von selbst gegeben, nur daß in diesen Fällen an die Stelle der localen Anwendung die innerliche trat.

Das **Chelidonin** wirkt wie das Morphin narkotisch und lähmend, an Meerschweinchen, aber nur in geringem Grade, auch reflexerregend. Von dem Morphin unterscheidet es sich dadurch, daß es außerdem nach Art des Cocaïns die Endigungen der sensiblen Nerven lähmt. An Warmblütern und Fröschen ruft es eine Lähmung der motorischen Herzganglien und an letzterer Tierart schließlich Muskellähmung und Muskelstarre hervor (H. Meyer[1]). Ähnlich verhält sich das β-Homochelidonin, nur tritt die Krampfwirkung mehr hervor.

Das **Sanguinarin** wirkt nur schwach narkotisch, dagegen central lähmend und nach Art des Strychnins stark tetanisierend, außerdem wie das Chelidonin herz- und muskellähmend (H. Meyer).

Das **Hydrastin** stimmt im wesentlichen mit dem Sanguinarin überein. Es verursacht ohne Narkose allgemeine Lähmung, Tetanus, Herz- und Muskellähmung. Als Teilerscheinung der strychninartigen Wirkung auf das Centralnervensystem erfolgt eine Steigerung des Blutdrucks, auf die man ein großes Gewicht legt, weil man von ihr eine Verengerung der arteriellen Gefäße und von dieser die blutstillende Wirkung ableiten kann. An Hunden genügen 0,0005—0,0010 g Hydrastin für 1 Kilogramm

1) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**. 397. 1892.

Körpergewicht, um bei der Injection in das Blut die Drucksteigerung hervorzubringen, während unter den gleichen Bedingungen 0,01—0,02 g erforderlich sind, um Tetanus und Lähmung herbeizuführen (Marfori[1])). Es erscheint daher nicht unwahrscheinlich, daß das Hydrastin unter den Funktionsgebieten des Centralnervensystems am frühesten die Gefäßnervencentren in Erregung versetzt, so daß für therapeutische Zwecke schon durch kleine Gaben eine Gefäßverengerung ohne andere Erregungszustände, namentlich ohne allgemeine Steigerung der Reflexerregbarkeit erzielt werden kann.

Das **Hydrastinin** verursacht nur erhöhte Reflexempfindlichkeit, aber keinen Tetanus; in anderen Teilen des Centralnervensystems tritt von vornherein allgemeine Lähmung ein. Auf die Muskeln und das Herz scheint es wenig zu wirken. Es bringt ebenfalls infolge von Gefäßverengerung Steigerung des Blutdrucks hervor und wird, wie das Hydrastin, hauptsächlich bei Blutungen angewendet.

Von den Corydalisbasen[2]) verursacht das schwach basische Corydalin beim Frosch morphinartig Narkose, allgemeine Lähmung und Schwächung des musculomotorischen Apparats des Herzens. Ebenso verhalten sich das Corybulbin und Isocorybulbin. Das Corycavamin, Corycavin, Bulbocapnin und Corydin bringen außer den genannten Wirkungen auch eine der Lähmung vorausgehende motorische Erregung des Rückenmarks hervor, und nach Corycavamin kommt es am Warmblüter zu epileptiformen Krämpfen, nach Corydin zu Blutdrucksteigerung. Das letzte dieser Alkaloïde, das Corytuberin, bewirkt nur Steigerung der Reflexerregbarkeit und „tonische" Krämpfe.

Das Dicentrin, welches in den zu einer Unterfamilie der Papaveraceen gehörenden Pflanzenarten Dicentra pusilla und D. formosa enthalten ist, bewirkt leichte Narkose, convulsivische Krämpfe, Abnahme des Reflexerregbarkeit und Atmungs- und Herzlähmung (Iwakawa[3])).

*1. **Hydrastinum hydrochloricum**, salzsaures Hydrastin. In Wasser leicht lösliche Kristalle. Gaben 0,015—**0,030**!, täglich **0,1**!

1) Marfori, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **27**. 161. 1890.

2) Peters, Pharmakol. Unters. über Corydalisalkaloïde. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **51**. 130. 1904.

3) Iwakawa, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **64**. 369. 1911.

2. **Hydrastininum hydrochloricum**, salzsaures Hydrastinin. In Wasser leicht lösliche Kristalle. Gaben **0,03!**, täglich **0,1!**

3. Extractum Hydrastis fluidum, Hydrastis-Fluidextract. Hydrastiswurzel 100 auf Fluidextract 100. Gaben 0,5—1,5 oder 10—20 Tropfen, 3—4 mal täglich.

4. Rhizoma Hydrastis, Hydrastiswurzel. Von Hydrastis canadensis. Gehalt mindestens 2,5% Hydrastin. Gaben 0,5—1,5, 2—4 mal täglich als Aufguß.

13. Gruppe des Adrenalins.

Vielfach hat man sich bemüht, die physiologische Bedeutung der Nebennieren zu erforschen, ohne daß dieses bis jetzt in abschließender Weise gelungen wäre. Nur vereinzelte, allerdings merkwürdige und bedeutungsvolle Tatsachen sind durch solche Bemühungen zutage gefördert worden. Dahin gehören der eigentümliche Zusammenhang der Nebennieren mit der Addisonschen oder Broncekrankheit und mit gewissen Innervationsverhältnissen des Darms sowie das uns hier interessierende Vorkommen einer eigenartigen Base, des Adrenalins[1]), in diesen Organen.

Das **Adrenalin**, auch Epinephrin (John J. Abel) und Suprarenin (v. Fürth) genannt, ist ein Brenzcatechin- und Methylaminderivat: $(OH)_2.C_6H_3$-$CHOH.CH_2.NHCH_3$. Das natürliche aus den Nebennieren ist linksdrehend, löst sich schwer in kaltem, leichter in heißem Wasser und kristallisiert gut sowohl im freien Zustande, wie in Form seiner Salze. In alkalischer Lösung zersetzt es sich, indem die Lösung sich an der Luft, ähnlich wie eine Brenzcatechinlösung, rot und braun färbt. Das l-Adrenalin wird auch aus dem synthetischen, optisch inactiven oder racemischen Adrenalin erhalten. Das letztere wirkt nach den Untersuchungen von Cushny[2]) nur halb so stark wie das linksdrehende, das rechtsdrehende sogar 12—15 mal schwächer.

Neuerdings (1912) haben Abel und Macht das Vorkommen von Adrenalin in den Hautdrüsen der Tropenkröte, Bufo agua, chemisch und pharmakologisch nachgewiesen.

Die Wirkungen des Adrenalins beschränken sich, soweit das bisher festgestellt ist, auf die Blutgefäße, das Herz und die Drüsen, vor allem auf die ersteren, während das Centralnervensystem direkt nicht betroffen wird.

An Hunden erfolgt nach der Einspritzung von 0,2 mg, an Kaninchen schon nach 0,05 mg Adrenalin in das Blut eine Steigerung des Blutdrucks, die das Doppelte und selbst das Dreifache

1) Geschichte und Literaturnachweise vgl. bei Faust, Die Tierischen Gifte. S. 16. Braunschweig 1906.

2) Cushny The action of optical isomeres. III. Adrenalin. Sep.-Abdr. aus Journal of Physiology. Vol. 37. p. 130. 1908.

der normalen Höhe erreichen kann. Sie ist aber nur von kurzer Dauer und verschwindet schon nach wenigen Minuten, selbst wenn größere Mengen Adrenalin injiciert werden. Wahrscheinlich wird das letztere im Organismus, wie außerhalb desselben durch Sauerstoff und Alkalien, sehr rasch zersetzt.

In den Harn scheint das Adrenalin nicht oder nicht unverändert überzugehen, wenigstens enthält dieser selbst nach der Einverleibung größerer Mengen der Base keine blutdrucksteigernde Substanz.

Bei continuierlicher Einspritzung geeigneter Mengen Adrenalin läßt sich der Blutdruck längere Zeit hoch erhalten.

Die Ursache der Blutdrucksteigerung ist vor allem in einer hochgradigen Verengerung der kleinsten Arterien des ganzen Capillargebietes zu suchen. Dabei handelt es sich um eine direkte Wirkung auf die Wandungen dieser Gefäße. Wird das Adrenalin auf eine Schleimhaut oder eine andere gefäßreiche Körperstelle gebracht, so erblassen diese Teile vollständig infolge der durch die Zusammenziehung der Gefäße hervorgebrachten Blutleere und Blutungen hören auf. Eine Erregung der Ursprünge der Gefäßnerven im Centralnervensystem scheint an dem Zustandekommen der Gefäßverengerung nicht beteiligt zu sein. Dagegen trägt zu der Steigerung des Blutdrucks auch eine Veränderung der Herztätigkeit bei, wie sich namentlich aus den Versuchen nach dem Verfahren von Book[1]) ergibt. Auch bei dieser Anordnung, bei welcher eine Beteiligung der Gefäßweite ausgeschlossen ist, erfolgt unter Pulsbeschleunigung eine Steigerung des Blutdrucks (Gottlieb[2])). Die hier beobachtete Zunahme der Pulsfrequenz bleibt in den Versuchen mit erhaltenem normalem Gefäßsystem in der Regel aus, weil der sehr hohe Blutdruck als Gegenwirkung eine Pulsverlangsamung hervorzubringen sucht.

Die bei den Versuchen mit Adrenalin beobachteten Veränderungen der Atmung bestehen im wesentlichen darin, daß auf der Höhe der Blutdrucksteigerung Atemstillstände eintreten, die von Perioden beschleunigter und verstärkter Atembewegungen gefolgt werden. Diese Veränderungen sind wohl als Folgen der Kreislaufsstörungen anzusehen.

Auch eine Steigerung der Sekretion der Speicheldrüsen (Langley, 1901) und der Hautdrüsen des Frosches, nicht aber,

1) a. a. O. oben S. 31.

2) Gottlieb Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 43. 286. 1899.

wie es scheint, der Schweißdrüsen, ruft das Adrenalin hervor. Atropin unterdrückt diese Sekretionen nicht, so daß es sich, wie beim Physostigmin, um eine Wirkung auf das Drüsenparenchym handelt.

Nach allen bisher festgestellten Tatsachen scheint das Adrenalin einen direkten Einfluß auf nervöse Gebilde nicht auszuüben, sondern das Wesen seiner Wirkung darin zu bestehen, daß es die Muskelzellen des Herzens und der kleinen Arterien, sowie die nicht differenzierte Wandung der Capillaren zur Contraction bringt. Es ist wahrscheinlich, daß die Capillarwandung aus der gleichen contractilen Substanz besteht, wie die Muskelsubstanz des Herzens und der Arterien, nur steht sie nicht unter dem Einfluß von Nerven wie jene.

Daß das Adrenalin auf die contractile Substanz der Gefäße und nicht auf die Nerven wirkt, beweisen folgende experimentell ermittelte Tatsachen. Wenn durch große Gaben von Curare die Endigungen der Gefäßnerven vollständig gelähmt sind und Erstickung ohne Einfluß auf den Blutdruck bleibt, so bringt Adrenalin dennoch eine Steigerung des letzteren hervor, also unabhängig von den Nerven (Jacobj[1])). Barbour[2]) untersuchte das Verhalten verschiedener Abschnitte des Arteriensystems zum Adrenalin und fand, daß ein Vorherrschen der elastischen Elemente in der Gefäßwandung die Wirkung des Adrenalins herabsetzt, ein Übergewicht des Muskelgewebes sie erhöht.

Bei der Digitalingruppe wird gezeigt werden, daß die inneren und äußeren Schichten des Herzmuskels sich gegen die Stoffe jener Gruppe ganz verschieden verhalten, indem durch die Wirkung auf die ersteren der systolische, auf die letzteren der diastolische Zustand des Herzens verstärkt wird. Die Wirkung des Adrenalins betrifft wahrscheinlich die inneren Schichten im Sinne der Verstärkung der systolischen Zusammenziehung. Vielleicht kann es sogar zum systolischen Herzstillstand kommen. Dafür spricht die Beobachtung von Gerhardt[3]), daß am Hunde, während der Blutdruck noch hoch war, plötzlich Herzstillstand eintrat. Ein solcher Herzstillstand ist wohl auch, zum Teil wenigstens, als Todesursache bei der Vergiftung mit größeren Gaben von Adrenalin anzusehen. Doch könnten dabei auch eine verminderte

1) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **66**. 296. 1911.
2) Barbour, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **68**. 41. 1912.
3) Gerhardt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **44**. 161. 1900.

Blutzufuhr zum Herzen durch Verengerung der Lungengefäße oder eine Contraction der feinsten Zweige der Coronararterie in Betracht kommen.

Die tödlichen Gaben betragen bei der Einspritzung in das Blut pro Kilogramm Körpergewicht für Kaninchen und Hunde 0,1—0,2 mg (Lesage[1])), für letztere bei subcutaner Anwendung etwa 6 mg (Amberg[2])).

Das Adrenalin verursacht an Hunden bei subcutaner Einspritzung das Auftreten von Zucker im Harn, das durch fortgesetzte Einspritzungen längere Zeit unterhalten werden kann. Bei Kaninchen tritt die Zuckerausscheidung nicht regelmäßig ein.

Sehr bemerkenswert und eigenartig sind die Veränderungen, welche nach längere Zeit fortgesetzter Adrenalineinverleibung bei Kaninchen an der Aorta auftreten und welche zuerst Josué (1903) beobachtet und W. Erb[3]) jun. genauer untersucht hat.

Erb spritzte Kaninchen wochen- und monatelang täglich oder alle 2—3 Tage Adrenalin in Gaben von 0,1—1,0 mg, im ganzen 1,0—18,0 mg, in das Blut ein und fand darnach hauptsächlich in dem Brustteil der Aorta der getöteten oder zugrunde gegangenen Tiere stellenweise Erweiterungen und Ausbuchtungen der Aortenwand und näpfchenförmige Verkalkungsherde. Von letzteren schienen die aneurysmatischen Erweiterungen ausgegangen zu sein. Die Ausdehnung und Schwere dieser Erkrankungen hängt von der Gesamtmenge des eingespritzten Adrenalins ab. In anderen Gefäßgebieten fanden sich nur in den Nierenarterien einige Male Verkalkungsherde.

Als Ursache dieser Veränderungen sieht Erb eine herdweise Schädigung und nekrotische Zerstörung der Muskelzellen der Media an, an deren Stelle sehr bald eine Ablagerung von Kalk erfolgt. Durch diese Vorgänge verliert die Media ihre Widerstandsfähigkeit und erfährt jene stellenweise Ausbuchtung. Doch findet auch eine Verdickung derselben durch Wucherungsvorgänge ihrer Organelemente statt.

Erb nimmt als Ursache dieser Arterienerkrankung eine direkte Giftwirkung auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwand an. In der Tat erscheint es im hohen Grade wahrscheinlich, daß die

1) Lesage, Archiv. internat. de Pharmacodyn. **13.** 245. 1904.
2) Amberg, Archiv. internat. de Pharmacodyn. **11.** 57. 1902.
3) Erb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **53.** 173. 1905.

Schädigung und schließliche nekrotische Zerstörung der Muskelzellen der Aorta auf der gleichen Wirkung des Adrenalins beruht, wie die Contraction der Muskelzellen der kleineren Arterien, der Capillaren und des Herzens. Diese letztere Wirkung dauert nach der Einspritzung des Giftes in das Blut höchstens wenige Minuten und kann daher auch bei längere Zeit fortgesetzter, ein-, zwei- oder dreitäglicher Einspritzung keine schädlichen Folgen haben. In dem Falle aber, daß diese krampfhafte Contraction der Muskelzellen nicht rasch verschwindet, sondern längere Zeit mit oder ohne Unterbrechungen andauert, wäre es leicht erklärlich, daß die Ernährung dieser Gebilde leidet und daß sie schließlich nekrotisch zugrunde gehen. Ob die Muskelzellen der Aorta in der Tat das Gift länger zurückzuhalten vermögen und andauernder seiner Wirkung unterliegen, als die Muskelzellen der kleineren Gefäße, wird sich vielleicht auf experimentellem Wege entscheiden lassen[1]).

Schon 0,2—0,3 mg Adrenalin vermögen an Menschen Herzklopfen, Beklemmungen, Atemnot hervorzurufen (Müller, 1904). Diese große Giftigkeit sowie die Befürchtung, daß es auch an Menschen bei wiederholtem Gebrauch Arterienerkrankungen hervorbringen könnte, beschränken seine therapeutische Bedeutung auf die locale Anwendung an Stellen, an denen blutlos operiert werden soll. Häufig wird es in Verbindung mit Cocaïn und Cocaïnsurrogaten gebraucht, um als Folge der Gefäßcontraction die Resorption des Cocaïns einzuschränken oder zu verzögern und die Operationen blutlos ausführen zu können. Dabei kommt auch die locale Herabsetzung der Nervenerregbarkeit infolge der Blutleere in Betracht, namentlich zur Unterstützung der schwach wirkenden Ersatzmittel des Cocaïns. Gleichzeitig wird die Dauer der Cocaïnanästhesie verlängert. Nach Läwen[2]) schwächen aber diese Mittel und das Cocaïn die gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins ab[3]).

Suprareninum hydrochloricum, Adrenalin, Orthodioxyphenyl-äthanol-methylamin-hydrochlorid. Aus den Nebennieren oder synthetisch dargestellt. Wird auch in Form sterilisierter Lösungen in den Handel gebracht. Gabe **0,001**!

---

1) Über zahlreiche andere Stoffe, organische und unorganische Säuren, Alkali- und Metallsalze, Alkaloïde, aliphatische Aldehyde, Organbestandteile, welche bei der Einspritzung in das Blut krankhafte Veränderungen an den Gefäßen verursachen, vgl. die Literatur bei Bennecke, Studien über Gefäßerkrankungen durch Gifte. Rostocker Habilitationsschrift. Berlin 1908.

2) Läwen, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **51**. 415. 1904.

3) Über die Wirkung dem Adrenalin verwandter synthetischer Basen vgl. Loewi u. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **53**. 213. 1905.

14. Gruppe des Cocaïns.

Das in den Cocablättern enthaltene Alkaloïd. Cocaïn hat durch seine eigenartige anästhesierende, d. h. lähmende Wirkung auf die Endigungen der sensiblen Nerven in neuer Zeit eine große therapeutische Bedeutung erlangt. Zu dieser Gruppe gehören noch verschiedene aus dem Cocaïn durch Auswechslung einzelner Atomgruppen dargestellte Alkaloïde. Die als Ersatzmittel des Cocaïns in letzter Zeit empfohlenen Verbindungen, von denen weiter unten die Rede sein wird, wirken zwar mehr oder weniger stark anästhesierend auf die Endigungen der sensiblen Nerven, unterscheiden sich aber ihren übrigen Wirkungen nach zum Teil sehr wesentlich von dem Cocaïn und schließen sich meist den Stoffen der aromatischen Reihe an.

Die Cocablätter stammen von Erythroxylon Coca, einem in den westlichen Teilen von Südamerika, hauptsächlich in Peru und Bolivien, einheimischen und dort cultivierten, den alten Peruanern heiligen Strauch. Sie werden in den meisten Gegenden Südamerikas, wohin sie auf Handelswegen gelangen, in besonderer Zubereitung oder ohne jeden Zusatz von den Eingeborenen wie in anderen Ländern der Tabak gekaut oder vielmehr im Munde ausgelaugt. Fast alle Arten unangenehmer Sensationen — Ermüdung, Schwächegefühl, Hunger, Durst, Hitze, psychische Verstimmung — sollen durch dieses Genußmittel unterdrückt und infolgedessen Anstrengungen und Strapazen selbst bei ungenügender Nahrung und mangelnder Ruhe besser ertragen werden.

Auf Grund solcher, seit dem 16. Jahrhundert sich wiederholender Angaben über die wohltätigen Wirkungen der Cocablätter hat man sich unablässig bemüht, letztere in demselben Sinne wie in ihrem Vaterlande auch in Europa zu verwenden; jedoch stets ohne Erfolg. Auch Versuche mit dem 1860 dargestellten Cocaïn ergaben anfangs kein besseres Resultat. Der Grund dieser Mißerfolge lag hauptsächlich darin, daß man das Mittel unter Bedingungen prüfte, unter denen eine deutliche Wirkung jener Art überhaupt nicht eintreten konnte. Man hatte zu wenig berücksichtigt, daß die oben angegebenen Sensationen, z. B. Gefühl von Hunger und Ermüdung, in ausgesprochenen Graden vorhanden sein müssen, um beseitigt zu werden. Man nahm, von ungenauen Berichten irre geleitet, fälschlich an, daß die Coca nicht nur das Hungergefühl unterdrückt, sondern auch die Verdauungskraft des

Magens steigert, nicht nur das Gefühl der Ermüdung und Schwäche beseitigt, sondern auch die Muskelkraft erhöht. So kam man zu negativen oder unklaren und einander widersprechenden Resultaten.

Die locale Anästhesierung beim Kauen von Cocablättern mit Alkalien hat zuerst Demarle[1]) beobachtet. Moréno y Maïz[2]) stellte diese Wirkung auch durch Versuche mit Cocaïn an Tieren fest und wirft die Frage auf, ob das Mittel als locales Anästheticum verwendbar wäre. Die Resultate solcher wissenschaftlichen Untersuchungen blieben jedoch seitens der Praktiker so lange unbeachtet, bis die Praxis sie von neuem entdeckt hatte.

Die Wirkungen des Cocaïns nach seiner Resorption betreffen nachweisbar nur das **Centralnervensystem** und bestehen ihrem Wesen nach in einem Durcheinander von anfänglichen Erregungs- und darauf folgenden oder von vornherein auftretenden Lähmungszuständen der verschiedenen Funktionsgebiete des Mittelgehirns und der Medulla oblongata, wodurch zugleich mit Krämpfen allgemeine Lähmung und Collaps auftreten und der Tod durch den letzteren und durch direkte Respirationslähmung herbeigeführt wird. Eine Abstumpfung der Empfindlichkeit der peripheren Nerven läßt sich bei dieser Applicationsweise nicht nachweisen.

An Kaninchen, Katzen und Hunden verursacht das Cocaïn anfangs große Unruhe, Aufregung und starken Bewegungstrieb, dann folgt Beruhigung und nach kleineren Gaben bald Erholung; nach größeren, subcutan etwa nach 15—20 mg pro Kilogramm Körpergewicht an Hunden, 50—60 mg an Kaninchen, gesellen sich zu den genannten Erscheinungen Schwäche, Lähmungszustände, Krämpfe und Bewußtlosigkeit; doch kommt es noch zur Erholung. Noch größere Mengen, etwa 0,1 g an Kaninchen (v. Anrep[3])), verursachen den Tod unter Coma, Krämpfen und Atemlähmung. Bevor letztere eintritt, ist die Respiration erst einfach beschleunigt, dann dyspnoisch.

Von Krämpfen unterbrochene Lähmungszustände sind auch an Fröschen die wesentlichen Erscheinungen der Cocaïnwirkung.

1) Demarle, Essai sur la Coca du Pérou. Thèse. Paris 1862. p. 38.

2) Moréno y Maïz, Rech. chim. et physiol. sur l'érythroxylon coca du Pérou et la cocaïne. Thèse. Paris 1868. Das Literaturverzeichnis enthält 96 Artikel.

3) v. Anrep, Pflügers Arch. **21**. 38. 1880.

An den Circulationsorganen fällt besonders bei Hunden eine lebhafte Beschleunigung der Pulsfrequenz auf, die anscheinend von einer Lähmung der peripheren Endigungen der herzhemmenden Vagusfasern abhängt, ähnlich derjenigen, die an diesen Vorrichtungen schließlich durch Pilocarpin und Nicotin hervorgerufen wird. Der Pulsbeschleunigung entspricht eine Steigerung des Blutdrucks wie nach Vagusdurchschneidung. Vielleicht ist dabei auch eine Verengerung der Gefäße im Spiele.

An Menschen hat man nach subcutaner Injection und nach Bepinselungen von Schleimhäuten mit Cocaïn, von denen weiter unten die Rede sein wird, nicht selten selbst nach kleineren Gaben **Vergiftungserscheinungen** beobachtet. Zuweilen mögen Ohnmachten, psychische Störungen und andere nervöse Zufälle, die an Kranken bei Operationen oder an Personen während der Morphinentwöhnung nach der Anwendung des Cocaïns vorgekommen sind, als Wirkungen des letzteren gedeutet sein. Auf solche Zufälle lassen sich wohl auch, wenigstens teilweise, die Angaben zurückführen, daß zuweilen bei subcutaner Injection schon Gaben von 10—40 mg schwere Vergiftung hervorgerufen hätten, während die tödliche Gabe bei dieser Applicationsweise auf 0,2—0,3 g angegeben wird, und sogar Mengen von 1,0 g mitunter vertragen wurden. Deshalb ist es nicht leicht, mit Sicherheit die Symptome zu bezeichnen, die ausschließlich von der Vergiftung abhängen. In den leichteren Graden der letzteren hat man mannigfache Erscheinungen beobachtet, und zwar: Benommenheit, rauschähnliche Zustände, Schwindel und Kopfweh, ferner Blässe des Gesichts, Kältegefühl an Rumpf und Extremitäten, Pupillenerweiterung, zuweilen Vortreibung des Augapfels, Gefühl von Trockenheit und Zusammenschnürung im Halse, Schluckkrämpfe, nicht regelmäßig Pulsbeschleunigung, endlich Übelkeit, Brechneigung, kolikartige Schmerzen im Leibe, große Schwäche, Atembeschwerden, krampfhafte Zuckungen in den Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten und angeblich Vermehrung oder Verminderung der Harnsekretion. Die schwereren Fälle verlaufen bei Menschen unter ganz ähnlichen Erscheinungen wie bei Tieren. Es treten Bewußtlosigkeit, Dyspnoe, gesteigerte Reflextätigkeit und Krämpfe auf.

Braun[1]) zählt 24 Todesfälle nach localer Anwendung von

1) Braun, Die Localanästhesie, ihre wissenschaftlichen Grundlagen und praktische Anwendung. 2. Aufl. Leipzig 1907.

Cocain auf; die meisten traten nach der Behandlung großer resorbierender Flächen mit concentrierten Cocaïnlösungen ein.

Von diesen acut auftretenden Fällen sind die chronischen Vergiftungen zu unterscheiden, die dem chronischen Morphinismus entsprechen und bei gewohnheitsmäßigem Cocaïngebrauch entstehen.

In den Berichten der Reisenden über die Coca finden sich auch Angaben über eine eigentümliche Krankheit, die sich allmählich bei den Cocakauern (Coqueros) infolge von Unmäßigkeit im Gebrauch dieses Genußmittels ausbildet. Unter den Symptomen werden insbesondere Verdauungsstörungen, Heißhunger mit Appetitlosigkeit abwechselnd, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Apathie, Schwäche, Abmagerung, erst icterische, dann anämische Färbung der Haut genannt. Nach einigen Jahren stellen sich Ödeme, Ascites, Marasmus ein, und es erfolgt der Tod.

Nach der Einführung des Cocaïns in die Praxis häuften sich von Tag zu Tag die Fälle, in denen dieses Mittel zur Entwöhnung von der Morphinsucht angewandt wurde. Diese Anwendung sowie der Mißbrauch aus anderen Veranlassungen hatten zu einer Cocaïnsucht geführt. Soweit sich die Folgen derselben von denen der Morphinsucht trennen lassen, gleichen sie denen, die, wie eben angegeben, in ähnlicher Veranlassung bei den Coqueros auftreten, und sind besonders durch psychische Störungen und hochgradigen Marasmus gekennzeichnet.

Die experimentellen Untersuchungen an Tieren über den Einfluß wiederholter Cocaïngaben auf die Empfänglichkeit für das Gift haben zu keinen übereinstimmenden Resultaten geführt. Es werden Gewöhnung, Steigerung der Empfindlichkeit und Ausbleiben jeglichen Einflusses angegeben. Die Fälle, in denen Morphinisten große Gaben, selbst bis zu 8 g Cocaïn vertragen haben, werden als Gewöhnung an das Mittel gedeutet[1]).

Seine praktische Bedeutung verdankt das Cocaïn der bereits erwähnten **anästhesierenden oder lähmenden Wirkung auf die Endigungen der sensiblen Nerven.** Bringt man eine Lösung des Alkaloïds mit Schleimhäuten oder anderen Körperstellen in Berührung, welche wäßrige Flüssigkeiten zu resorbieren vermögen, so werden diese Teile mehr oder weniger unempfindlich gegen alle Reize und Eingriffe, welche Schmerz oder Reflexvorgänge hervorrufen. Ebenso werden an solchen Stellen der Temperatur- und

1) Vgl. Grode, Über die Wirkung längerer Cocaïndarreichung bei Tieren. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **67**. 172. 1912.

Tastsinn abgestumpft, und bei der Berührung des Mittels mit der Nasen- und Mundschleimhaut die Geruchs- und Geschmacksempfindungen vermindert.

In der medicinischen Praxis findet daher das Cocaïn als locales Anästheticum die ausgedehnteste Anwendung. Bestehende Schmerzen und andere unangenehme Empfindungen werden durch dasselbe unterdrückt, wenn ihr Sitz ein oberflächlicher ist. Unter der gleichen Voraussetzung lassen sich chirurgische, ophthalmiatrische und andere Operationen schmerzlos ausführen. Am wirksamsten und erfolgreichsten erweist sich das Mittel an solchen Körperteilen, die wegen ihres Reichtums an oberflächlich gelegenen Nervenendigungen nicht nur sehr empfindlich sind, sondern außerdem auch lebhafte Reflexvorgänge vermitteln. welche bei Operationen zuweilen lästiger als der Schmerz sind. Dies ist namentlich am Auge und an der Schleimhaut des Rachens der Fall.

Um die gewünschten Teile unempfindlich zu machen, wendet man Lösungen des salzsauren Salzes von verschiedener Concentration in Form von Bepinselungen, Einspritzungen, Einträufelungen und Auflegen von Compressen an, je nach der Beschaffenheit der Localität. Am Rachen, Kehlkopf, an der Nase und den Geschlechts- und Harnorganen sind Lösungen von 5—10—20 % am zweckmäßigsten. Am Auge dienen zum Einträufeln solche von 2—10 %. Doch müssen die schwächeren mehrmals eingeträufelt werden, wenn die Unempfindlichkeit vollständig sein soll. Die Wirkung, die in wenigen Minuten eintritt, dauert an den Schleimhäuten nicht länger als 10—15 Minuten.

Eine Erregung der Nervenendigungen scheint der Lähmung nicht vorauszugehen. Wenn man zuweilen bei Einträufelungen von Cocaïnlösungen in das Auge vorübergehend Brennen beobachtet hat, so ist das vermutlich von der Beschaffenheit der Lösungen, z. B. von einem Gehalt derselben an überschüssiger Salzsäure u. dgl. abhängig gewesen.

Die Schleimhäute sind während der Cocaïnanästhesie blutleer und blaß. Auch wird eine Verminderung der Sekretion derselben und eine Abnahme vorhandener Schwellungen angegeben. Man führt diese Erscheinungen auf Gefäßcontractionen zurück. Eine Verengerung der Arterien des Augenhintergrundes haben nur einzelne Beobachter gesehen. Als weitere Folgen der Cocaïnapplication hat man am Auge Erweiterung der Lidspalte, Mattwerden der Cornea und Conjunctiva und eine Temperaturherabsetzung bis

zu 1,5°, die mit Kältegefühl verbunden war (Weber 1884), beobachtet.

Sowohl bei der Einträufelung des Cocaïns in das Auge als auch bei allgemeinen Vergiftungen tritt ganz constant eine Pupillenerweiterung ein, die 15—20 Minuten nach der localen Application beginnt und mehrere Stunden andauert. Die Erweiterung ist nicht maximal, die Pupille reagiert auf Licht, wird durch Physostigmin und Pilocarpin verengert (Weber) und durch Atropin an Tieren erweitert (v. Anrep). Die Accommodation zeigt ein entsprechendes Verhalten, indem der Nahepunkt hinausgerückt wird, ohne daß eine völlige Lähmung vorhanden ist. Bei den zahlreichen Versuchen, diese Pupillenerweiterung und Accommodationsstörung zu erklären, hat man neben einer Reihe anderer Momente auch die in solchen Fällen so beliebte Sympathicusreizung herangezogen, die man auch für den selbst an Fröschen (Moréno y Maïz) neben jenen Erscheinungen beobachteten Exophthalmus verantwortlich machen will. Es handelt sich dabei wenigstens zum Teil um die Folgen des Fortfalls reflectorischer Erregungen.

An der äußeren Haut bleiben selbst concentrierte Cocaïnlösungen ohne jede Wirkung, weil die intacte Epidermis eine Resorption des Cocaïns so wenig wie jeder anderen Substanz aus wäßrigen Lösungen zuläßt.

Man wendet das Alkaloïd in Form subcutaner Injectionen auch an, um tieferliegende Teile unempfindlich zu machen, wie es bei Eröffnung von Abscessen, Incisionen in Panaritien, bei Enucleationen des Bulbus und bei Tenotomien sowie bei Neuralgien erforderlich ist. Dies gelingt zuweilen so weit, daß jene Operationen fast schmerzlos ausgeführt werden können; denn auch in der Tiefe finden sich sensible Nervenendigungen, die das Cócaïn unempfindlich macht. Da ihre Zahl eine weit größere ist, als die der Nervenfasern, so wird der Schmerz bei einem Schnitt in derartig anästhesierte Teile weit geringer sein als zuvor. Doch ist das nicht immer der Fall. Öfters sind solche Operationen namentlich in der Tiefe des Auges nach der Anwendung des Cocaïns nicht weniger schmerzhaft als ohne dieselbe.

Es darf als sicher angenommen werden, daß das Cocaïn auch auf die Nervenstämme anästhesierend wirkt, vorausgesetzt, daß es in das Innere der Nervenröhren bis zur Markfaser eindringt. Das geschieht aber nur dann, wenn die bloßgelegten Nervenfasern direkt mit concentrierteren Lösungen bestrichen (Torsellini, 1885, u. a.) oder mit dem

Cocaïn in Substanz bestreut werden (Kochs, 1886). Santesson[1]) applicierte das Cocaïn in Lösungen von 1—5% auf den Froschischiadicus und fand, daß sowohl die Leitfähigkeit der sensiblen als auch der motorischen Nerven unterbrochen wird. An Kaninchen wird die sensible Leitung viel schneller und leichter unterbrochen als die motorische. Doch ist die Wirkung im allgemeinen eine geringe. Bei Anwendung einer Lösung von 5% am Froschmuskelnervenpräparat ist nach den Untersuchungen von Läwen[2]) die Wirkung nur gering. Innerhalb einer Stunde war die Erregbarkeit nur um $^1/_3$ herabgesetzt. Auch bloßgelegte Teile des Centralnervensystems werden beim Bepinseln mit Cocaïnlösungen unempfindlich. Nach Gros[3]) hängt die Wirksamkeit von der freien Base ab. Er tauchte in die Lösungen der zu untersuchenden Stoffe den Ischiadicus des Nerv-Muskelpräparates ein und fand, daß die Wirkung der Salze des Cocaïns und einiger anderer Localanästhetica nach Zusatz etwa einer äquivalenten Menge Natronlauge gesteigert wird. Die Basen verschiedener Localanästhetica wirkten alle annähernd gleich. Der Unterschied in der Wirksamkeit ihrer Chloride hänge von dem Dissociationsgrad in den Lösungen ab; je größer die Concentration der dissociierten Base, desto wirksamer sei das Präparat.

In demselben Sinne wie äußerlich gebraucht man das Cocaïn auch innerlich, um die Magenschleimhaut zu anästhesieren, in der Absicht, dadurch entweder unangenehme Empfindungen, wie sie insbesondere bei Dyspepsien und Magenkatarrhen vorkommen, zu unterdrücken oder wenigstens zu mildern, oder den Einfluß von Brechreizen, z. B. in der Schwangerschaft und bei der Seekrankheit, abzustumpfen.

Von dieser Wirkung auf die Magenschleimhaut hängt zum Teil auch die **Bedeutung des Cocaïns als Genußmittel** ab, indem das Gefühl von Hunger und Durst, soweit es von dem Zustand des Magens abhängt, wie andere Sensationen unterdrückt wird. Doch kommen bei der Beurteilung dieser Bedeutung in noch höherem Maße die Wirkungen nach der Resorption in Betracht. Dieses Alkaloïd erzeugt vom Blute aus selbst bei Vergiftungen keine nachweisbare Lähmung der sensiblen Nerven; dennoch darf man voraussetzen, daß eine Wirkung in diesem Sinne nicht ganz fehlt. Wenn sie ihrer Stärke nach auch nicht genügt, um eine

1) Santesson, Vergleichende Studien über die Localwirkung von Cocaïn und Stovaïn auf periphere Nervenstämme. Abdr. Aus Festschrift für Olav Hammarsten. Upsala 1906. Literatur.

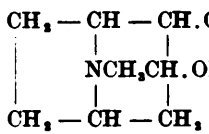
2) Läwen, Untersuchungen üb. die örtl. Wirkung von Cocaïn, Alypin und Stovaïn auf motor. Nervenstämme. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **56**. 138. 1906.

3) Gros, Über die Narkotica und Localanästhetica. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1. Mitteilung **62**. 380. 1910; II. Mitteil. **63**. 80. 1910; III. Mitteil. **67**. 126. 1912; IV. Mitteil. **67**. 132. 1912.

deutliche Unempfindlichkeit der sämtlichen Nervenendigungen des Körpers herbeizuführen, so kann sie dennoch ausreichend sein, um eine abnorm gesteigerte Reizbarkeit jener Gebilde aufzuheben oder den Einfluß außergewöhnlicher Reize zu mäßigen und damit eine ganze Reihe von unangenehmen Sensationen zu beseitigen, wie sie namentlich körperliche und geistige Anstrengungen zu begleiten pflegen. In ähnlicher Weise wirken kleine Gaben von Morphin schmerzstillend, obgleich sie eine allgemeine Anästhesie nicht hervorbringen.

Es ist nach dieser Sachlage leicht verständlich, daß die wohltätigen Wirkungen des Cocaïns bei seinem Gebrauch als Genußmittel nicht unter allen Umständen regelmäßig und im allgemeinen erst nach größeren Gaben eintreten, und daß bei der Anwendung der letzteren sich leicht Vergiftungen unter den oben geschilderten Collapserscheinungen einstellen. Wenn man schließlich auch noch die chronische Vergiftung berücksichtigt, so gelangt man hinsichtlich der Beurteilung des Cocaïns als Genußmittel zu dem Gesamtresultat, daß sein Gebrauch in vielen Fällen wohltätig und nützlich, in anderen unsicher und gefährlich, auf die Dauer aber immer schädlich ist.

Das Ekgonin ist Tropincarbonsäure und kann durch Einwirkung von CO_2 und Natrium auf das Tropinon, das Keton des Tropins, synthetisch dargestellt werden. Es hat demnach die folgende Constitution:



Das Benzoylekgonin entsteht aus dem Ekgonin durch Eintritt von Benzoyl an Stelle des H am Hydroxyl. Es wirkt nicht local anästhesierend, verursacht in größeren Gaben (1,6 g an einer Katze subcutan) Durchfälle, Krämpfe, Lähmung und Tod (Stockman[1])). Das Cocaïn ist der Methylester des Benzoylekgonins. Der Äthylester, das Cocäthylin, welches auch in den Cocablättern vorzukommen scheint, wirkt local anästhesierend wie das Cocaïn, ruft aber keine Pupillenerweiterung hervor (F. A. Falck, 1886). Ebenso verhalten sich die Homologen, welche Propyl oder andere Alkyle enthalten.

In dem Cocaïn ist ein Methyl auch am N-Atom gebunden. Durch Oxydation läßt es sich entfernen und man erhält die demethylierten Cocaïne oder Norcocaïne. Das Norbenzoylekgonin (Benzoylhomoekgonin) ist wie das Benzoylekgonin in bezug auf die locale Anästhesierung unwirksam. Seine Ester dagegen, die Norcocaïne, von denen

1) Stockman, Journ. of Anat. and Physiol. 21. 46. 1886.

Poulsson[1]) das Norcocamethylin, -äthylin und -propylin unter dem Namen Homomethin-, Homoäthin- und Homopropincocaïn untersucht hat, wirken in jeder Beziehung im wesentlichen wie das Cocaïn.

Es kann in dem Cocaïn auch das Benzoyl durch andere aromatische Säureradicale ersetzt werden. Von solchen Cocaïnen hat man in dem in Amerika hergestellten Rohcocaïn, das zur weiteren Verarbeitung nach Europa kam, l-Cinnamylcocaïn und zwei Truxillcocaïne (α- u. β-Truxillin) gefunden, welche bei der Spaltung Zimmtsäure und α- und β-Truxillsäure liefern. Andere dieser Cocaïne hat man künstlich dargestellt. Bei diesem Ersatz der Benzoësäure durch eine andere aromatische Säure scheint die local anästhesierende Wirkung mehr oder weniger vollständig verloren zu gehen.

Das gewöhnliche oder l-Cocaïn ist optisch linksdrehend. Durch Erhitzen mit Alkalien geht es in die rechtsdrehende Modification, das **Rechts- oder d-Cocaïn,** über (Einhorn, 1889), welches sich in bezug auf seine locale und allgemeine Wirkung von dem Linkscocaïn nur dadurch unterscheidet, daß die locale Anästhesie an Schleimhäuten unter den gleichen Bedingungen rascher eintritt, aber auch rascher verschwindet, als nach Application des letztgenannten Alkaloïds (Poulsson[1]). Auch von dem Ekgonin, den Norcocaïnen und den Cocaïnen, welche Äthyl (Cocäthylin), Propyl, Butyl und Amyl an Stelle des Methyls enthalten, gibt es je eine links- und eine rechtsdrehende Verbindung, die sich durch ihre Wirkungen anscheinend nicht oder nicht wesentlich voneinander unterscheiden.

Wie das Cocaïn wirken auf die sensiblen Nerven das Alkaloïd **Tropacocaïn** und **eine Reihe synthetisch dargestellter Verbindungen.** Die Beurteilung der Stärke ihrer anästhesierenden Wirkung sowie ihres Verhaltens an den Applicationsstellen ist mit großen Unsicherheiten verbunden, weil diese Wirkungen von verschiedenen Factoren abhängen: von der Concentration der applicierten Lösungen, von der Anwendungsweise, von der Empfindlichkeit der Applicationsstellen und von der Schwierigkeit, den Grad der Abstumpfung der Empfindlichkeit zu bemessen und ihre völlige Unterdrückung sicher festzustellen.

Braun und Heintz[2]) haben nach dem sogenannten Schleichschen Quaddelverfahren vergleichende Untersuchungen über die anästhesierenden Wirkungen des Cocaïns, Tropacocaïns und der künstlich dargestellten sogenannten Cocaïnsurrogate ausgeführt. Dieses Verfahren besteht darin, daß eine Lösung der zu prüfenden Substanz von bestimmter Concentration und einem Kochsalzgehalt von 0,8—0,9% in das straffe

1) Poulsson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **27.** 301. 1890.
2) Braun, a. a. O. oben S. 156.

Gewebe der Cutis — nicht in das lockere Unterhautzellgewebe — eingespritzt wird, wonach eine Quaddel in Form einer runden, blassen Erhebung über das Niveau der Hautoberfläche entsteht, die bei Anwendung einer reinen Kochsalzlösung von 0,8—0,9% schmerzlos ist und keine Veränderung der normalen Empfindlichkeit erleidet. Die Beurteilung der Stärke der Wirkung der betreffenden Substanz geschieht nach der Concentration der Lösung, bei welcher gerade noch eine merkliche Verminderung der Sensibilität an der Quaddel eintritt. Doch ist bei diesem Verfahren zu berücksichtigen, daß die Stärke der Wirkung nicht proportional der Concentration der Lösung wächst und daß die einzelnen Stoffe sich in bezug auf dieses Verhältnis verschieden zu verhalten scheinen. Auch die Angaben über die Resultate der praktischen Anwendung dieser Mittel geben darüber keinen sicheren Aufschluß. Nur von systematisch ausgeführten vergleichenden Untersuchungen an den Augen von Kaninchen und von anderen Tierarten über das Verhalten des Lidreflexes und des Reizzustandes des Auges unter dem Einfluß von Lösungen dieser Stoffe verschiedener Concentration sind in dieser Beziehung für praktische Zwecke brauchbare Resultate zu erwarten.

Nach dem Quaddelverfahren fanden Braun und Heintz, daß das Schmerzgefühl aufgehoben wird, wenn die Kochsalzlösung 0,005 %, also 1:20000, Cocaïn enthält.

Das Tropacocaïn oder Benzoësäure-Pseudotropin hat Giesel (1892) aus javanischen Cocablättern dargestellt. Nach den Untersuchungen von Chadbourne[1]) soll es stärker anästhesierend wirken als das Cocaïn, macht aber nicht wie dieses an der Applicationsstelle Blutleere, sondern Hyperämie und auch Reizungserscheinungen, besonders am Auge, an dessen Pupille es keine besonderen Veränderungen hervorzubringen scheint.

Beim Quaddelversuch wirkte das Tropacocaïn erst in einer Lösung von 0,010 % mit 0,9 % Kochsalz merklich anästhesierend, während concentriertere Lösungen sofort Unempfindlichkeit erzeugten, die aber nur halb so lange dauerte als die nach Cocaïn.

Es soll weniger giftig als das Cocaïn sein. An Kaninchen riefen erst 80 mg pro Kilogramm Körpergewicht in 5 procentiger Lösung starke Vergiftungserscheinungen hervor. Die Symptome seiner Wirkung auf das Centralnervensystem bestehen in Unruhe, Benommenheit, heftigen klonischen und tonischen Krämpfen, Temperatursteigerung vor Eintritt der Krämpfe und Respirationslähmung.

Das Tropacocaïn ist die Benzoylverbindung des mit dem Tropin stereoisomeren Pseudotropins ($C_8H_{15}NO$), das aus dem

1) Chadbourne. Therap. Monatsh. 1892. 471.

Tropin durch Erhitzen mit Natriumamylat entsteht und nicht mit dem früher Pseudotropin genannten Scopolin ($C_8H_{13}NO_2$) verwechselt werden darf.

Bei dem **Bestreben**, das Cocaïn durch künstlich dargestellte Verbindungen zu ersetzen, hat sich ergeben, daß vorzugsweise solche Stoffe cocaïnartig auf die sensiblen Nerven wirken, welche Benzoësäure oder substituierte Benzoësäuren in Esterform im Molecül enthalten. Beim Eucaïn B, Stovaïn und Alypin ist es die Benzoësäure, beim Novocaïn, Anästhesin und Subcutin Aminobenzoësäure und beim Orthoform und Nirvanin Aminooxybenzoësäure, die mit meist recht complicierten Alkylgruppen solche Ester bilden.

Von diesen Cocaïnsurrogaten sind besonders das Novocaïn und Orthoform-Neu beachtenswert.

Das salzsaure **Novocaïn** ist in Wasser sehr leicht löslich und die Lösungen lassen sich auch ohne Trübung mit Natriumcarbonat alkalisch machen. Es wirkt gut, aber schwächer anästhesierend wie das Cocaïn und die Wirkung ist etwas flüchtiger als nach letzterem. Die Erregbarkeit eines mit 5 procentiger Novocaïnlösung unerregbar gemachten Nervenstammes kehrt nach dem Auswaschen des Mittels schnell zurück (Läwen[1]). An den Applicationsstellen verursacht es nicht Hyperämie, Reizung oder Gewebsschädigung. Erst Lösungen von 10 % bewirken wie concentriertere Salzlösungen Hyperämie und einen geringen Reizzustand (Biberfeld). Die tödliche Gabe an Kaninchen beträgt 0,35 bis 0,40 g, an Hunden 0,25 g pro Kilogramm Körpergewicht. An Menschen hat man nach Gaben von 0,4—0,5 g schädliche Wirkungen nicht beobachtet.

Das **Orthoform-Neu** ist in Wasser schwer löslich und daher an Schleimhäuten wenig wirksam. Es wird deshalb in Form von Pulvern und Emulsionen an schmerzhaften, wunden Stellen angewendet, zumal es auch schwach antiseptisch wirkt. Die Wirkung dauert nach Lösungen von 1 % stunden- und selbst tagelang. Es treten dabei aber leicht locale Ätzungen in verschiedener Form auf.

Das salzsaure **Eucaïn B** gibt 3—4 procentige wäßrige Lösungen, die auch in der Hitze beständig sind, und wirkt local etwas schwächer und langsamer als das Cocaïn. Doch erfolgt nach

1) Läwen, a. a. O. oben S. 160.

Lösungen von 0,005 % eine merkliche Sensibilitätsverminderung an der Quaddel. An der Applicationsstelle erzeugt es im Gegensatz zum Cocaïn nicht Anämie, sondern Hyperämie. Die tödliche Gabe an Kaninchen ist 3—4mal größer als die des Cocaïns.

Das salzsaure **Stovaïn** ist in Wasser leicht löslich. Es wirkt schwächer anästhesierend als das Cocaïn und die Dauer der Wirkung ist kürzer. Dagegen wird die Erregbarkeit der sensiblen Fasern der Nervenstämme ebenso leicht, die der motorischen noch leichter als durch Cocaïn unterdrückt (Santesson[1])), durch Auswaschen mit einer indifferenten Lösung aber nicht wiederhergestellt, wie es nach Novocaïn und Alypin möglich ist (Läwen[2])). An den Applicationsstellen verursacht das Stovaïn schon in Lösungen von 1% leicht Ätzung, in concentrierteren sogar Gangrän. Als tödliche Gaben für Kaninchen werden 0,15—0,20 g, für Hunde 0,15 g pro Kilogramm Körpergewicht angegeben.

Dem Stovaïn schließt sich in bezug auf Giftigkeit und local anästhesierende und ätzende Wirkungen das Alypin an, dessen salzsaures Salz in Wasser leicht löslich ist.

Ein durch aromatische Gruppen substituiertes Guanidin ist das **Acoïn**, welches stark anästhesierend wirkt. Die Wirkung hält nach Lösungen von 1—5% stundenlang, ja einen ganzen Tag lang an; doch tritt bei diesen Concentrationen leicht Ätzung und selbst Gangrän ein. Die tödliche Gabe bei Kaninchen subcutan beträgt 0,15—0,20 g pro Kilogramm Körpergewicht.

Ähnlich wie das Orthoform verhalten sich das Anästhesin und das Subcutin. Die Wirksamkeit dieser drei Stoffe nach der Resorption ist verhältnismäßig gering.

Der Quaddelversuch mit dem in Wasser leicht löslichen **Nirvanin** ergab die untere Grenze der Wirksamkeit bei 0,05%, also bei einer 10fachen Concentration gegen die des Cocaïns. Die Injection ist schmerzhaft. Die Dauer der Wirkung entspricht bei der 10fachen Concentration ungefähr der des Cocaïns. Die tödliche Gabe bei Kaninchen ist 0,20—0,25 g, subcutan pro Kilogramm Körpergewicht.

Das **Holocaïn** ist ein Condensationsprodukt von Phenacetin und Phenetidin und bewirkt erst Nervenreizung in Form von mäßigem Brennen, worauf dann die Anästhesie folgt.

Auch das **Yohimbin**, das Alkaloïd aus Coryanthe Yohimbe, verursacht erst leichtes Brennen und dann locale Unempfindlichkeit, die nach Lösungen von 0,5—1,0 % am Auge ziemlich stark ist. Gleichzeitig tritt, wie nach Cocaïn, Pupillenerweiterung ein.

Die Yohimberinde wird in Westafrika von den Eingeborenen gegen Impotenz gebraucht, und das Yohimbin hat für diesen Zweck eine ausgedehntere Anwendung gefunden. Nach Krawkow (1901) ruft das Mittel durch Lähmung der vasomotorischen Cen-

1) Santesson, a. a. O. oben S. 160.
2) Läwen, a. a. O. oben S. 160.

tren eine Schwellung der Genitalien hervor. Franz Müller[1]) kommt bei seinen Untersuchungen zu dem Resultat, daß das Yohimbin in kleineren Gaben — bei Hunden subcutan 40 mg, in das Blut 5 mg, beim Menschen in den Magen oder subcutan 0,2 mg pro Kilogramm Körpergewicht – eine Steigerung der reflectorischen Erregbarkeit des Sacralmarks hervorruft und infolgedessen die Erection leichter auslösbar macht. Jedenfalls kann es sich nur um eine direkt oder reflectorisch zustande kommende Erschlaffung der bei der Erection beteiligten Musculatur handeln. Indessen tritt dieser Effect nach der Anwendung des Mittels keineswegs regelmäßig ein, so daß Fürbringer meint, sie komme bloß durch Suggestion zustande.

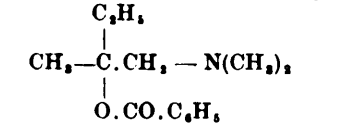
Bemerkenswert ist, daß auch das Carbol in verdünnten Lösungen in erheblichem Grade local anästhesierend wirkt.

Neuerdings werden das Cocaïn und die Cocaïnsurrogate zur Hervorrufung der sogenannten Lumbalanästhesie angewendet, welche darin besteht, daß eine Hohlnadel in der Mittellinie zwischen zwei Dornfortsätzen der Lendenwirbel in den Wirbelkanal eingestochen und das Mittel in den Subarachnoidalraum eingespritzt wird. Für diesen Zweck werden von den verschiedenen Präparaten folgende Gaben angewendet: vom Cocaïn 10—15 mg, vom Eucaïn B und Novocaïn 40—50 mg und vom Tropacocaïn und Stovaïn 40—60 mg. Vor der Anwendung des Cocaïns hat man wegen seiner Wirkungen nach der Resorption einige Scheu. Das Stovaïn kann leicht Schädigung der Injectionsstelle zur Folge haben. Beachtenswert ist besonders das Novocaïn.

1. **Cocaïnum hydrochloricum**, salzsaures Cocaïn. Farblose, in Wasser und Weingeist leicht lösliche Kristalle. Die freie, ebenfalls kristallisierbare Base wird beim Erhitzen mit Wasser schon unter 100° durch Abspaltung von Methylalkohol zersetzt. Gaben innerlich oder subcutan 0,02—**0,05**!, täglich **0,15**! Äußerlich vgl. oben S. 158.

2. **Novocaïnum, Novocain**, salzsaures p-Aminobenzoyl-diäthylaminoäthanol. $NH_2.C_6H_4.CO.OC_2H_4.N(C_2H_5)_2$. Farblose Kristallnädelchen, in 1 Wasser löslich. Anwendung s. oben S. 164.

3. Stovaïnum, Stovaïn. Salzsaures Benzoyl-äthyldimethyl-aminopropanol.



Weißes, kristallinisches, in 2 Wasser lösliches Pulver. Vgl. oben S. 165.

1) Müller, Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie. vol. XVII. 81. 1907.

4. Eucaïnum B. Salzsaures Trimethylbenzoxypiperidin. $(CH_3)_3$. $C_5H_7N(O.CO.C_6H_5)$. Weißes, kristallinisches, in 30 Wasser lösliches Pulver. Vgl. oben S. 164.

5. Anästhesinum, p-Aminobenzoësäure-äthylester. NH_2 C_6H_4. $COOC_2H_5$. Weißes, feines, kristallinisches, in Wasser schwer lösliches Pulver. Vgl. oben S. 165.

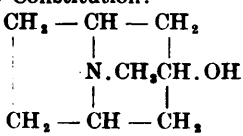
6. Tropacocaïnum hydrochloricum, Salzsaures Tropacocaïn. Weißes, kristallinisches, in Wasser sehr leicht lösliches Pulver. Vgl. oben S. 163.

7. Folia Coca, Kokablätter. Getrocknete Laubblätter von Erythroxylon Coca.

16. Gruppe des Atropins.

Das zuerst in der Tollkirsche, Atropa Belladonna, gefundene Alkaloïd Atropin besteht aus einer esterartigen Verbindung des basischen Tropins mit der Tropasäure.

Das Tropin hat die Constitution:



Es steht daher in sehr naher Beziehung zum Ekgonin, welches die Carbonsäure des Tropins ist. Vgl. oben S. 161.

Das Tropin ist wenig wirksam. Tritt aber in ihm an Stelle des H im Hydroxyl ein Säureradical der aromatischen Reihe, wie es im Atropin der Fall ist, so erlangt es die eigenartigen Wirkungen des letzteren (Buchheim[1])). Solche Tropinverbindungen mit verschiedenen aromatischen Säuren sind nach einer bequemen Methode in größerer Zahl dargestellt und Tropeïne genannt worden (Ladenburg, 1879). Die Fettsäureester des Tropins gehören nicht hierher.

Das **Atropin** ist optisch inactives, das **Hyoscyamin** optisch linksdrehendes Tropasäure-Tropin, $C_{17}H_{23}NO_3$. Beide finden sich in der Tollkirsche, Atropa Belladona, im Bilsenkraut, Hyoscyamus niger, im Stechapfel, Datura Strammonium, und in der Scopolia japonica. Es scheint, daß in diesen Pflanzen nur das Hyoscyamin vorgebildet vorkommt, das aber durch Alkalien schon bei gewöhnlicher Temperatur in Atropin umgewandelt wird. Infolgedessen kann das letztere auch bei der Darstellung aus jenen Pflanzen durch die Einwirkung der dabei verwendeten Alkalien aus dem Hyoscyamin entstehen. So erklärt es sich, daß das aus dem Stechapfel erhaltene Daturin früher mit dem Atropin identisch war (v. Planta), während jetzt unter dem Namen Daturin Präparate in den Handel kommen, die mit dem Hyoscyamin identisch sein sollen.

Ein weiteres Isomeres des Atropins ist das noch wenig untersuchte **Mandragorin**, das aus der Wurzel von Atropa Mandragora — dem Schlaf-

1) Buchheim, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 5. 463. 1876.

und Zaubermittel der Alten, dem Alraun der Deutschen — erhalten wurde (Ahrens, 1889) und darin neben Hyoscyamin und Hyoscin (Scopolamin) vorkommt (Hesse, 1901). Das Duboisin der Duboisia myoporoides soll Hyoscyamin sein.

Das r-Atropin oder r-Hyoscyamin hat Gadamer aus Tropin und r-Tropasäure dargestellt.

Wir haben es daher mit folgenden drei isomeren Alkaloiden zu tun.

1. i-Atropin oder gewöhnliches, inactives Atropin.
2. l-Atropin oder natürliches, linksdrehendes Hyoscyamin (l-Hyoscyamin).
3. r-Atropin oder künstliches, rechtsdrehendes Hyoscyamin (r-Hyoscyamin).

Das **Belladonnin**, $C_{17}H_{21}NO_3$, von Buchheim als Belladonninsäure-Tropin aufgefaßt, ist ebenfalls ein Bestandteil der Tollkirsche und wird in Tropin und Atropasäure gespalten. Das aus dem Atropin durch Wasserabspaltung entstehende Apoatropin (Pesci), welches Hesse (1892) auch in der Atropa Belladonna fand und Atropamin nannte, ist mit dem Belladonnin isomer und wie dieses Atropasäure-Tropin.

Von den künstlich aus dem Tropin mit verschiedenen aromatischen Säuren dargestellten, im Pflanzenreich nicht vorkommenden Tropeinen ist zunächst das Benzoësäure- oder Benzoyltropin zu nennen, weil sich an dasselbe die Entdeckung knüpft, daß die Verbindung mit einer aromatischen Säure das Tropin wirksam macht (Buchheim, 1876).

Das **Homatropin**, welches bisher das einzige künstlich dargestellte Tropeïn ist, das praktische Anwendung findet, wird aus Phenylglykolsäure (Mandelsäure) und Tropin erhalten (Ladenburg).

In dem **Scopolamin** oder linksdrehenden Hyoscin, $C_{17}C_{21}NO_4$, welches zuerst in der Scopolia atropoides gefunden wurde, aber auch in der Atropa Belladonna, im Hyoscyamus niger, der Datura arborea, und D. Metel vorkommt, ist nicht Tropin, sondern eine andere Base, das Scopolin (Oscin), $C_8H_{13}NO_2$, mit der Tropasäure verbunden.

Das Atroscin, welches von Hesse im käuflichen Scopolaminhydrobromid gefunden wurde, ist i-Scopolamin oder i-Hyoscin, das künstlich aus dem gewöhnlichen l-Scopolamin dargestellt werden kann.

Das Hyoscin von Ladenburg ist Scopolamin, sein Pseudotropin dementsprechend Scopolin. Über die jetzt Pseudotropin genannte Base vgl. oben (S. 164) beim Cocaïn.

Marshall[1]) untersuchte drei von Jowett und Hann (1906) dargestellte Tropeïne, das Methylparaconyl-, Terebyl-, Phtalidcarbonyl-Tropeïn, in welchen die Säuren als Lactone enthalten sind, und fand, daß diese Tropeïne ihre Atropinwirkungen verlieren, wenn durch die Einwirkung einer molecularen Menge von Ätzkali der Lactonring gesprengt wird und dafür die entsprechende Carbonsäure entsteht. Die Wirksamkeit von Tropeïnen, die keine Lactongruppe enthalten, wird durch moleculare Alkalimengen nicht verändert.

---

1) C. R. Marshall, The pharmacological Action of certain Lactones and the corresponding Hydroxy-acids. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 389.

Der Charakter der Wirkung ist bei allen Tropeïnen sowie auch beim Scopolamin der gleiche. Die Abweichungen sind im wesentlichen nur quantitativer Natur, auch in dem Sinne, daß bei manchen Tropeïnen, wenn sie überhaupt schwach wirksam sind, eine oder die andere Wirkung fehlen kann.

Die typische Atropinwirkung betrifft die verschiedensten Gebiete des centralen Nervensystems und eine Reihe peripherer Organe. An diesen wird von vornherein eine Lähmung gewisser Nervenelemente, an jenen zunächst eine Erregung und dann erst die Lähmung hervorgebracht.

Zu den peripheren Organgebieten, auf welche das Atropin lähmend wirkt, gehören die Adaptations- und Accommodationsapparate des Auges, die Hemmungsvorrichtungen des Herzens, alle eigentlichen Drüsen, die motorischen Nervenelemente in den Organen mit glatten Muskelfasern, namentlich im Darm. Das Muscarin erregt genau dieselben Teile, die das Atropin lähmt.

Am **Auge** wird durch die Einträufelung selbst der verdünntesten Atropinlösungen eine Erweiterung der Pupille hervorgerufen und die Möglichkeit des Accommodierens für die Nähe völlig aufgehoben.

Die Pupillenerweiterung ist am stärksten bei Menschen, Hunden und Katzen, schwächer und vergänglicher bei Kaninchen. Bei Fröschen tritt sie erst nach großen Gaben ein; bei Vögeln fehlt sie ganz (Kieser, 1804; Wharton Jones, 1857, u. a.). Doch wird die Irismuskulatur, die bei diesen Tieren aus quergestreiften Fasern besteht, durch Lösungen von 2—5% Atropin gelähmt (H. Meyer[1]).

Diese Wirkung auf die Pupille ist eine locale und betrifft Organelemente der Iris; denn die Erweiterung bleibt auf das vergiftete Auge beschränkt und tritt bei vorsichtiger seitlicher Auftragung des Atropins an der entsprechenden Seite zuerst auf (Fleming, 1863), was nicht geschehen könnte, wenn das Centralnervensystem bei dem Vorgange beteiligt wäre. An Fröschen läßt sie sich sogar am ausgeschnittenen Auge erzeugen (de Ruiter).

Die Ursache der Pupillenerweiterung besteht in einer Lähmung der letzten Endigungen oder Endapparate des Oculomotorius im Ringmuskel der Iris.

Für diese Auffassung sprechen die folgenden Tatsachen. Während am normalen Auge bei elektrischer Reizung des Oculomotorius infolge der Contraction des Sphincter Iridis Pupillenverengerung eintritt, bleibt

1) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **32**. 103. 1893.

die letztere am atropinisierten Auge sowohl bei Reizung des genannten Nerven in der Schädelhöhle (Bernstein und Dogiel[1]), als auch der Ciliarnerven (Völckers und Hensen[2]) vollständig aus. Dagegen bringt die direkte Reizung des Sphincter mit Hilfe von 4 Elektroden, von denen je 2 einander diametral gegenüberstehend auf den, dem inneren Irisrande entsprechenden Teil der Cornea aufgesetzt werden, wenigstens in einzelnen Fällen auch am vergifteten Auge noch Verengerung hervor (Bernstein und Dogiel), so daß also der Sphinctermuskel noch erregbar ist, wenn der Einfluß vom Oculomotorius her bereits aufgehört hat. Es wird daher der letztere durch das Atropin gelähmt. Doch scheint der Sphinctermuskel bei starker Atropinisierung wie andere Muskeln ebenfalls eine Lähmung zu erfahren. Auf solche Fälle ist wohl das öftere Ausbleiben der Verengerung bei der direkten Irisreizung zurückzuführen.

An dem unter dem Einfluß einer maximalen Atropinwirkung stehenden Auge läßt sich durch Vermittlung des Oculomotorius überhaupt keine Pupillenverengerung zuwege bringen, also weder durch den Lichtreiz noch durch das später in dieser Beziehung zu erwähnende Muscarin. Dagegen erzeugt das Physostigmin, welches nicht wie das Muscarin auf die Endapparate des Oculomotorius, sondern direkt auf die Irismuskeln erregend wirkt, auch am atropinisierten Auge eine Zusammenziehung der letzteren und, durch Überwiegen des stärkeren Sphincter über den schwächeren Dilatatorapparat, eine Verengerung der Pupille. In den Fällen, in denen auch die Trigeminusreizung die Pupille enger macht, wie bei Kaninchen, wird dieser Nerveneinfluß durch das Atropin nicht aufgehoben (Grünhagen[3]).

Der Sympathicus spielt bei der Atropinwirkung am Auge keine Rolle. Eine durch Erregung dieses Nerven bedingte oder auch nur begünstigte Pupillenerweiterung ist von vornherein unwahrscheinlich, weil das Alkaloid an anderen peripheren Organen keinerlei erregende Wirkungen auf Nervenelemente erkennen läßt. Allerdings bringt Sympathicusdurchschneidung wie am normalen so auch am atropinisierten Auge einen gewissen Grad von Pupillenverengerung hervor. Doch läßt sich daraus nur schließen, daß der vom Centralnervensystem ausgehende normale Tonus dieses Nerven für den Dilatator der Pupille durch das Gift nicht vernichtet wird.

Daß auch die Accommodationslähmung von einer Wirkung des Atropins auf die Endvorrichtung des Oculomotorius abhängt, läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen. Das einzige Mittel, um während dieser Wirkung einen gewissen

1) Bernstein, Ztschr. f. rat. Med. **29**. 35. 1866.
2) Völckers u. Hensen, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1866. 721.
3) Grünhagen, Pflügers Arch. **10**. 172. 1875.

Grad von Accommodation für die Nähe herbeizuführen, ist vermöge seiner Muskelwirkung das Physostigmin.

Von den obengenannten Alkaloïden ruft das Atropin die geschilderten Veränderungen am Auge verhältnismäßig langsam hervor. Sie halten aber längere Zeit, selbst mehrere Tage hindurch an. Beim Homatropin treten sie rasch ein, vergehen aber auch schnell. Dieses Verhalten muß von Verschiedenheiten der Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse der beiden Substanzen abhängig gemacht werden. Das Hyoscyamin und Scopolamin (l-Hyoscin) des Handels scheinen in dieser Beziehung in der Mitte zwischen jenen beiden zu stehen.

Das Atropinisieren des Auges bei der Behandlung von Krankheiten dieses Organs hat den Zweck, entweder die Pupille zu erweitern und die tiefer liegenden Teile der ophthalmoskopischen Untersuchung zugänglicher zu machen, oder die Iris bei Entzündungen aus dem Bereich der Linse zu bringen. Man setzt ferner voraus, daß dabei infolge der Verdrängung des Blutes aus den Gefäßen der Iris Entzündungszustände dieses Organs gebessert werden.

Früher nahm man auch an, daß unter dem Einfluß des Atropins eine Herabsetzung des intraocularen Druckes eintritt, und daß dadurch eine krankhafte Spannung und Härte des Bulbus vermindert und entzündliche Vorgänge im Innern des letzteren heilsam beeinflußt werden. Neuere, mit den nötigen Vorsichtsmaßregeln an chloroformierten Tieren ausgeführte manometrische Messungen am Auge haben indessen ergeben, daß das Atropin, in der gewöhnlich zur Herbeiführung von Mydriasis gebrauchten Gabe in den Conjunctivalsack gebracht, eine Erhöhung des intraocularen Druckes hervorbringt (Graser und Höltzke[1]). Diese Drucksteigerung soll aber nicht direkt von dem Atropin, sondern von der Pupillenerweiterung abhängen, welche unter allen Umständen am vergifteten und normalen Auge den Kammerdruck erhöht, während jede Pupillenverengerung ihn erniedrigt (Höltzke[2]).

Hierbei ist aber zu beachten, daß in der Chloral- und demnach wohl auch in der Chloroformnarkose der intraoculare Druck herabgesetzt ist, und daß gleichzeitig die durch Atropin verursachte Pupillenerweiterung verschwindet und erst nach dem Erwachen der Tiere wiederkehrt (Ulrich[3]).

Am Herzen lähmt das Atropin nach kleineren Gaben nur jene nervösen Vorrichtungen, die bei Reizung des peripheren Vagusstumpfes und an Fröschen auch des Herzvenensinus einen diastolischen Stillstand oder wenigstens eine Pulsverlangsamung mit Verstärkung der diastolischen Stellung des Herzens herbei-

1) Graser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **17**. 329. 1883.
2) Höltzke, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1885. 350.
3) Ulrich, Arch. f. Ophth. **33**. 41. 1887.

führen. Es gelingt dann nicht, weder durch Nervenreizungen noch durch das Muscarin, auch nur die geringste Andeutung einer Hemmungswirkung zu erzielen. Dabei verhält sich das Herz im übrigen wie ein normales. Nach den Untersuchungen von Harnack und Hafemann[1]) werden die Hemmungsvorrichtungen sicher gelähmt, wenn das Froschherz von einer Blutflüssigkeit durchströmt wird, welche auf 50 ccm $^1/_{50}$ mg Atropin enthält. Mengen von 2—5 mg wirken noch nicht deutlich auf den Herzmuskel. Nur zuweilen macht sich eine geringe Abschwächung der Herztätigkeit bemerkbar. Erst 10—20 mg auf 50 ccm Flüssigkeit führen allmählich nach vorausgehender schwacher Erregung zur Lähmung des Herzens, die nach noch größeren Gaben rasch eintritt. Für die anfängliche Erregung spricht unter anderem die Tatsache, daß das Atropin an einem Herzen, sei es auch nur schwache Pulsation hervorruft, welches vorher durch muskellähmende Gaben von Kupfer eben zum Stillstand gebracht war.

Befinden sich die nervösen Hemmungsvorrichtungen beständig unter dem Einfluß einer vom Centralnervensystem in der Bahn des Vagus fortgeleiteten Erregung, wie es unter gewöhnlichen Verhältnissen in hohem Grade bei Menschen und Hunden, in geringerem bei Katzen der Fall ist, so steigt die Pulsfrequenz bei der Atropinvergiftung infolge des Fortfalls dieses continuierlichen Vagustonus, und der Blutdruck geht in die Höhe. Bei Menschen und beim Hunde können die Pulszahlen den doppelten Betrag der normalen übersteigen. Am Kaninchen macht sich diese Erscheinung nur in geringem Grade und an Fröschen in der Regel gar nicht bemerkbar.

Von den Tropeinen wirkt das Belladonin am schwächsten auf die Hemmungsvorrichtungen, die übrigen verhalten sich ziemlich gleich. Am leichtesten tritt diese Vaguslähmung bei Fröschen, am schwersten bei Kaninchen, ziemlich leicht beim Menschen ein. Das Tropin hebt den Muscarinstillstand erst nach größeren Gaben und auch nur unvollständig auf (Buchheim[2])), anscheinend in der Art wie Campher, Anilinsulfat, Guanidin und manche andere, weiter unten bei der Gruppe des Muscarins genannten Stoffe. Ähnlich verhalten sich das Acetyl-, Succinyl- und Lactyltropin (Gottlieb[3])).

Die Sekretion aller eigentlichen **Drüsen** wird durch das Atropin unterdrückt. An der Submaxillardrüse bringt Reizung des Drüsennerven bei atropinisierten Tieren keine

1) Harnack u. Hafemann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **17**. 145. 1883.

2) Buchheim, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **5**. 468. 1876.

3) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **37**. 218. 1896.

Speichelabsonderung hervor (Keuchel[1])), während die Drüsengefäße dabei nach wie vor erweitert werden (Heidenhain[2])). Die Schweiß- und die Schleimsekretion hören auf, die durch Muscarin vermehrte Absonderung des Pankreas wird unterdrückt (Prevost[3])), die der Galle vermindert (Prevost). Reizung des Ischiadicus ruft an jungen Katzen keine Schweißbildung an der Pfote mehr hervor (Luchsinger[4])). Man hat sogar die Milchsekretion nach äußerlicher Anwendung von Belladonnaextract ausbleiben sehen (Goolden[5])). Nach Atropin wurde an einer Ziege die Menge der Milch vermindert, die Concentration dagegen vermehrt (Hammerbacher[6])), so daß das Mittel also hauptsächlich die Ausscheidung des Wassers durch die Milchdrüse beschränkt. An allen diesen Drüsen werden die durch das Muscarin oder Pilocarpin verursachten Hypersekretionen durch das Atropin prompt unterdrückt, und nach vorheriger Einverleibung kleiner Mengen des letzteren bleiben die beiden genannten Alkaloïde ohne jeden Einfluß auf die sekretorische Drüsentätigkeit. Das Atropin vermindert auch die gewöhnliche und die durch Einspritzung einer Kochsalz-Harnstofflösung vermehrte Harnsekretion (Thompson[7])).

Auch die durch Theobromin verstärkte Diurese wird durch das Atropin eingeschränkt Wie bei der durch Coffeïnsulfosäure an Kaninchen, besonders bei Ernährung mit zuckerhaltigen Rüben, gesteigerten Diurese auch Zucker im Harn auftritt (Jacobj[8])), so kann ein solcher Diabetes auch durch Einspritzung von Kochsalz-Harnstofflösungen in das Blut hervorgerufen werden. Mit der Verminderung der Harnsekretion nach der Injection von Atropin verschwindet auch der Zucker mehr oder weniger vollständig aus dem Harn (Walti[9])).

Den bisher geschilderten Wirkungen entsprechen bei Vergiftungen an Menschen sehr auffällige Erscheinungen. Die Pupille ist erweitert, gegen Licht unempfindlich, das Auge dunkel, glänzend, der Puls

1) Keuchel, Das Atropin u. d. Hemmungsnerven. Diss. Dorpat 1868.
2) Heidenhain, Pflügers Arch. **5**. 309. 1872; **9**. 335. 1874.
3) Prevost, Gaz. méd. de Paris. 1874. 426.
4) Luchsinger, Pflügers Arch. **15**. 482. 1877.
5) Goolden, The Lancet 1856. Vol. II p. 176.
6) Hammerbacher, Pflügers Arch. **33**. 228. 1884.
7) Thompson, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1894. 117.
8) Jacobj, a. a. O. oben S. 108.
9) Walti, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **36**. 411. 1895.

frequent, voll und hart. Die Verminderung und Unterdrückung der Sekretionen verursacht Schlingbeschwerden oder Unvermögen zu schlucken, Trockenheit des Mundes, Rachens und der Haut. In einem Vergiftungsfalle war die brennend heiße Haut hier und da mit Schweiß bedeckt (Guerson, 1833). Später auftretender Schweiß hat die gleiche Ursache wie in der Agonie.

An den **Organen mit glatten Muskelfasern** ist der Einfluß des Atropins auf die Peristaltik des Darms besonders zu beachten. Diese Bewegung wird insbesondere an Katzen durch die kleinsten Mengen des Alkaloïds vollständig sistiert, wenn sie bloß von den motorischen Ganglien in der Darmwand ihre Impulse empfängt. Sind die Darmbewegungen von vornherein durch eine direkte Erregung der Muskeln verursacht, so bleibt der Einfluß des Atropins mehr oder weniger vollständig aus. Auf die Darmmuskulatur dagegen wirkt das Atropin in kleinen Gaben erregend. An Katzen und Kaninchen beobachtet man nach Gaben bis zu 1 mg oft heftige, längere Zeit anhaltende Peristaltik. Zuweilen ist die letztere nur mäßig, fehlt aber selten ganz[1]). Nach etwas größeren Gaben bleibt die Muskulatur wenigstens erregbar und contrahiert sich auf direkte Reizung, ohne daß es indes zu einer Peristaltik kommt. Nach sehr großen Mengen erfährt auch die Muskelerregbarkeit eine merkliche Abschwächung.

Das Muscarin, Pilocarpin und Nicotin sind am atropinisierten Darm ohne Wirkung. Wenn man an hungernden Kaninchen, deren leerer Darm keinerlei Bewegungen zeigt, die Nebennieren exstirpiert, in welchen die Hemmungsnerven für den Darm verlaufen, und dann den Vagus peripher reizt, so treten, unabhängig von der hemmenden Vaguswirkung auf das Herz, meist lebhafte peristaltische Darmbewegungen ein. Auch diese bleiben vollständig aus, wenn der Darm unter Atropinwirkung steht (Jacobj[2])). Das Physostigmin, welches direkt die Muskulatur erregt, ruft dagegen noch lebhafte Peristaltik oder sogar heftige tonische Contractionen hervor.

Aus diesen Tatsachen kann geschlossen werden, daß das Atropin gewisse in der Darmwand gelegene Nervenelemente, und zwar wahrscheinlich Ganglienzellen, von welchen die regulären Darmbewegungen abhängig sind, unerregbar macht, und zwar ohne vorausgehende Erregung.

1) Vgl. Hagen, Über d. Wirk. des Atropins auf d. Darmkanal. Diss. Straßburg 1890.

2) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**. 204. 1891.

Die erregende Wirkung des Alkaloïds auf die Darmmuskulatur spielt bei der Vergiftung des Gesamttieres nur eine untergeordnete Rolle.

An den übrigen Organen mit glatten Muskelfasern, am Magen, an der Milz, der Harnblase und dem Uterus tritt die Wirkung des Atropins nur dann deutlich hervor, wenn sich diese Organe im Zustande einer krampfhaften Contraction befinden, wie es namentlich bei der Muscarin- und Pilocarpinvergiftung geschieht. Das Atropin führt vollständige Erschlaffung herbei. Physostigmin erzeugt dann wie am Darm wieder krampfhafte Contractionen.

Andere periphere Gebiete werden von dem Atropin nicht direkt beeinflußt. Eine Erregung der Endigungen der sensiblen Nerven beim Einreiben in die Haut, ähnlich wie nach Veratrin und Aconitin, wird von einzelnen Beobachtern behauptet (Bouchardat und Stuart Cooper, 1848), von anderen geleugnet (Fleming, 1863). An Katzen sieht man unmittelbar nach der Einträufelung von Atropinlösungen in das Auge einen starken Speichelfluß auftreten, der vielleicht durch eine solche sensible Reizung auf reflectorischem Wege bedingt ist.

Alle diese **Atropinwirkungen** an peripheren Organen ließen sich zweckmäßig **in der Therapie** verwerten, wenn es möglich wäre, sie ähnlich wie am Auge mit Sicherheit an dem gewünschten Organ isoliert hervorzurufen und in beliebiger Stärke längere Zeit hindurch zu unterhalten. In der Regel aber treten die Wirkungen mehr oder weniger gleichzeitig an allen Organen ein oder an solchen sogar am frühesten, an denen man sie am wenigsten wünscht. Zu den Wirkungen der letzteren Art gehört namentlich die Pulsbeschleunigung, die nicht nur lästig ist, sondern unter Umständen sogar gefährlich sein kann. Unter den zahllosen möglichen Tropeïnen werden sich bei eingehender Untersuchung voraussichtlich auch solche finden, die an Menschen ausschließlich oder doch vorwiegend nur die eine oder die andere dieser Wirkungen hervorbringen.

Bei geschickter Handhabung lassen sich aber auch mit dem Atropin und dem Belladonnaextract heilsame Erfolge erzielen. In manchen Fällen werden Speichelfluß und profuse Schweiße unterdrückt, in anderen bleibt das Mittel ohne Einfluß auf diese Krankheitserscheinungen, wahrscheinlich weil hier Erkrankungen des Drüsengewebes, auf welches sich die Atropinwirkung nicht erstreckt, die Ursache der Hypersekretion sind.

Die Inhalation verstäubter Atropinlösungen kann dazu beitragen, eine vermehrte acute Schleimsekretion der Bron-

chien zu vermindern und dadurch Husten zu mäßigen. Vielleicht werden dabei auch krampfhafte Zustände an diesen Organen beseitigt.

Man hat ferner die Beobachtung gemacht, daß hartnäckige Stuhlverstopfungen, die keinem Abführmittel weichen wollten, nach dem Einnehmen von Belladonnaextract zuweilen rasch und sicher gehoben werden. Es sind vermutlich solche Fälle, in denen, wie bei der Bleikolik, die Retention der Fäcalmassen durch krampfhafte Einschnürungen einzelner Darmteile verursacht wird. Mäßige Mengen von Atropin vermögen den Krampf zu heben, ohne die Bewegungen des Darms, welche zur Fortschaffung der Fäces erforderlich sind, unmöglich zu machen, zumal das Alkaloïd, wie oben angegeben, die Darmmuskulatur zunächst ein wenig erregt.

Auch die Anwendung des Atropins bei eingeklemmten Hernien beruht auf der Beseitigung der krankhaften Erregung der motorischen Darmnerven unter Erhaltung der direkten Bewegungen der Darmmuskulatur. Bei Lähmungszuständen des Darms dagegen, welche zu einfachen Stuhlverstopfungen oder zum Ileus führen, sowie in den späteren Stadien von eingeklemmten Hernien kann die Anwendung des Atropins geradezu schädlich sein.

Die Bedeutung der Anwendung des Belladonnaextracts bei Stuhlverstopfung statt des reinen Atropins ist in derselben Weise zu beurteilen, wie die des Strychnosextracts (S. 130) und Opiums (S. 139).

Am schwierigsten dürfte eine zweckmäßige Applicationsweise des Atropins gefunden werden, um durch eine rein locale Wirkung auf den Uterus krampfhafte Contractionen desselben mit einiger Sicherheit zu beseitigen. Es wird als geeignetes Mittel zur Ruhigstellung des Uterus empfohlen[1]). Doch ist die Wirkung auf dieses Organ noch nicht genügend klargestellt.

Endlich kann daran gedacht werden, einen übermäßigen Tonus der herzhemmenden Vagusfasern zu vermindern, namentlich wenn im Verlauf von Gehirnkrankheiten als Folge des Gehirndrucks eine gefährliche Verlangsamung der Pulsfrequenz auftritt. Vorläufig sind wir nicht imstande, ein für diesen Zweck geeignetes Tropeïn zu bezeichnen.

1) Vgl. Drenkhahn, Therap. Monatsh. 1905. 57.

Auch auf die peripheren Endigungen der Lungenfasern des Vagus wirkt das Atropin lähmend. Nach der Vergiftung von Kaninchen mit 2 mg Atropin bleibt Vagusreizung ohne jeden Einfluß auf das Respirationsvolum (Dreser[1]), während sie am unvergifteten Tier unabhängig von der Herzwirkung durch Verengerung der feineren Bronchien eine bedeutende Abnahme des Volums der einzelnen Atemzüge verursacht.

Das unter dem Namen Eumydrin empfohlene Methylatropinnitrat soll Schweiße unterdrücken, ohne Trockenheit im Halse, Pupillenerweiterung und Herzklopfen hervorzurufen.

Die **Wirkungen der Tropeïne auf das centrale Nervensystem,** wie sie an Menschen bei Vergiftungen mit Belladonna, Datura, Hyoscyamus und käuflichem Atropin am vollständigsten zur Beobachtung kommen, beziehen sich auf Gemenge von Atropin und Hyoscyamin, in welchen bald das eine und bald das andere dieser Alkaloïde überwiegend gewesen sein mag.

An Fröschen tritt allgemeine Lähmung und infolgedessen Aufhören der willkürlichen und reflectorischen Bewegungen ein, hierauf folgen nach Atropin (Fraser, 1869), Belladonnin (Harnack, 1877), Benzoyltropin (Buchheim, 1876) und nach Duboisin (Hyoscyamin) (S. Ringer und Murrel) lebhafte Convulsionen, während sie nach amorphem und kristallisiertem Hyoscyamin (Hellmann, 1873; Buchheim, 1876; Harnack[2])), nach Scopolamin (l-Hyoscin) (Wood, 1885; Kobert und Sohrt[3])) und nach Tropin ausbleiben.

Die Gehirnerscheinungen bei solchen „Atropinvergiftungen" an Menschen bestehen hauptsächlich in Exaltationszuständen der psychischen Funktionen. Schwindel, Unruhe und automatische, veitstanzähnliche Bewegungen, beständiges lautes, unzusammenhängendes, sinnloses Reden, Delirien, Tobsucht, Raserei (phantasmata et mania, Dioscorides), Lachlust, seltener Weinen sind in den einzelnen Fällen mehr oder weniger vollständig ausgebildet.

Das Vergiftungsbild setzt sich aus diesen Gehirnerscheinungen und den Folgen der oben geschilderten Wirkungen auf die peripheren Organe zusammen: Trockenheit, Rötung und erhöhte Temperatur der Haut, öfters scharlachartige Exantheme im Gesicht und an Brust und Unterleib, Trockenheit

1) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26.** 255. 1889.

2) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **8.** 168. 1877.

3) Kobert u. Sohrt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **22.** 411. 1887.

im Halse, Schlingbeschwerden, hochgradige Pupillenerweiterung, Pulsbeschleunigung, bis 200 Schläge beobachtet bei einem Mädchen von 12 Jahren, ferner schnelle tiefe Atmung, Muskelzuckungen, Wadenkrämpfe. Die hochgradige Erregung der motorischen und psychischen Gebiete führt zu großer Unruhe, zu Hin- und Herwerfen im Bette und zu Versuchen aus dem Bett zu springen; es stellen sich Hallucinationen und Delirien und, wie oben bereits angegeben, psychische Aufregung bis zur Tobsucht ein, mit Schreien und Umsichschlagen. Dazu gesellen sich Sehstörungen, die nicht bloß auf die Pupillenerweiterung und Accommodationslähmung zurückzuführen sind. Dann folgt allmählich das paralytische Stadium: mit Schlaftrunkenheit, Sopor, Coma und leichteren oder heftigeren Convulsionen.

Die erwähnte, häufig beobachtete scharlachartige Rötung der Haut, namentlich des Oberkörpers, die ähnliche Färbung und die Turgescenz des Gesichts hängen vermutlich von einer Erweiterung der Hautgefäße ab, in welche außerdem reichlich Blut getrieben wird, weil infolge der Zunahme der Pulsfrequenz der Blutdruck eine erhebliche Steigerung erfährt.

Dosierung des Atropins bei innerlicher Anwendung an Menschen, nach v. Schroff (1852), Michea (1861), Meuriot (1868):

½—1 mg. Trockenheit im Munde, häufig von Durst begleitet.

2 mg. Pupille erweitert, zur Unbeweglichkeit neigend. Pulsbeschleunigung, der in manchen Fällen ein Sinken vorausgeht (Lichtenfels und Fröhlich, 1851; Schroff).

3—5 mg. Kopfschmerz, Trockenheit des Mundes und Rachens, Schlingbeschwerden, Alteration der Stimme bis zur Aphonie (Michea). Trockenheit der Haut, Mattigkeit, taumelnder Gang, Aufregung, Unruhe, hastige Bewegungen (Schroff).

7 mg. Beträchtliche Erweiterung der Pupille, Gesichtsstörungen (Michea).

8 mg. Rauschähnlicher Zustand; unsichere Haltung, schwankender Gang. Bei noch größeren Gaben erschwertes Harnlassen; Herabsetzung der Empfindlichkeit der Haut (Michea).

10 mg. Apathie, Störung des Bewußtseins bis zur Aufhebung desselben; Hallucinationen, Delirien (Michea).

Das gewöhnliche käufliche **Hyoscyamin** aus früherer Zeit wirkt auf das Gehirn etwas anders als das Atropin. An Menschen sollen nach der Anwendung der amorphen Modification die furibunden Delirien in der Regel nicht vorhanden sein und nach kleineren Gaben sogar der Hang zu Ruhe und Schlaf

vorherrschen (v. Schroff, 1856). Auch nach der subcutanen Injection von 5—10 mg kristallinischen Hyoscyamins tritt bei Menschen neben der Pulsbeschleunigung Müdigkeit und Schlaf ein (Gnauck und Kronecker[1]).

Cushny[2]) führte vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen des gewöhnlichen, inactiven Atropins sowie des links- und rechtsdrehenden Atropins aus. Das l-Atropin (l-Hyoscyamin) war von Prescott und Schlotterbeck aus Scopolia carniolica, das r-Atropin (r-Hyoscyamin) von Gadamer aus Tropin und r-Tropasäure dargestellt.

An weißen Mäusen bewirken Atropin und das natürliche l-Hyoscyamin oder l-Atropin in gleicher Weise und Stärke Convulsionen und Lähmung. Die tödlichen Gaben betragen 1,5—1,8 mg für 1 g Maus. An Fröschen verursachen die drei Alkaloïde in Gaben von 10—20 mg für 20 g Frosch nach Art des Curarins eine Erschöpfbarkeit und einen Lähmungszustand der motorischen Nervenendigungen und eine gesteigerte Reflexerregbarkeit, die besonders stark nach Atropin hervortritt und bei der Erholung von der Vergiftung bis zu einem kurzen Tetanusanfall sich steigern kann. Von den beiden aktiven Atropinen oder Hyoscyaminen wirkt das rechtsdrehende stärker reflexsteigernd als das linksdrehende.

Auf das Auge, die nervösen Hemmungsvorrichtungen im Herzen und die Drüsennerven wirkt das l-Atropin (l-Hyoscyamin) doppelt so stark als das Atropin und 12—14 mal so stark als das r-Atropin (r-Hyoscyamin).

Cushny meint, daß das Atropin in wäßriger Lösung in l- und r-Atropin gespalten werde und daß deshalb in bezug auf die genannten peripheren Organe 1 Molec. l-Atropin (l-Hyoscyamin) ebenso wirksam ist, wie 2 Molec. Atropin, während das r-Atropin (r-Hyoscyamin) als unwirksam anzusehen sei.

Noch stärker schlafmachend als das l-Hyoscyamin wirkt nach zahlreichen Beobachtungen an Gesunden und an Geisteskranken das **Scopolamin** (l-Hyoscin) (Gnauck, 1882; Claußen, 1883; Wood, 1885; Bruce, 1886; Kobert und Sohrt[3]) u. a.) und wird deshalb in Gaben von 0,5—1,0 mg als Beruhigungsmittel bei psychischen Erregungszuständen vielfach empfohlen. Doch verursacht es zuweilen schon in diesen kleinen Gaben außer Schwindel, Kopfschmerz und Taumeln, auch schwerere Gehirnstörungen nach Art des Atropins, in größeren Gaben namentlich convulsivische Zuckungen, Betäubung, Delirien, erschwerte Atmung und die von den entsprechenden Wirkungen auf die peripheren Organe abhängigen Vergiftungserscheinungen: Schlingbeschwerden, Puls-

1) Gnauck und Kronecker, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1881, 466.

2) Cushny, Journ. of Physiol. vol. 30. p. 176. 1903.

3) Kobert u. Sohrt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 22. 396. 1887.

beschleunigung, Pupillenerweiterung, Verminderung der Speichel- und Schweißsekretion. Doch führen an Tieren selbst größere Gaben nicht den Tod herbei. An Fröschen kommen Herzstillstand und centrale Lähmung erst nach 20 mg zustande. Hunden konnten innerhalb 2 Stunden 1—1,5 g in das Blut eingespritzt werden, ohne daß der Tod eintrat[1]). Auch Menschen sollen Gaben von 5—20 mg ohne bedrohliche Erscheinungen vertragen haben[2]).

Nach den Untersuchungen von Cushny[3]) verhalten sich die drei Tropasäure-Scopoline oder Hyoscine wie die optisch isomeren Atropine oder Hyoscyamine. Das l-Scopolamin oder l-Hyoscin wirkt auf die nervösen Hemmungsvorrichtungen im Herzen und die Speichelnerven zweimal so stark wie das inactive Scopolamin oder Hyoscin, während das r-Hyoscin so gut wie unwirksam ist. Auch auf den Oculomotorius wirkt das l-Scopolamin fast zweimal so stark als das i-Scopolamin (Hug, 1912).

Dagegen besteht zwischen diesen drei Basen kein Unterschied hinsichtlich ihrer Wirkungen auf das Centralnervensystem von Säugetieren und auf die Endigungen der motorischen Nerven beim Frosch. Die Lähmung der letzteren ist selbst nach großen Gaben keine vollständige, wie es auch nach Atropin und Hyoscyamin der Fall ist. An Fröschen scheint das Centralnervensystem durch die Hyoscine nicht afficiert zu werden.

Als allgemeine Indication für die **Anwendung der Atropinwirkungen auf das Centralnervensystem** ergibt sich die Bekämpfung von Lähmungszuständen des Gehirns. Doch ist bei der Lähmung der Respirations- und Gefäßnervencentren, also beim gewöhnlichen Collaps, kein Nutzen zu erwarten. Dagegen gelingt es, bei der Morphinvergiftung, gegen welche das Atropin in neuerer Zeit am häufigsten empfohlen wird und bei welcher es an Hunden die Atmungsgröße deutlich zu steigern vermag (Vollmer[4]), sowie in Nerven- und Geisteskrankheiten eine oder die andere Lähmungserscheinung des Gehirns zu beseitigen oder wenigstens zu mäßigen. Der Erfolg hängt von der Beschaffenheit des concreten Falles ab und läßt sich daher nicht für die verschiedenen Krankheiten im allgemeinen voraussagen. Die bisher gewonnenen empirischen Resultate sind voller Widersprüche, weil der Anwendung in der Regel keine scharf umschriebene Indication zugrunde gelegen hat.

1) Vgl. Kochmann, Arch. internat. de Pharmacodyn. vol. **12**. 99. 1904; Therap. d. Gegenw. 1903. 202.

2) Vgl. Bumke, Münch. med. Wochenschr. 1902. 47.

3) Cushny, The action of optical isomeres II. Hyoscines. The Journ. of Physiol. vol. 32. p. 501. 1905.

4) Vollmer Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **30**. 385. 1892.

Bekanntlich können Schafe, Ziegen, Kaninchen und Meerschweinchen hyoscyamin- oder atropinhaltige Pflanzen, Belladonna, Hyoscyamus, Datura, ohne Schaden fressen. Es lag nahe, die Ursache dieser Immunität darin zu suchen, daß in dem überfüllten Magen dieser Tiere das Atropin nur langsam aus den Pflanzenteilen ausgelaugt und langsam resorbiert werde und daß es, ähnlich wie beim Curare, infolge einer raschen Ausscheidung zu keiner Anhäufung giftiger Mengen im Organismus kommt. Die Untersuchungen von Heckel, Wiechowski, Fleischmann, Cloetta, Honda, Heffter haben aber ergeben, daß das Atropin im Organismus rasch zerstört wird.

Im Harn von Kaninchen, welche mit Belladonna gefüttert waren, fand Heckel (1875) niemals Atropin. Nach Wiechowski[1]) geht an Hunden $^1/_3$ unverändert in den Harn über. Fleischmann[2]) versetzte einige Cubikcentimeter Kaninchenblut mit einer wirksamen Menge Atropin und prüfte das Gemisch nach einigem Stehen bei Zimmertemperatur oder im Brutofen auf seine vaguslähmende und pupillenerweiternde Wirkung. Die erstere war vernichtet, am Katzenauge trat aber noch Pupillenerweiterung ein. Metzner[3]) wies nach, daß die Zerstörung des Atropins durch das Kaninchenblut eine vollständige ist. Es konnten 5 mg Atropin pro 1 ccm Blut in 24—48 Stunden zerstört werden. Auch das Serum hat diese atropinzerstörende Eigenschaft, die durch Erhitzen auf 60° verloren geht. In den Untersuchungen von Cloetta[4]) schieden normale Kaninchen 15—20% des subcutan eingespritzten Atropins mit dem Harn aus. Bei Tieren dagegen, die durch wiederholte Einspritzungen immunisiert waren, enthielten die Organe und der Harn trotz großer Gaben 24 Stunden nach der letzten Einspritzung infolge der größeren Zersetzungsfähigkeit des Organismus kein Atropin. Heffter (1912) fand im Harn von Kaninchen auch Tropin.

Bei Katzen vermögen die Organe das Atropin zu zerstören, nicht aber das Blut. Nach Gewöhnung steigt bei diesen Tieren die Fähigkeit, das Atropin auszuscheiden, stark an (Cloetta). Auch das Rindsblut zerstört das Atropin nicht (Honda, 1911). Im Organismus der Frösche wird es leicht zerstört (Honda, 1911). Auch das Gehirn- und Lebergewebe getöteter Tiere vermag zugesetztes Atropin zu zerstören[5]).

---

1) Wiechowski, Üb. d. Schicksal des Cocaïns u. Atropins im Tierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **46**. 155. 1901.

2) Fleischmann, Atropinentgiftung durch Blut. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **62**. 518. 1910.

3) Metzner, Mitteilungen über Wirkung und Verhalten des Atropins im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **68**. 110. 1912.

4) Cloetta, Üb. d. Angewöhnung an Atropin. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **64**. 427. 1911.

5) Cloetta, Üb. d. Verhalten des Atropins bei verschieden empfindlichen Tieren. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 119.

1. **Atropinum sulfuricum**, Atropinsulfat. Farblose, in Wasser sehr leicht lösliche kristallinische Masse. Gaben innerlich 0,0005—**0,001**!, täglich bis **0,003**!, subcutan 0,0002—0,0005, täglich bis 0,003, in Lösungen. Zum Einträufeln in das Auge dienen gewöhnlich Lösungen von 1—2%.

2. **Homatropinum hydrobromicum**, Homatropinhydrobromid. Weißes kristallinisches Pulver. Gaben **0,001**!, täglich **0,003**!

3. **Scopolaminum hydrobromicum**, l-Scopolamin, früher Hyoscinum hydrobromicum genannt. In Wasser leicht lösliche Kristalle. Gaben **0,0005**!, täglich **0,0015**!

4. **Extractum Belladonnae**, Belladonnaextract; aus dem frischen, in Blüte stehenden Belladonnakraut mit Wasser und Alkohol hergestellt. Enthält 1,5% Atropin[1]) (Hyoscyamin). Gaben 0,02—**0,05**!, täglich bis **0,15**!, in Pillen oder schleimigen Mixturen.

5. Folia Belladonnae, Belladonnablätter, von Atropa Belladonna, Tollkirsche. Wirksame Bestandteile: die Alkaloïde Atropin, Hyoscyamin, Scopolamin und Belladonnin. Gaben 0,02—**0,2**!, täglich bis **0,6**!

6. Extractum Hyoscyami, Bilsenkrautextract. Aus den getrockneten Bilsenkrautblättern mit Weingeist und Wasser hergestellt. Enthält 0,5% Basen (hauptsächlich Hyoscyamin und l-Scopolamin). Gaben 0,02—**0,1**!, täglich bis **0,3**!

7. Oleum Hyoscyami, Bilsenkrauterdnußöl. Aus dem frischen Bilsenkraut (100) durch Ausziehen mit Alkohol (75), Ammoniakflüssigkeit (3), Erdnußöl (1000) und Verdunsten des Alkohols hergestellt. Nur äußerlich; veraltet!

8. Folia Hyoscyami, Bilsenkrautblätter. Die zur Blütezeit gesammelten und getrockneten Laubblätter von Hyoscyamus niger. Wirksame Bestandteile: l-Hyoscyamin und Scopolamin (l-Hyoscin). Gaben 0,05—**0,4**!, täglich bis **1,2**!

9. Folia Stramonii, Stechapfelblätter, von Datura Stramonium. Wirksame Bestandteile: Atropin (Daturin) und l-Hyoscyamin. Gaben 0,02—**0,2**!, täglich bis **0,6**!

16. Gruppe des Muscarins.

Zu dieser Gruppe gehören das im **Fliegenpilz, Agaricus** muscarius, enthaltene Alkaloïd Muscarin sowie verschiedene Ammoniumbasen, darunter das „künstliche Muscarin", welches durch Oxydation von Cholin entsteht und in der Betaïnform die Zusammensetzung $(CH_3)_3.N.CH_2—CH\overset{\cdot OH}{\underset{O}{}}$ hat. Das Fliegenpilzmuscarin hat die gleiche Zusammensetzung, $C_5H_{13}NO_2$, gibt aber kein kristallisierendes Platinsalz.

Das **Fliegenpilzmuscarin** verursacht an denselben peripheren Organteilen, die durch das Atropin gelähmt werden (vgl. oben

1) Vgl. Kunz, Arch. der Pharmacie. **23**. 721. 1885.

S. 169), eine hochgradige, von keiner Lähmung unterbrochene Erregung. Diese ist an den Hemmungsvorrichtungen des Froschherzens so stark, daß ein vollständiger diastolischer Stillstand des letzteren wie bei Vagusreizung eintritt, der noch anhaltender als bei dieser ist. Das Herz gelangt aber nur dann unter dem Einfluß des Muscarins in den Zustand völliger Ruhe, wenn die Herzmuskulatur frei von jeder direkten Erregung bleibt und die Pulsationen bloß von den motorischen Ganglien vermittelt werden.

Die Wirkungen des Muscarins am Herzen des Frosches und wohl auch anderer Tiere sind identisch mit den Folgen der Reizung der hemmenden Vagusfasern und bestehen darin, daß die Zahl der Pulse vermindert, die Zusammenziehung bei der Systole verkleinert und die Ausdehnung des Herzmuskels bei der Diastole vergrößert werden. Das Gift wirkt auch auf den durch Abschnüren von den Vorhöfen isolierten Ventrikel, doch so, daß es nur die Stärke oder den Umfang der Contractionen abschwächt, ihre Zahl jedoch nicht herabsetzt, während an den abgeschnürten Vorhöfen beides eintritt. (Vgl. Cushny[1])). Dagegen wirkt das Muscarin nicht auf die Herzen niederer Tiere, z. B. von Schnecken, Krebsen, Insekten, und nach Krukenberg (1882) ebensowenig auf die Herzen von Hühnerembryonen. Nur in den letzten 24 Stunden der Bebrütung macht sich eine Pulsverlangsamung bemerkbar, und erst am 7. Tage nach dem Ausschlüpfen ist die Muscarinwirkung am Hühnchen von der am erwachsenen Huhn nicht zu unterscheiden (Kobert[2])). Aus diesen Tatsachen folgt, daß das Muscarin nicht direkt auf die sich rhythmisch contrahierende Herzmuskelsubstanz wirkt, sondern auf andere, von dieser verschiedene Gebilde, die man notwendig physiologisch als nervöser Natur ansehen muß. Ob diese Gebilde morphologisch sich nachweisen lassen oder nicht, hat auf diese Schlußfolgerung keinen Einfluß.

Daß die Muscarinwirkung mit der durch Vagusreizung hervorgebrachten Erregung der Hemmungsvorrichtungen im Herzen identisch ist, beweist auf das unzweideutigste die Tatsache, daß beide Wirkungen sich addieren oder summieren.

Die Versuche in dieser Richtung an Fröschen führte Honda[3]) in folgender Weise aus. An Fröschen, an denen das Rückenmark ohne Blutverlust zerstört war, band er in einem der Aortenbögen eine Canüle ein, verband diese mit einem von H. v. Recklinghausen construierten Tonographen und reizte den bloßgelegten, unverrückbar auf ein Elektrodenpaar gelagerten Vagus der einen Seite so lange mit einzelnen Öffnungsschlägen eines Induktionsapparates, bis gerade der diastolische Stillstand des Herzens eintrat. Dann wurde so viel Muscarin subcutan injiciert, daß

1) Cushny, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **31**. 432. 1893.
2) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **20**. 92. 1885. Literatur.
3) Honda, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **64**. 72. 1910.

es keinen Herzstillstand, sondern bloß eine Verkleinerung der Pulse durch Verstärkung der diastolischen Excursion und eine Verlangsamung der Pulsfrequenz hervorbrachte, und schließlich abermals mit den gleichen Öffnungsschlägen bis zum Eintritt des Herzstillstandes gereizt. In 17 Versuchen, von welchen 11 mit Fliegenpilzmuscarin und 6 mit künstlichem Muscarin angestellt waren, waren vor der Injection von Muscarin für alle Versuche zusammen 1210 Öffnungsschläge zur Herbeiführung des diastolischen Herzstillstandes erforderlich, unter dem Einfluß der unvollständigen Muscarinwirkung dagegen zusammen nur 296 Schläge, so daß also das Muscarin in diesen 17 Versuchen die gleiche Wirkung hatte, wie 914 Öffnungsschläge.

In 5 Versuchen kam es vor der Anwendung des Muscarins nach 117 bis 249 Öffnungsschlägen zu keinem Stillstand, sondern nur zur Pulsverkleinerung und Pulsverlangsamung. Unter dem Einfluß einer unvollständigen Muscarinwirkung genügten 18—30 Schläge, um den Stillstand herbeizuführen.

In entsprechender Weise wies Schott[1]) die Addition der Muscarinwirkung und der Vagusreizung an Kaninchen nach, nur daß die letztere durch die gewöhnlichen Wechselströme des Induktionsapparates hervorgebracht wurde.

An dem durch eine kleinste Gabe Muscarin zum Stillstand gebrachten Froschherzen ruft selbst eine schwache Reizung des Ventrikels, z. B. mittelst einer Nadelspitze, eine Pulsation hervor. Das stillstehende Herz verliert aber diese Reizbarkeit und nach kurzer Zeit erfolgt selbst bei starker und wiederholter Reizung keine Pulsation. Durch Atropin kann auch jetzt das Herz zum Schlagen gebracht werden und erholt sich allmählich vollständig. Bei Reizung des Vagus mit Öffnungsschlägen läßt sich der diastolische Stillstand bis zu 20 Minuten lang unterhalten. Das Herz verliert dabei seine Reizbarkeit sehr rasch, bei starker Reizung zuweilen schon gleich nach Eintritt des Stillstandes. Nach dem Aufhören der Vagusreizung schlägt das Herz wieder in normaler Weise. Auch diese Übereinstimmung in dem Verhalten des durch Muscarin und Vagusreizung herbeigeführten Herzstillstandes spricht für die Erregung nervöser Hemmungsvorrichtungen durch das Muscarin.

Zu große Gaben dürfen in Versuchen mit Muscarin nicht angewendet werden, weil sonst Veränderungen am Herzen eintreten, die unabhängig von der Wirkung auf die Hemmungsvorrichtungen sind und vielleicht von einer direkten Wirkung auf den Muskel abhängen. Sie bestehen hauptsächlich darin, daß bei stärkerer Reizung des Ventrikels die gereizte Stelle sich stark contrahiert, ohne daß eine Pulsation entsteht und daß bei Auftreten der letzteren nach der Anwendung von Atropin die gereizte Stelle contrahiert bleibt. Diese Wirkungen können an nervenlosen Herzen niederer Tiere mit den Wirkungen auf die Hemmungsvorrichtungen höherer

1) Schott, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **65**. 239. 1911.

Tiere verwechselt werden. Die für die Hemmungswirkung ausreichenden Mengen Muscarin sind außerordentlich klein. Um nach den Untersuchungen von Honda[1]) den diastolischen Stillstand herbeizuführen, sind bei subcutaner Einspritzung für 50 g Körpergewicht, auf freie Base berechnet, erforderlich: vom Fliegenpilzmuscarin an R. temporaria 0,0038 mg, an R. esculenta 0,015 mg; vom künstlichen Muscarin an R. temporaria 0,054 mg, an R. esculenta 0,207 mg.

Die kleinsten Mengen der beiden Muscarine, welche in 50 ccm Nährflüssigkeit am Williamsschen Apparat Herzstillstand hervorrufen, betrugen an R. temporaria und esculenta im Mai 0,005 mg salzsaures oder 0,0038 mg freies, im Juli 0,010 mg salzsaures oder 0,0077 mg freies Fliegenpilzmuscarin. Vom salzsauren künstlichen Muscarin sind dazu im Mai die 10fache, im Juli die 15fache Menge erforderlich. Bemerkenswert ist, daß am Williamsschen Apparat jedes der beiden Muscarine auf die Herzen beider Froscharten gleich stark wirkt, das Fliegenpilzmuscarin aber 10—15 mal stärker als das künstliche.

Die kleinste tödliche Gabe des künstlichen Muscarins für Kaninchen von 1,5 Kilogramm ist 40—50 mg, bei Einführung in den Magen etwa 10 mal größer (Boehm, Fühner).

Bei den Untersuchungen von Honda an Fröschen und von Schott an Kaninchen ergab sich in Übereinstimmung mit einer Beobachtung von Straub und Jonescu, daß die beiden Muscarine auch eine Lähmung am Vagus hervorbringen, so daß etwas geringere Gaben, als zur Herbeiführung des Herzstillstandes erforderlich sind, den Vagus in manchen Fällen für electrische Reizung unerregbar machen. Diese Lähmung betrifft nicht die eigentlichen Endapparate der Hemmungsvorrichtungen, sondern ein Zwischenglied zwischen diesen und den markhaltigen Vagusfasern. Für das Nicotin ist diese Wirkung charakteristisch. Näheres darüber findet sich bei der Gruppe des Nicotins und Pilocarpins.

Die muscarinartig wirkenden Ammoniumbasen lähmen außerdem nach Art des Curarins die Endigungen der motorischen Nerven. Die kleinste Menge des künstlichen salzsauren Muscarins, welche an Rana esculenta vollständige Lähmung hervorbringt, beträgt für 50 g Frosch 0,090 mg, entsprechend 0,074 mg der freien Base. Es wirkt also 5 mal schwächer als das Curarin. Nach 9,35 mg salzsaurem Fliegenpilzmuscarin war an dieser, gegen die Curarinwirkung empfindlichen Froschart noch keine lähmende Wirkung auf die Endigungen der motorischen Nerven nachweisbar (Honda).

Subcutan eingespritztes künstliches Muscarin scheint

1) Honda, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 65. 454. 1911.

nach den Untersuchungen von Führer[1]) zum großen Teil in den Harn überzugehen, da nach dem Eindampfen des letzteren der alkoholische Auszug des Rückstandes nach dem Verdunsten des Alkohols Froschherzen zum Stillstand bringt.

An Säugetieren bringt die Erregung der entsprechenden Nervenelemente in den verschiedenen Organen folgende Erscheinungen und Vorgänge hervor: Verlangsamung der Pulsfrequenz und Sinken des Blutdrucks, Speichel- und Tränenfluß, vermehrte Pankreas-, Gallen-, Schleim- und Schweißsekretion, Pupillenverengerung und Accommodationskrampf, heftige tetanische Contractionen des Magens und Darmkanals mit ihren Folgen, Durchfall und Erbrechen, endlich Zusammenziehung der Blase, der Milz und vielleicht auch des Uterus.

Alle diese Erscheinungen, auch der Herzstillstand an Fröschen, schwinden vollständig nach der Anwendung entsprechender Gaben Atropin oder bleiben umgekehrt an atropinisierten Tieren vollständig aus, falls die Atropinwirkung die erforderliche Stärke hat. Wenn nach kleineren Atropingaben die Erregbarkeit nicht völlig aufgehoben, sondern bloß abgestumpft ist, so sind größere Mengen von Muscarin bis zu einem gewissen Grade noch wirksam, so daß z. B. an Fröschen zwar nicht mehr diastolischer Stillstand, aber doch noch Pulsverlangsamung erzielt wird.

Der diastolische Muscarinstillstand am Froschherzen wird außerdem durch alle Gifte, aber allerdings nur in unvollkommener Weise aufgehoben, welche entweder direkt die Herzmuskulatur oder die in ihr eingebetteten motorischen Nerven erregen oder die erstere in eigenartiger Weise, wie das Digitalin, beeinflussen. Zu diesen Giften gehören Tropin, Scopolin[2]), ferner Physostigmin, Veratrin, Digitalin, Anilinsulfat, Guanidin, Phenylglykocoll, Campher, Monobromcampher, Arnicacampher.

Säugetiere sterben bei der Vergiftung mit Fliegenpilzmuscarin an den Folgen des Herzstillstandes. Die Gefahr wird schnell und sicher durch kleine Gaben Atropin beseitigt. Letzteres kann daher auch bei der Fliegenpilzvergiftung gute Dienste leisten.

Nach subcutaner Injection von 1—3 mg dieses Muscarins erfolgen an Menschen profuser Speichelfluß, Blutandrang zum Kopf, Steigerung der Pulsfrequenz, die auch bei Hunden der Verlangsamung vorausgeht und wahrscheinlich eine Folge der Nausea ist, ferner Rötung des Gesichts, Schwindel, Beklemmung, Beängstigung, Übelkeit, Kneifen und Kollern im Leibe, Seh-

1) Führer, Üb. d. Verhalten des synthetischen Muscarins im Tierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **61**. 283. 1909.

2) Vgl. Schiller, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 71. 1896.

störungen, namentlich Accommodationskrampf, starke Schweißbildung im Gesicht und in geringerem Grade auch am übrigen Körper.

Von diesen Wirkungen treten zuerst der Speichelfluß und mäßige Schweißbildung ein. Das Fliegenpilzmuscarin könnte daher in ähnlichen Fällen wie das Pilocarpin für therapeutische Zwecke verwendet werden.

Außer in dem Fliegenpilz kommt das Muscarin, aber anscheinend nur in sehr geringen Mengen, im Hexenpilz (Boletus luridus) und dem Pantherschwamm (Amanita pantherina) vor (Boehm[1]).

Bei der Vergiftung mit dem künstlichen Muscarin treten auch die Folgen der Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven auf und lassen sich durch das Atropin nicht beseitigen.

Was die Vergiftung durch Schwämme an Menschen betrifft, so ist ihre Beurteilung keine leichte, weil in den betreffenden Mitteilungen Fälle, in denen es sich bloß um Indigestion infolge Genusses dieser schwerverdaulichen Gewächse handelte, von den Vergiftungen nicht immer streng geschieden werden.

Vergiftungen mit Fliegenpilz sind verhältnismäßig selten weil dieser Schwamm allgemein bekannt ist und deshalb zu Verwechslungen nicht leicht Veranlassung gibt. Die hauptsächlichsten, der Muscarinwirkung entsprechenden Symptome bestehen in heftigem Erbrechen und profusen, von Schmerzen begleiteten Durchfällen. Außerdem kommen auch Betäubung, Bewußtlosigkeit und Pupillenerweiterung vor. Die letztere hängt wohl von einer atropinartig wirkenden Base, dem Muscaridin, ab, welche sich im Rohmuscarin des Handels findet und entweder im Fliegenpilz fertig gebildet enthalten ist oder aus dem Muscarin entsteht. Die Anwendung eines solchen muscaridinhaltigen Präparats führte Luchsinger und Petri zu einer ganz unzutreffenden Auffassung über das Wesen der Muscarinwirkung[2]).

Der Fliegenpilz hat seinen Namen von der Anwendung zum Töten von Fliegen. Er wird zu diesem Zwecke mit Zucker bestreut und erhitzt. Die Fliegen, die davon fressen, sterben sehr bald, wobei sich ihr Leib vorher stark aufbläht. Nach dem Trocknen verliert der Pilz seine Giftigkeit für Fliegen vollständig, da das Muscarin für letztere ganz unschädlich ist. Besondere darauf gerichtete Untersuchungen über die Natur dieses Fliegengiftes schienen für einen Körper zu sprechen, aus

1) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19**. 60. 1885.
2) Vgl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **14**. 376. 1881.

dem das Muscarin durch Abspaltung entsteht. Harmsen[1]) kommt durch seine Untersuchungen zu dem Resultat, daß im Fliegenpilz ein „Toxin", also ein noch nicht bestimmbarer Körper enthalten sei. Er weist nach, daß ein Teil der Erscheinungen bei Vergiftungen mit frischen Fliegenpilzen, und zwar die Gehirnerscheinungen und Krämpfe, von diesem Gift abhängen. An Katzen bestehen diese Symptome in Gleichgewichtsstörungen wie bei Trunkenheit und in Convulsionen.

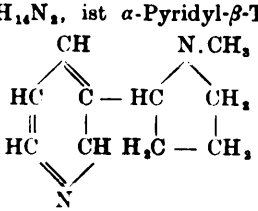
Häufiger kommen Vergiftungen mit dem Knollenblätterschwamm, Amanita phalloïdes, vor, weil dieser Schwamm zuweilen mit dem „Champignon", Agaricus campestris, verwechselt wird. Auch hier bestehen die Symptome in Erbrechen und Durchfällen, mit denen eine große Hinfälligkeit verbunden ist. In den schweren Vergiftungen mit tödlichem Ausgange stellten sich Somnolenz, Krämpfe oder Contracturen unter Stöhnen oder Schreien, Pupillenerweiterung, Coma und Tod ein[2]).

In diesem Pilz fand sich eine nach Art des Curarins lähmend auf die Endigungen der motorischen Nerven wirkende, leicht zersetzliche Base. Außerdem enthält er einen Blutkörperchen auflösenden Stoff, das Amanita-Hämolysin, welches nach John J. Abel und Ford[3]) kein Eiweißkörper, sondern ein stickstoffhaltiges, nicht giftiges Glykosid ist. Der eigentliche giftige Bestandteil ist kein Toxalbumin und wirkt nicht blutkörperchenlösend. Doch konnte er noch nicht rein dargestellt werden[3]).

17. Gruppe des Pilocarpins und Nicotins.

Die Hauptvertreter dieser Gruppe sind die Alkaloïde Nicotin und Pilocarpin.

Das **Nicotin**, $C_{10}H_{14}N_2$, ist α-Pyridyl-β-Tetrahydro-N-Methylpyrrol.



1) Harmsen, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **50**. 361. 1903.

2) Vgl. Beiträge z. Kenntnis d. Schwammvergiftungen von Studer Sahli u. Schärer, Aus d. Mittl. d. Naturforsch. Ges. in Bern. 1. Heft. 1885.

3) Abel und Ford, On the poisons of Amanita Phalloïdes. The Journ. of Biological Chemistry. vol. II. No. 4. January 1907. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908, S. 8. Literatur.

Es kommt vorgebildet in den Blättern der Tabakpflanze vor und ist eine bei 247° siedende, farblose, aber an der Luft sich bräunende Flüssigkeit. Das synthetische inactive Nicotin wird durch das saure Tartrat in das Links- und Rechts-Nicotin gespalten. Das erstere ist identisch mit dem natürlichen Nicotin und giftiger als das r-Nicotin (Pictet u. Rotschy, 1904). Nach Major (1904) beträgt die tödliche Gabe für 100 g Meerschweinchen vom l-Nicotin 1 mg, vom r-Nicotin 2 mg. Es besteht also zwischen dem l- und r-Nicotin hinsichtlich der Wirksamkeit ein ähnliches Verhältnis, wie zwischen dem l-Hyoscyamin und dem l-Hyoscin einerseits und ihren rechtsdrehenden Isomeren andererseits. Das Piturin aus den Blättern von Duboisia Hopwoodii ist auch seinen Wirkungen nach (Langley und Dickinson[1]) mit dem Nicotin identisch. Die Tabakblätter enthalten außerdem das bei 266° siedende, linksdrehende Nicoteïn, $C_{10}H_{12}N_2$.

Der **Nicotingehalt des Tabaks** ist selbst bei den gleichen Sorten ein sehr wechselnder. Kißling (1882) fand in 28 Proben verschiedener Sorten ein Minimum von 0,68% in einem Ohio- und ein Maximum von 4,80% in einem Virginia-Tabak. Die Annahme, daß die edlen Havanna-Tabake nicotinarm seien, ist nicht zutreffend. Wie in anderen, nicht künstlich präparierten Sorten ist ihr Nicotingehalt ein bedeutender, er schwankt meist zwischen 2—3%, kann aber auch noch höher sein. Die von Sinnhold[2]) analysierten, künstlich zubereiteten Pfeifentabake enthielten nur 0,52—1,85% Nicotin.

Das **Calycanthin**, $C_{11}H_{14}N_2$, ist ein sauerstofffreies, aber kristallisierendes Alkaloid aus den Samen von Calycanthus glaucus. Es hat schwache nicotinartige Wirkungen: Abschwächung der Erregbarkeit der Endigungen der motorischen Nerven, Convulsionen, Beeinträchtigung der Herztätigkeit. An Fröschen tritt der Tod nach 15—20 mg erst am 2. oder 3. Tage ein (Cushny[3])).

Das **Pilocarpin**, $C_{11}H_{16}N_2O_2$, dessen Constitution noch nicht sicher ermittelt ist, findet sich in den Jaborandiblättern, die verschiedenen Pilocarpusarten entstammen und außerdem Pilocarpidin, Jaborin (vgl. oben S. 195) und wohl auch Jaboridin enthalten. Durch Erhitzen seines salzsauren Salzes wird es in das isomere Isopilocarpin umgewandelt, welches Jowett (1900) neben Pilocarpin auch im Pilocarpus microphyllus vorgebildet fand[4]).

Das **Pilocarpidin**, $C_{10}H_{14}N_2O_2$, enthält nicht, wie das Pilocarpin, CH_3 am N. Es ist neben dem Pilocarpin in den Jaborandiblättern enthalten, nach Jowett bloß in den Blättern von P. jaborandi. Es wirkt wie das Pilocarpin, nur bedeutend schwächer (Harnack[5]).

Das **Arecolin**, $C_5H\,N(CH_3).CO.OCH_3$, das Alkaloid der Betel- oder Arecanuß, ist eine farblose, ölige, optisch inactive Flüssigkeit.

1) Langley und Dickinson, Journ. of Physiology. vol. XI. 265. 1890.

2) Sinnhold, Arch. d. Pharmacie. Bd. 236. S. 322. 1898.

3) Cushny, On the Action of Calycanthin. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Therapie. vol. XV. 487. 1905.

4) Vgl. Marshall, Journ. of Physiology. vol. XXXI. 120. 1904.

5) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 20. 439. 1886.

Das **Nigellin**, das in geringer Menge in den Samen von Nigella sativa vorkommt, wirkt pilocarpinartig (Pellacani[1])).

Auch zahlreiche künstliche Basen der Pyridinreihe werden in dieser Gruppe ihren Platz finden.

Das **Cytisin**, auch Sophorin und Ulexin genannt, $C_{11}H_{14}N_2O$, welches in verschiedenen Cytisusarten, namentlich C. Laburnum, in Sophoraarten, in Ulex europaeus und noch in anderen Pflanzen verbreitet ist, kann vorläufig dieser Gruppe angegliedert werden.

Diese Alkaloïde wirken auf die gleichen peripheren Organe und in demselben Sinne wie das Muscarin, mit dem Unterschied jedoch, daß an den Hemmungsvorrichtungen des Herzens der Angriffspunkt der Wirkung ein anderer ist und daß auf die ursprüngliche Erregung eine Lähmung folgt. Zu diesen Wirkungen gesellt sich, namentlich rasch und intensiv nach Nicotin, eine allgemeine Lähmung des Centralnervensystems, welcher Andeutungen von Erregungen einzelner Gebiete vorausgehen.

Beim **Nicotin** bleiben die Wirkungen auf die peripheren Organe, Magen, Darmkanal, Drüsen, Pupille und Hemmungsvorrichtungen des Herzens, im Vergleich zu der centralen Wirkung mehr im Hintergrund, während beim Pilocarpin gerade das Umgekehrte der Fall ist. Doch treten einzelne Erscheinungen seitens dieser Organe bei Nicotin- und Tabakvergiftungen deutlicher hervor, namentlich Erbrechen und Durchfälle, Salivation und das Gefühl ausbrechenden Schweißes, ohne daß es zu einer deutlichen Absonderung des letzteren in Tropfenform kommt. Bald folgt aber die Lähmung des Centralnervensystems.

Es ist zwar auch möglich, durch geeignete Gaben von Nicotin bei Menschen einzelne der Wirkungen auf die genannten peripheren Organe, namentlich Speichelfluß und verstärkte Darmperistaltik ohne gleichzeitige Lähmungserscheinungen seitens des centralen Nervensystems herbeizuführen, wie es früher durch Application von Tabaksklystieren geschah; doch ist eine solche Anwendung des Nicotins oder Tabaks immer mit einer gewissen Gefahr verbunden und daher zu verwerfen.

Die anfängliche Erregung und darauffolgende Lähmung an den Hemmungsvorrichtungen des Herzens macht sich an Säugetieren durch die entsprechenden Pulsveränderungen wenig bemerkbar, weil die erstgenannte Wirkung nur vorübergehend ist und die Folgen der anderen durch die übrigen Vergiftungssymptome verdeckt werden.

1) Pellacani, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **16**. 440. 1883.

Das Froschherz wird durch das Nicotin zuerst wie durch Muscarin in diastolischen Stillstand versetzt, der kaum eine Minute anhält. Atropin hebt ihn sofort auf oder verhindert sein Eintreten. Wenn die Erregung vorüber ist, so fängt das Herz von selber an zu schlagen, und wenn dann die Zahl der Herzcontractionen ihr Maximum wieder erreicht hat, so ist Vagusreizung nicht mehr imstande, einen diastolischen Stillstand des Herzens oder auch nur eine Verlangsamung der Pulsationen hervorzurufen, während Muscarin und Sinusreizung sich wie am normalen Herzen verhalten und erst durch Atropin unwirksam gemacht werden. Eine Lähmung der Vagusfasern selbst verursacht das Nicotin ebensowenig wie irgend ein anderes Alkaloïd. Seine Angriffspunkte an den Hemmungsvorrichtungen liegen daher zwischen den eigentlichen Fasern und jenen Teilen, auf welche das Muscarin seinen erregenden, das Atropin den lähmenden Einfluß ausübt. Wie das Nicotin, dessen Wirkung auf dieses „Zwischenstück" zuerst im Jahre 1870 beschrieben wurde[1]) und nicht, wie F. Marchand und A. W. Meyer angeben (1912), von Langley und Dickinson im Jahre 1890 nachgewiesen ist, wirkt auch das Muscarin an Fröschen und Säugetieren in der gleichen Weise auf diesen nervösen Teil der Hemmungsvorrichtungen (vgl. oben S. 185).

Das Nicotin führt in größeren Gaben zu einer rasch verlaufenden Lähmung aller Teile des Centralnervensystems und namentlich auch des Respirationscentrums. Der Tod erfolgt daher unter den Erscheinungen des Collaps, wobei fast immer Convulsionen vorausgehen. Auch kleine Gaben, etwa $^1/_4$—$^1/_2$ mg auf 1 Kilogramm Säugetier oder Mensch, verursachen ähnliche, aber nicht zum Tode führende Collapserscheinungen, d. h. Lähmungszustände geringeren Grades im centralen Nervensystem. Besonders hervortretend ist dabei die allgemeine Schwäche, die mit den Erscheinungen seitens der peripheren Organe, insbesondere mit Übelkeit und Erbrechen gepaart, das Vergiftungsbild charakterisiert, das so häufig Anfänger im Rauchen durchzumachen haben. Außerdem verursacht das Nicotin bei Fröschen erst eine Erregung und dann nach Art des Curarins eine Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven.

Die acute und chronische Vergiftung bei starken Rauchern sind Nicotinvergiftungen, denn im Tabakrauch ist das Nicotin der einzige giftige Bestandteil (Vas[2])). Das flüchtige, durch Fermentation der frischen Blätter entstehende, den eigenartigen scharfen Geruch und beißenden Geschmack des Tabaks be-

1) Vgl. Arbeiten aus der physiolog. Anstalt in Leipzig in den Berichten der mathem.-phys. Classe d. Königl. Sächs. Ges. d. Wissenschaften in Leipzig. 1870. S. 130.

2) Vas, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 33. 141. 1894.

dingende Tabaköl ist ganz ungiftig (Cushny, 1892; nach unveröffentlichten Versuchen).

Die **chronische Tabakvergiftung** entsteht durch jede Art von Tabakgebrauch, durch Rauchen, Schnupfen, Kauen. Die im Rauch neben dem Nicotin vorkommenden Bestandteile, wie Pyridinbasen, Blausäure, Kohlenoxyd, Schwefelwasserstoff, haben ihrer geringen Menge wegen keine toxische Bedeutung. Die Katarrhe des Mundes, Rachens, Kehlkopfes und wohl auch der Bronchien hängen von der localen Wirkung des Rauches ab und sind unabhängig vom Nicotin. Die von dem letzteren bedingten Erscheinungen betreffen das Centralnervensystem, das Herz und die Verdauungsorgane. Es stellen sich Unregelmäßigkeit der Herztätigkeit, Herzklopfen abwechselnd mit Pulsverlangsamung, Schwindelanfälle, Ohnmachten, Schlaflosigkeit, trübe Stimmung ein, die Bewegungen werden unsicher und führen leicht zur Ermüdung, auch treten Zittern und tabesartige Coordinationsstörungen auf.

In der sensiblen Sphäre werden Hyperästhesien verschiedener Nerven, Kriebeln, Schmerzen, darunter Cardialgien beobachtet. Eine nicht unwichtige Rolle spielen bei der chronischen Tabakvergiftung Amblyopien und amaurotische Zustände, deren Auftreten durch den gleichzeitigen Mißbrauch von alkoholischen Getränken begünstigt wird[1]). Die Störungen der Magenfunktionen sowie die Durchfälle, welche zu schlechter Ernährung und kachektischem Aussehen führen, sind ebenfalls als Nicotinwirkungen anzusehen.

Nach dem Aussetzen des Tabakgebrauchs schwinden alle diese Erscheinungen meist vollständig. Nur in einzelnen Fällen hinterbleiben dauernde Zustände, so namentlich Amblyopien und Amaurose.

Zwei Kaninchen, welche im Laufe von 7 Wochen in kleinen Gaben jedes 2,6 g Nicotin erhalten hatten, wiesen mancherlei Ernährungsstörungen auf: Abnahme des Körpergewichts um 14 und 17%, Verminderung der Zahl der roten und Zunahme der Zahl der farblosen Blutkörperchen[2]). An Hunden und Kaninchen beobachtete Esser[3]) nach längere Zeit fortgesetzten vergiftenden Gaben Unregelmäßigkeiten der Herz- und Atembewegungen. Im Herzen fand sich Degeneration der Vagusfasern, die

1) Vgl. Lewin u. Guillery, Die Wirkungen der Arzneimittel u. Gifte auf das Auge. Berlin 1905. 1. Bd. S. 395.

2) Vas, a. a. O. oben S. 191.

3) Esser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 49. 190. 1903.

offenbar Folge der andauernden Lähmung der Endigungen dieser Nerven ist.

Adler und Hensel[1]) injicierten Kaninchen täglich außer Sonntags in 0,5 procentiger Lösung 1,5 mg Nicotin in die Ohrvene. Nach jeder Injection traten Convulsionen auf und dann folgte vollständige Erholung. Die Convulsionen wiederholten sich jedesmal nach mehr als 100 Injectionen. In der Aorta fanden sich Läsionen von ausgesprochen nekrotischem Charakter. Es handelte sich nicht um eine Endoarteritis oder Mesoarteritis, sondern um primäre Arterionekrose, welche hauptsächlich die inneren Muskelschichten der Media betraf. Man hat es also in diesem Falle mit den gleichen Veränderungen zu tun, wie nach Adrenalin[2]), und wahrscheinlich sind hier die Convulsionen, die sich während 4 Monaten fast täglich wiederholten, als Ursache der Aortenerkrankung aufzufassen, indem sie eine Gefäßverengerung und Blutdrucksteigerung verursachten.

Wie schon erwähnt, treten die erregenden **Wirkungen des Pilocarpins** auf die peripheren Organe weit mehr in den Vordergrund als die des Nicotins. Steigerung aller Sekretionen, namentlich der Schweiß- und Speichelsekretion, heftige Contractionen des Magens und Darmkanals, die zu Erbrechen und Durchfällen führen, sind die hervorstechendsten Erscheinungen dieser Wirkungen. Sie werden leicht durch Atropin beseitigt[3]).

Am Froschherzen ruft das Pilocarpin, wie das Nicotin, einen 1—2 Minuten dauernden diastolischen Stillstand hervor, worauf das Herz wieder zu schlagen anfängt und sich dann gegen Vagusreizung und Muscarin genau so verhält, wie es oben vom Nicotin angegeben ist.

Doch bezieht sich die Angabe, daß der Muscarinstillstand durch das Pilocarpin nicht aufgehoben wird, auf das früher von Harnack und Meyer (a. a. O.) untersuchte Präparat. Vor einigen Jahren habe ich zahlreiche Pilocarpinpräparate verschiedener Darstellung und aus verschiedenartigen Jaborandiblättern untersucht und gefunden, daß alle ausnahmslos schließlich den Muscarinstillstand des Froschherzens aufhoben, ohne daß es sich um eine Verunreinigung mit Jaborin handelte.

An den Drüsen tritt nur die Erregung deutlich zutage. Am stärksten wirkt das Pilocarpin auf die Sekretionen der Schweiß- und Speicheldrüsen. In geringerem Grade steigert

---

1) Adler und Hensel, Intravenous injections of Nicotine and their effects upon the aorta of rabbits. Sep.-Abdr. aus The Journ. of Medical Research. vol. XV. p. 229. 1906.

2) Vgl. oben S. 152.

3) Vgl. Harnack u. H. Meyer Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 12. 366. 1880.

es an Hunden (Heidenhain, 1879), Katzen (Nußbaum, 1885) und an Kaninchen (Kühne und Lea, 1882; Gottlieb[1]) die Pankreassekretion, wobei mit der Menge des Sekretes auch seine Concentration zunimmt (Gottlieb, 1894). Selbst die Abscheidung des Sauerstoffs in der Schwimmblase der Fische wird durch das Pilocarpin verstärkt (Dreser[2]).

Am Auge bewirkt das Pilocarpin wie das Muscarin Pupillenverengerung. Doch folgt auf diese ein mäßiger Grad von Erweiterung, so daß, ähnlich wie an den herzhemmenden Vagusendigungen im Herzen, an die Stelle der ursprünglichen Erregung der Oculomotoriusendigungen im Sphincter pupillae eine Abnahme der Erregbarkeit tritt. An und für sich erhöht das Pilocarpin den intraocularen Druck, aber dieser Erhöhung steht die Pupillenverengerung entgegen, welche ihrerseits druckvermindernd wirkt (Schlegel und Höltzke, 1885).

Das Pilocarpin verursacht ähnliche Funktionsstörungen des centralen Nervensystems wie das Nicotin, namentlich Dyspnoe, krampfartiges Zucken und Zittern des Körpers, Drehbewegungen, an Fröschen ausgebildete Convulsionen und Lähmungserscheinungen, nach größeren Gaben (10—15 mg) sofort die letzteren. An Säugetieren tritt die Verminderung des Gefäßnerventonus frühe in den Vordergrund.

Aber alle diese Wirkungen bilden kein Hindernis für die **therapeutische Anwendung des Pilocarpins,** wenn es darauf ankommt, reichliche Schweißbildung und Speichelfluß zu erzielen, weil die Vergiftungserscheinungen seitens des Centralnervensystems erst nach viel größeren Gaben eintreten, als für den therapeutischen Zweck erforderlich sind. An Menschen kommen besondere Gefahren überhaupt wohl nicht in Frage, weil mit steigender Gabe lange vor dem Auftreten der gefahrdrohenden Symptome, die hauptsächlich von der Gefäßnerven- und Respirationslähmung abhängen, neben den ersten Erscheinungen der Pilocarpinwirkung, dem Speichelfluß und der Schweißsekretion, die Magen- und Darmsymptome, Erbrechen und Durchfälle, sich einstellen und den Grad der Wirkung signalisieren, bei welchem der weitere Gebrauch des Mittels aufzuhören hat.

---

1) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **33.** 261. 1894.
2) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **30.** 159. 1892.

Das Pilocarpin kann also dazu benutzt werden, die Sekretionen im allgemeinen, namentlich aber die Speichel- und Schweißsekretion zu vermehren. Obgleich über das Verhalten der Harnsekretion keine ausreichenden Tatsachen vorliegen, so darf doch mit genügender Sicherheit behauptet werden, daß sie durch das Pilocarpin direkt nicht beeinflußt wird. Die vielfach versuchte Anwendung dieses Mittels bei Nierenerkrankungen kann daher nur den Sinn haben, das regelrecht durch die Nieren austretende Wasser, wie bei einer Schwitzkur, auf andere Bahnen zu leiten. Wie weit davon ein therapeutischer Erfolg zu erwarten ist, muß die Erfahrung am Krankenbett lehren. Auch die Antwort auf die Frage, in welchen Fällen eine durch Nerveneinfluß vermehrte Speichel- und namentlich Schweißsekretion von Nutzen ist, läßt sich nicht theoretisch construieren, sondern kann nur auf Grund von Versuchen an Kranken gegeben werden. Doch darf man nach dem Charakter der Pilocarpinwirkung annehmen, daß die therapeutische Bedeutung des Mittels ausschließlich von den Folgen der gesteigerten Sekretionstätigkeiten abhängt. Es wird daher wegen dieser Wirkungen als ein kräftiges „Absorbens" angesehen und vielfach zur Aufsaugung von Exsudaten gebraucht, sogar von solchen, die ihren Sitz im Auge haben. Umgekehrt sind die Contraindicationen in allen Fällen gegeben, in denen die Vermehrung jener Sekretionen zu vermeiden ist. Dabei ist noch darauf aufmerksam zu machen, daß auch die Sekretion in den Bronchien sehr vermehrt wird, daß Kaninchen bei dieser Vergiftung nicht selten an Lungenödem sterben und daß die Disposition zu letzterem an Menschen die Anwendung dieses Mittels verbieten kann. Hier hat die Vorsicht Platz zu greifen, bevor schlimme Erfahrungen dazu nötigen.

Aus dem Pilocarpin bildet sich leicht das basische Zersetzungsprodukt **Jaborin**, welches Atropinwirkungen hervorbringt. Da das käufliche salzsaure Pilocarpin zuweilen mit demselben verunreinigt ist, so können dadurch die therapeutisch wichtigen Wirkungen des letzteren, namentlich auf die Schweißsekretion, wie durch Atropin, beeinträchtigt werden. Es muß daher auf reine Präparate ein großes Gewicht gelegt werden. Das Pilocarpidin liefert das dem Jaborin entsprechende Zersetzungsprodukt **Jaboridin**. Bemerkenswert ist, daß das **Connigellin**, welches neben dem Nigellin in der Nigella sativa vorkommt, ebenfalls Atropinwirkungen hat (Pellacani[1]).

1) Pellacani, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **16**. 440. 1883.

Das **Arecolin wirkt** im wesentlichen wie das Pilocarpin. Scharf hervortretend sind unter den Wirkungen die Vermehrung des Speichels und der Bronchialsekrete sowie die Verengerung der Pupille, die auch bei localer Application des Alkaloïds auf das Auge so hochgradig sein kann, daß am Katzenauge die Ränder der Iris sich berühren. Daher hat man es als pupillenverengerndes Mittel empfohlen.

An Fröschen verursacht es in Gaben von mehr als 20 mg einen narkotischen Zustand, Reflexkrämpfe und allgemeine Lähmung. Kleine Gaben (0,5—1,0 mg) vermindern am Herzen bei diastolischer Stellung desselben die Pulsfrequenz bis auf wenige Schläge, die durch Atropin wieder beschleunigt werden. Größere Gaben verursachen Lähmung des Herzmuskels.

An Säugetieren bewirkt es, und zwar an Hunden nach 50—70 mg bei der Injection in das Blut, Krampfanfälle und allgemeine Lähmung. Nach kleineren Gaben, 3—4 mg, tritt durch Erregung der Hemmungsvorrichtungen des Herzens Erniedrigung des Blutdrucks, nach größeren Herzlähmung ein.

Die Wirkungen des **Cytisins**[1]) betreffen ebenfalls periphere und centrale Teile des Nervensystems, aber erstere nur in beschränktem Umfange. Frösche werden infolge einer curarinartigen Wirkung auf die motorischen Nerven ohne anderweitige Erscheinungen gelähmt. Auch die Endvorrichtungen der herzhemmenden Fasern des Vagus verlieren ihre Erregbarkeit. Ob das, namentlich an Katzen regelmäßig eintretende und lange anhaltende Erbrechen und Würgen von einer localen Wirkung auf den Magen abhängt, erscheint zweifelhaft. Für einen centralen Ursprung spricht das Fehlen von Durchfällen.

Die Wirkungen auf das Centralnervensystem bestehen in anfänglicher Erregung und darauffolgender Lähmung motorischer Funktionsgebiete. Infolge der Erregung kommt es zu Muskelzuckungen oder zu convulsivischen Krämpfen, doch gehen diese bald vorüber oder können auch ganz fehlen, wenn nach großen Gaben die Lähmung rasch eintritt, die auch früh das Respirationscentrum ergreift und zum Tode führt. Wenn

1) Marmé, Nachrichten d. k. Ges. d. Wissensch. z. Göttingen. 1887. Nr. 7; Prevost u. Binet, Revue méd. de la Suisse romande. 1887. Nr. 9 u. 10; Radziwillowicz, Arb. des pharmakol. Instituts zu Dorpat. II. 1888. 56.

künstliche Respiration eingeleitet wird, so läßt sich auch eine curarinartige Wirkung auf die motorischen Nerven nachweisen.

Das Herz wird nicht direkt betroffen. Doch steigt der Blutdruck infolge der Erregung der Ursprünge der Gefäßnerven, aber auch nur vorübergehend. Vielleicht ist die Blutdrucksteigerung zum Teil auch Folge der Erstickung durch Abschwächung und Stillstand der Respiration.

Vergiftungen an Menschen, namentlich bei Kindern durch Kauen und Verschlucken der Schoten und Blüten von Cytisus Laburnum, sind nicht selten. Die Symptome entsprechen im wesentlichen den vorstehend angeführten Wirkungen. Es sind Speichelfluß, Erbrechen, Würgen, häufig Leibschmerzen, selten Durchfälle, dabei Benommenheit, Kopfschmerz, schließlich Bewußtlosigkeit, Delirien und Hallucinationen, die Pupillen erweitert, der Cornealreflex erloschen, Muskelzuckungen und Krämpfe nicht regelmäßig vorhanden, der Puls erst verlangsamt, dann meist unregelmäßig, klein und beschleunigt, Atmung tief, zuweilen in Cheyne-Stokes-Form. Der Tod erfolgt unter Collapserscheinungen durch Respirationsstillstand.

1. **Pilocarpinum hydrochloricum,** salzsaures Pilocarpin. In Wasser sehr leicht lösliche Kristalle; zuweilen mit etwas Jaborin verunreinigt. Gaben 0,005—**0,02**!, täglich bis **0,04**!

2. **Arecolinum hydrobromicum,** bromwasserstoffsaures Arecolin. Im Wasser leicht lösliche Kristalle. In 1 procent. Lösungen als pupillenverengerndes Mittel (vgl. oben S. 196).

18. Gruppe des Coniins und Lobelins.

Mit den Alkaloïden der vorigen Gruppe stimmen in mancher Beziehung zahlreiche natürliche und künstliche Abkömmlinge der Pyridinreihe und einige andere Basen von unbekannter Constitution überein. Die wichtigsten und interessantesten sind das Coniin, Sparteïn, Lobelin, Gelseminin und Temulin. Weiter gehören hierher wahrscheinlich das Piperidin, das Lupinidin aus Lupinus luteus, das Cannabinin u. a. Doch ist eine Gruppierung aller dieser Basen zurzeit noch schwierig und unsicher, denn selbst das vielgeprüfte Coniin bietet hinsichtlich der Beurteilung der Stärke und Beschaffenheit seiner Wirkungen noch mancherlei Unklares.

Das Coniin, ein flüssiges Alkaloid, welches in dem gefleckten Schierling, Conium maculatum, vorkommt, ist rechtsdrehendes α-Normalpropylpiperidin, $C_5H_{10}N.CH_2.CH_2.CH_3$. Es kann auch synthetisch

dargestellt werden, sowie auch das linksdrehende Coniin. Dieses und das optisch inactive Coniin sollen wie das natürliche, rechtsdrehende wirken.

Das käufliche, aus dem gefleckten Schierling gewonnene Coniin besteht aus einem Gemenge sauerstofffreier, flüssiger und flüchtiger Basen, darunter neben dem Coniin das **Conicein**, $C_8H_{15}N$, das im Piperidinring 2 H weniger enthält als das Coniin und zuweilen 70 und mehr Procent der Rohbasen ausmacht und mit dem von A. W. Hofmann (1885) künstlich aus dem Coniin dargestellten δ-Conicein isomer ist. Es übertrifft an Giftigkeit weit das Coniin (Wolffenstein, 1895). Andere isomere des Conicеins, so das Allylpiperidin, sind synthetisch dargestellt.

Das **Spartein**, $C_{15}H_{26}N_2$, kommt in Besenginster (Sarothamnus scoparius Wimm., Spartium scoparium L.) vor; es ist ebenfalls flüssig. Von seinen leicht kristallisierenden Salzen wird das Sulfat in den Handel gebracht.

Das **Lobelin**, $C_{16}H_{25}NO$, ist aus den Blättern und Samen der Lobelia inflata von Procter (1850), Bastick (1851) und den beiden Lloyd (1887) durch Ausschütteln mit Äther erhalten worden. Dreser[1]) stellte zuerst das kristallisierte Platindoppelsalz und durch fractionierte Fällungen das reine salzsaure Lobelin dar, welches eine amorphe glasige Masse bildet und mit Platinchlorid direkt kristallinische Fällung gibt, aber sehr veränderlich ist. Ein anderer wirksamer Bestandteil ließ sich in den Lobeliensamen nicht nachweisen.

In dem harzartigen, Gelsemin genannten, käuflichen Extract von Gelsemium sempervirens kommen zwei Alkaloïde vor, das kristallisierbare Gelsemin, welches bereits bei der Strychningruppe erwähnt ist, und das **Gelseminin**, $C_{42}H_{47}N_3O_{14}$, das im freien Zustande und in Form seiner Salze eine amorphe gelbliche Masse bildet (Cushny[2]).

Das **Temulin**, $C_7H_{12}N_2O$, findet sich in den Samen des Taumellolchs, Lolium temulentum, und ist ebenfalls amorph, gibt aber mit Salzsäure ein kristallisierbares Salz (Hofmeister[3]).

Am wirksamsten von diesen fünf Alkaloïden ist das Gelseminin, denn die tödliche Gabe für Kaninchen beträgt nur 1 mg (Cushny), während vom Conicein 5—6 mg (Wolffenstein, 1895), vom Lobelin mindestens 20 mg, vom chemisch reinen, von Ladenburg dargestellten Coniin durchschnittlich 56 mg (Falck und Hadenfeld, 1886), vom Spartein ungefähr 100 mg (Fick, 1873), vom Temulin bei Katzen sogar 250 mg (Hofmeister, 1892) bei subcutaner Injection für 1 Kilogramm Körpergewicht erforderlich sind, um den Tod herbeizuführen.

Diese Alkaloïde wirken wie das Nicotin und Pilocarpin sowohl auf periphere wie auf centrale Nervengebiete, und zwar an peripheren Organen wie jene beiden Alkaloïde auf das Herz, die Pupille, den Magendarmkanal, die Speicheldrüsen und die Endigungen der motorischen Nerven in den quergestreiften Muskeln. Die Wirkung an den verschiedenen Organen und bei den einzelnen Alkaloïden ist teils eine nicotin- oder pilocarpin-, teils eine atropinartige.

1) Dreser Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26**. 237. 1889.
2) Cushny, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **31**. 49. 1892.
3) Hofmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **30**. 202. 1892.

Das Centralnervensystem wird durch die sämtlichen Stoffe dieser Gruppe in ziemlich gleichartiger Weise beeinflußt. Es entsteht in erster Linie, besonders ausgesprochen nach Temulin, eine Art Narkose, deren Symptome rauschähnliche Zustände Somnolenz, Betäubung oder lähmungsartige Schwäche sind. In den stärkeren Graden der Vergiftung treten allgemeine Lähmungszustände und Krämpfe durcheinander auf. Die letzteren, die nach Lobelin einen tetanischen Charakter haben, sonst aber in Convulsionen bestehen, werden durch künstliche Respiration nicht unterdrückt und sind daher unabhängig von der Respirationslähmung, d. h. nicht durch Erstickung bedingt. Die Lähmung der Respiration, die bei einzelnen dieser Gifte nicht ausschließlich eine centrale ist, tritt, außer nach Lobelin, ohne vorhergehende Erregung ein und ist die Hauptursache des Todes, der bei der Gelsemininvergiftung an Kaninchen zuweilen durch künstliche Respiration abgewendet werden kann.

Das **Coniin** oder vielmehr das im gefleckten Schierling vorkommende Gemenge von Alkaloïden (vgl. S. 198) ist in toxikologischer Beziehung das wichtigste Glied dieser Gruppe.

An peripheren Organen wirkt es auf den gleichen Teil des nervösen Hemmungsapparats im Herzen wie das Nicotin (vgl. oben S. 191), aber von vornherein lähmend, und verursacht wie dieses Speichelfluß, Erbrechen und Durchfälle. Am Auge ruft es wie das Atropin, aber in geringerem Grade, Pupillenerweiterung hervor und lähmt an Fröschen die Endigungen der motorischen Nerven. Nach großen Gaben, 15—20 mg pro Kilogramm Tier, tritt bei der Einspritzung in das Blut auch an Kaninchen eine Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven ein, namentlich des Nv. phrenicus im Zwerchfell (Hayashi und Muto[1]).

Diese Wirkungen des Coniins auf die peripheren Organe spielen bei schweren Vergiftungen, namentlich am Menschen, im Vergleich zu den Wirkungen auf das Centralnervensystem keine oder nur eine untergeordnete Rolle. Die letzteren bestehen in Lähmungszuständen, ohne nachweisbare vorausgehende oder selbständige Erregungen.

An Fröschen hat man auch Convulsionen beobachtet, aber nur dann, wenn die motorischen Nerven durch Unterbindung der Gefäße

1) Hayashi u. Muto, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 48. 356. 1902.

vor der Einwirkung des Giftes geschützt waren (Harnack und H. Meyer[1]). Doch kommt es vor, daß die Krämpfe auch bei dieser Anordnung ausbleiben (Fließ und Kronecker[2]).

An Menschen hat man bei Selbstversuchen und bei der Anwendung an Kranken nach kleineren Gaben **Coniin,** die aber in einzelnen Fällen nur wenige Milligramm, in anderen mehrere Centigramm betrugen, allgemeines Schwächegefühl, Schlaftrunkenheit, Gefühl von Pelzigsein und Ameisenkriechen in der Haut, Pupillenerweiterung, schwankenden Gang, erschwerte Bewegung der Arme beobachtet, abgesehen von den durch die stark alkalisch reagierende Base bedingten localen Erscheinungen, wie Brennen und Kratzen im Halse, Speichelfluß, Übelkeit und auch wohl Erbrechen. Weder diese Wirkungen noch die Erfahrungen rechtfertigen den durch Tradition fortgepflanzten, neuerdings wieder empfohlenen Gebrauch des Coniins bei Krampfkrankheiten. In einem Falle von Tetanus traten nach dem Gebrauch von 0,13 g Coniinhydrobromid, das innerhalb 48 Stunden teils innerlich, teils subcutan appliciert war, heftige Erstickungserscheinungen ein (Demme und Steinhäuslin[3]).

Vergiftungen an Menschen mit dem Kraut oder der Wurzel des gefleckten Schierlings oder Gartenschierlings (Conium maculatum) sind durch Verwechselung mit Küchengewächsen, hauptsächlich Petersilie und Pastinake, vorgekommen. Die Vergiftungserscheinungen bestehen im wesentlichen darin, daß zuerst eine Schwäche in den unteren Extremitäten sich fühlbar macht, welche sich allmählich zu einer vollständigen Lähmung ausbildet, die dann, mit einfacher Schwäche der Bewegungen beginnend, auf die oberen Extremitäten übergeht und durch Lähmung der Respirationscentren spätestens in 3—4 Stunden zum Tode führt. Außer Schläfrigkeit und einer merklichen Abstumpfung der Hautempfindlichkeit sowie mäßiger Pupillenerweiterung fehlen andere Symptome vollständig, namentlich Erbrechen, Durchfälle, Krämpfe. Auch das Bewußtsein bleibt bis zuletzt erhalten.

Mit diesem Vergiftungsbilde stimmt vollkommen die Beschreibung überein, die Plato im Phädon von dem Verlauf der Vergiftung des

1) Harnack u. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 12. 394. 1880.

2) Fließ u. Kronecker, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1882. 111.

3) Steinhäuslin, Üb. d. pharmakol. Wirk. u. d. therap. Anwend. des Coniinum hydrobrom. Diss. Bern 1887.

Sokrates gibt, so daß es keinem Zweifel unterliegt, daß zur Bereitung des Schierlingsbechers Conium maculatum, und zwar wahrscheinlich der ausgepreßte Saft der Wurzel zur Verwendung gekommen ist.

In dem einzigen bekannten Falle von Vergiftung mit Coniin selbst, dem berüchtigten Falle Jahn[1]), sind die Symptome nicht von sachverständiger Seite beobachtet worden.

Das **Lobelin** beansprucht in therapeutischer Beziehung ein eigenartiges Interesse. Es wirkt am Froschherz in kleinen Gaben ganz nach der Art des Nicotins, in größeren dagegen wie das Atropin (Dreser). Es erregt demnach zunächt das „Zwischenstück" an den Endigungen der herzhemmenden Vagusfasern (vgl. oben S. 191), so daß es zur Pulsverlangsamung und zum Herzstillstand kommt, darauf folgt eine Lähmung der vorher erregten Teile, wonach das Muscarin noch wirksam bleibt. Nach großen Gaben (10 mg) verliert das letztere, wie Rönnberg[2]) angibt, seinen Einfluß auf das Herz, das aber gleichzeitig gelähmt wird (Dreser), nach Cushny und Edmunds (1904) durch eine Wirkung auf den Herzmuskel. An Säugetieren und bei Menschen lassen sich die direkten Wirkungen auf den Blutdruck und die Pulsfrequenz schwer untersuchen, weil sie durch Übelkeit und Erbrechen, durch Krämpfe und krampfhafte Gefäßverengerungen beeinflußt werden.

Das Lobelin ruft Speichelfluß, leicht Übelkeit und Erbrechen und auch Durchfälle hervor. Vom ungereinigten Präparat sind dazu an Katzen und Hunden 2—10 mg erforderlich (Rönnberg). Am Auge verursacht es nach Art des Atropins, aber in geringerem Grade, Pupillenerweiterung, und lähmt an Fröschen curarinartig die Endigungen der motorischen Nerven. An Säugetieren wird die letztere Wirkung entweder gar nicht oder nur in unvollständiger Form beobachtet, weil eine allgemeine Lähmung des Centralnervensystems ihr zuvorkommt und dem Leben ein Ende macht, bevor die motorischen Nerven afficiert sind. Dies gilt im wesentlichen für alle Stoffe dieser Gruppe.

Die nach größeren Gaben zustande kommende Lähmung des Centralnervensystems betrifft sehr frühe das Respirationscentrum und noch früher die Endigungen des Phrenicus im Zwerchfell (Muto und Iwakawa, 1910), und führt dadurch

1) Arch. d. Pharmacie. 47. 257. 1861.
2) Über die Wirkung des Lobelins. Diss. Rostock 1880.

zum Tode. Der Lähmung geht eine ausgesprochene Erregung des Respirationscentrums voraus, von der noch besonders die Rede sein wird. Auch Krämpfe begleiten die Lähmungserscheinungen und haben einen tetanischen Charakter.

Nach 11 mg des einfach durch Ätherausschüttelung gewonnenen Lobelins, die in einem Selbstversuch binnen 2 Stunden genommen wurden, stellten sich Kratzen im Schlunde, Kolikschmerzen, Übelkeit, breiiger Stuhl und ein Zustand von leichtem Sopor ein (Rönnberg). Nach dem Gebrauch der offizinellen Tinctura Lobeliae hat man diese Erscheinungen seitens der peripheren Organe und des Gehirns in verstärktem Maße als Brennen im Halse, Dysphagie, Gefühl von Zusammenschnüren des Kehlkopfs und der Brust, Schweißausbruch, heftiges Erbrechen und Durchfälle auftreten sehen, daneben Schlafsucht und intensivere Gehirnsymptome.

Man wendet die **Lobeliapräparate** hauptsächlich bei **asthmatischen Zuständen** verschiedenen Ursprungs an. Den günstigen Urteilen von amerikanischer Seite über den Erfolg stehen weniger günstige auf europäischer gegenüber. Durch Katarrhe bedingte asthmatische Beschwerden könnte das Lobelin wie ein durch Nausea wirkendes Expectorans, z. B. Ipecacuanha, lindernd beeinflussen, während in Fällen von nervösem Asthma die Respirationswirkungen einen heilsamen Erfolg wohl erklärlich machen. Auf die Atmung wirkt das Lobelin nach den Untersuchungen von Dreser[1]) in kleineren Gaben in doppelter Weise. Es erregt die Respirationscentren im verlängerten Mark und lähmt zugleich die Endigungen der Vagusfasern in der Lunge. Die Folge der centralen Erregung ist eine Steigerung der Respirationsfrequenz und eine Erhöhung der absoluten Kraft und der Arbeitsleistung der Respirationsmuskeln, wodurch die Respirationsbewegungen ungemein verstärkt werden. Eine Erregung der Vagusfasern in der Lunge führt zur Contraction und Verengerung der feineren Bronchien. Wenn nun eine krampfhafte Contraction der letzteren und die dadurch bedingte Behinderung des Luftzutritts zu den Lungenalveolen die Ursache des nervösen Asthmas ist, so wird durch die Lähmung der Vagusendigungen, wie sie durch das Lobelin zustande kommt, das Hindernis für den freien Zutritt der Luft zu den Alveolen be-

1) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26**. 237. 1889.

seitigt. Da durch die Erregung der Respirationscentren die Atembewegungen außerdem verstärkt werden, so trägt auch diese Wirkung zur Beseitigung der asthmatischen Atembeschwerden bei. Es ist darnach auch verständlich, daß das Lobelin nur in solchen Fällen das Asthma günstig beeinflussen kann, in denen das letztere von einer krampfhaften Contraction der Bronchien abhängt. Schwierig für die praktische Anwendung ist wegen der leichten Veränderlichkeit des Lobelins die Beschaffung gleichmäßig wirksamer Präparate und infolgedessen die erforderliche genaue Dosierung.

Was die übrigen drei Alkaloïde betrifft, so wirkt das **Sparteïn** atropinartig auf die Pupille und die nervösen Hemmungsvorrichtungen im Herzen, nicotinartig auf die Speicheldrüsen und den Magendarmkanal; aber nicht regelmäßig, und nur bei schweren Vergiftungen treten die entsprechenden Erscheinungen: Speichelfluß, Erbrechen und Durchfall auf. Der Tod wird durch Lähmung der Respirationscentren und der Endigungen der motorischen Nerven, meist unter Convulsionen herbeigeführt. Die Endigungen des N. phrenicus im Zwerchfell werden früher gelähmt, als die der übrigen motorischen Nerven (Cushny und Matthews[1]). Kleine Gaben lähmen nur diese Endigungen im Phrenicus, erst durch größere werden auch die Respirationscentren gelähmt (Muto und Ishizaka[2]).

Das Sparteïn ist, wie schon früher das Kraut des Besenginsters, aber ohne rationelle Begründung, als Diureticum bei Herzkrankheiten empfohlen worden, in Gaben von 20 mg, 3—4 mal täglich (Sée 1885). Es soll die Herztätigkeit „regulieren und heben“

Das **Gelseminin** wirkt auf die Hemmungsvorrichtungen im Herzen erst nicotinartig (Cushny[3]), dann atropinartig und bringt nach Art des Atropins (Putzeys und Romié 1887) starke Pupillenerweiterung hervor, so daß man das rohe, Gelsemin genannte Gelseminin, nach welchem auch eine Accommodationslähmung eintritt (Putzeys und Romié, 1887; Cushny[3]), sogar anstatt des Atropins als Mydriaticum empfohlen hat (Tweedy 1877). Im übrigen stimmen die Wirkungen des Gelse-

1) Cushny u. Matthews, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **35**. 129. 1895.

2) Muto u. Ishizaka, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **50**. 1. 1903.

3) a. a. O. oben S. 198.

minins im wesentlichen mit denen des Sparteïns überein, nur wird unter den vom Centralnervensystem ausgehenden Wirkungen auch Unempfindlichkeit der Haut und der Schleimhäute angegeben. Es wirkt nicht tetanisierend wie das Gelsemin (vgl. oben S. 112 und 198); dagegen ist für dasselbe an Fröschen und Säugetieren ein eigentümliches Zittern des Kopfes und des ganzen Vorderkörpers charakteristisch (Cushny).

Am meisten abweichend von den Wirkungen der übrigen Alkaloïde sind die des **Temulins**[1]). Auf die Sekretionen, die Endigungen der motorischen Nerven, die Pupille und die Hemmungsvorrichtungen des Herzens hat es keinen Einfluß, verursacht aber an Fröschen Herzstillstand, der von einer Lähmung (Narkose) der motorischen Nervenapparate abzuhängen scheint. Auf den Darm wirkt es atropinartig und dies begründet zunächst seine Zugehörigkeit zu dieser Gruppe. Auf die narkotische Wirkung auf das Centralnervensystem ist oben (S. 199) schon hingewiesen worden.

1. **Tinctura Lobeliae.** Lobelienkraut 1, Weingeist 10. Gaben 0,3—**1,0**!, täglich **3,0**!. Diese Tinctur wirkt ganz unsicher; zweckmäßiger ist, sie aus den Samen herzustellen.

2. Herba Lobeliae, Lobelienkraut, indianischer Tabak; das blühende Kraut der Lobelia inflata. Gaben 0,1—0,4, täglich 2,0—5,0, im Aufguß; **0,1**!, täglich **0,3** (Arzneibuch).

19. Gruppe des Physostigmins.

Das in den Calabarbohnen, den Samen von Physostigma venenosum, enthaltene Alkaloïd Physostigmin zeichnet sich durch seine eigenartige Wirkung auf die quergestreiften und glatten Muskeln und vielleicht auf alle contractilen Substanzen aus, eine Wirkung, zu der sich fast gleichzeitig nach einer vorübergehenden Erregung verschiedener motorischer Functionscentren eine allgemeine Lähmung des Centralnervensystems gesellt.

Das **Physostigmin**, $C_{15}H_{21}N_3O_2$, ist amorph und bildet nur mit wenigen Säuren kristallisierende Salze. Es wird namentlich beim Erhitzen mit Alkalien und mit Reductionsmitteln leicht zersetzt, wobei das in seinen Eigenschaften dem Physostigmin ähnliche, in Äther lösliche, aber unwirksame Eserolin, $C_{13}H_{18}N_2O$, entsteht, welches bei Einwirkung des Luftsauerstoffs rasch in das schön rot gefärbte Rubreserin umgewandelt wird. Dieses geht in alkalischer Lösung in einen intensiv blau gefärbten Körper, das Physostigminblau, über[2]).

1) Vgl. Hofmeister a. a. O. oben S. 198.

2) Vgl. Heubner, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **53**. 313. 1905.

In den Calabarbohnen finden sich neben dem Physostigmin noch zwei andere Alkaloïde, das schön kristallisierende Eseridin, welches schwach physostigminartig wirkt, und das strychninartig tetanisierende, in Äther unlösliche Calabarin (vgl. oben S. 122) das noch wenig untersucht ist. In einem Handelspräparat fand sich einmal ein wie das Calabarin tetanisierend wirkendes, aber in Äther lösliches Alkaloïd (Heubner).

Die Wirkung des Physostigmins auf die peripheren Organe betrifft die in ihnen enthaltenen quergestreiften und glatten Muskeln, welche in einen Zustand direkter Erregung versetzt werden, der vielleicht von einer hochgradigen Steigerung ihrer Erregbarkeit abhängt. Nervöse Gebilde dieser Organe werden nicht direkt von dem Gift beeinflußt. Das reine, namentlich calabarinfreie Physostigmin haben zuerst Harnack und Witkowski[1]) eingehend untersucht. Ergänzende Untersuchungen hat neuerdings Heubner[2]) ausgeführt.

Die Erregung der Skelettmuskeln macht sich an Säugetieren und bisweilen auch an Fröschen durch fibrilläre Zuckungen bemerkbar, die an den erstgenannten Tierarten meist sehr lebhaft sind und unmittelbar nach dem Tode an Stärke noch zunehmen. Am besten kommen die Zuckungen zur Anschauung, wenn man das Physostigmin Katzen oder Kaninchen direkt in das Blut einspritzt.

An vorher curarisierten und dann mit Physostigmin vergifteten Froschmuskeln findet man bei der Reizung mit dem Öffnungsinductionsschlag die Erregbarkeit erheblich erhöht (Harnack und Witkowski), die Leistungsfähigkeit dagegen nicht vermehrt, sondern nach größeren Gaben sogar vermindert (Kobert[3])).

Daß die fibrillären Zuckungen in der Tat einer direkten Muskelwirkung und nicht der Vermittlung des Nervensystems ihren Ursprung verdanken, ergibt sich daraus, daß sie sowohl nach der Durchschneidung der zum Muskel tretenden Nervenstämme, als auch bei voller Chloroformnarkose, sowie bei vorsichtiger, aber vollständiger Curarisierung fortbestehen. Nur wenn die letztere zu stark ist, wobei die Muskelerregbarkeit leidet, hören sie auf.

Wenn ein Tier gerade so stark curarisiert ist, daß bei Reizung der Nervenstämme ein wirksamer Reiz nicht mehr zu den Muskeln gelangt, so kann durch das Physostigmin die Erregbarkeit des Muskels derartig gesteigert werden, daß bei Reizung der Nervenstämme Muskelzuckungen eintreten. Es handelt sich dabei aber nicht um eine Erregbarkeits-

1) Harnack u. Witkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 5. 401. 1876, ausführl. Literatur.

2) a. a. O. oben S. 204.

3) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 15. 73. 1881.

steigerung der durch das Curarin gelähmten Endigungen der motorischen Nerven. Der Antagonismus der beiden Gifte ist also nur ein scheinbarer.

Da auch die glatten Muskeln und das Drüsenparenchym unter dem Einfluß des Physostigmins erregbarer werden, so ist es verständlich, daß in den Versuchen von Loewi und Mansfeld[1]) die Nerven der Blase und der Speicheldrüsen bei geringerer Reizstärke ebenso wirksam waren, wie vor der Anwendung des Physostigmins bei stärkerer Reizung. Die Annahme, daß es sich in solchen Fällen um eine Steigerung der Nervenerregbarkeit handelt, ist daher nicht zutreffend.

Der Unterschied zwischen der Wirkung des Coffeïns und Physostigmins auf den Muskel besteht darin, daß das Physostigmin den Muskel in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit und direkter Erregung versetzt, seine Arbeitsleistung aber bis zum Eintritt der Ermüdung nicht, wie das Coffeïn, steigert.

Am Herzen werden durch diese Muskelwirkung kräftigere Contractionen hervorgerufen, die an Säugetieren zu einer Steigerung des Blutdrucks auch dann führen, wenn zuvor Atropin, Curare oder Chloralhydrat gegeben waren, woraus hervorgeht, daß die Druckerhöhung weder von einer Lähmung der Hemmungsvorrichtungen noch ausschließlich von einer Gefäßverengerung abhängig ist. Die Blutdrucksteigerung ist von einer Verlangsamung der Pulsfrequenz begleitet, die aber bei chloralisierten und dann vergifteten Tieren ausbleibt.

Der durch das Muscarin bewirkte diastolische Herzstillstand bei Fröschen wird durch das Physostigmin so weit aufgehoben, daß regelmäßige Contractionen eintreten, doch läßt sich an der Beschaffenheit der Pulse leicht erkennen, daß die Muscarinwirkung noch fortdauert und nur durch die Erregung des Herzmuskels überwunden wird. Auch Vagus- und Sinusreizung veranlassen keinen Stillstand mehr. Der letztere stellt sich aber an dem erst mit Muscarin und dann mit Physostigmin vergifteten Herzen wieder ein, wenn man durch kleine Mengen eines muskellähmenden Giftes, z. B. Apomorphin oder neutrale Kupferoxydlösungen, die Erregbarkeit des Herzmuskels abstumpft und dadurch die Physostigminwirkung beseitigt. Atropin hebt dann schließlich auch diesen Stillstand auf, falls die Muskulatur noch genügend erregbar ist.

Die Erregung der glatten Muskeln verursacht am Darm bis zum heftigen Krampf gesteigerte peristaltische Bewegungen und erzeugt Contractionen des Magens, der Milz, der Blase und des Uterus, die durch nervenlähmende Gaben von Atropin nicht beeinflußt werden. Die Erscheinungen dieser Physostigminwirkung sind Würgen, Erbrechen, Durchfälle und Harnentleerung.

1) Loewi u. Mansfeld, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 62. 180. 1910

Wenn man in passender Weise, z. B. durch vorsichtige Injection in das Blut, Tieren, am besten Katzen, nacheinander Muscarin, Atropin und Physostigmin beibringt, so sieht man am Darm erst heftige peristaltische Bewegungen und krampfhafte Contractionen, dann nach Atropin völlige Erschlaffung und schließlich durch das Physostigmin wieder einen neuen Krampf auftreten.

Die durch Physostigmin sowie durch Muscarin hervorgerufenen, stärkeren Darmbewegungen werden durch elektrische Reizung der in den Nebennieren verlaufenden Hemmungsfasern vollständig unterdrückt. Erst wenn nach größeren Gaben der beiden Gifte statt der Bewegungen eine krampfartige Zusammenziehung des Darms eintritt, hört der hemmende Einfluß der Nebennierenreizung auf (Jacobj[1]).

Gaben von 0,02 mg bis höchstens 0,15 mg reinen Physostigminsulfats pro Kilogramm Tier rufen bei der Einspritzung in das Blut an Hunden, Katzen und Kaninchen in gleicher Weise ganz sicher verstärkte Darmperistaltik und Kotentleerungen hervor, ohne daß sich an anderen Organen Wirkungen bemerkbar machen (Heubner).

Auch an Menschen stellen sich in manchen Fällen nach der subcutanen Einspritzung von 0,015 mg Physostigminsulfat pro Kilogramm Körpergewicht verstärkte Darmbewegungen und Stuhlentleerungen ein, ohne andere Erscheinungen als leichte Nausea. Doch darf diese Gabe nicht überschritten werden, weil sonst leicht unangenehme Erscheinungen, wie Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, Hitzegefühl, Schweiß, hinzukommen (Heubner). Es scheint, daß die Stuhlentleerungen nur dann sicher und ohne andere Erscheinungen eintreten, wenn der Darm die normale Erregbarkeit hat, die Anregungen zur Peristaltik aber fehlen. In solchen Fällen konnten diese durch das Physostigmin hervorgebracht werden, falls die Anwendung von Abführmitteln durch Mund und Magen aus irgendeinem Grunde, z. B. bei Bewußtlosen und kleinen Kindern, Schwierigkeiten macht[2]).

Am Auge bringt das Physostigmin, indem es den Sphincter Iridis und Ciliarmuskel zu krampfhafter Contraction veranlaßt, Pupillenverengerung und Accommodationskrampf hervor. Die Pupille läßt sich aber durch dieses Myoticum selbst an Katzen nicht bis zur Berührung der Irisränder verkleinern, wie es durch subcutane Injection von Muscarin an diesen Tieren leicht zu erreichen ist. Wahrscheinlich wirkt dem Sphincter die Dilatatormuskulatur entgegen.

1) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**. 201. 1891.
2) Vgl. Heubner, a. a. O. oben S. 204.

Die gleiche Reihenfolge entsprechender Veränderungen wie am Darm wird auch am Auge durch die drei genannten Gifte hervorgebracht, und zwar erst durch Muscarin Verengerung der Pupille und Krampf der Accommodation, dann durch Atropin Erweiterung der ersteren und Lähmung der letzteren und schließlich durch Physostigmin wieder Verengerung und Krampf.

Das Physostigmin macht die atropinisierte Pupille enger, weil es die Irismuskeln erregt, die durch mäßige Gaben von Atropin nicht gelähmt werden. Ebenso erweitert das letztere in der Regel die durch Physostigmin enger gemachte Pupille, indem es durch Lähmung der Oculomotoriusendigungen den gewöhnlichen, vom Gehirn ausgehenden und die Verengerung verstärkenden Tonus beseitigt.

Eigentümlich ist die durch das Physostigmin bewirkte Steigerung der Drüsensekretionen, die Vermehrung des Schleims, Speichels, der Tränen und des Schweißes. Man kann wohl annehmen, daß es sich hier um eine direkte Erregung der vielleicht contractilen Drüsenzellen handelt. Damit ließe sich die Tatsache in Einklang bringen, daß auch an der atropinisierten Unterkieferdrüse durch Physostigmin Speichelfluß entsteht. Die Beobachtung, daß das Calabarextract die durch Atropin gelähmten Endigungen der Speichelnerven wieder erregbar macht (Heidenhain[1]), ist in derselben Weise zu erklären, wie der oben (S. 205) erwähnte scheinbare Antagonismus zwischen Physostigmin und Curarin und der verstärkte Einfluß der Nervenreizung auf die Speichelabsonderung (vergl. oben S. 206).

Das **centrale Nervensystem** wird in allen seinen Teilen von dem Physostigmin sehr rasch gelähmt und der Tod infolge des Respirationsstillstandes unter den Erscheinungen einer acuten Erstickung herbeigeführt. Der allgemeinen Lähmung geht bei manchen Tierarten, namentlich Katzen, aber auch bei Kaninchen, eine hochgradige Aufregung und Schreckhaftigkeit voraus, die sich in ungestümem Hin- und Herrennen kund gibt. Bei schweren, aber nicht in wenigen Minuten zum Tode führenden Vergiftungen kommen regelmäßig Krämpfe vor, die bei Hunden vollkommen epileptischen Anfällen gleichen und nicht von der heftigen Dyspnoe abzuhängen scheinen. Wenn Meerschweinchen durch das Brown-Séquardsche oder Westphalsche Verfahren zu epileptiformen Krämpfen disponiert sind, so stellen sich diese

1) Heidenhain, Pflügers Arch. 5. 309. 1872; 9. 335. 1874.

Anfälle nach mäßiger Physostigminvergiftung in den nächsten Tagen in ungewöhnlich großer Zahl ein (Harnack und Witkowski). Auf Grund dieser gefährlichen Wirkungen auf das Centralnervensystem muß jede Hoffnung, mit dem Physostigmin bei der Behandlung des centralen Nervensystems einen günstigen Erfolg zu erzielen, aufgegeben werden.

Die tödlichen Gaben bei subcutaner Application betragen für das reinste Physostigmin bei Hunden nicht über 0,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht, bei Kaninchen nicht unter 2 mg. Gaben von 1,5 mg pro Kilogramm werden von diesen Tieren ohne Lebensgefahr vertragen. Bei der direkten Einspritzung in das Blut werden Kaninchen durch 0,4 mg, Katzen schon durch 0,25 mg pro Kilogramm Tier in wenigen Minuten getötet. Gewöhnung tritt nicht ein.

An Fröschen bringen 5 mg Physostigmin Rückenkrümmung mit Schreireflex und völlige Lähmung, größere Gaben, 15 mg, auch Convulsionen hervor.

Von den Wirkungen auf periphere Organe lassen sich nur die am Auge sicher und ohne alle Gefahr hervorrufen. Ihre Bedeutung besteht einmal in der Pupillenverengerung und dem Accommodationskrampf, der bei lähmungsartigen Zuständen der betreffenden Apparate gleichsam als gymnastisches Mittel verwendet werden könnte. Dann aber erfahren im Innern des Auges auch die Muskeln der Gefäße eine Erregung. Die letzteren werden dadurch enger, und es treten ganz veränderte Circulationsverhältnisse im Auge ein, die auf die Ernährungsvorgänge im letzteren von dem größten Einfluß sein können. Die nächste Folge ist eine Abnahme des intraocularen Druckes. Von dieser Gefäßwirkung müssen die günstigen Erfolge abgeleitet werden, die bei der Behandlung des acuten Glaukoms zuerst von Laqueur (1876) beobachtet sind. Pilocarpin, Muscarin und Arecolin, die keinen Einfluß auf die Gefäße haben, sind für diesen Zweck unbrauchbar. Auch für die Verengerung der Pupille eignet sich das Physostigmin weit besser als jene Alkaloïde, weil die Wirkung eine längere Dauer hat.

Physostigminum salicylicum, salicylsaures Physostigmin. Farblose oder schwach gelbliche, in 85 Wasser lösliche Kristalle. Die Lösung nimmt bald eine rote, später braune Färbung an und verliert anfangs wenig, allmählich mehr an Wirksamkeit. Eine geringe Verunreinigung mit den tetanisierenden Alkaloïden (vgl. oben S. 205) ist für die Anwendung in der Augenheilkunde nicht störend. Von Ophthalmologen wird das Physostigmin häufig noch Eserin genannt, was unberechtigt ist, da ersterer Name die Priorität hat. Gaben **0,001**!, täglich bis **0,003**!

Physostigminum sulfuricum, schwefelsaures Physostigmin. „Weißes, kristallinisches, an feuchter Luft zerfließendes Pulver" (Deutsches Arzneibuch).

20. Gruppe des Apomorphins.

Das Apomorphin, welches von Mathiessen und Wright (1870) zuerst rein dargestellt und auf seine Wirkungen geprüft wurde, entsteht aus dem Morphin unter der Einwirkung von concentrierter Mineralsäure durch Abspaltung von Wasser. Es hat keine narkotischen Wirkungen mehr, sondern verursacht an Säugetieren anfangs eine hochgradige Erregung und darauf eine Lähmung des Gehirns und der Medulla oblongata und wirkt außerdem lähmend auf die quergestreiften Muskeln.

An Fröschen wird die Muskelerregbarkeit nach Gaben von 0,5—5,0 mg vermindert, nach 10 mg gänzlich vernichtet, ohne daß hernach Totenstarre eintritt. Ähnlich verhält sich der Herzmuskel. An Säugetieren ist diese Muskelwirkung nicht mit Sicherheit festzustellen, und es treten ausschließlich die Veränderungen der Gehirn- und Medullarfunktionen in den Vordergrund, die Erregungserscheinungen namentlich bei Kaninchen, welche nach 5—10 mg heftige Unruhe, Aufregung und große Schreckhaftigkeit zeigen, besonders bei Berührung, Lärm und anderen Eindrücken auf die Sinnesorgane. Daneben stellt sich ein lebhafter Trieb zu spontanen Bewegungen ein, der die Tiere zu fortwährendem Hin- und Herlaufen, zu Sprüngen gegen die Wand und zum Benagen der Gegenstände veranlaßt, die in ihre Nähe kommen (Harnack[1]).

Der Tod erfolgt bei diesen Tieren erst nach 10—20 mg durch Erstickung, indem das Respirationscentrum nach der anfänglichen Erregung, welche ihren Ausdruck in der Steigerung der Atemfrequenz findet, später einer Lähmung unterliegt. Dem Tode gehen Lähmungserscheinungen und heftige Convulsionen voraus. Letztere treten zu einer Zeit auf, in der die Respirationsstörungen noch nicht so weit gediehen sind, um die Annahme von Erstickungskrämpfen zu rechtfertigen.

Ähnliche Erregungszustände werden bei Katzen und Hunden beobachtet. Doch treten bei den letzteren die Convulsionen erst nach der Injection von 0,5—0,6 g Apomorphin in das Blut auf.

Bevor aber nach größeren Mengen des Alkaloïds alle diese Wirkungen und die davon abhängigen Erscheinungen sich geltend machen, wird durch weit kleinere Gaben als einziges Symptom der Apomorphinwirkung **Erbrechen** herbeigeführt, das mit allen seinen charakteristischen Begleiterscheinungen sich

1) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 2. 254. 1874.

ganz regelmäßig bei Menschen und bei allen Tieren einstellt, die überhaupt diesem Vorgange unterworfen sind[1]).

An Hunden erfolgt das Erbrechen nach subcutaner Einspritzung von 0,5—1,0 mg Apomorphinhydrochlorid in 2—3 Minuten, bei erwachsenen Menschen nach 5—10 mg selten später als innerhalb 15 Minuten. Bei Kindern in den ersten Lebensjahren genügen 0,5—2,0 mg.

Dem Eintritt des Erbrechens geht der Symptomencomplex voraus, der durch die Nausea charakterisiert ist: Übelkeit, ein Gefühl von Abspannung, Erschlaffung und Schwäche der Muskelkraft, die Empfindung ausbrechenden Schweißes oder ein leichtes Hitzegefühl, vermehrte Speichel- und wohl auch Schleimabsonderung und unmittelbar vor dem Erbrechen eine starke Vermehrung der Pulsfrequenz. Bei Gaben, welche rasch Erbrechen herbeiführen, erreichen diese Erscheinungen nur einen geringen Grad. Kleine Gaben, nach denen es nicht zum Erbrechen kommt, verursachen längere Zeit andauernde Übelkeit, Muskelerschlaffung, Vermehrung der Sekretionen und Abnahme der Pulsfrequenz.

Solche nauseosen Gaben aller Brechmittel werden als sogenannte Expectorantien in Lungenkrankheiten, insbesondere bei Bronchialkatarrhen angewendet, um die Entleerung zähen Schleims durch Husten und Räuspern zu erleichtern. Dadurch wird der Hustenreiz gemildert und der kranken Schleimhaut die zu ihrer Heilung erforderliche Ruhe verschafft. Diese expectorierende Wirkung hängt jedenfalls mit der Vermehrung der Sekretionen mit Einschluß der Schleimsekretion und wahrscheinlich auch mit einer Erschlaffung der Bronchialmuskeln zusammen.

Alle die genannten Nauseaerscheinungen gehen jedem, durch die verschiedensten Ursachen hervorgerufenen Brechakt voraus und entstehen bei jedem Anlaß, der zu Erbrechen führen kann. Sie sind daher nicht als direkte Wirkungen der Brechmittel auf die Drüsen oder auf andere Organe aufzufassen, sondern haben, wie das Erbrechen selbst, im Centralnervensystem ihren Ursprung.

Die vor dem Eintritt des Erbrechens besonders an Hunden auffällige Steigerung der Pulsfrequenz muß von einer durch den Brechakt bedingten Erregung der pulsbeschleunigenden Nerven abhängig

1) Vgl. V. Siebert, Unters. üb. die physiol. Wirk. des Apomorphins. Diss. Dorpat. 1871.

gemacht werden, weil auch in diesem Falle, wie bei der Reizung jener Nerven, die Zunahme der Pulszahlen von keinerlei Veränderungen des Blutdrucks begleitet ist.

Daß das Erbrechen nach Apomorphin der Erregung centraler Gebiete seinen Ursprung verdankt, kann mit Sicherheit angenommen werden. Es ist der erste, man könnte sagen zarteste unter den Erregungszuständen, in welche später ausgedehntere Gebiete des Centralnervensystems versetzt werden. Man wird dabei an die Tatsache erinnert, daß der Reflexreiz, welcher beim Kitzeln des Gaumens entsteht, Erbrechen erzeugt, während energische Eingriffe auf diese Gegend des Rachens oft unwirksam bleiben.

Unterstützt wird diese centrale Wirkung, welche das Erbrechen herbeiführt, dadurch, daß das Apomorphin, wie Versuche am ausgeschnittenen, überlebenden Hundemagen lehren, auch direkt die automatischen Centren dieses Organes erregt und Contraction desselben hervorruft (Schütz[1]).

Als Brechmittel verdient das Apomorphin vor dem Brechweinstein, dem Emetin oder der Ipecacuanha und in den meisten Fällen auch vor dem Kupfersulfat den unbedingten Vorzug, weil es sich subcutan anwenden läßt, ohne an der Injectionsstelle Entzündung zu erzeugen. Alle anderen Brechmittel sind für die subcutane Anwendung unbrauchbar. Auch erfolgt die Wirkung sehr rasch, und zwar nach verhältnismäßig kleinen Mengen, während die gefahrdrohenden Erscheinungen erst nach weit größeren Gaben eintreten. Die therapeutische Bedeutung des Erbrechens oder des Brechakts zu erörtern, ist nicht die Aufgabe der Arzneimittellehre.

Wie in anderen Fällen, können auch die durch das Apomorphin hervorgerufene Nausea und das Erbrechen gelegentlich schlimme Folgen haben, welche namentlich bei Kindern in Collapszuständen bestehen. Das Mittel selbst ist daran unschuldig, denn daß dabei eine direkte Muskelwirkung, wie sie nur an Fröschen beobachtet ist, im Spiele sein sollte, erscheint im höchsten Grade unwahrscheinlich.

Verschiedene von Harnack und Hildebrandt[2]) untersuchte Apomorphinpräparate stimmten hinsichtlich der Art und Stärke ihrer Wirkung an Säugetieren vollkommen miteinander überein, zeigten aber an Fröschen einige Unterschiede. Das gegenwärtig in den Handel kommende kristallisierte salzsaure Apomorphin wirkt im Vergleich zu den früheren von Harnack untersuchten Präparaten im allgemeinen etwas schwächer, und zwar an R. esculenta mehr als an R. temporia. Auch

1) Schütz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **21.** 341. 1886.

2) Harnack u. Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **61.** 343. 1909.

wird es „augenscheinlich rasch entgiftet", wenn seine Lösung in den lebenden Muskel gebracht wird.

Es gibt auch ein amorphes Apomorphin. Das von Harnack und Hildebrandt untersuchte Präparat wirkte genau wie das kristallisierte, nur weniger stark.

Mehrere in der Quebrachorinde enthaltene Alkaloïde, namentlich Quebrachin, Aspidosamin, Quebrachamin und Aspidospermin, stimmen hinsichtlich ihrer Wirkungen in vieler Beziehung mit dem Apomorphin überein (Harnack und Hoffmann[1])). Sie erzeugen an Säugetieren Erregungszustände des Centralnervensystems und Respirationslähmung, an Fröschen außerdem Muskel- und Herzlähmung. Erbrechen tritt nur nach Aspidosamin ein, aber selbst an Hunden erst nach 30 mg. Die übrigen Alkaloïde verursachen dagegen auch nach großen Gaben an Hunden bloß ein hochgradiges Nausea-Stadium mit allen seinen oben angegebenen charakteristischen Erscheinungen und können daher mit Vorteil als Expectorantien dienen. Außerdem kommt in dyspnoischen Zuständen, gegen welche die Quebrachorinde hauptsächlich empfohlen wurde, vielleicht auch die Verminderung einer krankhaft gesteigerten Erregbarkeit der Respirationscentren in Betracht (Harnack und Hoffmann).

Apomorphinum hydrochloricum, salzsaures Apomorphin, Apomorphinhydrochlorid. In 50 Wasser lösliche, grauweiße Kristalle. Die neutrale Lösung wird bald grün und bei längerem Stehen fast schwarz, ohne dadurch an Wirksamkeit wesentlich einzubüßen. Die etwas Salzsäure enthaltenden Lösungen bleiben länger unverändert. Gaben als Brechmittel subcutan 0,005—**0,02**!, täglich bis **0,06**! Bei Kindern 0,0005—0,002. Als Expectorans innerlich 0,001—0,002 alle 2—3 Stunden. Nur in Lösungen.

21. Gruppe des Emetins.

Das Emetin, $C_{30}H_{40}N_2O_5$ (Kunz, 1887), der wirksame Bestandteil der Ipecacuanha, ist ein amorphes oder nur schwer kristallisierendes (Podwyssotzki, 1879), farbloses, aber am Lichte sich schnell gelb oder braun färbendes Alkaloïd, das keine deutlich kristallisierenden Salze liefert. Praktisch kann es nicht verwendet werden, weil es beim Aufbewahren nicht nur jene Dunkelfärbung annimmt, sondern unter teilweisem Verlust seiner Wirksamkeit auch eine Zersetzung erleidet.

Ein zweites in der Ipecacuanha vorkommendes Alkaloïd, das Cephaëlin, welches ebenfalls Erbrechen bewirkt, unterscheidet sich von

1) Harnack u. Hoffmann, Ztschr. f. klin. Med. 8. 471. 1884.

dem Emetin dadurch, daß es aus seiner Lösung in Natronlauge nicht in Äther übergeht.

Die Ipecacuanha wurde ursprünglich als Brechmittel angewendet, später in den verschiedensten Krankheiten, namentlich des Magens und Darmkanals, unter anderem auch bei Durchfällen und gegen die Ruhr, gebraucht und dient gegenwärtig nur noch als Expectorans.

Das Emetin hat zuerst Podwyssotzki[1]) rein dargestellt und auf seine Wirkungen geprüft.

Gaben von 5—10 mg Emetin verursachen zunächst Unregelmäßigkeiten der Schlagfolge und der einzelnen Ventrikelcontractionen des Froschherzens und führen schließlich Stillstand des letzteren im erschlafften und deshalb diastolischen Zustande mit Verlust der Erregbarkeit herbei. Doch kann nach diesen Mengen noch Erholung der Tiere erfolgen. Größere Gaben, von 10 mg aufwärts, lähmen an Fröschen zugleich das centrale Nervensystem und vermindern die Leistungsfähigkeit der Muskeln, ohne indessen ihre Erregbarkeit bis zum Eintritt des Todes der Tiere zu vernichten.

An Menschen und solchen Säugetieren, bei welchen Erbrechen eintritt, verursachen das Emetin und die Ipecacuanha wie andere Brechmittel zuerst Nausea mit ihren Begleiterscheinungen, dann Erbrechen, dem sich leicht Durchfälle anschließen, und zuletzt tiefgreifende Veränderungen an der Darmschleimhaut und in anderen Organen.

Das Nausea-Stadium gestaltet sich ganz ähnlich wie nach Apomorphin (vgl. oben S. 211), doch hält es unter den gleichen Bedingungen weit länger an, weil das Emetin stärker in den Geweben zurückgehalten wird, als das Apomorphin. Aus diesem Grunde verdient das Emetin in Form der Ipecacuanha als Expectorans den Vorzug vor dem Apomorphin, denn seine Wirkung kann leichter über einen größeren Zeitraum in gleichmäßiger Weise ausgedehnt werden, während die des Apomorphins rasch vorübergeht.

Bei Anwendung der Ipecacuanha kann bis zum Eintritt des Erbrechens eine Stunde und mehr vergehen, während es sich nach Apomorphin zuweilen schon in wenigen Minuten und selten später als nach einer Viertelstunde einstellt. Da in manchen Fällen gleichzeitig mit dem Erbrechen auch Durchfälle auftreten, so ist die Ipecacuanha kein zweckmäßiges Brechmittel und kann in dieser Beziehung als veraltet angesehen

1) Podwyssotzki, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 11. 231. 1879.

werden. Über das reine Emetin liegen an Menschen keine Erfahrungen vor.

Über das Zustandekommen des Erbrechens ist man noch im Unklaren. Die Ansicht, daß es durch Erregung peripherer, centripetalleitender Nerven der Verdauungsorgane auf reflectorischem Wege ausgelöst wird, hat wegen seiner Wirkung an der Magenschleimhaut mehr für sich, wie die Annahme, daß central gelegene Teile, etwa ein Brechcentrum, in Erregung versetzt werden.

Die schwersten Grade der Vergiftung durch Ipecacuanha kommen an Menschen kaum vor, weil große Gaben des Giftes durch Erbrechen entleert werden, bevor sie zur vollen Wirkung gelangen. An Säugetieren, namentlich an Hunden, entwickeln sich bei jeder Art der Application von Emetin allmählich heftige Darmerscheinungen bestehend in einfachen oder blutigen Durchfällen, mit Schwellung, Rötung und Ekchymosierung der Schleimhaut, ähnlich wie bei der Vergiftung mit Arsen-, Platin-, Gold-, Antimon- und Eisenverbindungen und mit Sepsin. Auch die Lungen befinden sich häufig, besonders bei Kaninchen (Duckworth, 1869), im Zustande hochgradiger Congestion, ödematöser Infiltration und roter Hepatisation.

Derartig wirkende Verbindungen müssen als Capillargifte aufgefaßt werden, da sie ohne Entzündung, also ohne allgemeine nutritive Reizung der Gewebe hervorzurufen, in eigenartiger, „specifischer" Weise die Capillarwandungen derartig verändern, daß sie erschlaffen, und infolgedessen die Capillaren enorm erweitert und mit Blut überfüllt werden. In den höheren Graden dieser Veränderung transsudiert seröse Flüssigkeit durch die Wandung[1]).

Bei subcutaner oder intravenöser Injection erfolgt der Tod durch Herzlähmung; bei Katzen nach 0,09—0,1 g Emetin subcutan und schon nach 0,02—0,05 intravenös. Vorher aber sinkt die Blutdruckcurve fast auf die Nullinie herab, während die einzelnen Pulse ähnlich wie in der Chloroform- und Chloralhydratnarkose (vgl. oben S. 28 und 44) sich 50—60 mm über der Abscisse erheben (Podwyssotzki). Es werden also die Gefäße oder vielmehr die Capillarwandungen früher gelähmt als das Herz, ganz in derselben Weise, wie man es bei den oben genannten Metallvergiftungen beobachtet, welche die gleichen Darmerscheinungen hervorbringen.

1) Vgl. die Beschreibung der Capillarveränderungen weiter unten beim Gold.

Bei subcutaner Injection von Ipecacuanha und Emetin entstehen leicht Abscesse, in Salbenform auf die Haut gebracht Pusteln, an den Schleimhäuten Reizung und Entzündung, z. B. an der Conjunctiva und der Bronchialschleimhaut, wenn verstäubte Ipecacuanha hineingelangt. Diese Entzündungsvorgänge hängen anscheinend von der Wirkung auf die Capillaren ab.

Die Frage, ob die Ipecacuanha bei gewissen Darmleiden vielleicht infolge ihres Einflusses auf die Capillaren durch Veränderung der Ernährungsverhältnisse der Darmschleimhaut in der Tat nützlich werden kann, wie man früher angenommen hat, läßt sich zurzeit aus Mangel an direkten Erfahrungen nicht beantworten, erscheint aber von vornherein nicht unwahrscheinlich.

Verschiedene Senecioarten, in Canada und Neu-Seeland Senecio Jacobaea, in Südafrika S. Burchellii und wahrscheinlich S. latifolius, verursachen bei Rindern und Pferden eine Krankheit, deren Wesen in Fettdegeneration und Cirrhose der Leber besteht. Aus Senecio latifolius stellte Watt die Alkaloïde Senecifolin ($C_{18}H_{27}NO_8$) und Senecifolidin ($C_{18}H_{25}NO_7$) dar, welche Cushny[1]) pharmakologisch untersucht hat. Bei acuten und subacuten Vergiftungen mit Senecifolinnitrat an Katzen, Kaninchen und weißen Ratten fand Cushny Hämorrhagien in fast allen Organen, besonders constant in der Leber, im Magen und den Nieren, ferner fettige Degeneration der Leberzellen, vermehrte Bildung von Gallenfarbstoff infolge von Hämolyse, in einzelnen Fällen Icterus, wie beim Rindvieh nach Senecio Jacobaea, endlich Hydrops. Senecio Jacobaea erwies sich bei Versuchen als unwirksam.

1. **Radix Ipecacuanhae,** Ipecacuanha, Brechwurzel. Die Wurzeln von Uragoga Ipecacuanha (Psychotria Ipecacuanha, Cephaëlis Ipecacuanha). Gaben als Brechmittel 1,0 alle 10—15 Minuten, in Pulvern; als Expectorans im Aufguß 1 : 200, eßlöffelweise 2—3stündlich.

2. **Tinctura Ipecacuanhae,** Brechwurzeltinktur. Brechwurzel 1, verd. Weingeist 10. Soll mindestens 0,194% Emetin enthalten. Gaben 0,2—0,5 g oder 5—15 Tropfen, 2—3stündlich.

3. **Sirupus Ipecacuanhae.** Ipecacuanhatinktur 1 auf 9 Zuckersirup. Gaben als Expectorans 1—2 Teelöffel, 2—3stündlich.

22. Gruppe des Sepsins.

Das Sepsin entsteht in faulenden Stoffen, Hefe, Blut, Fleisch u. a. durch bakterielle Tätigkeit. Fornet und Heubner[2]) ist

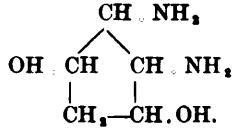
1) Cushny. The Journ. of Pharmacology and Experimental Therapeutics. vol. II. p. 531. July 1911.

2) Fornet und Heubner. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 176.

es gelungen, das Sepsin in einer, von ihnen Bacterium sepsinogenes genannten Bakterienart nachzuweisen. Vielleicht wird es auch von Proteus vulgaris gebildet. Es fand sich einmal in anscheinend unverdorbenem, wurstartigem württembergischen Schwartenmagen, nachdem dieser längere Zeit im pharmakologischen Institut zu Straßburg aufbewahrt worden war. Die praktische Bedeutung des Sepsins liegt darin, daß es zu der Form von Fleisch-, Wurst- und Fischvergiftung Veranlassung gibt, welche durch heftige, gastroenteritisartige Magen- und Darmerscheinungen gekennzeichnet ist.

Als Sulfat in kristallisierter Form wurde es zuerst 1868 erhalten. Neuerdings hat es Faust[1]) ebenfalls als Sulfat in etwas größerer Menge rein dargestellt, analysiert und pharmakologisch genauer untersucht.

Das **Sepsin** ist eine stark alkalisch reagierende, in Wasser in allen Verhältnissen lösliche Base von der Zusammensetzung $C_5H_{14}N_2O_2$ oder $C_5H_{12}N_2O_2$ und hat im letzteren Falle wahrscheinlich die Constitution:



Das in Wasser ebenfalls äußerst leicht lösliche Sulfat bildet farblose, verfilzte Nadeln und ist in Alkohol kaum löslich. Bei wiederholtem Eindampfen seiner wäßrigen Lösungen auf dem Wasserbade wird es unwirksam, indem es in Pentamethylendiaminsulfat, $C_5H_{14}N_2$ (Parasepsin, Cadaverin), übergeht. Die freie Base verliert ihre Wirksamkeit schon, wenn ihre wäßrigen Lösungen wiederholt im Vacuumexsiccator eingetrocknet werden.

Die Wirkungen lassen sich leicht und sicher an Hunden nur bei der Einspritzung des Giftes in das Blut hervorrufen, weil es bei der Einführung in den Magen durch Erbrechen entleert wird, bevor andere Wirkungen eingetreten sind. An anderen Tierarten sind die Darmerscheinungen wenig ausgesprochen.

Bei der Einspritzung von 2,5—2,8 mg Sepsinsulfat, entsprechend 1,4—1,6 mg der freien Base, pro Kilogramm Körpergewicht in die Vene erfolgen meist schon während der Einspritzung Beschleunigung und Vertiefung der Respiration, Erbrechen, wahrnehmbare Verstärkung der Darmperistaltik und Entleerung normalen Kotes. Dann entwickeln sich allmählich die schweren Erscheinungen: Erbrechen, Durchfälle, Tenesmen; nach 2—3 Stunden stellen sich bei andauernder Seitenlage und anscheinend intactem Sensorium unter heftigen Tenesmen

1) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 51. 248. 1904. Literatur.

und Zeichen von Schmerz blutige Durchfälle ein, durch welche später fast reines Blut entleert wird; Atmung tief und frequent, schließlich Coma und Tod ohne Krämpfe.

Magen und Darm zeigen bei der Sektion hochgradige Capillarhyperämie und Ekchymosen. In der Regel sind der Pylorusteil des Magens, das Duodenum und Rectum am stärksten, der mittlere Teil des Dünndarms am wenigsten betroffen. Die Peyerschen Plaques, die nach Ricin am stärksten angegriffen werden, zeigen nur geringe Veränderungen[1]).

Bei etwas längerem Verlauf findet man beginnende Geschwürsbildungen im Darm, zuweilen auch Ekchymosen in der Lunge, der Leber und im Endocardium; die sehr blutreiche Milz ist nicht selten mit hämorrhagischen Infarcten durchsetzt.

Nach sehr großen Gaben Sepsin kann der Tod 10—15 Minuten nach der Injection erfolgen. Dann zeigen Magen- und Darmschleimhaut nur mäßige Hyperämie ohne Ekchymosen. Ein Füllen starb unmittelbar nach der Injection von 10 mg Sepsinsulfat in die Vene (1868). Der Tod wird also in solchen Fällen unabhängig von der Darmwirkung durch eine Lähmung des Centralnervensystems herbeigeführt.

Diese schon während der Einspritzung beginnende Wirkung unterscheidet das Sepsin von Grund aus von den sogenannten Toxalbuminen und den von den Bakteriologen als Toxine bezeichneten Bakteriengiften.

Das Sepsin steht in bezug auf seine Wirkungen am nächsten dem Emetin, Arsen und anderen Capillargiften. Es verursacht wie diese an den Schleimhäuten, namentlich des Darmkanals, eine hochgradige Hyperämie, als deren Ursache eine direkte Vergiftung der Wandungen der Capillaren und wohl auch der kleinsten arteriellen Gefäße angesehen werden muß. Alle übrigen Veränderungen des Magens und Darmkanals und die davon abhängigen Erscheinungen sind als Folgen der Capillarhyperämie aufzufassen. Auch die lähmende Wirkung auf das Centralnervensystem bei großen, rasch wirkenden Gaben haben diese Gifte gemeinsam.

Fornet und Heubner[2]) untersuchten die Extracte von Bacterium sepsinogenes (vgl. oben) und fanden, daß das Gift aus diesen Extracten nicht dialysiert und halten es für eine Vorstufe des Sepsins. Bei subcutaner Einspritzung an Kaninchen bringen diese Extracte Sepsinwirkungen hervor.

1) Vgl. die farbigen Abbildungen bei Faust a. a. O.

2) Fornet u. Heubner Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **65**. 428. 1911.

Die Sepsinform der Fleisch-, Wurst-, Fischvergiftung, welche durch die Magen- und Darmsymptome gekennzeichnet ist, darf nicht mit der, Botulismus oder Allantiasis genannten, weit gefährlicheren Vergiftung durch Nahrungsmittel verwechselt werden, bei welcher einzelne Symptome einen ähnlichen Charakter haben, wie bei Atropinvergiftungen.

23. Gruppe des Aconitins.

Diese Gruppe umfaßt die verschiedenen, zum Teil noch ungenügend untersuchten Alkaloïde der Aconitum- und Delphiniumarten.

Die Aconitine sind nach Art des Atropins und Cocains zusammengesetzte Verbindungen verschiedener, wenig wirksamer Basen (Aconine) mit Essigsäure und mit aromatischen Säuren, namentlich Benzoësäure und Veratrumsäure. Wahrscheinlich gehört das Delphinin auch chemisch zu den Aconitinen. Besonders zu nennen sind folgende hierher gehörige Alkaloïde.

1. **Aconitin,** $C_{34}H_{47}NO_{11}$, in Aconitum Napellus. Es gibt davon eine amorphe und kristallisierte Modification (Duquesnelsches Aconitin), die hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung und pharmakologischen Wirkung vollkommen miteinander übereinstimmen. Beim Kochen mit Wasser zerfällt das Aconitin erst in Essigsäure und Benzoylaconin (Pikroaconitin, Isoaconitin) und das letztere bei weiterem Erhitzen in Aconin, $C_{25}H_{41}NO_9$, und Benzoësäure (Freund und Beck 1894; Dunstan, 1894).

2. **Pseudaconitin** oder Nepalin, $C_{36}H_{49}NO_{12}$, in der Wurzel von Aconitum ferox; kristallinisch. Spaltet sich in Pseudaconin, Essigsäure und Veratrumsäure (3,4-Dimethoxybenzoësäure = Dimethyläther der Protocatechusäure).

3. **Indaconitin,** in der Wurzel von Aconitum chasmanthum Stapf (Aconitum napellus, var. hians Br.); kristallisiert. Gibt bei der Spaltung Pseudaconin, Benzoësäure und Essigsäure.

4. **Bikhaconitin,** von Aconitum spicatum Stapf (Aconitum ferox, var. spicatum Br.); kristallisiert. Spaltet sich in Bikhaconin, Veratrumsäure und Essigsäure.

5. **Japaconitin,** $C_{34}H_{49}NO_{11}$, in der Wurzel von Aconitum japonicum; kristallinisch. Zerfällt in Japaconin, Essigsäure und Benzoësäure.

Außerdem kommen noch verschiedene Aconitine in anderen Aconitumarten vor; in dem Aconitum septentrionale, einer Varietät von Aconitum Lycoctonum, nach Rosendahl (1894) das Lappaconitin, Septentrionalin und Cynoctonin, von denen nur das erstere kristallinisch erhalten wurde.

Im Aconitum Lycoctonum finden sich das Lycaconitin und Myoctonin (Dragendorff).

6. **Delphinin,** $C_{31}H_{45}NO_7$, in den Samen von Delphinium Staphisagria. Amorphe und kristallinische Modification, welche qualitativ und

quantitativ gleich wirken. Das Staphisagrin scheint sich aus dem Delphinin zu bilden[1]). Es entspricht vielleicht den Aconinen.

Das frühere sog. deutsche Aconitin des Handels bestand anscheinend aus einem Gemenge von amorphem Aconitin und Aconin und vielleicht noch anderen Umwandlungsprodukten.

Jede mit völlig reinen, nicht mit den Spaltungsprodukten verunreinigten Aconitinen gewonnene neue Tatsache bestätigt ihre enge pharmakologische Zusammengehörigkeit und beseitigt immer mehr die noch bestehenden Angaben über Differenzen hinsichtlich der Stärke und Eigenartigkeit ihrer Wirkungen. So konnten Harnack und Mennicke[2]) die früher angegebenen Unterschiede zwischen dem kristallisierten (Duquesnelschen) Aconitin und dem Japaconitin nicht nachweisen. Auch das Indaconitin und Bikhaconitin stimmen nach den Untersuchungen von Cash und Dunstan[3]) in ihren Wirkungen, abgesehen von kleinen quantitativen Unterschieden, mit den übrigen Aconitinen überein.

Die therapeutische Bedeutung dieser Basen und der Aconitpräparate, welche letztere im achtzehnten Jahrhundert von Störk in den Arzneischatz aufgenommen wurden, ist gegenwärtig zwar keine große, indessen verdienen die Aconitine wegen ihrer außerordentlich großen Giftigkeit, der in neuester Zeit sogar ein Arzt aus Unvorsichtigkeit zum Opfer gefallen ist, eine besondere Beachtung.

An **peripheren Organen** verursachen die Aconitine eine mehr oder weniger heftige Erregung und darauf folgende Lähmung der Endigungen und Endapparate zahlreicher, wenn nicht aller sensiblen, motorischen und sekretorischen Nerven. Ob die einzelnen Alkaloïde hinsichtlich dieser Wirkungen erhebliche Unterschiede aufweisen, läßt sich auf Grund der bisherigen lückenhaften Angaben nicht beurteilen.

Mit Fett oder Alkohol in die Haut eingerieben oder in wäßriger Lösung auf die Schleimhäute des Mundes, Rachens, der Nase oder in den Magen gebracht, erzeugen die Aconitine einschließlich des Delphinins, jedoch mit Ausnahme des früheren deutschen Handelspräparates, infolge der Erregung der sensiblen Nervenendigungen ähnlich wie das Veratrin Prickeln und Stechen, Wärmegefühl und schmerzhaftes Brennen an der Haut, bittern und brennenden Geschmack im Munde, unangenehme Sensationen im Rachen, Niesen und Erbrechen. Die beiden letzteren Vorgänge werden durch sensible Erregung auf reflec-

1) Boehm u. Serck, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 5. 311. 1876.
2) Harnack u. Mennicke, Berl. klin. Wochenschr. 1883. Nr. 43.
3) Cash u. Dunstan, Proceedings of the Royal Soc. Vol. B. 76. S. 468. 1905.

torischem Wege hervorgerufen, ebenso Dyspnoe durch Erregung der Endigungen der sensiblen Vagusfasern in der Lunge bei innerlicher Anwendung. Bei letzterer Art der Einverleibung hat man nach Delphinin auch Jucken und Stechen in der Haut beobachtet (Albers, 1858). Merkliche Rötung oder andere Erscheinungen entzündlicher Vorgänge sind an den Applicationsstellen nicht vorhanden.

Nach kurzer Zeit geht die Erregung in eine Lähmung der Nervenendigungen über, die ähnlich wie nach Cocaïn zur Verminderung des Gefühlsvermögens, der Temperatur- und Tastempfindung und anderer Sensationen führt. Hierauf beruhte die Anwendung des Aconitins als schmerzstillendes Mittel bei Neuralgien, das jetzt durch das Cocaïn mindestens überflüssig geworden ist.

Die Vermehrung der Speichelsekretion, der Hautabsonderung bei Fröschen und was sonst von derartigen Wirkungen zur Beobachtung kommt, ist auf eine direkte oder reflectorische Erregung der Speichel- und anderer Drüsennerven zu beziehen.

An Fröschen und an Säugetieren fehlen mehr oder weniger starke fibrilläre Muskelzuckungen niemals. Sie sind von der Erregung der Endigungen der motorischen Nerven abhängig, die schließlich eine Lähmung wie nach Curarin erfahren, jedoch erst nach dem Eintritt der Lähmung des Centralnervensystems. Die Muskeln selbst werden bei der Vergiftung der Tiere durch das Gift nicht verändert.

Beim Eintauchen des Ischiadicus oder Gastrocnemius vom Frosch in Aconitinlösungen von starker Concentration werden die motorischen Nerven erst erregt, wobei Flimmerzuckungen entstehen und dann gelähmt. Verdünntere Lösungen bewirken nur geringe Erregungserscheinungen, führen aber nach längerer Einwirkung zur Lähmung der motorischen Nerven, später auch zur Lähmung der Muskelsubstanz (Hartung[1]).

Ein sehr eigentümliches Verhalten zeigt bei der Aconitinvergiftung das Froschherz (Boehm[2]). Erst schlägt es infolge der Erregung der motorischen Ganglien rascher und lebhafter, dann mit beginnender Lähmung der letzteren und bei gleich-

1) Hartung, Üb. die Wirkung des kristallisierten Aconitins auf den motorischen Nerv und auf den Skelettmuskel der Kaltblüter. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 66. 58. 1911.

2) Boehm, Studien über Herzgifte. Würzburg 1871.

zeitiger Erregung der Hemmungsvorrichtungen langsamer und in ähnlicher Weise unregelmäßig wie nach Digitalin. Endlich tritt diastolischer Herzstillstand ein, der anfangs durch Atropin aufgehoben wird (S. Ringer 1880). Im nächsten Stadium beseitigt das letztere den Stillstand nicht mehr, weil die Hemmungsvorrichtungen gelähmt sind und die motorischen Ganglien ihre Funktionsfähigkeit so weit verloren haben, daß sie nicht mehr automatisch Herzcontractionen auszulösen vermögen. Wenn ihnen aber jetzt durch Vagusreizung, wahrscheinlich unter Vermittelung der Acceleransfasern, von außen neue Erregungen zugeführt werden, so fängt das Herz wieder an zu schlagen, bis endlich völliges Absterben desselben erfolgt.

In dieser Aufeinanderfolge lassen sich die Erscheinungen allerdings nur schwierig zuwege bringen. Cushny[1]) untersuchte die Unregelmäßigkeiten, welche die Herztätigkeit unter dem Einfluß des Aconitins erfährt. Sie betreffen den Rhythmus und die Stärke der einzelnen Contractionen sowie die Veränderungen der Aufeinanderfolge der Ventrikel- und Vorhofscontractionen. Hartung[2]) gibt eine ausführliche Beschreibung der Erscheinungen, unter welchen die anfängliche Erregung und darauf folgende Lähmung der einzelnen Abschnitte des isolierten Froschherzens verläuft.

Nach Führer[3]) genügt 0,01 mg kristallisiertes Aconitin, um am bloßgelegten Herzen von R. esculenta bei subcutaner Injection die Aconitinwirkung hervorzurufen.

Der elastische Widerstand des Froschherzmuskels wird, im Gegensatz zu der Wirkung der G der Digitalingruppe auf die Diestole, durch das Aconitin vermehrt, d. h. die Dehnbarkeit vermindert und infolgedessen das Pulsvolumen verkleinert (Durdufi[4])).

Das Delphinin wirkt auf das Herz wie die Aconitine; das Staphisagrin dagegen ist ohne Wirkung auf dasselbe.

Auch an Säugetieren sind diese Herzwirkungen nachzuweisen, aber selbst die Herzlähmung tritt gegenüber den Wirkungen auf das Centralnervensystem gewöhnlich wenig deutlich hervor.

Nach kleineren Gaben der Aconitine und in den Anfangsstadien ihrer Wirkung hängt außerdem das Verhalten der Pulsfrequenz und des Blutdrucks an Menschen und höheren Tieren nicht bloß von den direkten Veränderungen der Herzfunktionen, sondern auch von verschiedenen anderen, bei den einzelnen Aconitinarten wohl etwas wechselnden Einflüssen, insbesondere von Erregungen der centralen Ursprünge der Gefäßnerven und der herzhemmenden Vagusfasern ab. So erklärt es sich, daß

1) Cushny, „Heart", vol. I. Nr. 1. July 1909.
2) Hartung, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 66. 1. 1911.
3) Führer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 66. 179. 1911.
4) Durdufi, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 25. 451. 1889.

man bald Pulsverlangsamung ohne Blutdruckerniedrigung (deutsches Aconitin), bald erstere und letztere zugleich (Pseudaconitin), bald wieder Zunahme der Pulsfrequenz und Blutdrucksteigerung (Delphinin) beobachtet hat.

Auch bei Säugetieren erfährt die Pulsfrequenz eine starke Steigerung. Am bloßgelegten Hundeherzen, dessen Bewegungen nach Roy und Adami durch einen „Myocardiographen" registriert wurden, sah Matthews[1]) nach der Einspritzung von Aconitin in das Blut Ventrikel und Vorhöfe unabhängig voneinander schlagen und fibrilläre Contractionen des Ventrikelmuskels auftreten, Veränderungen, die er von einer Steigerung der Erregbarkeit des Herzmuskels abhängig macht.

Sehr intensiv sind die **Wirkungen der Aconitine auf das Centralnervensystem.** Der Verlauf der Aconitinvergiftung wird bei Säugetieren durch die Wirkung auf die Respirationscentren und ihre Folgen beherrscht. Die auf reflectorischem Wege eingeleitete Dyspnoe (siehe oben) wird durch die direkte Erregung dieser Centren verstärkt und dann durch Lähmung der letzteren Respirationsstillstand und Erstickung unter Convulsionen hervorgebracht. Auch hier können beginnende Lähmung und reflectorische Erregung sich combinieren, wie es von Boehm und Ewers[2]) nach Pseudaconitin beobachtet ist. Die Verminderung und das Schwinden der Reflexerregbarkeit, die besonders früh nach Delphinin eintreten, ferner die ebenfalls nach letzterem besonders stark ausgesprochene Lähmung der Gefäßnervencentren, die den Verlust des Gefäßtonus noch vor der Abnahme der Herztätigkeit bedingt, so daß stärkere Pulserhebungen das Sinken des Blutdrucks begleiten, weiter die allgemeine Unempfindlichkeit, endlich zum Teil die Convulsionen, die an Fröschen nur in einzelnen Fällen nach Delphinin beobachtet wurden, sind als direkte, von der Erstickung unabhängige Giftwirkungen anzusehen.

Tödliche Gaben der Aconitine sind bei der Einspritzung unter die Haut für 1 Kilogramm Tier an Fröschen durchschnittlich 1,0 mg, an Kaninchen und Katzen 0,13 mg[3]), an Hunden für das ganze Tier 0,5 mg. Gaben von 1,0 mg Pseudaconitin Hunden in die Jugularis injiciert ver-

1) Matthews, Journ. of experim. Medicine. 2. 593. 1897.

2) Boehm u. Ewers, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1. 385. 1873.

3) Mennicke, Vergleichende Versuche üb. d. Wirksamkeit verschied. Aconitinpräparate. Diss. Halle 1883; Cash u. Dunstan, Proceedings of the Royal Soc. vol. 62. 338. 1898; vol. B. 76. 468. 1905.

ursachten sofortigen Tod (Boehm und Ewers). Etwas schwächer scheint das Delphinin zu wirken.

Vergiftungen an Menschen durch arzneiliche Aconitpräparate und durch die Wurzelknollen sind nicht sehr selten. Dabei handelt es sich meist um leichtere, nicht tödlich verlaufende Grade derselben. Ein hervorragendes Interesse beanspruchen die bekannten von Busscher[1]) und von Tresling beschriebenen Fälle, in denen in Winschoten in Holland bei einem Manne nach dem Einnehmen von französischem, kristallisiertem Aconitinnitrat, das vom Apotheker anstatt des früher gebräuchlichen deutschen, amorphen Aconitins verabfolgt worden war, eine schwere Vergiftung auftrat, während der behandelnde Arzt, der von der Arznei genommen hatte, um ihre Unschädlichkeit zu erweisen, sich durch eine Gabe von 3—4 mg eine tödliche Vergiftung zuzog. Der Tod trat nach $4^1/_2$ Stunden ein. Die hauptsächlichsten Symptome bestanden in allgemeiner, collapsartiger Schwäche, Brennen im Schlund bis zum Magen hin, Schlingbeschwerden, Kopfschmerz, intensives Frostgefühl, Erbrechen, wechselnde Pupillenweite, Convulsionen, Tod bei erhaltenem Bewußtsein durch allgemeine Lähmung.

Bei dem erwähnten Manne traten die ersten Vergiftungserscheinungen, insbesondere starkes Kältegefühl, nach 0,3 mg ein. Nach 1,2 mg erreichte die Vergiftung mit folgenden Erscheinungen einen hohen Grad: Brennen im Schlunde, hochgradiges Kältegefühl, große Schwäche, kalter Schweiß, Erbrechen, Krämpfe, Lähmung des Gehör- und Sehvermögens, erschwertes Atmen. Diese Gaben nahm er fünfmal und jedesmal wiederholten sich die genannten Erscheinungen. Bemerkenswert ist das intensive Kältegefühl, das schon bei mäßigeren Graden der Vergiftung auftrat und durch eine Erregung der kälteempfindenden Nerven in der Haut verursacht zu sein scheint.

Die in früherer Zeit ziemlich zahlreichen empirischen Indicationen für die Anwendung der Aconitpräparate sind gegenwärtig, wenigstens in Deutschland, fast vollständig aufgegeben. Auch ist ihre Anwendung mit Gefahren verbunden, weil es nicht gelingt, die Menge des in ihnen enthaltenen wirksamen Alkaloïds mit ausreichender Sicherheit zu bestimmen. Eine rationelle Grundlage für den Gebrauch der Alkaloïde ergibt sich aus ihren Wirkungen vorläufig nicht.

1) Berlin. klin. Wochenschr. 1880. 338 u. 356.

1. Tubera Aconiti, Eisenhutknollen; die Wurzelknollen von Aconitum Napellus. Gaben 0,03—0,1!, täglich bis 0,3!

2. Tinctura Aconiti. Aconitknollen 1, verd. Weingeist 10. Gaben 0,1—0,5!, täglich bis 1,5!

24. Gruppe des Veratrins.

In den Veratrumarten finden sich verschiedene Alkaloïde, die zum Teil wenigstens wie die Aconitine aus esterartigen Verbindungen von Basen und Säuren bestehen. Das Protoveratrin zeichnet sich durch seine große Giftigkeit aus und schließt sich auch in bezug auf seine Wirkungen besonders eng an die Gruppe des Aconitins an.

Das Veratrin, $C_{37}H_{53}NO_{11}$, findet sich in den Sabadillsamen von Schoenocaulon officinale (Veratrum Sabadilla), kommt dagegen nicht im Veratrum album vor; amorphe harzartige Masse. Zerfällt in Veratrumsäure (vgl. Pseudaconitin oben S. 219) und Verin, $C_{21}H_{43}NO_6$.

Cevadin oder kristallisiertes Veratrin, $C_{32}H_{49}NO_9$, ebenfalls in den Sabadillsamen. Spaltet sich in Methylcrotonsäure und Cevin, $C_{27}H_{43}NO_6$. Es geht leicht in eine in Wasser lösliche und eine unlösliche amorphe Modification über, welche sich ineinander überführen und in das kristallisierte Alkaloïd zurückverwandeln lassen (Schmidt und Köppen, 1877).

Das käufliche, auch von dem deutschen Arzneibuch vorgeschriebene Veratrin ist ein Gemenge von Veratrin und kristallisiertem und amorphem, löslichem und unlöslichem Cevadin. Diese Bestandteile stimmen in ihren Wirkungen qualitativ und quantitativ anscheinend vollständig miteinander überein (Boehm und Lissauer). Unter Veratrin schlechtweg ist im Folgenden das Gemenge dieser Basen gemeint.

Das **Protoveratrin,** $C_{32}H_{51}NO_{11}$, ist neben dem schwach giftigen Jervin und anderen unwirksamen Alkaloïden in dem Rhizom von Veratrum album enthalten, bildet eine kristallisierbare und eine amorphe Modification (Salzberger 1890) und erreicht an Giftigkeit nahezu die Aconitine.

Die Wirkungen des Veratrins und Protoveratrins betreffen in demselben Sinne wie die der Aconitine einerseits anscheinend ausnahmslos die Endigungen aller sensiblen, motorischen und sekretorischen Nerven und andererseits zahlreiche, insbesondere im Mittelhirn und dem verlängerten Mark gelegene Gebiete des Centralnervensystems. Von den Aconitinen unterscheiden sich diese Alkaloïde durch ihre Wirkungen auf die quergestreiften Muskeln, die besonders nach Veratrin sehr eigenartig sind. Eingehende pharmakologische Untersuchungen über das Cevadin oder kristallisierte Veratrin haben Boehm und

Lissauer[1]), über das Protoveratrin Boehm und Watts Eden[2]) ausgeführt.

Alle genannten nervösen Gebiete versetzen die beiden Alkaloïde anfänglich in eine entweder scharf hervortretende oder nur angedeutete Erregung und lähmen sie darauf rasch und vollständig. Unter allen Gehirnfunktionen werden Empfindung und Bewußtsein direkt am wenigsten betroffen, wie das auch die mit kristallisiertem Veratrin ausgeführten Versuche ergeben haben (Boehm und Lissauer).

Die kleinste tödliche Gabe des kristallisierten Veratrins beträgt für Frösche 0,5—1,0 mg, für Kaninchen pro Kilogramm Körpergewicht 2,5 mg (Lissauer, 1887), die des Protoveratrins für Frösche 0,1—0,5 mg, für Kaninchen pro Kilogramm Körpergewicht 0,1 mg. Das Protoveratrin ist also für letztere Tierart 25 mal giftiger als das Veratrin (Watts Eden).

Unter den **peripheren Organen** sind es die quergestreiften Muskeln, deren Verhalten bei der Veratrinvergiftung viel Eigentümliches bietet und deshalb besondere Beachtung auch seitens der Physiologen gefunden hat.

Frösche, welche mit 0,05—0,10 mg Veratrin vergiftet sind, zeigen in der Ruhe keine besonderen Erscheinungen. Beim Anreiz zu Bewegungen erfolgt die Streckung rasch wie im normalen Zustande, die Beugung, das Anziehen der gestreckten Gliedmaßen an den Rumpf, dagegen erfordert eine verhältnismäßig lange Zeit. Wenn von dem schwach vergifteten Frosch Reihen von Bewegungen ausgeführt werden, so erfolgen diese langsam und erscheinen ungeschickt, steif und ungeordnet. Diese eigenartigen Bewegungsstörungen und Contracturen an den mit Veratrin vergifteten Fröschen hat zuerst v. Bezold (1866) beschrieben.

An isolierten Muskeln namentlich von Fröschen, aber auch von Kaninchen ist dann diese Veratrinwirkung eingehend untersucht worden. Ihr Sitz ist die contractile Muskelsubstanz selbst, denn sie kommt durch elektrische Reize ebensogut am vergifteten nervenlosen Ende des Sartorius als an nervenhaltigen Muskeln zustande (v. Bezold, 1867), auch wenn diese curarisiert sind (Prevost, 1867; Fick und Boehm, 1872). Durch das Curare wird die Veratrincurve nicht verändert (Buchheim und Eisenmenger 1869).

1) Lissauer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **23**. 36. 1887.
2) Watts Eden, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**. 440. 1892.

Die Formen der Zuckungscurve bei momentanen Einzelreizen können sich sehr mannigfaltig gestalten[1]). Doch lassen sich nach v. Bezold und nach Fick und Boehm drei Grundformen unterscheiden:

1. Der Muskel zieht sich rasch bis zum Maximum zusammen und dehnt sich dann anfangs rascher und darauf langsamer wieder aus (rechtwinklige Curve).
2. Nach der raschen Zusammenziehung auf das Maximum folgt unmittelbar darauf eine rasche Wiederausdehnung um ein namhaftes Stück, darauf langsamere nochmalige Zusammenziehung und langsame Ausdehnung (zweigipflige Curve).
3. Anfängliche rasche, dann langsamer werdende Zusammenziehung, hierauf mehr oder weniger langdauerndes Verharren im contrahierten Zustand, schließlich langsame Wiederausdehnung (Curve mit Plateaubildung).

Die Wiederausdehnung kann mehr als 50 mal so lange dauern als die Zusammenziehung (Buchheim und Weyland, 1869). Zwischen diesen Curvenformen gibt es mannigfache Übergänge. Der aufsteigende Schenkel der Curve hat zuweilen einen Höcker, welcher bei verstärkter Reizung sich ausgleicht. Auch die weite Bucht zwischen den beiden Gipfeln der betreffenden Curve wird durch stärkere Reize sowie durch größere Belastung zum Verschwinden gebracht (Overend). Bei fortdauernder Reizung in bestimmten Intervallen entwickelt sich allmählich die zweite Contraction (der zweite Gipfel), wird immer höher und verschmilzt schließlich mit der ersten Contraction (dem ersten Gipfel der Curve). Die zweigipflige Curve entspricht den schwächeren Graden der Vergiftung und ist die Folge einer frequenteren Reizung als die Curve mit einfacher Contraction (Mostinsky).

Overend war durch seine Untersuchungen zu dem Resultat gekommen, daß die zweigipflige Curve bei den Muskeln mit gemischten Fasern davon abhängt, daß die breiten, hellen Fasern der weißen Muskeln mit ihrem schnellen Zuckungsverlauf und den hohen Einzelzuckungen und niedrigen Tetani den ersten Gipfel hervorbringen und daß dann erst die den roten Muskeln angehörenden schmalen, grauen Fasern mit ihrem langsamen Zuckungsverlauf, den niedrigen Einzelzuckungen und hohen Tetani in Contraction geraten und den zweiten Gipfel erzeugen. Doch fanden Carvallo und Weiß (1899), daß die zweigipflige Curvenform sowohl an den roten wie an den weißen Muskeln zustande kommt. Bottazzi glaubt „annehmen zu können", daß die beiden Zusammenziehungen (Gipfel) einerseits durch die quergestreifte, doppeltbrechende Substanz und andererseits durch das Sarkoplasma bedingt werden, indem die erstere reizbarer ist und die schnelleren Bewegungen ausführt, das Sarkoplasma dagegen die langsameren.

1) Vgl. v. Bezold u. Hirt, Unters. a. d. physiol. Laboratorium in Würzburg. Leipzig. 1867. 127; Fick u. Boehm, Verhandl. d. Würzb. physik.-med. Ges. 3. 198. 1872; Overend, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 26. 1. 1889; Bottazzi, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1901. 377; Mostinsky Die Formengesetze der Veratrincurve des Froschmuskels. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 51. 310. 1904.

Die verlängerte Zuckung des Veratrinmuskels ist kein Tetanus, denn sie hat keinen oscillatorischen Charakter, da mit Hilfe des stromprüfenden Froschschenkels kein sekundärer Tetanus, sondern eine sekundäre Zuckung erhalten wird (Fick und Boehm).

Das Wesen dieser Veratrinwirkung besteht darin, daß bei gesteigerter Erregbarkeit des Muskels jede einzelne Zuckung mit einer größeren Wärmebildung, also mit einem massenhafteren Stoffumsatz als normal verbunden ist. Die Nachdauer der Zusammenziehung im Veratrinzustande beruht daher auf einer größeren Intensität der chemischen Prozesse und nicht auf einer bloßen Verzögerung der Restitutionsvorgänge nach einer gewöhnlichen Contraction (Fick und Boehm). Wie v. Bezold zuerst beobachtet hat, hört die Nachwirkung auf und der Muskel antwortet für kürzere Zeit auf Einzelreize wieder mit normalen Zuckungen, wenn er vorher zu einer Reihe von Contractionen hintereinander veranlaßt war, die durch Ermüdung wahrscheinlich eine Einschränkung der chemischen Prozesse bedingen.

Das Protoveratrin bringt niemals jene bedeutende Verzögerung der Wiederausdehnung des contrahierten Muskels hervor, wie das Veratrin, und die Muskelcurve zeigt daher keine sehr auffallende Abweichung von der Norm. Dagegen sind beim Beginn einer schwachen Prot veratrinvergiftung, am Frosch nach 0,1—0,3 mg, die absolute Muskelkraft und die Gesamtleistung des Muskels erheblich vermehrt, im weiteren Verlauf der Vergiftung aber stark herabgesetzt. Die Muskeln ermüden bei wiederholten Reizen rascher als die normalen und werden schließlich völlig gelähmt.

In ähnlicher Weise gestalten sich bei Fröschen die Erscheinungen der Veratrinwirkung am Herzmuskel. Die Systole vollzieht sich wie gewöhnlich, der Übergang in die Diastole erfordert relativ viel Zeit (Boehm, 1871).

Dieses lange Verharren in mehr oder weniger contrahiertem Zustande verleiht dem Herzen in vielen Fällen das Aussehen, welches es nach Digitalinvergiftung hat. Diese Ähnlichkeit ist schon zu Anfang der Vergiftung vorhanden. Während die Vorhöfe zu dieser Zeit unverändert fortpulsieren, sinkt die Zahl der Ventrikelcontractionen plötzlich auf die Hälfte herab, und diese selbst werden dabei unregelmäßig und peristaltisch (vgl. Digitalin). Noch ähnlicher der Digitalinwirkung sind die Erscheinungen nach Protoveratrin. Die Pulsfrequenz wird beschleunigt, und nach vorausgehender Peristaltik kommt es zum systolischen Herzstillstand.

Nach größeren Gaben von Veratrin werden die Muskeln von vornherein gelähmt (Kölliker 1856), namentlich leicht

der Herzmuskel der Säugetiere und wahrscheinlich auch die in demselben eingebetteten motorischen Ganglien.

Die Erscheinungen seitens der Drüsen und des Verdauungskanals, die in Absonderung eines schäumenden Sekrets an der Haut von Fröschen, in Speichelfluß, Ekel, Erbrechen, Kolikschmerzen, reichlichen Stuhlentleerungen bei Säugetieren bestehen und ohne Zeichen von Entzündung auftreten, sind in bezug auf ihr Zustandekommen durch Vermittelung von Nerven-, Muskel- oder Drüsenelementen noch nicht genauer untersucht.

Auf die Endigungen der motorischen Nerven der Skelettmuskeln, der Hemmungsfasern des Herzens, der sensiblen Nerven der Haut und der Schleimhäute und der centripetal leitenden Fasern in der Lunge wirkt das Veratrin erst erregend oder reizend und dann lähmend ein.

Besondere Beachtung verdient unter diesen Wirkungen die Erregung der Empfindungsnerven der Haut, der Zunge, des Rachens, des Magens und der Conjunctiva. Auf der Nasenschleimhaut reizt das Alkaloïd daher zum Niesen, an den Augen ruft es Tränen, auf der Zunge Brennen, im Rachen und Magen Kratzen und prickelnde Empfindungen hervor. Wird es, in einer fettigen Masse verteilt oder in einer alkoholischen Flüssigkeit gelöst, auf die Haut gebracht, so entstehen erst Wärmegefühl und Prickeln, die sich bis zum brennenden und stechenden Schmerz steigern können, ohne daß Rötung oder andere Erscheinungen einer entzündlichen Reizung auftreten. Darauf folgt eine Abstumpfung der localen Empfindung mit einem Gefühl von Kälte und Pelzigsein. Auf Grund dieser Wirkung fand das Veratrin in Salbenform als locales Anästheticum bei Neuralgien, namentlich des Gesichts und der Supraorbitalregion, vielfach Verwendung. Jetzt ist es durch das Cocaïn verdrängt worden. Nach Protoveratrin erfolgt die locale Anästhesie anscheinend ohne vorherige Erregung.

Unter den Wirkungen des Veratrins auf **das Centralnervensystem** treten am Frosch tetanische Krämpfe, am Säugetier heftige Convulsionen und eine Lähmung der Gefäßnerven- und Respirationscentren am schärfsten hervor.

An den **Kreislaufsorganen** werden namentlich Pulsfrequenz und Blutdruck, von verschiedenen Seiten her in mannigfacher Weise beeinflußt. Daran beteiligen sich in wechselnder Combination nach Stärke und Aufeinanderfolge hauptsächlich periphere

und wohl auch centrale Erregung und darauf folgende Lähmung der Hemmungsvorrichtungen für die Herztätigkeit, ferner früh und stark auftretende, durch centrale Lähmung der Vasomotoren bedingte Gefäßerweiterung und schließlich eine direkte Verminderung der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels und seiner automatischen Nervencentren.

In derselben Weise gestalten sich die Wirkungen des Protoveratrins. Doch treten an Kaninchen nur zuweilen Convulsionen auf. Bemerkenswert sind Anfälle von Dyspnoe, welche mit regelmäßigen Respirationen abwechselnd stundenlang sich wiederholen können.

Alle diese Wirkungen, insbesondere auch die energische Herabsetzung der Herztätigkeit, führen selbst in ihren schwächeren Graden an Menschen zu Erscheinungen, die denen entsprechen, welche man in ihrer Gesamtheit als **Collaps** bezeichnet.

Das Zustandekommen des letzteren wird noch besonders dadurch begünstigt, daß das Veratrin wie die eigentlichen Brechmittel, Apomorphin, Emetin und Brechweinstein, in hohem Grade Nausea mit ihren Begleiterscheinungen (vgl. oben S. 211) erzeugt, welche bei kleinen Kindern und schwächlichen Leuten für sich allein Collaps einzuleiten imstande sind.

Das Veratrin kann daher als ein Mittel angesehen werden, durch welches man einen künstlichen Collaps herbeizuführen vermag. Schwindel, Verdunkelungen des Gesichts, Gefühl allgemeiner Schwäche und Hinfälligkeit, erst Beschleunigung, dann Verlangsamung, sowie Schwäche und Unregelmäßigkeit des Pulses, Übelkeit, Würgen und andere Gastrointestinalsymptome, zuweilen tagelang anhaltendes krampfhaftes Schluchzen (Wachsmuth), Kälte und Blässe der Haut und des Gesichts sind die Erscheinungen, welche man nach wiederholten und sogar nach einzelnen Gaben von durchschnittlich 3 mg essigsaurem Veratrin an Gesunden und Kranken hat auftreten sehen.

Es ist ferner leicht erklärlich, daß die Störung so zahlreicher Funktionen auch eine erhebliche Abnahme der Körpertemperatur herbeiführt. Das kann noch leichter bei Kranken mit hohen Fiebertemperaturen zuwege gebracht werden. Daher hat man das Veratrin früher als antipyretisches Mittel empfohlen und angewendet, namentlich bei Pneumonie und acutem Gelenkrheumatismus, die selber weniger leicht Collaps erzeugen, als z. B. der Typhus. Die Temperaturherabsetzung, die mit einer starken Verminderung der Respirations- und Pulsfrequenz verbunden ist, gelingt zwar sicher,

doch darf nicht vergessen werden, daß es sich dabei vielmehr um die Erzeugung eines künstlichen Collaps als um eine Entfieberung handelt (Wachsmuth, 1863).

Vielleicht ließe sich die Wirkung des Veratrins auf die Muskeln mit Vorteil therapeutisch verwenden, wenn es möglich wäre, sie ohne Gefahr in erheblichem Grade hervorzurufen.

1. Veratrinum, Veratrin. Alkaloïdgemenge aus den Sabadillsamen (vgl. oben S. 225). Bildet mit Säuren leicht lösliche Salze. Gaben 0,002—**0,002**!, täglich bis **0,005**! In Mixturen, weniger zweckmäßig in Pillen.

2. Rhizoma Veratri, weiße Nieswurz; von Veratrum album. Wirksamer Bestandteil Protoveratrin.

3) Tinctura Veratri. Weiße Nieswurz 1, verd. Weingeist 10.

4. Semen Sabadillae, Sabadillsamen; von Schoenocaulon officinale (Veratrum Sabadilla).

5. Acetum Sabadillae. Sabadillessig. Sabadillsamen 5, Weingeist 5, verdünnte Essigsäure 9, Wasser 36.

25. Gruppe des Colchicins.

In den Samen und wahrscheinlich auch in anderen Teilen der Herbstzeitlose, Colchicum autumnale, findet sich eine erst in neuerer Zeit genauer untersuchte kristallisierbare, stickstoffhaltige, den Alkaloïden nahe stehende, aber nicht basische Verbindung, für die der Name **Colchicin** beibehalten worden ist.

Letzteres ist nach den eingehenden Untersuchungen von Jacobj[1]) über das Colchicumgift an sich nicht giftig, wird aber durch Oxydation in eine giftige Verbindung übergeführt, welche als Oxydicolchicin aufgefaßt werden muß und in den Extracten und anderen Präparaten sowie in dem unreinen „Colchicin" des Handels enthalten ist.

Das **Colchicin**, $C_{22}H_{25}NO_6$, kristallisiert in Verbindung mit Chloroform in Form glänzender Säulen, ist in heißem Wasser leicht löslich und spaltet sich beim Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren in Methylalkohol und Colchicein, ist also der Methyläther des letzteren (Zeisel, 1883 und 1886). Das Colchicein, welches bei den früheren Versuchen zur Reindarstellung des Colchicumgiftes als einziger in dieser Richtung in Betracht kommender kristallisierbarer Bestandteil gewonnen wurde, ist ebenfalls giftig.

Das **Oxydicolchicin**, $(C_{21}H_{24}NO_6)_2O$, findet sich in den Colchicumpräparaten. Ob es schon in der frischen Pflanze und den Samen vorkommt, ist noch nicht bekannt. Es bildet eine völlig amorphe, rotbraun gefärbte Masse, die Lösungsmitteln und Reagentien gegenüber sich im

1) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **27**. 119. 1890.

wesentlichen wie das Colchicin verhält. Künstlich kann es durch Einwirkung von Ozon auf trockenes Colchicin dargestellt werden und entsteht auch beim Durchleiten von colchicinhaltigem Blut durch überlebende tierische Organe (Jacobj).

Die früheren pharmakologischen Untersuchungen sind mit Gemengen von kristallisierbarem Colchicin und Oxydicolchicin ausgeführt, die wahrscheinlich auch Colchicein enthielten (Schroff, 1856; Albers, 1856; Harnack, 1874; Roßbach und Schaitanoff, 1876; Roy, 1879 u. a.).

Die Wirkungen dieser Gemenge einerseits und des Colchicins (Laborde und Houdé, 1887; Jacobj, 1890) sowie des Oxydicolchicins andererseits stimmen an Säugetieren qualitativ vollständig miteinander überein.

An Fröschen bleiben Gaben von 50—100 mg reinen Colchicins fast ohne Wirkung, während das Oxydicolchicin schon in Mengen von 5 mg an diesen Tieren mehr oder weniger ausgesprochene Krämpfe sowie eine der Veratrinwirkung ähnliche Verzögerung des Verlaufs der Muskelcurve und schließlich durch centrale Lähmung den Tod herbeiführt. In den Versuchen von Harnack[1]) mit käuflichem Colchicin schwand auch die Muskelerregbarkeit an Fröschen, aber erst nach Gaben von 50 mg.

An Warmblütern ist auch das reine Colchicin sehr giftig, indem an Hunden schon 1 mg, an Kaninchen 2—3 mg auf 1 Kilogramm Körpergewicht den Tod verursachen. Da es an Fröschen ganz unwirksam ist und da seine Wirkungen an Warmblütern vollständig mit denen des Oxydicolchicins übereinstimmen, so folgt aus diesen Tatsachen, daß das an sich ungiftige Colchicin im Organismus der Warmblüter, nicht aber bei gewöhnlicher Temperatur in dem der Frösche in das giftige Oxydicolchicin umgewandelt wird.

Wenn aber die Frösche im Thermostaten bei 30—37° gehalten werden, so wird an diesen Tieren die Giftigkeit des Colchicins auf das 50—500fache gesteigert (Führer[2]), Sanno[3])). In einem Versuche von Führer führte schon 0,1 mg Colchicin in einigen Tagen den Tod herbei. Bei diesen Temperaturen bilden demnach auch Frösche verhältnismäßig leicht Oxydicolchicin.

An Säugetieren verursachen das Colchicin und Oxydicolchicin in erster Linie heftige **Magen- und Darmerscheinungen**

1) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **3**. 62. 1874.
2) Führer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **63**. 357. 1910.
3) Sanno, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **65**. 325. 1911.

in Form eines Brechdurchfalls. An Hunden und Katzen treten Nausea, Würgen, Erbrechen, Tenesmen und Durchfälle, an Kaninchen nur die letzteren ein.

Diese Erscheinungen hängen von einer hochgradigen Verstärkung der normalen Magen- und Darmbewegungen ab. Atropin hebt dieselben auf. Es handelt sich daher um eine Wirkung auf die nervösen motorischen Gebilde in der Darmwand. Diese werden aber nicht, wie durch das Muscarin, direkt in Erregung versetzt, sondern es wird nur ihre Erregbarkeit gesteigert. Das läßt sich daraus schließen, daß die Contractionen nicht gleichzeitig und nicht mit gleicher Heftigkeit am ganzen Darm auftreten, sondern sich nur dort einstellen, wo die Darmschleimhaut seitens des Darminhalts gerade von einem Reiz getroffen wird.

Die Darmschleimhaut zeigt bei Tieren nach dem Tode zuweilen starke Rötung, Schwellung und Ekchymosierung (Roy, 1879; Jacobj). Doch werden diese Erscheinungen, insbesondere auch bei Vergiftungen an Menschen, nach dem Tode nicht selten vermißt.

Zu dem Brechdurchfall, der durch diese Wirkungen auf den Magen- und Darmkanal bedingt wird, gesellen sich allmählich die Erscheinungen der **Lähmung des Centralnervensystems.** Zuerst werden die Bewegungen der Tiere träge, dann stellt sich Schwäche in den hinteren Extremitäten ein, so daß der Hinterteil des Körpers beim Gehen hin- und herschwankt, weiter werden die Hinterbeine schlaff nachgeschleift, während sich das Tier auf den Vorderbeinen mühsam fortzubewegen sucht. Diese aufsteigende Paralyse ergreift schließlich auch die Vorderbeine. Zu dieser Zeit wird auch die Atmung verändert. Während das Volumen der Atemzüge zunimmt, sinkt ihre Frequenz sehr rasch, bis ein völliger Atemstillstand, zuweilen unter Convulsionen, den Tod herbeiführt.

Schon während der frühen Stadien der Vergiftung macht sich, regelmäßig an Hunden, nicht immer bei Kaninchen, eine Abnahme der Hautsensibilität bemerkbar, die zuweilen rasch in völlige Anästhesie übergeht, so daß die Tiere gegen Nadelstiche und andere Eingriffe ganz unempfindlich werden. Man hat diese Erscheinung von einer Lähmung der peripheren Endigungen der sensiblen Nerven abhängig gemacht, obgleich auf die Oberfläche der Haut gebrachte Colchicinlösungen die

Sensibilität nicht alterieren (Roßbach, 1879). Es handelt sich dabei offenbar nur um eine Teilerscheinung der Lähmung der centralen Gebiete des Nervensystems. Dagegen wirkt das Colchicin bei subcutaner Application entzündungserregend (Jacobj).

Eine Wirkung auf das Herz läßt sich, entgegen früheren Angaben, bei Säugetieren nicht nachweisen. Der Blutdruck erscheint auch nach dem Auftreten der allgemeinen Lähmung wenig verändert, und die Gefäßnervencentren sowie die herzhemmenden Vagusfasern behalten ihre Erregbarkeit bei.

Sowohl an Fröschen, als auch an Säugetieren verursacht das Gift die für das Veratrin charakteristische Verlängerung des absteigenden Schenkels der Zuckungscurve sowie eine raschere Ermüdbarkeit der Muskeln.

Bei der **Vergiftung mit Colchicumpräparaten an Menschen** gestalten sich die Erscheinungen dem Wesen nach wie an Hunden und Katzen. Der Verlauf ist ein langsamer. Zuerst stellt sich, gewöhnlich 2—3 Stunden nach der Aufnahme des Giftes, ein ungemein heftiger Brechdurchfall ein, der zuweilen ohne längere Unterbrechung tagelang anhalten kann, nur daß bald an Stelle des Erbrechens qualvolles Würgen, an die der Durchfälle heftige Tenesmen treten. Diese Erscheinungen hören schließlich auf, und der Kranke befindet sich im Zustande des Collaps, der zum Teil auf die Erschöpfung infolge des Brechdurchfalls, zum Teil auf eine direkte Lähmung des Centralnervensystems zurückzuführen ist. Außerdem hat man neben mehr zufälligen Symptomen starke über einzelne oder mehrere Glieder verbreitete Muskelzuckungen beobachtet. Bei schweren Vergiftungen scheint Genesung ausgeschlossen zu sein.

Von den geschilderten Wirkungen läßt sich eine rationelle Indication für die **therapeutische Anwendung** des Colchicins und der Colchicumpräparate nicht ableiten. Stoerk (1763) empfahl sie warm als Diureticum gegen Wassersuchten, weil er an sich selbst nach dem Einnehmen von Colchicumhonig Harndrang beobachtete. Diese Anwendung ist in Vergessenheit geraten. Dagegen hat sich der Gebrauch bei rheumatischen und gichtischen Leiden erhalten, obgleich man kein großes Vertrauen mehr darauf setzt. Auch ist die Anwendung nicht ungefährlich, und es sind aus alter und neuer Zeit in der Literatur eine Reihe von Vergiftungen verzeichnet, die durch die arzneiliche Anwendung veranlaßt wurden.

1. Semen Colchici, Zeitlosensamen; von Colchicum autumnale.
2. Tinctura Colchici. Colchicumsamen 1, verd. Weingeist 10. Gaben 0,3—2,0!, täglich bis 6,0!

26. Gruppe des Solanins.

Das Solanin ist ein schwach basisches Glykosid, dessen meist amorphe Salze beim Behandeln mit Wasser ihre Säure fast vollständig verlieren. Es kommt in verschiedenen Solanumarten vor, namentlich im schwarzen Nachtschatten (Solanum nigrum), im Bittersüß (S. dulcamara), in den Tomaten (S. Lycopersicum) und in den Kartoffeln. Reichliche Mengen davon scheinen insbesondere die Samenknollen der Kartoffeln zu enthalten.

Das Solanin wirkt local entzündungserregend und nekrotisierend. An den Stellen, wo es subcutan injiciert wird, entstehen leicht Abscesse. Die übrigen Wirkungen betreffen das Blut, den Darmkanal und das Centralnervensystem (Perles[1]).

Die Resorption des Solanins erfolgt selbst bei subcutaner Injection nur sehr schwer und langsam. Daher lassen sich seine Wirkungen auf das Centralnervensystem in ausgesprochener Weise nur durch Einspritzung des Giftes in das Blut zur Anschauung bringen.

Die Wirkungen auf das Centralnervensystem führen zu convulsivischen Muskelzuckungen und Krämpfen, die durch eine allgemeine Lähmung abgelöst werden, an der sich die Respiration frühzeitig beteiligt. Der Tod erfolgt im tiefsten Coma und kann durch künstliche Respiration nicht aufgehalten werden, obgleich sich ein direkter Einfluß auf das Herz und die Gefäße nicht nachweisen läßt. An Kaninchen beträgt die tödliche Gabe bei rascher Einspritzung in das Blut 10—20 mg.

Die Erscheinungen seitens des Darmkanals beschränken sich bei dieser Applicationsweise an Hunden auf Erbrechen und bei Kaninchen auf verstärkte Peristaltik. Um so bedeutender sind die Veränderungen an der Schleimhaut des Dünndarms, die mit Einschluß der Follikel geschwellt und durch Erweiterung und Überfüllung der Gefäße tief rot gefärbt erscheint und mit punktförmigen Ekchymosen be-

1) Perles, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26**. 88. 1889.

deckt ist. Im blutgefärbten Darminhalt finden sich abgestoßene Epithelien und ausgetretene Leukocyten.

Ein Zusatz von 0,2—0,3% Solanin in Form einer Lösung von 10% zum Blut bewirkt eine sofortige Auflösung der roten Blutkörperchen, die auch an Tieren bei der Einspritzung des Giftes in das Blut, obgleich nur in mäßigem Grade, zustande kommt und den Übergang von Hämoglobin in den Harn verursacht, welcher auch Eiweiß enthält. Die Nieren finden sich nach dem Tode des Tieres im Zustand einer acuten parenchymatösen Nephritis, die nicht oder wenigstens nicht ausschließlich von dem Durchtritt des gelösten Hämoglobins abhängig gemacht werden kann. Es handelt sich hierbei, sowie bei den entsprechenden Veränderungen an der Darmschleimhaut, offenbar um die Folgen einer entzündlichen Reizung, die von der Ausscheidung des Solanins durch diese Organe bedingt wird.

Bei sehr langsamer Einspritzung in das Blut sind zur tödlichen Vergiftung bedeutend größere Mengen Solanin erforderlich, und der Tod erfolgt erst nach mehreren Stunden, ja sogar erst nach 2 Tagen. Wird das Solanin subcutan eingespritzt, so sind die tödlichen Gaben sogar zehnmal größer, als bei der raschen Einspritzung in das Blut. Die Einführung des Giftes in den Magen verursacht bei Hunden Erbrechen und bleibt daher ohne weitere Folgen. Wird der Eintritt des Erbrechens durch Unterbindung der Speiseröhre verhindert, so kommt es nach Gaben von 0,4—0,5 g zu Durchfällen, und nach der Tötung der Tiere zeigt die Darm-, aber auch die Magenschleimhaut ähnliche Veränderungen — Schwellung, Rötung, Hämorrhagien —, wie sie nach der Einspritzung des Solanins in das Blut zustande kommen. Nephritis war in diesen Fällen nicht nachzuweisen. Kaninchen sterben nach der Einführung von 0,3 g in den Magen nach etwa 12 Stunden unter den Erscheinungen einer centralen Lähmung.

Die Symptome, welche v. Schroff an Menschen[1]) durch Gaben bis zu 0,2 g Solanin erzielte, waren Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Betäubung, geringe Krämpfe in den unteren Extremitäten, kleiner, frequenter Puls, Kratzen im Halse, Heiserkeit, trockene Haut, normale Pupille, Brechreiz ohne Erbrechen, normale Stuhl- und Harnentleerungen. Clarus nahm 0,4 g,

1) Üb. Vergiftungen durch Solanin und durch solaninhaltige Kartoffeln an Menschen vgl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **36**. 373. 1895.

wonach starkes Erbrechen, Schweiß und Atembeschwerden eintraten.

Beim Erhitzen mit verdünnten Säuren zerfällt das Solanin in Glykose, Rhamnose und Solanidin, welches eine ziemlich starke Base ist und im wesentlichen wie das Solanin wirkt.

Von den **Vergiftungen an Menschen** mit solaninhaltigen Pflanzenteilen sind nur die Fälle, in denen die Samenknollen der Kartoffelpflanze den Anlaß gaben, auf das Solanin allein zu beziehen. Die Symptome nach dem Genuß der Beeren von Solanum nigrum und Solanum dulcamara deuten auf die Gegenwart atropinartig wirkender Bestandteile in diesen Pflanzen hin, und solche Bestandteile sind auch in der Tat in denselben von E. Schmidt und Schütte (1891) nachgewiesen.

Ein besonderes Interessse beanspruchen die Massenvergiftungen, welche zuerst in Lyon in Frankreich und dann in Deutschland in verschiedenen Garnisonen des XV Armeekorps bei einer größeren Anzahl von Soldaten infolge des Genusses von Kartoffeln beobachtet wurden und welche auf den Solaningehalt der letzteren bezogen werden konnten.

Nach den eigens zur Aufklärung der Ursache dieser Massenvergiftungen von G. Meyer[1]) ausgeführten Bestimmungen enthalten gute reife Kartoffeln im November, Dezember und Januar ungeschält in 1 Kilogramm 0,042—0,045 g Solanin, geschält 0,020—0,024 g, später, vom März bis zum Juni, ungeschält 0,078—0,116 g, geschält 0,040—0,066 g. In jungen unreifen Kartoffeln fand Meyer in 1 Kilogramm 0,201—0,236 g, in den Keimen 0,8—5,0 g Solanin. Der Gehalt an letzterem kann in schlechten, kranken Kartoffeln einen hohen Betrag erreichen. Eine Sorte mit Pilzwucherungen durchsetzter Kartoffeln enthielt in 1 Kilogramm nicht weniger wie 1,34 g Solanin.

Es erschien von vornherein wahrscheinlich, daß diese Zunahme des Solaningehaltes in den alten und schlechten Kartoffeln von niederen Organismen, speciell von Bakterien, bedingt werde, und die zur Entscheidung dieser Frage von R. Weil[2]) auf Veranlassung von Schnell[3]) ausgeführten Untersuchungen haben diese Vermutung bestätigt. Während in 7 Liter Kartoffelwasser, das durch Auspressen zerriebener roher Kartoffeln nach Zusatz der gleichen Gewichtsmenge Wasser erhalten war, kein Solanin nachgewiesen werden konnte, fand Weil in je 6 Liter eines solchen durch Erhitzen sterilisierten Auszuges, nachdem er jede der beiden Portionen mit einer verschiedenen, aus kranken Kartoffeln gezüchteten Bakterienspecies geimpft und zwei Monate hatte stehen lassen, 0,041 und 0,073 g Solanin.

1) Meyer Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **36**. 361. 1895.
2) Weil, Arch. f. Hyg. **38**. 330. 1900.
3) Schnell, Vgl. Apothekerzeitung 1900. Nr. 16.

Die gleichen Bakterien bildeten in Bouillon, in der sie sich ebenfalls gut entwickelten, kein Solanin. Aus welcher Substanz das letztere in den Kartoffeln entsteht, ist noch nicht festgestellt.

Die Symptome in jenen Massenvergiftungen stimmen durchgängig mit denen einer an Menschen und Tieren experimentell hervorgerufenen Solaninvergiftung überein. Sie betreffen dementsprechend den Verdauungskanal und das Centralnervensystem und traten ausnahmslos nach dem Genuß teils „neuer", unreifer, teils alter ausgekeimter Kartoffeln auf. Charakteristisch ist, daß bei der Gesamtheit der Fälle zwar alle Symptome der Solaninvergiftung zur Beobachtung kamen, daß dagegen bei einer größeren oder geringeren Anzahl der Vergifteten einzelne Symptome fehlten. Regelmäßig vorhanden waren Kopfschmerz, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Erbrechen und mehr oder weniger heftiger Durchfall, ferner Kolikschmerzen oder wenigstens Empfindlichkeit des Unterleibes, häufig leichte Benommenheit und Schwindel sowie Temperatursteigerung bis zu 39° und darüber mit Pulsbeschleunigung und Schweißausbruch. Nicht selten war das Gesicht congestioniert, die Lippen erschienen leicht bläulich gefärbt. In einem kleineren Teil der Fälle gesellten sich zu diesen Erscheinungen Ohrensausen, Pupillenerweiterung, Lichtscheu und Krämpfe. Von der Vergiftung durch verdorbene Nahrungsmittel, wie Fleisch, Wurst, Käse, Fische, bei welcher einzelne Symptome einen Charakter wie nach Atropin haben, unterscheidet sich diese Kartoffelvergiftung ganz scharf dadurch, daß unter 673 zum Teil sehr schwer Erkrankten kein einziger Todesfall vorkam. Bei diesen Vergiftungen wurden Zeichen der Auflösung von roten Blutkörperchen nicht beobachtet, wie sie bei Solaninvergiftungen an Tieren in mäßigem Grade vorkommen. Vielleicht hängt die geringe hämolytische Wirkung im Blute des lebenden Organismus damit zusammen, daß, wie Walter Hausmann und Wozasek[1]) fanden, die blutkörperchenauflösende Wirkung des Solanins durch Kohlensäure aufgehoben wird.

Die oben erwähnten, in Lyon vorgekommenen Vergiftungen, die Cortial[2]) in mustergültiger Weise beschrieben hat, beweisen ebenfalls, daß es sich nur um Vergiftungen durch Solanin gehandelt

1) Hausmann u. Wozasek, Über Entgiftung des Solanins durch Kohlensäure. Centralbl. f. Physiol. **20**. 304. 1906.

2) Cortial, Arch. de Médec. et de Pharmacie milit. t. IV. p. 3. 1889.

haben kann. Dem 1. und 2. Bataillon des betreffenden Regiments waren für die Menage ausnahmslos die gleichen Nahrungsmittel mit Einschluß der Kartoffeln geliefert worden. Nur wurden beim 1. Bataillon die kleinen Kartoffeln ausgesucht und vom Lieferanten durch andere ersetzt. Von dem Rest wurden die kleineren nochmals ausgesucht und nicht für den Consum verwendet. Dieses Bataillon blieb völlig frei von den Vergiftungen. Beim 2. Bataillon waren diese Vorsichtsmaßregeln nicht beobachtet worden und es erkrankten 101 Mann, so daß nur der Genuß der kleinen, unreifen Kartoffeln die Vergiftungen verursacht haben konnte. Solche Kartoffeln enthalten, nach den oben mitgeteilten Analysen, reichliche Mengen Solanin.

Es ist bisher nicht bekannt, daß jene gefährliche Form der Vergiftung durch den Genuß von Kartoffeln verursacht worden ist. Dagegen kann eine von Dieudonné[1]) beobachtete Vergiftung von 150 Personen durch Kartoffelsalat vielleicht als Sepsinvergiftung (vgl. oben S. 217) aufgefaßt werden. Die Symptome waren Kopfweh, Schwindel, heftiges, wiederholtes Erbrechen, kolikartige Schmerzen, bei vielen Personen Krämpfe, besonders Wadenkrämpfe, Frostgefühl, schwacher Puls. Die meisten Kranken waren nach einigen Stunden genesen, andere am nächsten Tage. Die Kartoffeln enthielten pro Kilogramm 0,021 g Solanin. Aus dem Salat wurde Proteus vulgaris (vgl. oben S. 217) gezüchtet, so daß der letztere vielleicht Sepsin gebildet hat, und zwar nicht in den Kartoffeln, sondern in dem fertigen Salat.

Aus den im Vorstehenden mitgeteilten Tatsachen ergibt sich, daß gute Kartoffeln niemals zu einer Solaninvergiftung Anlaß geben werden, daß dagegen in neuen, unreifen, sowie in alten, ausgekeimten, namentlich aber in kranken Kartoffeln der Solaningehalt eine Höhe erreichen kann, bei welcher derartige Kartoffeln nach reichlichem Genuß schwere, obgleich nicht lebensgefährliche Vergiftungen hervorrufen können. Solche Kartoffeln dürfen daher niemals als Nahrungsmittel für Menschen Verwendung finden.

In einer unter dem Titel: „Die sogenannte Kartoffel- oder Solaninvergiftung" veröffentlichten Abhandlung sucht v. Haselberg[2]) zu beweisen, daß die oben angeführten und alle übrigen beobachteten Massenvergiftungen durch Kartoffeln nicht durch das Solanin verursacht seien und bezeichnet „alle jene anscheinenden Beweise" als „wissenschaftlich unhaltbar". Er stützt sich dabei unter anderem auf einen Bericht des Korpsstabsapothekers Krause, welcher es „für zweifellos" erachte, „daß sowohl bei Schmiedebergs Untersuchungen wie in Weimar und auch

1) Dieudonné, Münch. med. Wochenschr. 1903, 2282.
2) v. Haselberg, Medicinische Klinik. 1909. Nr. 32.

in Straßburg i. Els. das dargestellte Solanin stark durch kristallinische Eiweißstoffe verunreinigt gewesen ist". Über diese Art von Kritik und die verunreinigenden kristallinischen Eiweißstoffe braucht wohl nichts Weiteres gesagt zu werden.

In neuerer Zeit haben solaninhaltige Drogen, namentlich die Stengel des Bittersüß (vgl. oben S. 235), auch therapeutische Anwendung gefunden, später und noch in neuester Zeit auch das Solanin, und zwar merkwürdigerweise als schmerzstillendes Mittel[1]). Das Solanin wirkt allerdings in gewissem Sinne local anästhesierend, aber nur dadurch, daß es, wie Perles richtig bemerkt, auf die Gewebe, also auch auf die Nerven, nekrotisierend wirkt.

27. Gruppe des Chinins.

Von den zahlreichen Chinaalkaloïden gehören zu dieser Gruppe nur das Chinin, $C_{19}H_{20}N_2$ (OH) (OCH_3), das Conchinin und sicherlich auch das Cupreïn, $C_{19}H_{20}N_2(OH)_2$, dessen Monomethyläther das Chinin ist.

Das Chinin vergiftet unter geeigneten Bedingungen alle Organelemente des Tierkörpers, sowohl solche, denen, wie den Muskeln und Nerven, specifische Funktionen zugewiesen sind, als auch jene Protoplasmastätten, an welchen sich bloß Vorgänge der Ernährung und des Stoffumsatzes abspielen.

Auf die letzteren wirkt es stärker als die Fiebermittel der beiden folgenden Gruppen und unterscheidet sich von diesen in therapeutischer Beziehung auch noch besonders dadurch, daß es Wechselfieber und andere Malariakrankheiten heilt, was jene nicht vermögen.

Der **allgemeine Charakter der Chininwirkung** ist so zu deuten, daß das Alkaloïd bei seiner vollen Wirkung die Organelemente wahrscheinlich aller Organe und Organismen zum Absterben bringt, wobei die Funktionen oder die Funktionsfähigkeit und die Ernährungsvorgänge derselben, wie beim Absterben aus anderen Ursachen, zuerst vorübergehend erhöht, dann vermindert und schließlich ganz vernichtet werden. Zwar ist diese Erhöhung der Lebenserscheinungen bisher noch nicht an allen Organen beobachtet, auf die das Alkaloïd lähmend wirkt, doch erweist jede genauere Untersuchung ihr Vorhandensein.

1) Vgl. Metz, Üb. d. therap. Wirkungen des Solanins bei Nervenkrankheiten. Diss. Straßburg 1891.

Die **Wirkungen des Chinins auf die niedersten Organismen** lassen sich nur nach den Veränderungen beurteilen, welche deren Bewegungserscheinungen erfahren.

Bei Infusorien werden die Bewegungen sofort unterdrückt, wenn die Flüssigkeiten, in denen sie sich befinden, 0,5—1,0 pro Mille Chinin enthalten (Binz[1]). Unter den gleichen Bedingungen stellen auch die farblosen Blutkörperchen ihre amöboïden Bewegungen ein. An Fröschen wird die Auswanderung dieser Gebilde aus den Blutgefäßen, z. B. an dem entzündeten Mesenterium, gehemmt, entweder infolge dieser lähmenden Chininwirkung (Binz[2]) oder der unter dem Einfluß der letzteren auftretenden Kreislaufsstörungen, während Infusorien und andere Entozoën, die sich im Blute dieser Tiere finden, bei der Chininvergiftung weder gelähmt noch getötet werden (Zahn[3]).

Ob die Bewegungen dieser niedersten Organismen, bevor sie abgeschwächt und schließlich aufgehoben werden, eine Verstärkung erfahren, wie es die oben ausgesprochene Regel erfordert, ist schwer zu beobachten, und die beobachteten Erscheinungen sind noch schwerer zu deuten.

Auch über die Bedeutung der von O. Hertwig beschriebenen Veränderungen, welche der Teilungsprozeß der Zellkerne unter der Einwirkung des Chinins erfährt, läßt sich vorläufig ein sicheres Urteil nicht gewinnen.

Weit weniger stark als auf die genannten Gebilde wirkt das Chinin auf Bakterien und auf Fäulnis- und Gärungsorganismen im allgemeinen ein. Ihre Bewegungen werden erst dann unterdrückt und ihre Fortentwicklung gehemmt, Gärungs- und Fäulnisvorgänge verhindert und aufgehoben, wenn der Chiningehalt der Flüssigkeiten oder Massen 2—8: 1000 erreicht. Salzsaures Chinin tötet Kulturen des Ruhrbacillus bei einer Concentration von 5: 1000 in 5—10 Minuten vollkommen, bei einer Concentration von 2,5: 1000 in 1—2 Stunden fast vollständig (Hartung[4]).

1) Vgl. Binz, Das Chinin. Berlin 1875.

2) Binz, Arch. f. mikroskop. Anat. **3**. 383. 1867. Vgl. auch Kerner, Pflügers Arch. **3**. 129. 1870; **5**. 27. 1872.

3) Zahn, Zur Lehre von der Entzündung und Eiterung. Diss. Heidelberg 1872.

4) Hartung, Üb. d. Behandlung der Ruhr und ruhrähnlicher Erkrankungen mit desinficierenden Eingießungen. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **64**. 383. 1911.

Von den **contractilen Organelementen** sind die quergestreiften Skelettmuskeln des Frosches und Kaninchens sowie der Herzmuskel der erstgenannten Tierart von Santesson[1]) auf ihr Verhalten unter der Einwirkung des Chinins auf das sorgfältigste untersucht worden. Diese Untersuchungen haben in vollster Klarheit die Absterbeerscheinungen ergeben.

Die Versuche wurden zunächst an Muskeln von Fröschen ausgeführt, welche mit 5—10 mg salzsauren Chinins vergiftet waren.

Die Arbeitsleistung der Muskeln eines derartig vergifteten Frosches bei Einzelzuckungen mit steigender Belastung bis zu der Gewichtsgröße, die der Muskel gerade noch zu heben vermag, ist im Vergleich zu dem Arbeitsquantum der normalen Muskeln des Tieres um das 2—6 fache vermehrt. Auch das Arbeitsmaximum oder die größte Arbeit, die der Muskel bei einer einzelnen Zuckung zu leisten vermag, ist vergrößert und tritt bei einer stärkeren Belastung ein, als am unvergifteten Muskel. Endlich ist auch die absolute Kraft gesteigert, d. h. der Muskel vermag ein größeres Gewicht gerade noch zu heben als vorher. Wenn ein vergifteter Muskel bei starker Belastung in gleichen Zeiten rasch nacheinander eine größere Zahl von Einzelzuckungen auszuführen hat, so leistet er, entsprechend der Vermehrung der Arbeit bei jeder einzelnen Zuckung, auch für eine bestimmte Anzahl derselben eine viel größere Arbeit als der nicht vergiftete Muskel, aber nur im Anfang während einer gewissen Zeit, dann nimmt die Arbeit ab und der Muskel ermüdet viel früher als der normale und erholt sich dann weit schwerer oder unvollständiger, oder er stirbt wohl ganz ab und verfällt der Totenstarre. Die gesamte bis zur Ermüdung geleistete Arbeit ist dabei geringer als die des unvergifteten Muskels. Diese Wirkung des Chinins ist so zu deuten, daß das Contractionsvermögen der Muskeln anfangs erhöht wird, indem bei gleichbleibender Contractionsdauer die Geschwindigkeit der Kraftentfaltung gesteigert ist; dann wird die letztere beschränkt oder ganz aufgehoben.

Die Resultate sind die gleichen, ob die Muskeln curarisiert sind oder nicht, so daß es sich in der Tat um eine Wirkung auf die contractile Muskelsubstanz selbst handelt.

1) Santesson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **30**. 411 und 448, 1892; **32**. 321. 1893.

In derselben Weise wie bei Fröschen verhalten sich die direkt am lebenden Tier untersuchten Muskeln von Kaninchen, welche durch Injection von 0,05—0,1 g milchsauren Chinins in das Blut vergiftet sind. Es tritt zwar auch nach der Injection einer Kochsalzlösung in das Blut eine nicht unbedeutende Steigerung der Muskelleistung ein, allein sie ist nach Chinin um das Mehrfache größer. Circulationsstörungen spielen bei ihrem Zustandekommen keine Rolle.

An dem isolierten, mit Nährflüssigkeit durchspülten, arbeitenden Froschherzen bleibt das Chinin noch wirksam, wenn jene auch nur 1:50 000 von dem Alkaloïd enthält. Wegen der stark hervortretenden Wirkungen auf die Elasticitätsverhältnisse des Herzmuskels ist eine Erhöhung seiner Leistungsfähigkeit nicht nachweisbar. Die Dehnbarkeit des Muskels wird größer, das Herz erschlafft sehr stark und dilatiert sich in der Diastole weit mehr als das normale, während es sich in der Systole weniger zusammenzieht, so daß das Volum des Herzens größer, das der einzelnen Pulse dagegen kleiner wird. Da zugleich die Pulsfrequenz eine Abnahme erfährt, so erscheint die Arbeitsleistung des vergifteten Herzens erheblich vermindert. Auch die absolute Kraft des Herzens wird durch das Chinin herabgesetzt. Dagegen ist das letztere imstande, aus irgendeinem Grunde bestehende Unregelmäßigkeiten der Herzcontractionen zu beseitigen; wahrscheinlich geschieht das in solchen Fällen, in denen die Unregelmäßigkeiten von partiellen krampfhaften Zuständen oder von einer Verminderung der Dehnbarkeit einzelner Partien des Herzmuskels abhängen, die das Chinin durch seine erschlaffende Wirkung beseitigt. Umgekehrt kann die letztere, wenn sie nicht den ganzen Herzmuskel gleichmäßig betrifft, auch Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit hervorrufen.

Die Abnahme der Pulsfrequenz hängt nicht von einer Erregung der nervösen hemmenden Vorrichtungen, sondern von der Veränderung des Herzmuskels ab, da Atropin an dieser Wirkung nichts ändert.

Im wesentlichen wie das Chinin wirken das Conchinin, Cinchonin und Cinchonidin auf das Froschherz. Größere Gaben dieser Alkaloïde, und zwar Chinin und Cinchonidin im Verhältnis von 1:5000, Conchinin und Cinchonin erst in etwas größerer Concentration, bringen in wenigen Minuten das Herz zum Absterben.

Am Menschen und an Säugetieren veranlassen kleinere Gaben Chinin zunächst Zunahme der Pulsfrequenz und Hand in Hand mit dieser eine Steigerung des Blutdrucks.

Größere Gaben Chinin, beim Menschen etwa von 1—2 g ab, verursachen von vornherein Abnahme der Pulsfrequenz und Sinken des Blutdrucks, die von einer beginnenden Abschwächung der Herztätigkeit bedingt werden.

Über das Verhalten der glatten Muskeln ist noch wenig bekannt. Ziemlich übereinstimmend haben zahlreiche Forscher eine Verkleinerung der Milz unter dem Einfluß des Chinins sowohl an Menschen als auch an Tieren beobachtet. Ob es sich dabei um eine direkte Erregung der glatten Muskelfasern oder um eine durch andere Ursachen herbeigeführte Abnahme des Blutgehalts handelt, läßt sich zur Zeit mit Sicherheit nicht entscheiden. Auch die infolge der Durchschneidung der zuführenden Nervenplexus vergrößerte Milz erfährt durch das Chinin eine Verkleinerung (Mosler, 1872; Jerusalimsky[1]). Analoge Contractionen, die am Uterus und in Form verstärkter Peristaltik am Darm eintreten, hat man von einer Erregung der glatten Muskelfasern abhängig zu machen gesucht (Monteverdi, 1872; Chirone, 1875).

Die **Wirkungen des Chinins auf das Nervensystem** betreffen nur die cerebro-spinalen Teile des letzteren, während in den peripheren Gebieten besondere Veränderungen sich nicht nachweisen lassen, bis auf die erwähnte etwas zweifelhafte Lähmung der Endigungen der herzhemmenden Fasern des Vagus und eine lähmende Wirkung auf die Speichelnerven oder wahrscheinlicher auf das Drüsenparenchym bei direkter Injection des Alkaloïds vom Gange aus in die Drüse (Heidenhain[2]).

An Menschen treten zunächst Gehirnerscheinungen in den Vordergrund. In den leichtesten Graden der Wirkung wird die Empfindlichkeit der sensiblen Sphäre im Sinne einer schwachen Morphinwirkung herabgesetzt. Die Anwendung des Chinins zur Unterdrückung von rheumatischen und neuralgischen Schmerzen ist wenigstens in vielen Fällen auf diese Wirkung zurückzuführen.

1) Jerusalimsky, Üb. d. physiol. Wirk. des Chinins. Berlin 1875.
2) Heidenhain, Pflügers Arch. 9. 345. 1874. Anmerk.

An Fröschen ruft das Chinin eine ähnliche Narkose hervor wie das Morphin. Auch an höheren Tieren wird die allgemeine Empfindlichkeit merklich herabgesetzt und ein hypnotischer Zustand herbeigeführt.

Nach größeren Gaben Chinin stellen sich an Menschen Erscheinungen ein, die man in ihrer Gesamtheit als Chininrausch bezeichnet. Sie bestehen in Schwindel, Kopfschmerz, Ohrensausen, Schwerhörigkeit und selbst Taubheit, Empfindlichkeit gegen Licht, Verdunkelung des Gesichtsfeldes und Doppelsehen, Verwirrung der Ideen, Schlafsucht und Betäubung. Diese Erscheinungen, die nicht in jedem Falle alle zusammen aufzutreten brauchen, gehen nach dem Aussetzen des Mittels bald vorüber. Doch hat man auch dauernde Störungen der Sinnesorgane, besonders Taubheit, seltener Amblyopien, nach größeren Chiningaben und nach Erholung von schweren Vergiftungen sogar Blindheit beobachtet.

Ob bei diesem Chininrausch neben den unzweifelhaften Lähmungszuständen auch eine direkte Erregung einzelner Gehirngebiete im Spiele ist, läßt sich mit Sicherheit nicht entscheiden. Doch erscheint das nicht unwahrscheinlich. Die Störungen der Sinnesfunctionen hat man mit Hyperämien des Gehörorgans und der Retina in Zusammenhang gebracht, indeß ohne genügende Begründung.

Das Endstadium der Chininwirkung an Menschen bilden Bewußtlosigkeit mit Delirien gepaart, Coma und zuweilen Convulsionen. Der Tod erfolgt bei Menschen durch Collaps, d. h. durch eine allgemeine Lähmung des Centralnervensystems und auch der Herztätigkeit. An Tieren tritt nach subcutaner Injection von „amorphem" Chinin Respirationslähmung ein, welche vor dem Herzstillstand zustande kommt (Heubach[1]) und welcher eine Steigerung der Atembewegungen vorausgeht (Jerusalimsky, a. a. O.).

Die Wirkungen des Chinins auf das Rückenmark und auf die motorischen Centren der Medulla werden an Säugetieren durch die bald eintretenden Veränderungen der Respirations- und Herztätigkeit mehr oder weniger verdeckt. Durch kleinere Gaben von „amorphem" Chinin wird die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks und der Gefäßnervencentren an Kaninchen nicht herabgesetzt (Heubach), während an diesen Tieren nach 0,012—0,040, an Hunden nach 0,16 bis 0,18 g bei der Injection in das Blut zugleich mit dem Ein-

1) Heubach, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 5. 1. 1875.

tritt eines sehr niederen Blutdrucks die Erregbarkeit der genannten Centren sowohl für die reflectorische wie auch für die direkte Erregung durch Erstickung aufgehoben ist (v. Schroff[1]).

Convulsionen treten bei Menschen und Säugetieren häufig, aber nicht ausnahmslos auf. Ihr Ursprung läßt sich vorläufig nicht mit genügender Sicherheit beurteilen. An Fröschen ist nach 1—5 mg Chinin die Reflexerregbarkeit regelmäßig gesteigert (Heubach), und es kann zu tetanusartigen Anfällen kommen. Es muß noch bemerkt werden, daß an dieser Tierart die gesamten Erscheinungen seitens des Gehirns und Rückenmarks von der allerdings früh eintretenden Herzlähmung unabhängig sind.

Bei der Beurteilung der höchsten Grade der Chininwirkung ist besonders zu berücksichtigen, daß der Gesamtorganismus der verschiedenen Tierarten an den Folgen der Lähmung solcher Funktionen zugrunde geht, die vor allen anderen für seinen Fortbestand von Wichtigkeit sind. An Warmblütern wird dementsprechend der Tod durch Respirations- und Herzlähmung herbeigeführt. Wenn der Respirationsstillstand eintritt, so ist auch die Herztätigkeit bereits so weit herabgesetzt, daß von einer Unterhaltung des Kreislaufs nicht die Rede sein kann. Frösche würden mäßige Grade der Lähmung des Centralnervensystems und der Respiration überstehen, wenn die Herzlähmung nicht vorhanden wäre.

Der Einfluß des Chinins auf die Körpertemperatur und den Stoffwechsel besteht, dem oben S. 240 geschilderten allgemeinen Charakter der Chininwirkung entsprechend, darin, daß nach kleineren Gaben Temperatur und Eiweißumsatz gesteigert und darnach, namentlich nach größeren Gaben, herabgesetzt werden.

Es kann wohl als feststehend angenommen werden, daß geeignete kleinere Gaben von Chinin an Menschen und Tieren die normale Körpertemperatur nicht von vornherein vermindern, sondern daß, wenigstens anfangs, eine Steigerung derselben eintritt (Waldorf 1843; Duméril, Demarquay und Lecomte, 1851; Bonwetsch 1869;; Jansen[2]). Friedmann[3]). Nach größeren, nicht vergiftenden Gaben fand man

1) v. Schroff, Wien. med. Jahrb. 1875. 175.

2) Jansen, Unters. üb. d. Einfl. des schwefels. Chinins auf d. Körperwärme u. d. Stickstoffumsatz. Diss. Dorpat. 1872. Literatur.

3) Friedmann, Üb. d. Einfl. von Chloralhydrat, Chinolin, Chinin und Antipyrin auf d. Wärmeproduktion von Kaninchen. Erlanger Diss. Würzburg 1890. S. 36—45.

meist eine Temperaturabnahme, die indessen an normalen Menschen und Tieren nur unbedeutend zu sein pflegt. Größer ist dieser Einfluß bei fiebernden Menschen und an Tieren mit künstlich gesteigerter Temperatur. Indessen wird das Chinin in bezug auf diese Wirkung von den Stoffen der Antipyrin- und Salicylsäuregruppe erheblich übertroffen. In den Versuchen von Gottlieb[1]) an Kaninchen, deren Temperatur durch den Stich in das Corpus striatum gesteigert war, brachten Gaben von 0,05—0,10 g Chinin bei subcutaner Injection keine oder nur eine sehr geringe, Gaben von 0,15—0,2 nur eine mäßige Herabsetzung hervor.

Inbezug auf das Verhalten des Stoffwechsels ist die Menge der stickstoffhaltigen Bestandteile des Harns am eingehendsten untersucht. Daß eine Steigerung der Harnstoff- und Gesamtstickstoffausscheidung selbständig vorkommen oder der Verminderung vorausgehen kann, ergibt sich unzweifelhaft aus den Versuchen von Unruh[2]), von Oppenheim[3]) und von Irisawa[4]) an Menschen. Auf die anfängliche Steigerung der Stickstoffausscheidung folgt dann eine oft bedeutende Verminderung. In der Regel aber ist von vornherein eine Abnahme derselben beobachtet worden, anscheinend weil in den üblichen 24stündigen Versuchsperioden die anfängliche Steigerung des Stickstoffumsatzes durch die bald darauf folgende Verminderung desselben verdeckt wird. Sicher ist, daß das Chinin nicht in den Maße wie die Stoffe der Antipyrin- und Salicylgruppe eine Zunahme der Stickstoffausscheidung veranlasst, die letztere dagegen weit intensiver als jene in der entgegengesetzten Richtung beeinflußt.

Sehr bedeutend ist die Verminderung der Stickstoffausscheidung nach größeren Chiningaben. Kumagawa[5]) verabreichte einem Hunde von 27 Kilogramm Körpergewicht an 9 aufeinander folgenden Tagen in täglichen Gaben von 0,5—1,5 g zusammen 9 g Chininhydrochlorid und fand darnach eine Verminderung der Stickstoffausscheidung von 8—16%, während unter denselben Verhältnissen Salicylsäure, Salol und

1) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26**. 419. 1890.
2) Unruh, Virchows Arch. **48**. 227. 1869.
3) Oppenheim, Pflügers Arch. **23**. 475. 1880.
4) Irisawa, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1894. 203.
5) Kumagawa, Virchows Arch. **113**. 134. 1888.

Acetanilid eine sehr ansehnliche Vermehrung derselben hervorbrachten. An einem Hunde, welcher am 7. Hungertage bei einem Körpergewicht von 5 Kilogramm 0,5 g Chinin erhielt, nahm die Harnstoffmenge an diesem Tage im Vergleich zum 6. Tage um 36% ab und erreichte am 9. Tage nahezu wieder den Betrag des 6. Tages (Prior[1])). An Hühnern wurde die Harnsäureproduktion nach innerlicher Darreichung von Chinin infolge der gestörten Verdauung und Resorption der Nahrung vermindert, nach subcutaner Injection vermehrt gefunden (Jansen[2])).

Die Verminderung betrug z. B. in einem Falle am Menschen nach 1,6 g Chininhydrochlorid 24% (Kerner[3])); in einem anderen Falle verminderte sich die Menge des Harnstoffs nach 1,8 g um 39% (Schulte und Zuntz[4])) und in einem Versuche von Prior an sich selbst nach 4 g um 29%.

Auf die Menge der ausgeschiedenen Kohlensäure scheint das Chinin direkt einen nachweisbaren Einfluß nicht auszuüben. Sie war in Versuchen mit dem Pettenkoferschen Respirationsapparat an Katzen bald ein wenig vermindert, bald um ein geringes vermehrt (Bauer und v. Boeck[5])). Bei tracheotomierten Kaninchen, welche durch Müllersche Ventile atmeten, ließ sich in bezug auf Kohlensäureausscheidung und Sauerstoffverbrauch während einer Viertelstunde zwischen vergifteten und unvergifteten Tieren ein Unterschied nicht nachweisen (Straßburg[6])).

An dem Zustandekommen der Veränderungen der Temperatur und des Stoffwechsels unter dem Einfluß des Chinins können sich je nach den Bedingungen, unter denen diese Wirkungen herbeigeführt werden, verschiedene Faktoren beteiligen.

Zunächst kommen dabei Störungen der Magen- und Darmfunktionen in Betracht. Das Chinin verursacht regelmäßig, obwohl nur in beschränktem Grade, entzündliche Vorgänge an den Stellen seiner Application, namentlich leicht an den Schleimhäuten, aber auch Absceßbildung nach subcutaner Injection. Es entstehen daher bei seinem Gebrauch, sogar

1) Prior, Pflügers Arch. **34**. 237. 1884.
2) a. a. O. oben S. 246.
3) Kerner, Pflügers Arch. **3**. 97. 1870.
4) Schulte, Üb. d. Einfl. d. Chinins auf einen Oxydationsproceß im Blute. Diss. Bonn 1870.
5) Bauer u. v. Boeck, Ztschr. f. Biolog. **10**. 336. 1874.
6) Straßburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **2**. 334. 1874.

schon nach täglichen Gaben von 5—10 mg, wenn diese längere Zeit fortgesetzt werden (H. Schulz[1]), katarrhalische Zustände des Magens und des Darms, Empfindlichkeit des Epigastriums gegen Druck, Übelkeit und Erbrechen. Infolgedessen wird die Verdauung und Resorption der aufgenommenen Nahrung vermindert und ein Ausfall an Stoffwechselprodukten herbeigeführt. In dieser Weise ist die Abnahme der Harnsäureausscheidung bei Hühnern nach der innerlichen Darreichung von Chinin zu erklären.

Es ist ferner leicht verständlich, daß infolge der energischen Einwirkung des Chinins auf die Respiration und das Herz in ähnlicher Weise wie beim Veratrin (vgl. oben S. 230) durch die Anfangsstufen eines Collaps sowohl die Temperatur als auch der Stoffwechsel vermindert werden können. Wenn in acuten Krankheiten mit continuierlichem Fieber durch eine energische Anwendung des Mittels ein rascher, bedeutender Temperaturabfall erzwungen wird, so fehlen dabei wohl niemals die Anfänge einer collapsartigen Wirkung, wie sie nach Veratrin in reinerer und intensiverer Weise zustande kommt.

Die eigenartige oder specifische Wirkung des Chinins auf die Temperatur und den Stoffwechsel besteht darin, daß es einerseits direkt die elementaren Stätten des Stoffwechsels und dadurch indirekt die Körpertemperatur beeinflußt und andererseits durch Vermittelung gewisser Gehirngebiete die Wärmeabgabe nach außen erleichtert und die Temperatur herabsetzt.

Beim Menschen und den höheren Tieren hat die Menge der gebildeten Wärme keinen unmittelbaren Einfluß auf die Körpertemperatur. Diese unterliegt keinen großen Schwankungen weder im Hungerzustande und in der Ruhe noch bei reichlicher Nahrung und starker Muskelarbeit, also bei verminderter und vermehrter Wärmebildung. Bei dieser Regulation der Temperatur spielt die Wasserverdunstung von Haut und Lungen eine große Rolle. Während beim Menschen vermehrte oder verminderte Schweißbildung und Schweißverdunstung die Wärmeabgabe verstärken oder einschränken, wird beim Hunde, der nicht schwitzt, die Atmung bei starker Bewegung und gesteigerter Wärmebildung keuchend und bewirkt eine starke Verdunstung von den Lungen und eine ausreichende Wärmeabgabe.

1) Schulz, Virchows Arch. **109**. 21. 1887.

Schwerer zu untersuchen sind die Vorgänge bei der Wärmeregulation an Tieren, die im Freien leben und im Sommer bei einer Außentemperatur von $+30^0$ und im Winter von -30^0 ihre Körpertemperatur auf der gleichen Höhe erhalten. In diesem Falle ist man wohl gezwungen, neben der mit den warmen und kalten Jahreszeiten wechselnden Stärke der Wärmeabgabe auch eine Einschränkung der Wärmebildung im Sommer und ein Ansteigen derselben im Winter anzunehmen, und zwar unter Umständen auch unabhängig von der Menge der aufgenommenen Nahrung. Wie diese Beziehungen zwischen Stoffumsatz und Wärmebildung einerseits und Körpertemperatur andererseits zustande kommen, läßt sich zurzeit nicht übersehen. Sie sind es aber, durch welche bei Geschöpfen mit constanter Temperatur diese auf den bestimmten Grad eingestellt wird.

Unter gewissen Einwirkungen ändern sich diese Beziehungen derart, daß die Körpertemperatur auf einen höheren Grad eingestellt wird. Man hat es dann mit fieberhaften Zuständen zu tun. In bezug auf ihr Zustandekommen muß man im allgemeinen zwei Fieberformen unterscheiden. Die Temperatursteigerung kommt entweder durch Eingriffe auf das Nervensystem oder auf die Stätten des Stoffwechsels zustande. Zu der ersteren Art gehört die Temperatursteigerung nach dem Wärmestich, zu der zweiten das eigentliche Fieber.

Die Ursache der fieberhaften Krankheiten sind bakterielle Gifte, welche in den Geweben einen erhöhten Stoffumsatz, namentlich einen verstärkten Zerfall von Gewebseiweiß hervorrufen. Die dabei in vermehrter Menge gebildete Wärme wäre auch in diesem Falle nicht imstande, die Körpertemperatur auf einen übernormalen Grad zu bringen, wenn nicht gleichzeitig, vielleicht durch einen reflektorischen Vorgang die Wärmeregulation seitens des Centralnervensystems eine Störung erlitte. Diese Verknüpfung der Vorgänge in den Geweben und im Centralnervensystem ist für das richtige Fieber im Gegensatz zu der Temperatursteigerung nach dem Wärmestich charakteristisch.

Man kann an Tieren durch geeignete Einverleibung verschiedener Stoffe Temperatursteigerung hervorrufen, namentlich durch Gewebsextracte, Pepton, Salz- und Zuckerlösungen, Adrenalin, Arsenik sowie auch rein mechanisch wirkende Agentien, wie Paraffin und fein verteilte Silber- und

Platinteilchen (Electrargol und Electroplatinol[1])). Von den letzteren kann man mit Sicherheit, von den übrigen mit Wahrscheinlichkeit entnehmen, daß sie wie die Bakteriengifte auf die Gewebe wirken und dadurch das Fieber hervorbringen und daß diese Wirkung in einer Reizung besteht, die auch auf das Centralnervensystem übertragen wird. Dem entsprechend muß die Wirkung der Fiebermittel darin bestehen, daß sie die Reizungs- und Erregungszustände unterdrücken oder wenigstens mäßigen. Wie wir gesehen haben, schränkt das Chinin den Stoffumsatz in den Geweben ein, d. h. es vermindert die Geschwindigkeit der chemischen Vorgänge beim Stoffumsatz, und zwar leichter, wenn dieser im Fieber gesteigert ist, als unter normalen Verhältnissen. Dadurch wird der erwähnte indirekte Einfluß auf das Centralnervensystem gemildert, und außerdem wirkt das Chinin auf das letztere direkt beruhigend, aber weniger stark als die Stoffe der Antipyringruppe, die ihrerseits wenig oder gar nicht die Gewebe direkt beeinflussen.

Der Stoffumsatz in den Geweben vollzieht sich unter dem Einfluß von Fermenten oder Enzymen, deren Wirkung im Fieber, vielleicht infolge einer Vermehrung ihrer Menge durch die Reizung, erhöht ist. Daß das Chinin Fermentationsvorgänge hemmt und unterdrückt, hat seit den zuerst von Buchheim (1849) ausgeführten Gärungsversuchen mit Zuckerlösung und Hefe genügende Bestätigung gefunden. Auch die Verhinderung der Säurebildung im Blut nach seiner Gerinnung (Binz[2])) sowie die bedeutende Hemmung der Hippursäuresynthese in der Niere (A. Hoffmann[3])) durch das Chinin sind als Wirkungen des letzteren auf ungeformte Fermente oder Enzyme aufzufassen.

Da das Chinin im normalen Organismus nach kleineren Gaben anfänglich den Stickstoffumsatz und die Körpertemperatur steigert, so müßte es unter ähnlichen Bedingungen das Fieber zunächst erhöhen und erst nachträglich herabsetzen. Doch liegen darüber keine Versuche und Beobachtungen vor. Jedenfalls erscheint es zweckmäßig, nicht zu kleine Gaben anzuwenden, wenn es darauf ankommt, Fieber zu behandeln, die mit starkem Zerfall von Gewebseiweiß verbunden sind.

1) Vgl. Edelberg (u. Alex. Schmidt), Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **12**. 283. 1880. Schmiedeberg, ibid. **14**. 392. 1881. (Histozym); Krehl u. Matthes, ibid. **38**. 264. 1897; H. Freund, ibid. **65**. 225. 1911; A. Bock, ibid. **68**. 1. 1912.

2) Binz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **1**. 18. 1873.

3) Hoffmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **7**. 233. 1877.

Wie früher die Chinarinde nach ihrer Einführung aus den westlichen Indianergebieten Südamerikas nach Europa, so verdankt das Chinin den hohen Ruf, in welchem es seit seiner Entdeckung steht, der ihm eigenartigen **Wirksamkeit gegen Wechselfieber und gegen Malariakrankheiten im allgemeinen.**

Schon einmalige größere (1 g) oder mehrere rasch hintereinander verabreichte kleinere Gaben (0,2 g) sind oft imstande, den Eintritt der Fieberanfälle zu verhindern und die Krankheit ein für allemal zu unterdrücken. Dabei scheint das Chinin, wie die Antipyretica der folgenden beiden Gruppen es ausschließlich tun, zunächst nur die Temperatursteigerung während des Anfalls zu verhindern, indem es die Wärmeabgabe nach außen begünstigt. Für diese Auffassung spricht die auf den ersten Blick überraschende Tatsache, daß bei Wechselfieberkranken nach dem Einnehmen von Chinin zu der Zeit, in welcher der Fieberanfall eintreten sollte, die Steigerung der Körpertemperatur zwar ausbleibt, die Stickstoffausscheidung durch den Harn aber noch gesteigert (Sidney Ringer 1859) und die Wärmeabgabe erhöht ist (Naunyn und Hattwich[1]).

Die Ansichten über die Natur der Chininwirkung bei den Wechselfiebern haben eine bestimmtere Gestaltung erhalten, seit man in neuester Zeit niedere, plasmodienartige pflanzliche Organismen als Ursache dieser Fieber erkannt hat. Diese Malariaparasiten vermehren sich entweder im Menschen durch ungeschlechtliche Fortpflanzung oder machen zwischen Menschen und Stechmücken (Anopheles) einen Generationswechsel durch. Durch den Stich der Mücken werden die Keime (Sporozoïten) der Plasmodien auf den Menschen übertragen, dringen in die roten Blutkörperchen ein und entwickeln sich hier durch Wachstum zu zelligen Gebilden (Schizonten), aus denen durch Teilung neue Keime (Merozoïten) hervorgehen, die frei werden und dann von neuem in Blutkörperchen eindringen. Hier macht der größere Teil den gleichen Entwicklungsgang durch, ein anderer gelangt beim Stechen der Mücken in deren Darmkanal, wo durch geschlechtliche Fortpflanzung die oben erwähnten Sporozoïten entstehen, welche zurück auf den Menschen übertragen werden. Die verschiedenen Wechselfieberformen, die sog. tropische Form, die Tertiana und Quartana werden durch verschiedene Arten von Plasmodien verursacht.

Nach den Untersuchungen von Lo Monaco und Panichi[2]) veranlaßt das Chinin die Auswanderung der Parasiten aus den roten Blutkörperchen, worauf sie im Serum zugrunde gehen. Sie beobachteten

1) Hattwich, Ein Beitrag zu den Unters. über die Ursachen der Temperatursteigerung bei fieberhaften Krankheiten. Diss. Berlin 1869.

2) Lo Monaco u. Panichi, Archivio di Farmacol. 1899. 157; Atti della R. Accadem. dei Lincei. 5. Ser. Vol. X. 2. semestre. 272. 1901.

an Malariablut das Verhalten der Parasiten unter dem Mikroskop. Verdünnte Lösungen von salzsaurem Chinin in physiologischer Kochsalzlösung verursachen bloß eine abwechselnde Contraction und Wiederausdehnung derselben und ein Ausstrecken der Pseudopodien. Lösungen von mittlerer Concentration bewirken eine Verstärkung dieser Bewegungserscheinungen und eine Loslösung der Parasiten vom Blutkörperchen. Sie fanden ferner, daß Gaben, die dieser Concentration äquivalent sind, den Fieberanfall bei Malariakrankheiten unterdrücken. Doch ist die Widerstandsfähigkeit der Parasiten in den einzelnen Entwicklungsphasen und bei den verschiedenen Malariaformen eine ungleiche.

Die Bekämpfung der Malariakrankheiten kann nach R. Koch grundsätzlich in zweierlei Weise erfolgen, einerseits durch Vernichtung der Stechmücken oder dauernden Schutz vor ihren Stichen und andererseits durch radicale Beseitigung der Parasiten aus dem Blute inficierter Menschen. In diesem Falle kann schließlich keine Übertragung der Keime von letzteren auf die Stechmücken erfolgen und die Parasiten sterben aus. R. Koch empfiehlt für dieses prophylaktische Verfahren, wenn Blutuntersuchungen die Anwesenheit von Plasmodien ergeben haben, die Anwendung von Chinin, und zwar jeden 8.—9. Tag 1,0 g. Eine derartige dauernde Anwendung des Chinins wird auch als Prophylaxe zur Verhinderung der Malariainfection empfohlen. Es wird weiter angegeben, daß zur Vermeidung des Schwarzwasserfiebers, welches in chronischen Fällen nach der Anwendung von Chinin auftritt und mit Hämoglobinurie verbunden ist, bei steigendem Fieber keine einmaligen größeren Gaben, sondern 0,2 g fünfmal täglich verabreicht werden sollen. Es scheint, daß in diesen Fällen von Schwarzwasserfieber die offenbar durch die Parasiten krankhaft veränderten Blutkörperchen durch größere Gaben von Chinin zum Zerfall gebracht werden.

Bei der Behandlung der Malariakrankheiten, insbesondere in den Tropen, kommt es sehr darauf an, das Chinin durch subcutane Injection rasch zur Resorption zu bringen. Für diesen Zweck hat man verschiedene Lösungen hergestellt, welche bis 50% Chinin enthalten. Dazu dienen Stoffe, wie Antipyrin[1]), Harnstoff, Urethan, welche die Löslichkeit des Chininhydrochlorids sehr stark erhöhen. Gaglio[2]) empfiehlt eine Lösung von 3 g basischem Chininhydrochlorid und 3 g Äthylurethan in 5 ccm Wasser, welche in 1 ccm 0,3 g Chinin enthält und beliebig lange aufbewahrt werden kann. Zusatz nicht unbedeutender Mengen von Natriumcarbonat bringt keine Fällung von Chinin hervor, so daß eine Fällung auch in den Geweben nach subcutaner Einspritzung nicht eintreten wird.

Um eine rasche und sichere Wirkung zu erzielen, injicierte

1) Vgl. Santesson, Skandinav. Arch. f. Physiol. 7. 385. 1897.

2) Gaglio, Atti della Società per gli studi della Malaria. Vol. VI. 77. 1905.

G. Baccelli[1]) zuerst um 1890 bei Perniciosa salzsaures Chinin in Gaben von 1 g direkt in die Venen und erhielt in einer großen Zahl von Fällen ausgezeichnete Resultate.

Von anderen Substanzen wirken das γ-Phenylchinolin und das γ-Phenylchinaldin (Methylphenylchinolin) sowie das Methyl- und Dimethylphosphin auf Infusorien und Amöben ebenso stark oder noch stärker als das Chinin, üben aber auf Malariafieber keinen oder nur einen geringen Einfluß aus, indem sie nicht, wie das Chinin, die Malariaparasiten aus dem Blute zum Verschwinden bringen (Grethe[2]) Tappeiner[3]), Mannaberg[4])).

Bei der Beurteilung der **Bedeutung des Chinins in fieberhaften Krankheiten im allgemeinen** müssen die verschiedenen, die Temperatur und den Stoffwechsel betreffenden Zustände und Vorgänge scharf auseinander gehalten werden. Wo es bloß darauf ankommt, die gesteigerte Körpertemperatur herabzusetzen, also im wesentlichen beruhigend zu wirken (vgl. Gruppe des Antipyrins unten S. 269), da ist das Chinin wegen seines Einflusses auf die Verdauungsorgane und das Centralnervensystem sowie auch wegen seiner geringen temperaturherabsetzenden Wirkung (vgl. oben S. 247) weniger brauchbar als die Fiebermittel der Antipyringruppe. Die den Eiweißzerfall einschränkende Wirkung bedingt dagegen seinen Vorzug bei solchen fieberhaften Krankheiten, in denen infolge der Vergiftung der Gewebe mit septischen und anderen Stoffen der Eiweißzerfall das eigentliche Wesen des Zustandes bildet.

Von besonderen Erscheinungen, die beim Chiningebrauch vorkommen, sind namentlich Schweiß und Hautexantheme zu nennen, die ebenso häufig nach der Anwendung der Stoffe der Antipyringruppe auftreten und, wie auch die Anwendung gegen Neuralgien, dort weitere Berücksichtigung finden werden.

Über die **Schicksale des Chinins im Organismus** liegt aus neuester Zeit von verschiedenen Seiten eine Reihe von Untersuchungen vor, die aber noch keine erschöpfende Antwort auf diese Frage zu erteilen vermögen.

Zunächst haben diese Untersuchungen das übereinstimmende Resultat ergeben, daß bei Menschen und Hunden nach der Ein-

1) G. Baccelli, La via delle vene aperta ai medicamenti eroici. Roma 1907.

2) Grethe, Deutsches Arch. f. klin. Med. **56**. 189. 1895.

3) Tappeiner, Deutsches Arch. f. klin. Med. **56**. 369. 1895.

4) Mannaberg, Deutsches Arch. f. klin. Med. **59**. 185. 1898.

führung des Chinins in den Magen die Faeces selten mehr als eben nachweisbare Spuren davon enthalten. Man darf daher annehmen, daß es unter diesen Bedingungen vollständig resorbiert wird.

Nach verschiedenen Verfahren fanden ferner Mariani (1904), Flammini (1906), Schmitz[1]) sowie Giemsa und Schaumann[2]), daß von dem bei Menschen durch den Magen einverleibten Chinin im Durchschnitt der Versuche der einzelnen Experimentatoren 28—41%, im Durchschnitt aller Versuche 38% unverändert in den Harn übergehen. Umwandlungsprodukte des Chinins wurden im Harn nicht gefunden. Von 0,5 g, die Nishi[3]) genommen hatte, fand er durch Ueberführung in das Citrat im Mittel 34% im Harn wieder.

In den Versuchen von Mariani und Giemsa und Schaumann war die Menge des unverändert ausgeschiedenen Chinins bei fortlaufender Verabreichung des letzteren um 11 bis 14% geringer, als nach einmaligen Gaben. Vielleicht erlangt der Organismus auch dem Chinin gegenüber bei fortgesetzter Einverleibung des letzteren allmählich die Fähigkeit, größere Mengen des Alkaloïds zu zerstören, als anfänglich, wie es nach den Untersuchungen von Faust[4]) in so ausgesprochener Weise für das Morphin der Fall ist.

Beim Hunde wurden nach wiederholten Gaben in den Versuchen von Merkel[5]) nur 10—12% unverändert mit dem Harn ausgeschieden. Vielleicht war auch hier bereits durch Gewöhnung ein gesteigertes Vermögen, das Chinin zu zerstören, eingetreten. Außerdem findet sich, anscheinend als intermediäres Umwandlungsprodukt, im Harn in geringer Menge eine schwach basische Substanz, die nicht analysenrein dargestellt werden konnte. Im Blute von Hunden, denen Chinin durch den Mund beigebracht war, fanden Giemsa und Schaumann kein Chinin, wohl aber in verschiedenen Organen nach Einverleibung größerer Mengen.

1) Schmitz, Üb. d. Ausscheidung des Chinins im menschlichen Harn. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **56**. 301. 1907.

2) Giemsa u. Schaumann, Pharmakologische u. chem.-physiol. Studien üb. d. Chinin. Beihefte zum Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene. Bd. XI. Leipzig 1907. Geschichte u. Literatur.

3) Nishi, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **60**. 312. 1909.

4) Faust, oben S. 140.

5) Merkel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **47**. 165. 1902.

Bei Kaninchen enthält der Harn kein unverändertes Chinin, sondern ein Derivat desselben, das nach vorläufigen Untersuchungen ein kristallisierendes, in Wasser im Verhältnis von 2 : 100 lösliches Oxychinin ist. Es gehen von dem durch den Magen einverleibten Chinin etwa 10% in Form dieser Base in den Harn über, der Rest wird zersetzt.

1. **Chininum hydrochloricum**, salzsaures Chinin, $C_{20}H_{24}N_2O_2 . HCl + 2H_2O$. In 3 Weingeist und 34 Wasser lösliche Kristalle, welche bei 100° getrocknet 9% Wasser verlieren. Gaben 0,05—0,1, mehrmals täglich. Bei hohem Fieber und bei Intermittens vor dem Anfall 0,5—1,0.

2. Chininum sulfuricum, schwefelsaures Chinin. In 800 Wasser lösliche, meist noch Cinchonidin enthaltende, verwitternde Kristallnadeln. Gaben wie beim salzsauren Chinin. Überflüssig.

3. Chininum tannicum, gerbsaures Chinin. Schmeckt schwach bitter und wird deshalb in Gaben von 0,1—0,5 g bei Kindern angewendet. Enthält 30—32% Chinin.

4. Chininum ferro-citricum, Eisenchinincitrat. Enthält 9—10% Chinin und 21% Eisen. Überflüssiges und irrationelles Präparat.

5. Cortex Chinae, Chinarinde; Zweig- und Stammrinde von Cinchona succirubra. Gehalt mindestens 6,5% Alkaloïde, Chinin und Cinchonin.

Die folgenden Chinapräparate haben im wesentlichen die Bedeutung aromatischer und bitterer Mittel.

6. Extractum Chinae aquosum. Aus der Chinarinde mit Wasser dargestelltes, dünnes Extract, welches nur ein Drittel der in der Rinde vorkommenden Alkaloïde enthält und daher irrationell ist.

7. Extractum Chinae spirituosum. Aus der Chinarinde mit verdünntem Weingeist dargestelltes, trockenes Extract; Gehalt mindestens 12% Alkaloïde; überflüssig. Gaben 0,5—1,0.

8. Extractum Chinae fluidum, Chinafluidextrakt. Mit Hilfe von verd. Salzsäure 17, Glycerin 10, Weingeist 10 und Wasser aus 100 Chinarinde 100 Fluidextract; enthält 3,5% Alkaloïde.

9. Tinctura Chinae. Chinarinde 1, verd. Weingeist 5. Gaben 1,0—3,0, täglich bis 20,0.

10. Tinctura Chinae composita, zusammengesetzte Chinatinctur. Chinarinde 6, Pomeranzenschalen 2, Enzianwurzel 2, Zimmt 1, verd. Weingeist 50. Gaben 1—2 Teelöffel, täglich bis 30,0.

11. Vinum Chinae, Chinawein. Aus Chinarinde 20, verd. Weingeist 20, Salzsäure 1, Xereswein 500, Zucker 50.

28. Gruppe des Antipyrins.

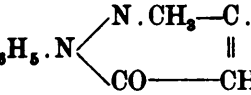
Während man früher vergeblich bemüht war, das Chinin durch andere bitter schmeckende Pflanzenstoffe zu ersetzen, hat man in den letzten Decennien an seiner Stelle zahlreiche synthetisch dargestellte Verbindungen in verschiedenen Krank-

heiten mit Erfolg in Anwendung gebracht. Zwar ist es bisher noch nicht gelungen, für das Chinin einen Ersatz bei der Behandlung von Wechselfiebern zu finden, dafür hat sich aber eine ganze Reihe unter den genannten Verbindungen wider Erwarten gut als fieberberuhigende Mittel im allgemeinen bewährt.

Zu dieser Gruppe können alle Anilin-, p-Aminophenol-, Chinolin- und Hydrazinderivate gerechnet werden, welche hauptsächlich durch eine Art narkotischer Wirkung auf die wärmeregulierenden Gehirncentren in erster Linie fieberhafte oder fieberartige Temperaturen herabzusetzen vermögen und im Vergleich zu dieser Wirkung auf andere Gebiete des Centralnervensystems und auf die Circulationsorgane nur einen geringen Einfluß ausüben. Sie wirken außerdem weniger stark auf die Stätten des Stoffwechsels als das Chinin und weit weniger antiseptisch als die Stoffe der Carbol- und Salicylsäuregruppe. Fäulnis- und Gärungsvorgänge werden erst dann vollständig aufgehoben oder verhindert, wenn von den Stoffen dieser Gruppe mindestens 20—40 g in einem Liter der fäulnisfähigen oder faulenden Massen enthalten sind.

Unter den außerhalb der Chiningruppe stehenden Fiebermitteln, deren Reihe durch die Salicylsäure eröffnet wurde, spielten anfangs verschiedene Chinolinderivate eine große Rolle; zuerst die Muttersubstanz derselben, das Chinolin, dann das Kairin, die bald durch das Antipyrin und das Acetanilid übertroffen und verdrängt wurden. Von Chinolinderivaten ist auch das basische Thallin (Methyläther eines Oxychinolins) bereits veraltet.

Das Phenyldimethylpyrazolon oder **Antipyrin,**



, zeichnet sich durch seine neutrale Beschaffenheit und ungemeine Leichtlöslichkeit in Wasser aus.

Auch verschiedene Verbindungen des Antipyrins, z. B. mit Resorcin (Resopyrin), mit Salicylsäure (Salipyrin), mit citronensaurem Coffein (Migränin), mit Chloral (Hypnal), hat man für therapeutische Zwecke zu verwerten gesucht, sowie auch einzelne den Aniliden entsprechende Verbindungen des Phenylhydrazins mit Säuren, namentlich mit Essigsäure (Pyrodin) und mit Lävulinsäure (Antithermin). Das Tolypyrin ist Tolyldimethylpyrazolon.

Eine ausgedehntere Anwendung in demselben Sinne wie das Antipyrin hat das Pyramidon gefunden, welches Dimethylamino-phenyldimethylpyrazolon ist. Seine Wirkung soll langsamer eintreten und länger dauern als die des Antipyrins.

Unter den Aniliden hat das in Wasser nur wenig lösliche **Acetanilid** eine größere Bedeutung erlangt. Die, Anilide genannten Verbindungen des Anilins mit Säureresten sind weit weniger giftig als das Anilin, und es treten die antipyretischen und narkotischen Wirkungen in den Vordergrund.

Den Aniliden reihen sich Abkömmlinge der Phenine oder Phenetidine an, die aus dem Äthyläther des p-Aminophenols, $H_2N.C_6H_4$-OC_2H_5, dem p-Phenetidin, und verschiedenen Säuren in derselben Weise entstehen, wie die Anilide aus dem Anilin. Dem Acetanilid entspricht das **Phenacetin,** welches in Wasser sehr schwer löslich ist. Es wird neben dem Antipyrin und Acetanilid praktisch vielfach verwendet. Mit großem Erfolg ist neuerdings das Milchsäure-Phenetidin oder **Lactophenin** in Anwendung gekommen, das in Wasser leichter löslich ist als das Phenacetin.

In dem Malakin ist ein Salicylaldehydrest mit dem Phenetidin verbunden. Endlich sind noch das Triphenin oder Propionsäure-Phenetidin, das Glykokoll-Phenetidin oder Phenokoll, ferner die Verbindung des letzteren mit Salicylsäure, welche unter dem Namen Salokoll in den Handel gebracht wurde, und endlich der Salicylsäureester des Acetyl-p-Aminophenols, das Salophen, zu nennen.

Die Zahl der zu dieser Gruppe gehörenden Verbindungen ist begreiflicherweise eine fast unbeschränkte. Der Grundcharakter der Wirkung ist bei allen der gleiche, so daß die einzelnen Stoffe in rein wissenschaftlicher Beziehung kein besonderes Interesse bieten. Sie unterscheiden sich in praktischer Hinsicht hauptsächlich dadurch voneinander, daß die einen neben der beruhigenden, antipyretischen und narkotischen Wirkung nich so leicht eine Lähmung gewisser Gehirngebiete und dadurch Collaps herbeiführen als andere, und dies ist für ihre therapeutische Anwendung ausschlaggebend.

Was die **Wirkung der Stoffe dieser Gruppe auf normale Tiere und gesunde Menschen** betrifft, so concentriert sie sich fast ausschließlich auf das **Centralnervensystem.** Im wesentlichen sind die Wirkungen von allen die gleichen und betreffen hauptsächlich die motorischen Funktionsgebiete des Mittelgehirns und verlängerten Marks, die, zum Teil nach vorübergehender, in Form von Convulsionen sich äußernder Erregung eine Lähmung erfahren, welche schließlich Collaps und Respirationsstillstand herbeiführt.

Am stärksten wirken auf die genannten Gebiete die Muttersubstanzen der hierher gehörenden „Antipyretica" das Anilin, p-Aminophenol, Chinolin und Phenylhydrazin.

Das **Anilin**, $C_6H_5 \cdot NH_2$, steht in bezug auf Giftigkeit fast auf einer Stufe mit dem Carbol und hat mehrfach zu Vergiftungen an Menschen Veranlassung gegeben. Die Symptome bestanden in Schwindel, Somnolenz, großer collapsartiger Schwäche, cyanoseartiger Verfärbung der Haut und der Schleimhäute, convulsivischen Zuckungen und ausgebildetem Collaps. Erbrechen und andere Erscheinungen seitens des Magens hängen von der localen Wirkung auf den letzteren ab. Der Harn nimmt infolge der Bildung von p-Aminophenol aus dem Anilin[1]) eine oft sehr dunkle Färbung an.

Das **p-Aminophenol** wirkt ähnlich, aber anscheinend nicht so stark wie das Anilin. An Menschen setzt es in einer Gabe von 0,5 g die fieberhaft gesteigerte Temperatur recht energisch herab ohne eine allgemeine Beruhigung herbeizuführen[2]).

Das **Chinolin** wirkt schwächer als die beiden vorgenannten Stoffe, so daß es, wie erwähnt, ursprünglich als Antipyreticum angewendet wurde. Doch lähmt es immerhin noch stark die motorischen Gebiete und erzeugt leicht Collaps. Seine Salze verursachen in Gaben von 0,10—0,15 g pro Kilogramm Körpergewicht an Kaninchen Schläfrigkeit, Regungslosigkeit und Unempfindlichkeit; 0,2—0,4 g auf einmal oder in mehreren Gaben subcutan injiciert bewirken rasch den Tod durch allgemeine Lähmung. Doch führen auch schon kleinere Mengen eine tödliche, aber langsam verlaufende Vergiftung herbei. Stockman[3]) fand an Fröschen und Kaninchen keinen Unterschied zwischen den Wirkungen des Chinolins und Isochinolins.

Nach der Aufnahme von Chinolin findet sich dieses im Harn von Menschen wenigstens zum Teil an Schwefel- und Glykuronsäure gebunden. Beim Kochen des Harns mit Salzsäure entsteht zunächst 5,6-Dioxychinolin, das dann in Chinolinchinon übergeht (Führer[4]).

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 8. 12. 1877.

2) Vgl. Hinsberg u. Treupel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 33. 216. 1894.

3) Stockman, Journ. of Physiol. 15. 245. 1893.

4) Führer, Üb. d. Verhalten des Chinolins im Tierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 55. 27. 1906.

Das **Phenylhydrazin** bringt in erster Linie Veränderungen des Blutes hervor, das eine braune Färbung annimmt (G. Hoppe-Seyler[1]), die wahrscheinlich zum Teil von Methämoglobin, zum Teil von der Bildung eines Farbstoffs aus dem Phenylhydrazin abhängt.

Zahlreiche Derivate der vorstehend genannten Stoffe, darunter das Kairin und Thallin, bilden in bezug auf die Wirkung auf das Centralnervensystem den Übergang zum Antipyrin und den übrigen gebräuchlichen Antipyretica[2]).

Sie erzeugen in tödlichen Gaben eine allgemeine Lähmung des Nervensystems, die bis zum Tode von leichteren krampfhaften Zuckungen oder ausgesprochenen Convulsionen begleitet ist.

Beim **Antipyrin** sind die lähmenden Wirkungen auf die motorischen Gebiete des Mittelgehirns noch mehr in den Hintergrund gerückt, so daß es in größeren Gaben als temperaturherabsetzendes und beruhigendes Mittel verabreicht werden kann, ohne daß Collaps entsteht. Eine volle Narkose dagegen ohne gleichzeitige Collapserscheinungen läßt sich auch durch das Antipyrin nicht erzielen. Krampfhafte Zuckungen oder Convulsionen begleiten regelrecht die Lähmung. An Fröschen sind die Krämpfe nach Gaben von 50—60 mg sehr ausgesprochen (Coppola, 1884).

Das **Acetanilid** oder Antifebrin bewirkt an Hunden in Gaben von 0,5 g für 1 Kilogramm Körpergewicht bei der Einverleibung durch den Magen Mattigkeit, Taumeln und Schlaf (Cahn und Hepp, 1887). Bei der Injection dieser Mengen in das Blut tritt der Tod unter Convulsionen durch Collaps ein (Lepine[3]).

Dem Acetanilid schließen sich das **Phenacetin**, Phenokoll, Malakin und andere Anilide und Phenetidine an. In bezug auf die narkotische Wirkung, die nach Phenacetin am deutlichsten ist, stehen sie mit dem Antipyrin annähernd auf gleicher Stufe.

Ganz besonders stark tritt die beruhigende Wirkung nach der Einverleibung von **Lactophenin** (**Lactophenetidin**) hervor. Es gelingt in manchen Fällen an Kaninchen eine tiefe Narkose ohne Krampferscheinungen hervorzurufen, von der sich die Tiere wieder erholen.

1) G. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9. 34. 1885.

2) Vgl. Lépine, Archives de Médecine expérim. et d'Anat. path. 1889. 855; 1890. 448. Ausführl. Literatur insbes. üb Kairin, Thallin, Acetanilid, Antipyrin, Phenacetin.

3) Lépine, Revue de Médecine. 1887. 306. 520.

Eine selbständige Wirkung auf das Herz haben die genannten Stoffe nicht. Selbst bei schweren Vergiftungen hält sich der Blutdruck annähernd auf normaler Höhe. Veränderungen desselben und der Pulsfrequenz bei Tierversuchen hängen von dem Einfluß dieser Substanzen auf das Centralnervensystem, insbesondere auf das verlängerte Mark ab, dessen Centren, wie es die Convulsionen dartun, vor der Lähmung eine Erregung erfahren.

An gesunden Menschen hat man nach der Anwendung dieser Substanzen in einmaligen Gaben von 2—4 g oder täglichen bis zu 10 g nur in einzelnen Fällen leichtere Störungen des Wohlbefindens beobachtet, bestehend in Schläfrigkeit, zuweilen Kopfweh und Cyanose des Gesichts und der Extremitäten, Magenbeschwerden, Pulsverlangsamung und etwas Schweiß. Die Körpertemperatur bleibt nach kleineren Gaben unverändert oder steigt ein wenig; nach größeren wird sie meist nur um wenige Zehntelgrade, seltener um mehr als einen Grad herabgesetzt.

Auch an Tieren haben kleinere Mengen nur einen geringen Einfluß auf die Körpertemperatur; größere Gaben, welche bereits die ersten Anfänge der Lähmung des Centralnervensystems und Collapszustände hervorbringen, vermindern namentlich an Kaninchen die Temperatur um mehrere Grade.

Ganz besonders leicht wird die **Temperatur fiebernder Kranker** durch die Stoffe dieser Gruppe herabgesetzt. In Fällen von Typhus und in anderen acuten fieberhaften Krankheiten geht die Temperatur zuweilen schon nach einer einmaligen Darreichung entsprechender Mengen dieser Mittel auf die Norm, zuweilen sogar unter diese herab. Wird das Antipyreticum jetzt nicht von neuem gegeben, so beginnt die Temperatur alsbald anzusteigen und erreicht allmählich wieder die frühere Höhe. Durch wiederholte Gaben von passender Größe läßt sich die Fiebertemperatur meist dauernd beseitigen.

Die specielleren Verhältnisse dieser „Entfieberung", insbesondere die Abhängigkeit ihrer Stärke und Dauer von der Menge und der Art der Anwendung dieser Substanzen gestalten sich ziemlich verschieden nach dem Charakter des Fiebers und der Individualität des Kranken.

Die Stärke der ohne besondere Gefahr überhaupt zu erzielenden Temperaturverminderung ist in den verschiedenen fieberhaften Krankheiten sehr ungleich. Dabei scheint es weniger

auf die Natur der Krankheit als auf den Charakter des Fiebers anzukommen. Die hohen, continuierlichen, in der Steigerung begriffenen oder auf voller Höhe befindlichen Fiebertemperaturen weichen in allen Krankheiten dieser antipyretischen Behandlungsweise weit schwerer als jene, welche infolge der Beschaffenheit der Krankheit von vornherein oder im Stadium des Abfalls einen intermittierenden oder remittierenden Charakter haben. Daher sind die Fiebertemperaturen bei Phthise und in den späteren Tagen des Typhus dieser Behandlungsweise besonders leicht zugänglich. In letzterer Krankheit hat man dies Verhalten auch bei der Anwendung von Chinin beobachtet (Liebermeister). Aus der Nichtbeachtung dieser Verhältnisse erklärt sich wohl auch, daß die Pneumonie von den einen zu den Krankheiten gerechnet wird, in denen die Fiebertemperatur leicht herabgedrückt wird, während andere die entgegengesetzte Erfahrung gemacht haben. In einzelnen wiederholt beobachteten Fällen verschiedener Krankheiten, anscheinend am häufigsten bei septischen und pyämischen Fiebern, wie sie infolge von Eiterungen entstehen, konnte die Temperatur durch diese Mittel überhaupt nicht herabgesetzt werden.

Was die Dosierung und ihren Einfluß auf Stärke und Verlauf der antipyretischen Wirkung betrifft, so liegen darüber unzählige Angaben vor, die sich aber ihrem Inhalt nach schwer in kurzer, zusammenfassender Form wiedergeben lassen.

Ganz im allgemeinen gestalten sich diese Verhältnisse allerdings ziemlich einfach. Wenn man von den kleinsten wirksamen Gaben ausgeht, die für das Acetanilid 0,2—0,3 g, für das Antipyrin, Phenacetin und Lactophenin 0,5—0,7 g zu betragen scheinen, so nimmt mit der Steigerung derselben auch der Temperaturabfall zu, bis das normale Niveau erreicht ist. In manchen Fällen hat man insbesondere bei Phthise auch subnormale Temperaturen von 34—35° beobachtet. Bei weiterer Steigerung beginnen die toxischen Gaben, über die beim Menschen keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

In den acuten fieberhaften Krankheiten bringen 1,0—2,0 Acetanilid, 3,0—4,0 Phenacetin oder Lactophenin oder 5,0—6,0 Antipyrin auf 2—3 Gaben verteilt, innerhalb 3—4 Stunden einen oft mehrere Stunden anhaltenden Temperaturabfall von 2—3° hervor, so daß die normale Höhe meist erreicht wird. Steigt die Temperatur wieder, so müssen die Einzelgaben von 0,4—0,5 Acetanilid, 1,0—1,5 Phenacetin oder Lactophenin oder 1,0—2,0 Antipyrin erneuert werden. Vom letzteren betragen die zur Erzeugung und Unterhaltung eines fieberfreien Zustandes erforderlichen Tagesgaben 4—10 g. Nur beim Fieber der Phthisiker sind meist schon 1—2 g täglich ausreichend. Bei Kindern werden 0,1—0,2 Antipyrin, Phen-

acetin und Lactophenin pro dosi gegeben und je nach dem Lebensalter häufiger oder seltener wiederholt.

Zugleich mit dem Temperaturabfall tritt nach der Anwendung dieser Antipyretica eine Verlangsamung der Pulsfrequenz ein, die als eine Folge der Abkühlung und nicht einer direkten Wirkung dieser Substanzen anzusehen ist.

Zuweilen erfolgt die Entfieberung ohne weitere Änderungen im Zustande des Kranken. Häufig ist indes der Abfall und das Wiederansteigen der Temperatur von mehr oder weniger ausgesprochenen Erscheinungen begleitet, die man in der klinischen Ausdrucksweise als „Nebenwirkungen" zu bezeichnen pflegt. Es sind Schweiß, Frösteln oder Schüttelfröste, Cyanose, Hautexantheme, Erbrechen und andere Magenstörungen.

Schweißausbruch ist auch an Gesunden beobachtet worden. Bei Fiebernden tritt er während des Temperaturabfalls ein und steht mit diesem in demselben genetischen Zusammenhang wie die sogenannten kritischen Schweiße. Er kann gelegentlich nach allen Stoffen dieser Gruppe sehr profus werden. Durch Atropin wird er unterdrückt (v. Noorden, 1884; Pusinelli, 1885), ebenso durch Agaricin, ohne daß dadurch der antipyretische Effekt vermindert wird (v. Noorden).

Frösteln und Schüttelfröste sind häufige, aber keineswegs regelmäßige Erscheinungen, die sich nach dem Abfall beim Wiederansteigen der Temperatur einstellen und daher dem Froststadium beim Beginn fieberhafter Krankheiten entsprechen. Je rascher die Temperatur nach dem Abfall wieder ansteigt, desto ausgesprochener pflegt der Schüttelfrost zu sein.

Hautexantheme sind eine besonders häufige Erscheinung nach Antipyrin, kommen aber auch nach den übrigen hierher gehörenden Stoffen vor, und zwar sowohl am Rumpf wie an den Extremitäten. Sie sind bald erythematös oder masernähnlich, bald miliaria- oder urticariaartig. Sie stellen sich meist erst nach dem Verbrauch größerer Mengen, z. B. nach 20 bis 60 g Antipyrin, seltener schon nach wenigen Gaben dieser Mittel ein und verschwinden nach dem Aussetzen derselben bald wieder. Doch können sie dann bei jeder Einzelgabe von neuem auftreten (Cahn, 1884). Hinsichtlich ihrer Genese läßt sich nur vermuten, daß sie von einer Erweiterung der Hautgefäße abhängig sind, ähnlich wie die Exantheme nach Morphin (vgl. oben S. 135) und Atropin (vgl. oben S. 177).

Eine eigentümliche Erscheinung ist die Cyanose, die gelegentlich nach der Anwendung jedes dieser Antipyretica eintritt und ihren Sitz hauptsächlich im Gesicht und an den Händen hat. Die Ursache derselben scheint eine Methämoglobinbildung im Blute zu sein, die von Dittrich[1]) durch Acetanilid und von Dennig[2]) durch Phenacetin an Hunden regelmäßig hervorgerufen werden konnte. Die Veranlassung dieser Methämoglobinbildung ist noch unklar.

Gastrische Störungen spielen bei dieser Gruppe von Antipyretica eine weit geringere Rolle als beim Chinin. Die häufigste Erscheinung ist Erbrechen, das nach dem Gebrauch aller dieser Mittel vorkommen kann.

Gehirnsymptome, wie sie fast regelmäßig nach größeren Chiningaben und nicht selten auch nach Salicylsäure auftreten, fehlen hier fast vollständig. Nur ganz vereinzelt hat man nach Antipyrin und nach anderen Stoffen leichtes Ohrensausen, Kopfweh, Hitze und Turgescenz am Kopf beobachtet.

Zu den schlimmsten bei der „Entfieberung" vorkommenden Ereignissen gehört der im ganzen selten eintretende, leichtere oder schwerere Collaps, der nicht nur nach großen, sondern gelegentlich auch nach kleineren Gaben, z. B. nach 4—5 g Antipyrin, beobachtet wird und deshalb in diesen Fällen nicht von den Wirkungen dieser Substanzen auf das Nervensystem oder das Herz abhängig gemacht werden darf. Es handelt sich vielmehr um eine Folge des raschen Temperaturabfalls und des Schwindens der übrigen Fiebererscheinungen, wie dies auch beim Aufhören der letzteren aus anderen Ursachen vorkommt. Wahrscheinlich war der Collaps meist schon vor der Anwendung des Fiebermittels vorhanden, wurde aber durch die febrilen Erregungszustände verdeckt und trat erst nach ihrer Beseitigung deutlich hervor. Selbst subnormale Temperaturabfälle brauchen nicht mit Collaps verbunden zu sein, wenn dieser nicht schon vorher bestand.

Es fragt sich nun, **in welcher Weise die Stoffe dieser Gruppe die Temperaturherabsetzung zuwege bringen.** Wir haben gesehen, daß der Collaps nicht als Ursache der Temperaturherabsetzung anzusehen ist. Daher kann es sich nicht um Collapstemperaturen handeln, wie sie nach Anwendung von Veratrin

1) Dittrich, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**. 273. 276. 1891.
2) Dennig, Deutsches Arch. f. klin. Med. **65**. 524. 1899.

(vgl. oben S. 230) und zuweilen auch nach Chinin (vgl. oben S. 249) vorkommen. Wir sind daher zur Erklärung dieser Wirkung hauptsächlich auf eine von Collapszuständen unabhängige Vermehrung der Wärmeabgabe angewiesen.

Zur sicheren Beantwortung der Frage, ob und in welchem Maße diese Mittel durch eine direkte Einwirkung auf die Stätten des Stoffwechsels die Wärmeproduktion vermindern, fehlt es zurzeit noch an ausreichenden Stoffwechseluntersuchungen. Einiges ist über das Verhalten der Stickstoffausscheidung bekannt. Aber auch das ist nicht genügend, um sich auch nur für einen dieser Stoffe eine klare Vorstellung von seinem Einfluß auf den Stickstoffumsatz zu bilden, und zwar, wie es erforderlich ist, in continuierlicher Folge von den ersten Anfängen dieser Wirkung nach den kleinsten überhaupt wirksamen Gaben bis zu den höchsten, aber collapsfreien Graden derselben. Mit ziemlicher Gewißheit darf angenommen werden, daß alle diese Antipyretica im normalen Zustande des Organismus, in derselben Weise wie in geringem Grade das Chinin, in höherem die Salicylsäure, die Stickstoffausscheidung in kleineren Gaben meist stark vermehren, in größeren dagegen vermindern.

In den Versuchen von Kumagawa[1]) am Hunde blieben tägliche Gaben von 2—3 g Acetanilid ohne merklichen Einfluß auf die Stickstoffausscheidung, nach 4—5 g täglich dagegen wurde sie im Mittel um 30—35%, im Maximum um 78—79% vermehrt. Darauf folgte im Verlauf von 25 Tagen eine Ausgleichung der vorausgegangenen Mehrausscheidung durch eine nachfolgende Minderausscheidung. Vergiftungserscheinungen waren nach den genannten Gaben nicht aufgetreten. Das Thallin verursachte nach Gaben von 0,5—5,0 g, wobei in 4 Tagen zusammen 9 g gegeben wurden, an einem Hunde von 36 Kilogramm Körpergewicht eine Steigerung der Stickstoffausscheidung um 6—26%. Dagegen brachten 51 g Antipyrin während 16 Tagen, also täglich durchschnittlich 3 g, weder eine Vermehrung noch eine Verminderung des ausgeschiedenen Stickstoffs hervor. — Am gesunden Menschen und bei Typhuskranken wurde nach Antipyrin die Stickstoffausscheidung ansehnlich vermindert, bei ersterem um 10% (Umbach und Nencki[2]), bei letzteren nach 4—5 g um 15—30% (Engel, 1886; Rieß[3]). Es ist anzunehmen, daß auch bei Menschen nach kleineren Gaben oder zu Anfang der Wirkung der Stickstoff in vermehrter Menge ausgeschieden wird, denn die Salicylsäure bewirkt diese Vermehrung in gleicher Weise an Menschen und Hunden.

1) Kumagawa, Virchows Arch. **113.** 134. 1888.
2) Umbach, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **21.** 161. 1886.
3) Rieß, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **22.** 127. 1886.

Wenn demnach diese Fiebermittel in kleineren Gaben den Zerfall der stickstoffhaltigen Körperbestandteile verstärken und erst nachträglich eine ausgleichende Verminderung desselben herbeiführen, so läßt sich, entgegen den früheren Anschauungen, nicht annehmen, daß ein verringerter Eiweißzerfall und eine davon abhängige Verminderung der Wärmeproduktion die Ursache der Temperaturherabsetzung sei. Es muß daher zur Erklärung der letzteren das Hauptgewicht auf die Vermehrung der Wärmeabgabe nach außen gelegt werden. Diese Wirkung läßt sich durch sehr anschauliche Versuche an Tieren mit Sicherheit nachweisen.

Werden an Kaninchen nach dem Verfahren von Aronsohn und Sachs durch einen einfachen Stich bestimmte Regionen des Gehirns verletzt, so folgt darauf infolge einer Reizung in den Ventrikeln, die durch chemische Agentien verstärkt werden kann (Jacobj und Roemer 1911), eine Temperatursteigerung, die bis zu 42° hinaufgehen kann, ohne daß an den Tieren andere Veränderungen oder krankhafte Erscheinungen irgendwelcher Art wahrzunehmen sind. Die Freßlust ist erhalten, die Respiration bleibt unverändert und auch die Menge der Kohlensäure des arteriellen Blutes wird nicht vermindert (G. Wittkowsky[1]), während sie bei der durch Vergiftung mit septischen Stoffen herbeigeführten Temperatursteigerung eine sehr bedeutende Abnahme erfährt (Geppert, 1881: Minkowski[2]). Auch die Steigerung der Eiweißzersetzung ist unbedeutend[3]).

Über das Verhalten der Wärmeabgabe und Wärmebildung nach dem Stich haben die bisherigen calorimetrischen Untersuchungen keine übereinstimmenden Resultate ergeben. Während Gottlieb[4]) in der Zeit des Ansteigens der Körpertemperatur eine bis 30% betragende Abnahme der Wärmeabgabe fand, ergaben die Versuche von Schultze[3]) eine bedeutendet Steigerung derselben bei starker Erhöhung der Wärmeproduktion die nach Gottlieb nur im weiteren Verlauf gesteigert wird. Es ergibt sich aus diesen Versuchen die Folgerung, daß die bisherigen calorimetrischen Methoden zur Erlangung constanter Resultate an lebenden Tieren noch nicht ausreichend sind.

Injiciert man den Tieren während des Maximums der durch diesen „Wärmestich" hervorgerufenen Temperatursteigerung

1) G. Wittkowsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **28**. 283. 1891.
2) Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19**. 209. 1885.
3) Schultze, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **43**. 193. 1899.
4) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **28**. 167. 1891.

0,5 g Antipyrin subcutan, so tritt bald ein Sinken der Temperatur ein und diese wird binnen 1—2 Stunden prompt bis auf die normale Höhe herabgesetzt, beginnt aber nach durchschnittlich 2 Stunden wieder zu steigen und erreicht gewöhnlich nach 6—8 Stunden den Grad der Steigerung, den sie vor der Anwendung des Antipyrins gehabt hat (Gottlieb[1]). Wie das Antipyrin wirken in entsprechenden Gaben alle übrigen Stoffe dieser Gruppe.

Da auch das Morphin, wie bereits erwähnt (vgl. oben S. 136), in Gaben von 0,01—0,02 g, die noch nicht einmal narkotisierend wirken, ganz sicher die durch den Wärmestich gesteigerte Temperatur herabsetzt, und da eine direkte Wirkung dieses Mittels auf die Stätten des Stoffwechsels ausgeschlossen ist, so folgt daraus mit Gewißheit, daß das Morphin und die Stoffe der Antipyringruppe die Nervengebiete lähmen oder beruhigen, durch deren Erregung nach dem Gehirnstich die Temperatursteigerung verursacht wird.

Daß es sich dabei, wenigstens im wesentlichen, um eine Vermehrung der Wärmeabgabe handelt, ergibt sich indirekt aus dem Verhalten der mit den genannten Gaben Morphin oder Antipyrin vergifteten Tiere im Wärmekasten bei 31—32° C. Sie behalten, wie unvergiftete Tiere, ihre normale Temperatur bei. Da die Wärmeabgabe bei diesen hohen Außentemperaturen bedeutend vermindert sein muß, so folgt daraus, daß in diesen Versuchen die Regulation durch Einschränkung der Wärmebildung nicht nachweisbar beeinträchtigt sein kann. Erst nach großen Gaben Morphin oder Antipyrin werden auch die Gehirngebiete gelähmt, deren Tätigkeit die Wärmeproduktion einschränkt. Solche Tiere erfahren bei Außentemperaturen von 31—32° rasch eine Erwärmung.

In bezug auf die Vermehrung der Wärmeabgabe nach Antipyrin stimmen die direkten calorimetrischen Versuche von Gottlieb an Kaninchen mit Wärmestich und von Stühlinger[2]) an fiebernden Kaninchen nach Bakterieninfektion wenigstens miteinander überein.

Für die Erklärung des Zustandekommens dieser Vermehrung der Wärmeabgabe bietet das Verhalten des Gefäßsystems an gesunden und kranken Menschen wertvolle Anhaltspunkte. Nach übereinstimmenden Angaben verschiedener

1) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26**. 419. 1890.
2) Stühlinger, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **43**. 166. 1899.

Beobachter tritt nach dem Gebrauch arzneilicher Gaben von Kairin, Antipyrin, Thallin und wohl auch aller anderen Mittel dieser Kategorie eine Erweiterung der Hautgefäße ein, die sich auch plethysmographisch nachweisen läßt. An dieser Erweiterung beteiligen sich die übrigen Gefäßbezirke des Körpers nicht. Die Spannung in den Arterien nimmt im Gegenteil eher zu, wie sphygmographische und andere Bestimmungen ergaben (Cahn, Halla, Maragliano, v. Noorden, Přibram u. a.). Diese Verschiedenheit in dem Verhalten der Gefäße der Haut und der übrigen Körperteile ist von besonderer Wichtigkeit. Wenn im Organismus alle Gefäße sich gleichzeitig erweitern, so sinkt der Blutdruck, die Haut wird blutleer, blaß und kalt, weil ihr wenig Blut zugeführt wird. Unter diesen Umständen wird weniger Wärme nach außen abgegeben. Zur Temperatursteigerung infolge von Wärmeretention kommt es dabei allerdings nicht, weil die Verlangsamung der Circulation bei niederem Blutdruck den Stoffumsatz und die Wärmebildung beeinträchtigt. Wenn nun im Fieber, aber auch bei normaler Körpertemperatur die Hautgefäße sich durch diese Mittel erweitern, während die Spannung in allen größeren Arterien vermehrt oder wenigstens nicht vermindert ist, so werden unter diesen Umständen reichliche Mengen von Blut durch die erweiterten Gefäße der Haut getrieben und die Bedingungen zur Abkühlung des fieberwarmen Blutes überaus begünstigt. In Fällen, in denen infolge besonderer Umstände die Arterienspannung bei der antipyretischen Behandlung eine niedere bleibt, könnte man sie vielleicht zweckmäßig durch die Stoffe der Digitalingruppe erhöhen, um mehr Blut in die Haut gelangen zu lassen. Die Combination von Chinin und Digitalis ist bereits empfohlen worden.

Was den **Nutzen der Anwendung der Antipyretica in fieberhaften Krankheiten** und die Bedeutung der Temperaturherabsetzung betrifft, so muß zunächst hervorgehoben werden, daß nach übereinstimmenden Urteilen aller Beobachter durch diesen Eingriff direkt weder der Charakter der Krankheit, z. B. des Typhus, geändert, namentlich schwere Fälle nicht in leichtere umgewandelt werden, noch auch ihr Verlauf abgekürzt wird. Auch die Einschränkung des Consums von Körperbestandteilen, die wohl immer mit der Temperaturherabsetzung verbunden ist, hat nicht die große Wichtigkeit, die man ihr früher zugeschrieben, da das Fieber nur in selteneren Fällen von dieser

Seite her die Gefahr bedingt. Die ganze Bedeutung dieser Mittel liegt vielmehr in der Beseitigung der hauptsächlichsten Fiebersymptome und der dadurch erzielten Beruhigung des Kranken, die sowohl eine subjective als auch eine objective ist. Die Pulsfrequenz wird vermindert, die Respiration ruhiger, das Sensorium freier, das Gefühl der Fieberhitze, sowie lästige und quälende Empfindungen, selbst solche schmerzhafter Natur, werden gemäßigt oder ganz unterdrückt. Bei dieser Beruhigung spielt sicherlich auch die Beseitigung der Folgen der Überhitzung einzelner Organe durch die Entfieberung eine nicht zu unterschätzende Rolle. Man könnte diese Antipyretica auch schlechtweg als Fiebernarkotica bezeichnen.

Bei der Auswahl unter den gegenwärtig gebräuchlichen Stoffen muß dasjenige Mittel als das zweckentsprechendste bezeichnet werden, welches nicht nur die Fiebertemperatur herabsetzt, sondern daneben auch eine stärkere selbständige beruhigende Wirkung in dem oben angegebenen Sinne hat. Eine stark hervortretende Wirkung auf die Körpertemperatur ist nicht vorteilhaft, weil sie zum Collaps führen kann. Je stärker die temperaturherabsetzende Wirkung ist, desto mehr scheint die beruhigende zurückzutreten. Ziemlich gleich stark beruhigend wirken das Antipyrin und Acetanilid. Gegen sie stehen die meisten der oben genannten Stoffe zurück. Beide aber werden von dem Phenacetin übertroffen. Am stärksten beruhigend wirkt das Lactophenin. Das Malakin und das Salophen (vgl. oben S. 258) schließen sich in bezug auf ihre Anwendung gegen acuten Gelenkrheumatismus der Salicylsäure an.

Auch bei Wechselfiebern sind diese Antipyretica nicht ganz unwirksam. Sie verhindern wenigstens in einzelnen Fällen teilweise oder vollständig den Eintritt der Fieberanfälle. Diese kehren aber bald wieder, falls nicht inzwischen aus anderen Ursachen Heilung erfolgt. Die Stoffe dieser Gruppe haben, wie der klinische Ausdruck lautet, keine „antitypische" Wirkung, auch vermögen sie acute Milzanschwellungen nicht zu verkleinern.

Wegen der morphinartigen narkotischen Wirkung werden die Stoffe dieser Gruppe auch als schmerzstillende Mittel gebraucht. Sie erweisen sich besonders wirksam bei Neuralgien,

gegen rheumatische Schmerzen, bei Migräne und bei Kopfschmerz im allgemeinen.

Die Schicksale dieser Substanzen im Organismus lassen sich noch nicht mit Sicherheit übersehen. Der Harn nimmt nach dem Gebrauch größerer Gaben derselben häufig, wie nach Carbol, eine mehr oder weniger dunkle Färbung an und wird nach Antipyrin beim Zusatz von Eisenchlorid purpurrot. Dabei finden sich in ihm neben den unveränderten Substanzen gepaarte Schwefel- und Glykuronsäuren und andere nicht näher untersuchte Umwandlungsprodukte.

1. **Antipyrinum, Pyrazolonum phenyldimethylicum,** Antipyrin, Phenyldimethyl-Pyrazolon. Farbloses, neutral reagierendes, in 1 Teil Wasser lösliches, kristallinisches Pulver. Selbst sehr verdünnte Lösungen geben mit Eisenchlorid eine tiefrote, mit salpetriger Säure eine blaugrüne Färbung. Gaben **2,0**!, täglich **4,0**! vergl. oben S. 262.

2. **Salipyrinum, Pyrazolonum phenyldimethylicum salicylicum,** Salipyrin. Salicylsäure-Antipyrin. In 250 Wasser löslich. Gaben **2,0**!, täglich **6,0**!

3. **Pyramidon,** Pyrazolonum dimethylamino-phenyldimethylicum, Dimethylamino-Antipyrin. $C_6H_5.N\begin{cases} N\ CH_3—C.CH_3 \\ CO———C.N(CH_3)_2 \end{cases}$ Kleine farblose in 20 Wasser lösliche Kristalle. Gaben **0,5**!, täglich **1,5**!

4. **Acetanilidum,** Antifebrin. Farblose, in 230 kalten Wassers lösliche Kristallblättchen. Gaben 0,2—**0,5**!, täglich **1,5**!

5. **Phenacetinum,** Phenacetin. Farblose, in 1400 Wasser lösliche Kristallblättchen. Gaben 0,5—**1,0**!, täglich **3,0**!

6. **Lactylphenetidinum, Lactophenínum,** Lactophenin. Weißes, kristallinisches Pulver; in 500 Wasser löslich. Gaben **0.5**!, täglich **3,0**!

C. Nerven- und Protoplasmagifte der aromatischen Reihe.

Die Verbindungen der aromatischen Reihe zeigen hinsichtlich gewisser Wirkungen und ihres Verhaltens im Organismus eine Übereinstimmung, die es gerechtfertigt erscheinen läßt, ihnen unter diesem Titel eine zusammenfassende Behandlung angedeihen zu lassen, obgleich zahlreiche giftige Verbindungen, namentlich manche Pflanzenstoffe der folgenden Reihe, in denen ebenfalls eine aromatische Grundlage angenommen werden muß, nicht hierher zu zählen sind.

Abgesehen von dem Verhalten der aromatischen Substanzen im Organismus, in welchem sie Oxydationen, Synthesen, Spaltungen und in beschränkterem Maße Reductionen erfahren,

kommen sowohl ihre allgemeinen Wirkungen auf die Protoplasmagrundlage aller lebenden Wesen als auch die specifischen Wirkungen auf das Nervensystem in Betracht. Der Combination dieser Wirkungen untereinander in den verschiedensten Abstufungen bis zum Abtöten des Protoplasmas verdanken sie die große Rolle, die sie als antiseptische, antipathogene und antipyretische Mittel spielen. Bei einer Anzahl dieser Verbindungen, z. B. den Gerbsäuren, treten die localen Veränderungen der Applicationsstellen derartig in den Vordergrund, daß sie zu besonderen Gruppen zusammengestellt werden müssen.

29. Gruppe der Salicylsäure.

Zu dieser Gruppe können die aromatischen Säuren und ihre Ester sowie einige Äther der zweiwertigen Phenole gerechnet werden. Sie bilden mit den Stoffen der vorstehenden und der folgenden Gruppe eine Reihe, etwa in der Weise, daß das eine Ende von der Salicylsäure und parallel mit ihr von dem Antipyrin, das andere von dem Carbol vertreten wird und alle übrigen Verbindungen sich neben diesen oder dazwischen gruppieren, indem ein Teil die Mitte der Reihe einnimmt, also der Salicylsäure nicht näher steht als dem Carbol. Die hier befolgte Gruppierung geschieht nur der leichteren Übersichtlichkeit wegen.

Von hervorragendem Interesse in wissenschaftlicher wie in praktischer Hinsicht sind vorläufig nur die Salicylsäure und verschiedene ihrer Abkömmlinge. Die **Wirkung der Salicylsäure auf das Nervensystem** betrifft in ihren höheren Graden die gleichen, im Mittelhirn und dem verlängerten Mark gelegenen Funktionsgebiete, wie die der Stoffe der vorigen Gruppe, nur scheinen die Erregungszustände, insbesondere auf die sogenannten Krampfcentren und die Respiration, noch ausgesprochener zu sein als bei jenen. Gleichzeitig mit diesen Erregungszuständen, die sich in beschleunigter, keuchender Respiration und convulsivischen Krämpfen äußern, stellen sich Erscheinungen des Collaps und lähmungsartige Zustände, besonders in den hinteren Extremitäten, ein.

Eine local ätzende Wirkung hat die Salicylsäure nicht. Doch kann sie nach größeren Gaben durch ihren Einfluß auf die Magenschleimhaut Erbrechen und andere gastrische

Symptome hervorbringen. Bei Hunden tritt Erbrechen auch nach subcutaner Einspritzung, also unabhängig von einem direkten Einfluß auf die Magenschleimhaut ein. Auch Idiosynkrasien scheinen vorzukommen, wenigstens hat man das Auftreten von quaddelartigen Ausschlägen beobachtet.

Der **Einfluß der Salicylsäure auf die Körpertemperatur und den Stoffwechsel** im gesunden Zustande und in fieberhaften Krankheiten ist dem Charakter nach der gleiche, wie bei den Stoffen der Antipyringruppe. Auch die Begleiterscheinungen, namentlich die Pulsverlangsamung und alle die mehr oder weniger regelmäßigen und häufigen sowie die zufälligen und selteneren „Nebenwirkungen", insbesondere Schweiß bei beginnender Entfieberung, Schüttelfröste beim Wiederansteigen der Temperatur, ferner gastrische Störungen, Hautexantheme, Cyanose, Gehirnsymptome und Collaps, sind die gleichen wie dort.

Vinci[1]) teilt einen Fall von tödlich verlaufener Vergiftung mit Natriumsalicylat mit, von welchem ein Mann 35 g durch Verwechslung mit Glaubersalz genommen hatte. Als tödliche Gaben für Hunde fand er 0,45—0,50 g pro Kilogramm Körpergewicht bei der Einverleibung durch den Magen, 0,35—0,40 g bei subcutaner Einspritzung. Bei Kaninchen waren 1,60 g in den Magen und 1,20 g subcutan pro Kilogramm erforderlich, um den Tod herbeizuführen.

Die Salicylsäure ruft, wie das Chinin, leicht Gehirnsymptome hervor, bestehend in Schwerhörigkeit, Ohrensausen, Schwindel, Kopfschmerz, Benommenheit und selbst Delirien. Sie erzeugt auch nicht selten Collaps, besonders dann, wenn sie in Form des rasch resorbierbaren Natriumsalzes gegeben wird.

Sehr bemerkenswert ist die anfängliche starke Vermehrung der Stickstoffausscheidung durch den Harn, die an Tieren und bei gesunden Menschen nach dem Gebrauch der Salicylsäure (Jaffé und Wolfsohn, 1876) und des Salols (Kumagawa) eintritt. Sie betrug nach Salicylsäure z. B. am Hunde im Stickstoffgleichgewicht 10—13% (Kumagawa[2])), und auch bei mangelnder Nahrungsaufnahme während des Natriumsalicylatgebrauchs 18—20% (C. Virchow, 1881), beim Menschen nach 9 und 15 g 11% (Salomé, 1885) der vorher bestehenden Ausscheidung. Die Verminderung der Stickstoffausscheidung tritt consecutiv ein und ist inconstant.

1) Vinci, Archivio di Farmacologia sperimentale. vol. IV. Fasc. II.—III. 1905.

2) a. a. O. oben S. 265.

Auch eine vermehrte Harnsäureausscheidung wird durch die Salicylsäure bewirkt. Ulrici[1]) fand sie in einem Versuch an sich selbst von durchschnittlich 0,596 g auf 0,878 g, also fast um 48% gesteigert.

Die **Salicylsäure** und ihre Verbindungen werden gegenwärtig hauptsächlich **gegen acuten Gelenkrheumatismus** angewandt. Sie unterdrücken in dieser Krankheit nicht nur das Fieber, sondern kürzen auch seinen Verlauf ab und lindern die heftigen Schmerzen.

In größeren Gaben verursachen die Salicylsäure, ihre Salze und Ester leicht **Nierenreizung** mit Eiweiß, Nierenepithelien und Cylindern im Harn, besonders leicht in Krankheiten. Im Typhus hat man acute Nephritis mit Cylindern und Blut im Harn beobachtet. Es scheint, daß bei längerem Gebrauch an Menschen mit gesunden Nieren tägliche Gaben von 2—3 g Salicylsäure oder ihrer Ester nicht überschritten werden dürfen[1]).

Nach den Versuchen von Vinci[2]) an Tieren sind Hunde in bezug auf die Schädigung der Nieren durch die Salicylsäure am empfindlichsten. Gaben von 0,2—0,4 g Natriumsalicylat pro Kilogramm Körpergewicht, durch den Magen beigebracht, können die Nieren stark schädigen. Selbst nach 0,10 g pro Kilogramm Tier, wenn solche Gaben einige Tage hindurch wiederholt wurden, fanden sich Nierenepithelien, Cylinder und Spuren von Eiweiß im Harn.

Der Salicylsäure schließen sich in bezug auf Wirkung und Anwendung ihre Ester und mancherlei andere Derivate an, von denen das Salipyrin, das Salophen und Salokoll bereits bei der Antipyringruppe (oben S. 257 und 258) genannt sind. Die gegenwärtig praktisch wichtigsten Verbindungen sind das Salol, Aspirin und das Diplosal.

Das Salol ist der, zuerst von Nencki und Sahli (1886) als Ersatz der Salicylsäure empfohlene Phenylester der letzteren, $C_6H_4.OH.(COOC_6H_5)$. Es ist in Wasser unlöslich und macht weniger leicht Magenbeschwerden als die Salicylsäure und das

1) Ulrici, Über pharmakol. Beeinflussung der Harnsäureausscheidung. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **46**. 321. 1901. Literatur.

2) Vgl. Brugsch, Therap. d. Gegenw. 1904. 58; G. Vinci, Sulle lesioni istologiche sperimentali del rene determinate dall' acido salicilico etc. Archivio di Farmacologia speriment. vol. IV. 59. 1905. Literatur.

salicylsaure Natrium, spaltet sich aber im Organismus, hauptsächlich im Darmkanal, in Salicylsäure und Carbol und kann durch das letztere bei den üblichen täglichen Gaben von 5—8 g zu Vergiftungen Veranlassung geben.

An Stelle der Salicylsäure und des Salols hat die **Acetylsalicylsäure, das Aspirin,** eine ausgedehntere Anwendung bei Neuralgien und Gelenkrheumatismus gefunden. Es ist im Wasser so gut wie unlöslich, wirkt wenig auf den Magen und wird im Organismus, besonders im Darmkanal, in Salicylsäure und Essigsäure gespalten. Da diese Spaltung nicht wie mit einem Schlage verläuft, so erfolgt die Resorption der im Darm abgespaltenen Salicylsäure nicht rasch, sondern allmählich und stetig, und es bleiben die Folgen der raschen Resorption und Ausscheidung durch die Nieren häufiger aus, als nach der Anwendung der Salicylsäure. Dreser[1]) fand in Versuchen am Williamsschen Froschherzapparat, daß das Aspirinnatrium die Arbeitsleistung des Herzens erhöht, während das Salicylnatrium sie herabsetzt. Doch kommt das bei der praktischen Anwendung des Mittels nicht in Betracht, da es nach der Resorption als Salicylsäure zur Wirkung kommt.

Das **Diplosal** ist Salicylsäure-Salicylester, $OH.C_6H_4.CO\text{-}O.C_6H_4.COOH$. Es ist unlöslich in Wasser, löslich in Alkalien. Bei der glatten Spaltung gibt 1 g Aspirin 0,7 g Salicylsäure, 1 g Diplosal dagegen 1,07 g. Nach den Untersuchungen von Tocco[2]) wird das letztere im Darmkanal vollständig gespalten und die entstandene Salicylsäure resorbiert. Der Dünndarminhalt eines 5 Stunden nach der Einverleibung von Diplosal getöteten Hundes gab starke, der Dickdarminhalt nur eine leichte Salicylreaction; der Mageninhalt, der unterste Teil des Dickdarm und die Faeces waren frei von Salicylsäure. In den verschiedenen Organen konnte die letztere nachgewiesen werden. Hunde vertragen 0,5 g Diplosal pro Kilogramm Körpergewicht selbst bei Wiederholung dieser Gabe an verschiedenen aufeinander folgenden Tagen ohne Erbrechen, Gaben über 0,5 bewirken nach 3—4 Stunden Erbrechen. An diesen Tieren hatten Gaben von 0,01—0,03 g pro Kilogramm, welche den Gaben beim Menschen entsprechen,

1) Dreser, Pflügers Arch. **56**. 306. 1899.

2) Efisio-Luigi Tocco, Archivio di Farmacologia sperimentale. Vol. XIII. p. 567. 1912.

verschiedene Male täglich einige Tage hindurch verabreicht, keinen schädlichen Einfluß auf die Nieren. Nach 0,05 bis 0,1 g pro Kilogramm trat, besonders nach 3—5tägiger Anwendung, leichte Nierenreizung mit Spuren von Eiweiß im Harn auf.

Mit diesen experimentellen Resultaten stimmen die bei Anwendung des Diplosals an Menschen gegen Gelenk- und Muskelrheumatismus, Neuralgien und anderen Erkrankungen gemachten Erfahrungen vollkommen überein. Namentlich verursacht es keine Beschwerden seitens des Magens, weil es in Wasser und verdünnten Säuren unlöslich ist und weil es in kleineren Gaben als andere Salicylsäurepräparate angewendet werden kann, um dem oben Angeführten entsprechend bei der Spaltung die gleiche Menge Salicylsäure zu liefern. Bei der allmählich erfolgenden Spaltung und Resorption bleiben die Folgen einer raschen Resorption und Ausscheidung durch die Nieren noch mehr aus als nach den übrigen Präparaten. Schädigung der Nieren, Erscheinungen seitens des Herzens, stärkere Schweißsekretion, selbst Ohrensausen kommen gar nicht oder nur höchst selten vor. Es kann auch längere Zeit ohne Schädigung des Allgemeinbefindens gebraucht werden.

Tocco fand als kleinste tödliche Gabe pro Kilogramm Körpergewicht für den Hund vom Natriumsalicylat 0,45—0,5 g, entsprechend 0,38—0,44 g Salicylsäure, vom Diplosal 1,30—1,40 g, entsprechend 1,4 bis 1,5 Salicylsäure, für das Kaninchen von Natriumsalicylat 1,60 g, entsprechend 1,37 Salicylsäure, vom Diplosal 3,0 g, entsprechend 3,21 Salicylsäure.

Von anderen Salicylsäureverbindungen, welche für therapeutische Zwecke Anwendung gefunden haben, enthalten an Stelle des Phenyls im Salol das Kresalol, Kresyl oder Methylphenyl, das Guajacolsalol den Rest des Brenzcatechin-Monomethyläthers, das Alphol und Betol α- und β-Naphthyl. Das Benzosalin und Vesipyrin sind der Methyl- und Phenylester des Aspirins, das Salacetol und Mesotan die Salicylsäureester der Reste des Acetons und Alkohols, das Glykosal der Monosalicylsäure-Glycerinester. Das Novaspirin ist der Phenylsalicylsäureester der Anhydromethylencitronensäure.

Die therapeutisch in positiver und negativer Beziehung maßgebenden Wirkungen scheinen mit der mehr oder weniger leichten Abspaltbarkeit der Salicylsäure zusammenzuhängen, so daß, wenn ein anderes Produkt als die Salicylsäure bei der Spaltung entsteht, die Wirkung nach der Resorption nicht so günstig ist.

Hierher gehört auch das **Saligenin,** welches Orthooxybenzylalkohol, also der Alkohol der Salicylsäure ist. Seit es synthetisch aus Carbol und Formaldehyd dargestellt werden kann, wird es für dieselben Zwecke wie die vorstehend genannten Verbindungen auch therapeutisch empfohlen. Es wird im Organismus zu Salicylsäure oxydiert und kann in der Weise wie die letztere nur in dem Maße wirken, als die Oxydation verläuft. Das Mittel würde vielleicht in solchen Fällen von Nutzen sein, in denen dieser gegebene Grad der Wirkung nicht überschritten und längere Zeit hindurch fortgesetzt werden soll. Dabei käme hauptsächlich eine gleichsam chronische Stoffwechselwirkung in Betracht.

Das Glykosid des Saligenins ist das in Salixarten enthaltene Salicin, welches nicht nur gegen Rheumatismus, sondern früher auch gegen Malaria angewendet wurde. Es bewirkt nach den Untersuchungen von Marmé (1878), wie alle Glieder dieser Gruppe, Convulsionen, Sinken des Blutdrucks und Respirationsstillstand.

Die **Benzoësäure** ist wegen ihres geringen Einflusses auf den Eiweißstoffwechsel und wegen ihrer stärkeren localen Wirkung auf den Magen, durch welche sie Funktionsstörungen des letzteren, unangenehme Sensationen und Erbrechen hervorruft, therapeutisch ohne besondere Bedeutung.

Von den übrigen aromatischen Säuren verdient nur noch die Cinnamyl- oder **Zimmtsäure,** $C_6H_5.CH = CH\text{-}COOH$, einer besonderen Erwähnung. Sie wurde in Form von Einspritzungen in das Blut von Landerer (1892) gegen Tuberkulose empfohlen. Ihr Natriumsalz, welches unter dem Namen Hetol in den Handel kommt, wird auch in Form subcutaner Injectionen angewendet. Nach Art entzündungserregender Substanzen verursacht die Zimmtsäure nach ihrer Einspritzung in das Blut eine enorme Vermehrung der Zahl der Leukocyten im letzteren, wahrscheinlich als Folge einer erhöhten Bildung und einer durch chemotactische Wirkung verstärkten Auswanderung derselben aus ihren Bildungsstätten (Richter und Spiro[1]). Diese Art entzündungserregender Wirkung ist es, welche zur langsamen Narbenbildung und zur Heilung der Tuberkulose führen soll.

1) Richter u. Spiro, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **34.** 289. 1894.

Auf die Steigerung oder Herabsetzung der Stickstoffausscheidung haben Benzoësäure, Gallussäure, Chinasäure, Zimmtsäure, Mandelsäure, Hippursäure keinen oder nur einen geringen Einfluß[1]).

Das Lacton **Cumarin,** welches aus der Aceto-o-Oxyzimmtsäure durch Erhitzen entsteht, unter anderen Pflanzen auch im Waldmeister vorkommt und dem Maitrank das starke Aroma verleiht, wirkt nach Ellinger[2]) stark narkotisch.

Die meisten aromatischen Säuren, insbesondere die Salicylsäure, haben auch **antiseptische Wirkungen.** Die letztere hat man vielfach zur Conservierung von Nahrungsmitteln anzuwenden versucht, und es fragt sich, ob eine solche Anwendung aus Gesundheitsrücksichten statthaft ist. Es handelt sich dabei um die Frage, ob die dauernde, vielleicht jahrelang fortgesetzte Aufnahme kleiner Mengen von Salicylsäure schädlich werden kann. Dabei ist besonders ihre Wirkung auf die Nieren zu berücksichtigen. Deshalb ist ihr Zusatz zu Nahrungsmitteln entschieden zu beanstanden.

Es kann zweifelhaft erscheinen, ob die Salicylsäure, die auf protoplasmatische Lebensgebilde im allgemeinen eine verhältnismäßig geringe Wirkung ausübt, Bakterien direkt zu schädigen vermag. Vielleicht unterdrückt sie nur die Lebensbedingungen der letzteren dadurch, daß sie durch ihre Beimengung zum Nährboden diesen für die Bakterien verdirbt.

Die Ester der Salicylsäure können auch zur Desinfection des Darmkanals dienen.

Eine besondere Berücksichtigung verdienen die den gewöhnlichen neutralen Fetten analogen Glycerinester der aromatischen Säuren und vielleicht auch die Glycerinäther der Phenole. Sie passieren wie die Fette den Magen unverändert und werden dann im Darm allmählich verdaut, wobei der aromatische Paarling in Freiheit gesetzt wird und zur Wirkung gelangt. Nach dem Eingeben von Benzoësäure-Glycerinester findet sich bei Hunden freie Benzoësäure sogar in den Fäces, so daß ihr Einfluß sich auf den ganzen Darmkanal erstreckt (1883). Diese Spaltung erfolgt, wie von vornherein anzunehmen war, durch das Pankreasenzym (Blank und Nencki, 1886).

1) Acidum benzoicum, Benzoësäure. In 370 Wasser lösliche Kristallblättchen. Gaben 0,2—0,5, täglich 2,0—10,0.

---

1) Vgl. Ulrici, a. a. O. oben S. 273. Literatur: Pribram, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 51. 372. 1904.

2) Ellinger, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 150.

2. Adeps benzoatus, Benzoëschmalz. Benzoësäure 1, Schweineschmalz 50.

3. **Acidum salicylicum,** Salicylsäure. In 500 Wasser lösliche, weiße, nadelförmige Kriställchen. Gaben 0,5—1,0, täglich bis 15,0, in Emulsionen und Pulvern.

4. **Pulvis salicylicus cum Talco,** Salicylstreupulver. Salicylsäure 3, Weizenstärke 10, Talk 87.

5. Sebum salicylatum, Salicyltalg. Salicylsäure 2, Benzoësäure 1, Hammeltalg 97.

6. **Natrium salicylicum,** Natriumsalicylat. In 1,0 Wasser löslich. Gaben wie bei der Salicylsäure, aber in wäßriger Lösung.

7. **Phenylum salicylicum, Salolum,** Salol, Salicylsäure-Phenylester. Weißes, kristallinisches, in Wasser fast unlösliches Pulver. Gaben 1,0 bis 2,0, täglich 6,0—8,0.

8. **Acidum acetylosalicylicum, Aspirin.** Kristallnadeln, in 300 Wasser löslich. Gaben 0,5—1,0, täglich 2,0—5,0.

*9. **Diplosal,** Acidum salicylosalicylicum. Gaben 6—8 g täglich. Vgl. oben S. 274.

10. Acidum gallicum, Gallussäure. Farblose oder schwach gelblich gefärbte Nadeln in 85 Wasser, 6 Weingeist und 12 Glycerin löslich. Soll Eiweiß und Leim nicht fällen.

11. Benzaldehyd, Farblose oder etwas gelblich gefärbte Flüssigkeit; in 300 Wasser löslich.

30. Gruppe des Carbols.

Dieser Gruppe gehören im allgemeinen solche Verbindungen der aromatischen Reihe an, welche in ausgesprochener Weise eine abtötende Wirkung auf die protoplasmatischen Elementarorgane aller Lebewesen ausüben und nach der Resorption vor allem die Funktionsgebiete des Mittelgehirns und verlängerten Marks vergiften und dadurch leicht Collaps verursachen. Man kann sie daher nicht, wie die Stoffe der Salicylsäuregruppe, gegen Fieber und Neuralgien anwenden. Dagegen haben sie eine hervorragende Bedeutung als **Desinfectionsmittel.**

Man könnte diese Gruppe auch ganz im allgemeinen als Gruppe der einwertigen Phenole und ihrer Äther bezeichnen, weil diese Verbindungen das Hauptinteresse in Anspruch nehmen. Aber ihnen müssen auch die Kohlenwasserstoffe der aromatischen Reihe sowie manche Verbindung der Naphthalingruppe angegliedert werden.

Vielseitig in bezug auf seine Geschichte, seine Wirkungen, seine Schicksale im Organismus und seine praktische Bedeutung

ist das **Carbol** oder die **Carbolsäure,** C_6H_5OH, auch wohl schlechtweg **Phenol** genannt. Der Charakter der Wirkung aller übrigen Verbindungen dieser Gruppe stimmt mit dem des Carbols überein, und für die Beurteilung der quantitativen Abweichungen kann dieses als Maßstab dienen.

Dem Carbol fehlen auch die **local ätzenden Wirkungen** nicht. Es ist sogar ein starkes Ätzmittel, dessen concentriertere Lösungen an der äußeren Haut brennenden Schmerz, Schrumpfung und Ablösung der Epidermis bewirken, wobei die betroffene Stelle sich erst rötet und dann eine braune Färbung annimmt. Die unverdünnte Substanz erzeugt einen trockenen Ätzschorf, der sich später ohne Eiterung abstößt. Verdünntere Lösungen verursachen leicht ein direktes Absterben der Gewebe. Diese ätzende und nekrotisierende Wirkung, die durch die Flüchtigkeit sehr begünstigt wird, kann bei der praktischen Anwendung des Carbols in verschiedener Weise störend und schädlich werden. Bei innerlicher Anwendung entstehen leicht Appetitlosigkeit, Magenschmerz, Übelkeit und Erbrechen. bei Vergiftungen sogar Gastroenteritis. Entzündliche Zustände der Wundflächen, sogar locale Gangrän der Finger und Zehen, Nephritis bei der Ausscheidung durch die Nieren sind die besonders hervorzuhebenden übrigen Folgezustände.

Ähnlich gestaltet sich das locale Verhalten anderer Phenole, namentlich auch des Kreosots und des Rohkresols, welche Gemenge von Phenolen und Phenoläthern bilden. Diese Substanzen sowie auch das Brenzcatechin haben wie das Carbol die Eigenschaft, Eiweißstoffe, namentlich an lebenden Geweben, zum Gerinnen zu bringen. Davon hängt zum Teil auch die Bildung der Ätzschorfe ab.

Die **Wirkungen des Carbols auf das Nervensystem,** welche die Ursache von Vergiftungen infolge seiner Anwendung bei der antiseptischen Wundbehandlung bilden, betreffen in erster Linie das verlängerte Mark, dessen verschiedene Centren anfänglich in der Regel erregt und hernach gelähmt werden, in zweiter Linie wird dann das Gehirn und Rückenmark ergriffen. Es verursacht dementsprechend an Tieren Muskelzuckungen und Krämpfe, die zum Teil auch von einer tetanisierenden Wirkung auf das Rückenmark abhängen, ferner frequente und dyspnoische Atmung und Steigerung des Blutdrucks. Einspritzung einer Carbollösung in das Blut und überhaupt schnell verlaufende Vergiftungen führen dagegen ohne vorausgehende Krämpfe Lähmung des

Centralnervensystems und nach Gies (1880) auch der Ursprünge der Gefäßnerven und starkes Sinken des Blutdrucks anscheinend ohne Veränderung der Herztätigkeit herbei. Die Pulsfrequenz wird von den Krämpfen beeinflußt. Außerdem machen sich vor der allgemeinen, zum Tode führenden Lähmung Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen bemerkbar.

An Menschen treten bei der Carbolvergiftung vor allem Gehirnsymptome auf; anfangs Kopfschmerz, Schwindel, Mattigkeit, Eingenommenheit des Kopfes, dann Betäubung, Delirien. Daneben hat man vermehrte Schweiß- und Speichelsekretion beobachtet, letztere in hervorragendem Maße auch bei Tieren. Ob Atropin diese Hypersekretionen beseitigt, ist nicht bekannt. Von einer vermehrten Schleimsekretion in den Bronchien hängt vermutlich der Husten ab, der sich zuweilen beim Carbolgebrauch einstellt.

Der Tod erfolgt an Menschen und Tieren unter den Erscheinungen des Collaps durch gleichzeitige Lähmung der Funktionsgebiete des Mittelhirns, der Respirations- und Gefäßnervencentren und kann durch künstliche Respiration nicht abgewendet werden.

Man hat die **Kresole** früher für weniger giftig, d. h. für weniger stark auf das Nervensystem wirkend gehalten als das Carbol und sie zum Teil deshalb neuerdings dem letzteren gegenüber bei der Wundbehandlung bevorzugt. Indessen ist ihre Giftigkeit mindestens ebenso groß wie die des Carbols. Auch die Wirkungen sind im wesentlichen die gleichen[1]).

Ähnliche Wirkungen auf das Nervensystem wie das Carbol bringen die drei Dioxybenzole, Brenzcatechin, Hydrochinon und Resorcin, hervor. Ersteres wirkt am stärksten (Brieger, 1879); doch sind alle weniger giftig als das Carbol. Das Gleiche gilt inbezug auf den Grundcharakter der Wirkung von dem Naphthalin, Naphthol und vielen aromatischen Verbindungen. Das Pyrogallol, das sehr giftig ist, verändert auch das Blut, welches bei der Vergiftung eine schokolade- oder kaffeebraune Färbung annimmt (Jüdell, 1868). Letztere wird durch die Zersetzungsprodukte des Pyrogallols und anscheinend auch durch Methämoglobin bedingt.

---

1) Tollens, Üb. d. Wirkung der Cresole und des Liquor Cresoli saponatus im Vergleich zur Carbolsäure. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 220. 1905. Wandel, Zur Pathologie der Lysol- und Kresolvergiftung. ibid. **56**. 161. 1907.

Die aromatischen Verbindungen haben als Desinfectionsmittel erst in den letzten Jahrzehnten eine allgemeine und methodische Anwendung gefunden.

Schon in früheren Zeiten dienten der Teer und Teerpräparate sowie verschiedene aromatische Balsame, der erstere auch als Volksmittel, an Menschen und Tieren, bei der Behandlung von Wunden und Hautkrankheiten. Der Perubalsam wird noch gegenwärtig bei Hautkrankheiten angewendet[1]).

Im Jahre 1832 stellte Reichenbach aus dem Holzteer eine Flüssigkeit dar, die er Kreosot nannte und die sich später als ein Gemenge von Phenolen und Phenoläthern erwies.

Da das Kreosot sich auch im Rauche findet und letzterer Fleisch und andere animalische Produkte zu conservieren vermag, so gelangte Reichenbach zu dem Schluß, daß dieser Körper der fäulniswidrige Bestandteil des Rauches sei, und fand diese Annahme durch besondere Versuche bestätigt. Die gleichen fäulniswidrigen Eigenschaften zeigte die bald darauf von Runge aus dem Steinkohlenteer dargestellte Carbolsäure.

Auf Grund dieser Eigenschaften wurde das Kreosot bei fauligen Geschwüren empfohlen, „um die Fäulnis der abgeschiedenen Materien zu verhindern", doch fanden diese Tatsachen wenig Beachtung, und es ist der neuesten Zeit vorbehalten geblieben, der Carbolsäure und anderen aromatischen Substanzen eine wichtige Rolle bei der chirurgischen Wundbehandlung zuzuweisen.

Die desinficierende Wirkung der aromatischen Substanzen beruht darauf, daß sie, in derselben Weise wie es beim Chinin bereits auseinandergesetzt ist (vergl. oben S. 241), Gärungs- und Fäulnisorganismen, Parasiten und pathogene Gebilde vergiften und dadurch vernichten oder ihre Weiterentwicklung verhindern. Da es sich dabei um keine eigentlich chemisch zerstörende oder ätzende, sondern um eine moleculare Wirkung (vergl. oben S. 3, 4 und 18) handelt, so ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß es specifische Gifte für bestimmte Arten solcher Mikroorganismen gibt.

Gegenüber dem Chlor und den meisten Metallsalzen bieten die Desinfectionsmittel dieser Gruppe den in vielen Fällen wichtigen Vorteil, daß sie in den faulenden und gärenden Gemengen nicht an eiweißartige Substanzen gebunden und infolgedessen nicht unwirksam gemacht werden, sondern ungehindert ihren giftigen Einfluß auf Bakterien und andere niedere Organismen entfalten können. Selbst das Carbol, welches Eiweiß zum Gerinnen bringt, bildet mit diesem keine Verbindung (Bill, 1872).

---

1) Über das Auftreten von Bestandteilen des Perubalsams im Harn von Hunden nach verschiedenen Anwendungsweisen vgl. Kakowski, Arch. f. Dermatolog. u. Syphilis. CV. Bd. 407. 1911.

Von allen aromatischen Verbindungen sind die Phenole und ihre Äther als Desinfectionsmittel und Antiseptica am wirksamsten. Unter ihnen behauptet das **Carbol** immer noch eine hervorragendere Stellung. In flüssigen und festen Gemengen organischer Stoffe werden Gärungs- und Fäulnisvorgänge unterdrückt oder ihr Eintreten verhindert, wenn solche Gemenge 0,5—1,0% Carbol enthalten. An Wunden genügen Lösungen von 0,2—0,3%, um die Entwicklung pathogener Bakterien zu verhindern.

Das Carbol wird von allen Applicationsstellen, auch von der äußeren Haut und von Wundflächen aus, sehr leicht resorbiert. Infolgedessen können von ausgedehnten Wundflächen so große Mengen resorbiert werden, daß Vergiftungen entstehen, die einen mehr chronischen Verlauf haben und im wesentlichen die Erscheinungen eines Collaps bieten.

Im Organismus paart sich das Carbol mit Schwefelsäure und Glykuronsäure zu Äthersäuren oder Estern. Bei der Spaltung dieser Verbindungen wird das Carbol wieder frei, und nach reichlicherer Aufnahme des letzteren entstehen dabei auch die Dioxybenzole, Brenzcatechin und Hydrochinon. Beim Stehen des entleerten Harns werden diese Dioxybenzole durch fermentative Spaltung aus den gepaarten Verbindungen in Freiheit gesetzt, erleiden dann an der Luft, zumal wenn der Harn alkalisch ist, eine Oxydation, und die dabei entstandenen Produkte bedingen die bekannte dunkle Färbung des Carbolharns, welche natürlich auch dann eintritt, wenn von vornherein Brenzcatechin oder Hydrochinon einverleibt werden.

Auch zahlreiche andere aromatische Substanzen veranlassen solche dunkle Färbungen des Harns. Es handelt sich dabei wohl immer um Zersetzungsprodukte mehrwertiger Phenole. Nach Naphthalin wird der Harn braun.

Ein Gemenge der drei **Kresole,** welche ortsisomere Toluolphenole sind und auch als Methylcarbole aufgefaßt werden können, findet gegenwärtig eine ausgedehnte Anwendung bei der Wundbehandlung. Dieses Gemenge enthält noch andere, namentlich dunkelgefärbte Teerbestandteile und wird gewöhnlich in Form von Lösungen des Lysols oder des Liquor Cresoli saponatus angewendet. Diese bestehen aus ungefähr 50% der Kresole, viel Seife und wenig Wasser.

Die Kresole sind, wie oben (S. 280) erwähnt, bei gleichen Gaben nach der Resorption zwar nicht weniger giftig als das Carbol, zugleich aber auch antiseptisch wirksamer als das letztere, so daß man von ihnen geringere, also weniger giftige Mengen braucht als vom Carbol, um eine gleich starke Antisepsis zu erreichen. Außerdem scheinen sie an den Applikationsstellen fester zu haften und daher schwerer resorbierbar zu sein als jenes. Nach der Aufnahme in den Magen sollen ein einjähriges Kind 10 g, ein 4jähriger Knabe 25 g und Erwachsene bis 100 g Lysol ohne tödliche Folgen überstanden haben[1]).

Die tödlichen Gaben betragen bei subcutaner Anwendung pro Kilogramm Körpergewicht an Katzen vom Parakresol 0,08, vom Orthokresol 0,09 und vom Metakresol 0,12 g (Wandel), an Kaninchen 0,30 vom Para-, 0,45 vom Ortho- und 0,50 g vom Metakresol (Meili, 1891). Beim Hund waren 0,6—1,0 g pro Kilogramm tödlich (Wandel).

Die Kresole gehen auch in die Galle über, im freien oder gebundenen Zustande, und verursachen eine parenchymatöse Hepatitis bis zur ausgedehnten Nekrose. Nach der Aufnahme großer Mengen der Kresole erleiden auch die Nieren eine Schädigung[2]).

Beim Hantieren mit dem Lysol und anderen Kresolpräparaten nehmen die Kleider und Haare der betreffenden Personen einen höchst unangenehmen, fest haftenden und fast unvertilgbaren Geruch an, der anscheinend durch Oxydation an der Luft aus dem Kresolgemenge gebildet wird.

Dem Carbol und den Kresolen schließen sich hinsichtlich der Stärke der desinficierenden Wirkung das Thymol, Guajacol, Kreosol und das hauptsächlich aus einem Gemenge der beiden letzteren bestehende Kreosot, sowie die Kohlensäureester der Bestandteile des letzteren, das sogenannte Kreosolcarbonat und das Guajacolcarbonat an. Schwächer als diese Substanzen und das Carbol wirken die Dioxybenzole Brenzcatechin, Hydrochinon, Resorcin und endlich das Pyrogallol und β-Naphthol; sie sind aber immerhin noch ganz kräftige Desinfectionsmittel. Das Pyrogallol unterdrückt Gärungen und Fäulnisvorgänge in Mengen von 1—3% der zu desinficierenden Massen (Bovet, 1879). Vom Thymol, welches sich erst in 1100 Teilen Wasser löst, muß jenen wenigstens so viel zugesetzt werden, daß sie von dem Mittel beständig gesättigt sind.

1) Vgl. Wandel, a. a. O. oben S. 280.

2) Vgl. Wandel, a. a. O. oben S 280, und Bial, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 56. 416 1907.

Die Kohlenwasserstoffe wirken wegen ihrer Unlöslichkeit in Wasser nur dann stärker antiseptisch, wenn sie bei gewöhnlicher Temperatur in genügendem Maße flüchtig sind, um mit ihren Dämpfen die zu desinficierenden Objecte zu imprägnieren. Es muß aber stets ein großer Überschuß des Mittels, z. B. des Naphthalins, angewendet werden, damit die Dämpfe sich während längerer Zeit in voller Stärke entwickeln.

Auch die Farbstoffe der aromatischen Reihe, darunter die Anilinfarben, wirken desinficierend und haften lange an den Applicationsstellen. Seit einer Reihe von Jahren finden deshalb das Methylviolett und das Auramin unter dem Namen blaues und gelbes Pyoktanin mit Vorteil praktische Anwendung. (Stilling.)

Die **Auswahl der einzelnen Desinfectionsmittel** hängt im wesentlichen von den Objecten ab, die desinficiert werden sollen.

Handelt es sich um Auswurfsmassen, z. B. menschliche Dejectionen, Latrineninhalt, so ist die Auswahl nur durch die Kosten beschränkt. Man wird daher nicht die reine Carbolsäure, geschweige denn andere chemisch reine Stoffe anwenden, sondern sich mit den rohen Teerbestandteilen begnügen, die hier keinerlei Nachteile haben. Das Vermischen solcher Massen mit roher Carbolsäure oder in Ermangelung derselben mit Teer und das Austeeren der Behälter erfüllt in vielen Fällen den Zweck vollständig.

Sollen dagegen Wohnräume, Behälter zum Aufbewahren von Nahrungsmitteln, Hausgeräte, Kleider und andere Gebrauchsgegenstände desinficiert werden, so ist bei der Auswahl darauf Rücksicht zu nehmen, daß solche Gegenstände durch die angewandten Mittel nicht beschädigt oder mit fest haftenden übelriechenden Substanzen, z. B. Carbol, verunreinigt werden. Die Anwendung dieser Mittel ist daher für solche Zwecke im ganzen eine beschränkte, zumal die für den Erfolg notwendige Imprägnierung aller Teile in den seltensten Fällen ausführbar ist.

Von der Verwendung als Zusatz zu Nahrungsmitteln und Getränken sind die meisten dieser Desinfectionsmittel, abgesehen von ihrem meist unangenehmen Geruch und Geschmack, wegen ihrer giftigen Wirkungen auf den Organismus ausgeschlossen. Von den zur vorigen Gruppe gehörenden Substanzen wurde die Salicylsäure hauptsächlich zur besseren Conservierung des Bieres gebraucht (vgl. oben S. 277).

Da, wie erwähnt, bei der localen Desinfection am lebenden Organismus, namentlich bei der Wundbehandlung, Vergiftungen auftreten können, so sind bei der Auswahl der anzuwendenden Stoffe ihre giftigen Wirkungen besonders zu berücksichtigen.

Je stärker eine Substanz auf das lebende Protoplasma im allgemeinen giftig wirkt und je weniger sie dabei nach ihrer Resorption das Nervensystem afficiert, desto leichter läßt sich durch sie an den Applicationsstellen die Desinfection ohne Schädigung des Gesamtorganismus herbeiführen. Zwar sind auch Substanzen von dieser Beschaffenheit infolge ihrer Wirkungen auf das Protoplasma nicht ungiftig, wenn sie in größeren Mengen in das Blut gelangen, indessen kann ihre Anwendung derartig reguliert werden, daß an den Applicationsstellen eine genügend starke Desinfection erfolgt, ohne daß schädliche Mengen resorbiert werden. Denn an jenen befindet sich das Mittel in größerer Concentration und wirkt deshalb antiseptisch, während nach der allmählich erfolgenden Resorption durch Verteilung im Organismus eine so starke Verdünnung herbeigeführt wird, daß eine merkliche Wirkung nicht eintreten kann. Eine geschickte Handhabung gestattet daher auch die Anwendung von Substanzen, die wie das Carbol sehr stark auf das Nervensystem wirken und leicht resorbiert werden.

In manchen Fällen können die in Wasser unlöslichen festen, aber bei gewöhnlicher Temperatur noch flüchtigen Kohlenwasserstoffe den Vorzug verdienen, weil ihre Resorption langsam erfolgt und die Ausscheidung mit dieser Schritt hält, und weil sie deshalb, selbst wenn sie nicht ganz ungiftig sind, in großem Überschuß auf die Wunden gebracht werden dürfen. Darauf hat man z. B. die Bedeutung des Thymols begründet.

In den letzten Jahren ist eine größere Anzahl von aromatischen Verbindungen in reinem oder rohem Zustande oder in Form von Gemengen als Desinfectionsmittel bei der Wundbehandlung in den Handel gebracht und empfohlen worden, darunter die bereits oben (S. 283) genannten und einige andere Phenoläther (Eugenol), dann einzelne Sulfosäuren und deren Salze (Aseptol oder Sozolsäure, Asaprol), die Phenylborsäure, das schon oben genannte Pyoktanin und Gemenge von Rohkresolen in verschiedener Form (Saprol, Creolin). Es war in Rücksicht auf die starke antiseptische Wirkung des Jodoforms geboten, Jodsubstitutionsprodukte aromatischer Verbindungen einer methodischen Prüfung zu unterziehen. Verschiedene solcher Substanzen sind in den Handel gekommen. Es genügt, hier das Jodthymol (Aristol), das Trijodkresol (Losophan) und verschiedene jodierte Sulfosäuren (Sozojodol, Pikrol, Loretin, Antiseptol) zu nennen. Sie sind, wie bereits oben (S. 70) hervorgehoben ist, nicht wirksamer als die jodfreien aromatischen Verbindungen.

Der Vorzug, den die Desinfectionsmittel aus der aromatischen Reihe gegenüber den Metallsalzen, z. B. dem Zinkchlorid, in vielen Fällen bei der antiseptischen Wundbehandlung verdienen,

besteht auch darin, daß sie keine Gewebszerstörung, wenigstens nicht in größerem Umfange, hervorbringen.

Als Mittel zur Bekämpfung der Lungentuberkulose durch Desinfection hat man außer Carbol und Kreosot noch Guajacol, Guajacolcarbonat, Alantol, Eucalyptol und manches andere, innerlich genommen und in Dampfform inhaliert, empfohlen und angewendet. Daß die Zimmtsäure nicht zur Desinfection, sondern wegen ihres Einflusses auf die Bildung von Leukocyten und auf eine erhöhte Ausfuhr derselben in das Blut gegen Tuberkulose empfohlen wird, ist bereits oben (S. 276) erwähnt.

Die Stoffe dieser Gruppe vernichten allerdings nicht nur die Fäulnisorganismen und deren Keime, sondern verursachen auch in der Umgebung der Applicationsstelle ein Absterben von Gewebselementen, die dann abgestoßen werden, so daß der Effect der gleiche ist wie bei der eigentlichen Ätzung. Indeß geschieht dieses in den meisten Fällen nur in beschränktem Maße. Selbst das in concentriertem Zustande heftig ätzende und nekrotisierende Carbol führt in den verdünnten Lösungen, wie sie gewöhnlich zur Anwendung kommen, zu keiner erheblichen Abtötung und Zerstörung der Gewebe. Dabei werden die niederen Organismen wohl nicht immer einfach vernichtet, sondern nur in ihrer Entwicklung gehemmt. Das genügt aber, um sie während der Dauer der antiseptischen Behandlung unschädlich zu machen, bis an den Wunden und Geschwüren die Heilung eingetreten ist.

Bei der Desinfection am lebenden Organismus kommt auch der Verdauungskanal in Betracht. Die Mundhöhle und der Magen bieten der Application geeigneter Desinfectionsmittel dieser Klasse keine besonderen Schwierigkeiten. Bei Magenkatarrhen, die von Gärungsvorgängen abhängen, sind das Kreosot und Carbol in Gaben von 0,05—0,10 sehr wirksame Mittel. Da im Darm schon unter gewöhnlichen Verhältnissen Fäulnisvorgänge stattfinden, so wird bei krankhaften Zuständen um so öfter Veranlassung geboten sein, hier eine Desinfection vorzunehmen. In die tieferen Teile des Darmkanals gelangen aber nur die schwerer resorbierbaren Substanzen. Daher müssen die an dieser Localität als Antiseptica in Anwendung gezogenen aromatischen Verbindungen hinsichtlich ihrer Löslichkeit und Resorbierbarkeit im Magen die gleichen Eigenschaften haben, wie die als Abführmittel und als Anthelminthica dienenden Stoffe. Außer den oben (S. 277) bereits genannten Mitteln ist für diesen Zweck das Thymol besonders beachtenswert, welches gegen Ankylostomum wirksamer als andere Mittel zu sein scheint.

Als Fiebermittel können die Stoffe dieser Gruppe nicht gebraucht werden, weil sie leicht Collaps verursachen. Dieser folgt entweder sehr bald auf die Verminderung der Körpertemperatur oder fällt mit ihr zusammen oder wird selbst die Ursache ihres Sinkens. Beim Carbol hat man es immer mit Collapstemperaturen zu tun, wenn sein Einfluß in dieser Richtung überhaupt zur Wahrnehmung kommt.

1. **Acidum Carbolicum,** Carbolsäure, Carbol, Phenol. Kristallinische, farblose oder schwach rötlich gefärbte, bei 16° in 15 Wasser (6,5 : 100) lösliche Masse. Gaben 0,05—**0,1**!, täglich bis **0,3**! in Pillen oder stark verdünnten Lösungen.

2. Acidum carbolicum liquefactum, verflüssigte Carbolsäure. Eine Mischung von 10 Carbolsäure und 1 Wasser. In 14 Wasser löslich

3. **Aqua carbolisata,** Carbolwasser. Enthält 2% Carbolsäure.

4. Kreosotum, Kreosot. Aus Buchenholzteer gewonnene, gelbliche, sich an der Luft bräunende Flüssigkeit, welche vorwiegend aus Guajacol und Kreosol besteht. Gaben **0,5**!, täglich **1,5**!

5. **Pilulae Kreosoti.** Jede Pille enthält 0,05 Kreosot.

6. **Cresolum crudum,** rohes Kresol. Gemenge von Toluolphenolen. Soll mindestens 50% m-Kresol enthalten. Gelblichbraune, in Wasser nicht völlig lösliche Flüssigkeit.

7. Liquor Cresoli saponatus, Kresolseifenlösung. Leinöl 120, Kaliumhydroxyd 27, Wasser 41, Weingeist 12, rohes Kresol 200. Klare, rotbraune, ölige Flüssigkeit.

8. **Aqua cresolica,** Kresolwasser. Kresolseifenlösung 1, Wasser 9, enthält 5% Kresol. Kresolseifenlösung und Kresolwasser werden auch als **Lysol** bezeichnet.

9. Guajacolum carbonicum, Guajacolcarbonat, Duotal. Weißes, kristallinisches, in Wasser unlösliches Pulver. Gaben **1,0**!, täglich **3,0**!

10. **Thymolum,** Thymol, $C_6H_3(C_3H_7)(CH_3)(OH)$; findet sich im Thymianöl. Farblose, in 1100 Wasser lösliche Kristalle. Gaben 0,1—1,0, in alkoholischen Lösungen und Emulsionen.

11. **Mentholum,** Menthol, Pfefferminzcampher. Farblose, in Wasser fast unlösliche, mit Wasserdämpfen leicht flüchtige Kristalle vom Geruch und Geschmack der Pfefferminze.

12. Naphthalinum. Farblose Kristallblätter. Unlöslich in Wasser.

13. Naphtholum, ß-Naphthol. Farblose, in 1000 kaltem Wasser, leicht in Kali- und Natronlauge lösliche Kristallblättchen. Äußerlich in Form von Salben oder alkoholischen Lösungen.

14. Resorcinum, Resorcin, Metadioxybenzol. Farblose oder gelbliche Kristalle, in Wasser sehr leicht löslich. Gaben 0,2—0,5.

15. Pyrogallolum, Pyrogallol, Pyrogallussäure. In 1,7 Wasser lösliche Blättchen. Zersetzt sich an der Luft bei Gegenwart von Alkalien rasch unter Schwarzfärbung. Äußerlich in Lösungen oder Salbenform.

16. Pix liquida, Holzteer; vornehmlich von Pinus silvestris und Larix sibirica. Durch Schütteln von Teer 1 und Wasser 10 wird das Teerwasser erhalten.

17. Benzoë, Benzoëharz; aus Siam von Styrax Benzoïn. Harz- und Benzoësäure enthaltend.

18. Tinctura Benzoës. Benzoë 1, Weingeist 5.

19. **Balsamum peruvianum,** Perubalsam; von Myroxylon balsamum, var. Pereirae. Bestandteile: Cinnameïn (Zimtsäure-Benzylester) und Styracin (Zimtsäure-Zimtester).

20. **Styrax crudus und depuratus,** Storax. Durch Auskochen und Auspressen der inneren Rinde von Liquidambar orientalis gewonnene dickflüssige, graue Harzmasse.

21. Balsamum tolutanum, Tolubalsam; Harz von Myroxylon balsamum, var. genuinum.

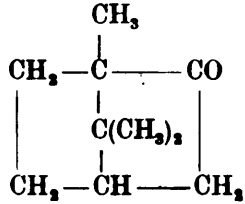
Von den flüssigen Harzen und Balsamen dienen der Perubalsam und der flüssige Storax auch zur Tötung von Krätzmilben.

D. Nerven- und Muskelgifte der Campher- und Terpenreihe.

Die Campher und Terpene sind sogenannte Cycloverbindungen. Sie enthalten wie die aromatischen Verbindungen einen Ring, der meist durch einen Kohlenwasserstoff geteilt ist, und unterscheiden sich von jenen außerdem durch einen größeren Gehalt an Wasserstoff und durch mancherlei Reactionen. Auch in pharmakologischer Hinsicht weichen sie erheblich von den Verbindungen der aromatischen Reihe ab. Einzelne Campher, wie das Menthol, werden wegen der Art ihrer Anwendung zweckmäßig der Carbolgruppe zugewiesen, während die Bedeutung der Terpene hauptsächlich von ihren localen nutritiven Wirkungen abhängt, so daß sie daher bei den Agentien dieser Kategorie ihren Platz finden mögen.

31. Gruppe des Camphers.

Zu dieser Gruppe gehören nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen nur wenige von den vielen cyclischen Verbindungen, vor allem der gewöhnliche, rechtsdrehende **Campher,** für welchen jetzt allgemein die folgende Constitution angenommen wird:



Der Campher ist ein **kräftiges Erregungsmittel des centralen Nervensystems,** namentlich der verschiedenen Funktions-

gebiete des verlängerten Markes, aber auch des Großgehirns, während Lähmungszustände dieser Gebiete, im Gegensatz zu den Wirkungen der Stoffe der Carbolgruppe, an Warmblütern selbst bei den schweren Vergiftungen nur wenig hervortreten und sich nicht durchgehends als direkte Campherwirkungen nachweisen lassen. Von peripheren Organen scheint bei Warmblütern nur das Herz direkt vom Campher beeinflußt zu werden.

Charakteristisch ist bei Säugetieren nach mäßigen Gaben und zu Anfang der hochgradigen Wirkung ein lebhafter Bewegungstrieb. Hunde traben keuchend, mit offenem Maule unablässig an den Wänden des Zimmers umher. Dabei scheinen auch ihre psychischen Funktionen gestört zu sein, indem sie ihnen bekannte Personen und Gegenstände nicht erkennen und vor denselben zurückschrecken. Dann werden die Tiere von heftigen, oft ganz plötzlich ausbrechenden epileptiformen Convulsionen befallen, die meist nur 5—10 Minuten anhalten und dann einem fast normalen Verhalten der Tiere Platz machen, um nach einer kürzeren oder längeren Pause von neuem auszubrechen. Auch nach den schwersten Vergiftungen, wenn die Krampfanfälle sich mehrfach in kurzen Intervallen wiederholen, tritt bei Hunden vollständige Erholung ein. Lähmungszustände kommen dabei nicht vor.

Die hochgradige motorische Unruhe und die Krämpfe beherrschen derartig das Vergiftungsbild, daß die von der Erregung der betreffenden Medullargebiete abhängigen Veränderungen der Respiration und der Pulsfrequenz unmittelbar gar nicht festgestellt werden können. Doch wird die Respiration schon vor dem Ausbruch der Krämpfe frequent und keuchend. An curarisierten Tieren läßt sich eine ebenfalls periodische und daher von Erregung der Gefäßnervencentren abhängige Steigerung des Blutdrucks nachweisen.

Bemerkenswert ist, daß Hunde und auch Füchse und Wölfe keinen Widerwillen gegen den Campher haben, nach seiner Aufnahme auch kein Erbrechen bekommen. Hunde verschlingen Campher in Fleisch gehüllt oder mit demselben vermischt nicht weniger begierig wie reines Fleisch. In nördlichen Gegenden pflegt man Fangeisen und Köder für Wölfe und Füchse mit Campher zu bestreichen und zu imprägnieren, um andere, die Tiere abschreckende Gerüche zu verdecken.

Bei den Untersuchungen über die Ausscheidung des Camphers im Harn in Form der Camphoglykuronsäure[1]) gelang es, an mittelgroße

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 3. 422. 1879.

Hunde bis 30 g Campher täglich zu verfüttern. In solchen Fällen kommt es gewöhnlich nur nach der ersten Gabe von 3—4 g zu krampfhaften Erscheinungen; nach den späteren, selbst größeren Gaben bleiben die Krämpfe infolge von Gewöhnung vollständig aus. Wenn nach der Einführung von 3—4 g Campher in sehr fein verteiltem, emulsioniertem Zustande in den Magen kleinerer Hunde die heftigsten epileptiformen Convulsionen aufgetreten sind, so bleiben an diesen Tieren nach erfolgter Erholung weitere derartige Gaben in der Regel ohne jede Wirkung.

An Menschen sind die gewöhnlichen Erscheinungen nach kleineren Gaben von Campher: Schwindel, Kopfschmerz, Verwirrung der Ideen, Delirien, erst Steigerung, dann Abnahme der Pulsfrequenz, Röte des Gesichts, Bewußtlosigkeit und Convulsionen.

Vergiftungen an Menschen mit Campher sind sehr selten. Ganz zuverlässig beobachtete Todesfälle infolge von Resorption scheinen überhaupt nicht vorgekommen zu sein. Nur neuerdings wird von einem Todesfall berichtet, welcher dadurch herbeigeführt wurde, daß einer Frau nach einer Operation zur Verhütung von Peritonitis 170 ccm 10 procentigen Campheröls in die Bauchhöhle eingegossen waren (Rübsamen, 1912). Sicher ist, daß nach Gaben von 10—15 g schwere Vergiftungserscheinungen auftreten, wie heftige Magenschmerzen infolge localer Reizung, psychische Exaltationszustände, Erregung sensibler Gebiete in Form von Empfindungen in der Haut und von Hallucinationen des Gesichts und Gehörs, später auch wohl Lähmungszustände der letzteren, dann heftige Convulsionen im comatösen Zustande, aber es erfolgt vollständige Genesung.

An Fröschen bleiben die Krämpfe aus. Nur an Sommerfröschen lassen sich zuweilen einige Andeutungen einer krampfhaften Erregung nachweisen. Es tritt vielmehr von vornherein allgemeine Lähmung ein, und dann sind die Endigungen der motorischen Nerven unerregbar geworden. Auch wenn man sie durch die bekannte Versuchsanordnung vor dieser curarinartigen Wirkung schützt, stellen sich dennoch Krampferscheinungen in den unvergifteten Gliedern nicht ein. Es scheint, daß der Campher an diesen Tieren die Ursprünge der motorischen Nerven im Rückenmark lähmt, so daß auch dadurch und nicht bloß durch die Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven die Fortleitung der von dem verlängerten Mark ausgehenden Erregung zu den Muskeln verhindert wird[1]).

1) Vgl. Wiedemann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **6**. 216. 1876.

Die Erregung der Respirationscentren durch den Campher hat in Tierversuchen eine Steigerung des geatmeten Luftvolums zur Folge (Alexander-Lewin).

Die normale Körpertemperatur wird direkt nur wenig oder gar nicht durch den Campher beeinflußt. Wenn sie aber bei Kaninchen durch den Wärmestich (vergl oben S. 266) oder durch Jaucheeinspritzung auf 40—41° gesteigert ist, so wird sie durch den Campher herabgesetzt[1]).

In ausgesprochener Weise wirkt der Campher **auf das Herz.** Nach allen bisher bekannten Tatsachen muß man annehmen, daß nach kleineren Gaben diese Wirkung in einer funktionellen Erregung sowohl aller Teile des Herzmuskels als auch sämtlicher Herznerven besteht. Dadurch wird gleichzeitig einerseits die Contractionstätigkeit des Herzens erhöht und andererseits die Hemmung seitens der mit den Vagusfasern im Zusammenhang stehenden nervösen sowie auch der muskulösen Hemmungsvorrichtungen verstärkt. Dazu kommt, daß größere Gaben eine Abschwächung der Herzcontractionen zur Folge haben.

Diese Wirkungen können bei Menschen und in Versuchen an Tieren unter verschiedenen Umständen und auch in den einzelnen Phasen desselben Versuches nach verschiedenen Gaben und Applicationsweisen in mannigfacher Weise gegeneinander abgestuft sein, so daß bald die Pulsationsstärke und bald die Hemmungskraft überwiegt. Infolgedessen kommen Vermehrung und Verminderung der Pulsfrequenz, Vergrößerung oder Verkleinerung des Pulsvolums, Erhöhung und Erniedrigung des Blutdrucks durcheinander vor und machen es beim Campher schwieriger als bei anderen Stoffen, die experimentell beobachteten Tatsachen richtig zu deuten.

Die Erregung des Herzmuskels läßt sich am Froschherzen direkt nachweisen. Wird das letztere durch Muscarin oder durch Gifte, welche die Muskelerregbarkeit abschwächen, zum Stillstand gebracht, so ruft Campher bei jeder Art der Application, auch bei der Einwirkung in Dampfform, wieder lebhafte Pulsationen hervor. Auch das durch Chloralhydrat zum Stillstand gebrachte Herz (Herznarkose, vergl. oben S. 31) wird nach den Versuchen von Boehme[2]) häufig durch Campher zu neuer Tätigkeit angeregt.

1) Vgl. Wagener, Unters. üb. d. Wirkung des Camphers und der Camphersäure. Diss. Marburg 1889 (Jaucheeinspritzung) und Hayashi, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **50**. 247. 1903 (Wärmestich).

2) Boehme, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 346. 1905.

Infolge dieser Wirkung auf den Herzmuskel und auf die motorischen Nerven, von welchen die normalen Pulsationen abhängen, steigt der Blutdruck. An tief mit Chloralhydrat narkotisierten Kaninchen wird der sehr niedrige Blutdruck zuweilen auf das Doppelte erhöht, z. B. von 38 auf 80 (Maki[1])) und von 26—30 auf 60—65 mm Hg (Alexander-Lewin[2])). Da die Gefäßnervencentren in den Graden der Narkose, welche den Blutdruck so tief erniedrigen, gelähmt sind, so ist in diesem Falle eine Erregung derselben und eine davon abhängige Gefäßverengerung als Ursache der Blutdrucksteigerung ausgeschlossen.

Da indifferente Emulsionen namentlich an Hunden bei der Einspritzung in das Blut keinen merklichen Einfluß auf den Blutdruck und die Kreislaufsverhältnisse haben, so läßt sich der Campher bei Blutdruckversuchen auch in dieser Form anwenden. Unmittelbar nach der Einspritzung von 0,08—0,10 g Campher in das Blut von Hunden sinkt der Blutdruck stark, die Pulsfrequenz ist verlangsamt und die Pulserhebungen werden größer. Diese Veränderungen des Blutdrucks und der Pulse stimmen vollkommen mit der Hemmungswirkung überein, wie sie durch Vagusreizung oder Muscarin hervorgebracht wird. Aber eine Erregung der nervösen Teile der Hemmungsvorrichtungen ist dabei ausgeschlossen, weil jene Veränderungen der Blutdruckcurve auch nach der Lähmung dieser Vorrichtungen durch Atropin zustande kommen. Ebensowenig kann es sich um eine Erregung des muskulösen Teils der Hemmungsvorrichtungen, also der äußeren Schichten des Herzmuskels (vergl. unter Digitalingruppe) handeln, da bei der Einspritzung des Camphers in die Venen zunächst nur die inneren Schichten des Herzmuskels betroffen werden. Anscheinend besteht die Wirkung in einer Abschwächung des systolischen Effekts der Herztätigkeit. Doch ist diese Wirkung eine ganz vorübergehende. Schon nach 2—3 Minuten erhebt sich der Blutdruck wieder und übersteigt andauernd den Ausgangsdruck um ein Beträchtliches. Man kann solche Einspritzungen mehrere Male wiederholen und jedesmal erfolgt eine Senkung und gleich

1) Maki, Üb. d. Einfl. des Camphers, Coffeins und Alkohols auf das Herz. Diss. Straßburg 1884.

2) Alexander-Lewin, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **27**. 226. 1890.

darauf eine Erhebung des Blutdrucks. Erst sehr große Gaben schädigen das Herz dauernd, ohne es zu lähmen. Wir haben es hier mit einer besonderen Art der Hemmung der Herzcontractionen zu tun, die dadurch zustande kommt, daß die diastolische Erschlaffung indirekt ein verhältnißmäßiges Übergewicht über die systolische Contraction erlangt, welche während der Einwirkung des Camphers auf die inneren Schichten des Herzmuskeis eine starke Abschwächung erfährt, wie sie auch durch andere Stoffe hervorgebracht wird, wenn diese nach der Einspritzung in die Venen in concentriertem Zustande zunächst mit den Innenwandungen des Herzens in Berührung kommen.

Zu diesen Wirkungen kommen die direkten Hemmungen durch Erregungen, welche teils vom Centralnervensystem ausgehen und in der Bahn des Vagus fortgeleitet werden, teils unmittelbar die nervösen und muskulösen Hemmungsvorrichtungen im Herzen selbst betreffen. Auch während des gesteigerten Blutdrucks macht sich diese Hemmungswirkung durch die größeren Pulserhebungen im Vergleich zu denen vor der Einverleibung des Camphers bemerkbar.

Die **therapeutische Bedeutung des Camphers** ist auf Grund seiner Wirkungen darin zu suchen, daß er durch gleichzeitige Erregung der Ursprünge der Respirations- und Gefäßnerven sowie der muskulösen und nervösen Funktionsgebiete des Herzens in collapsartigen Zuständen, wie sie im Verlauf erschöpfender acuter Krankheiten auftreten, eine Kräftigung der Respiration und der Herztätigkeit herbeiführt, zugleich einer in solchen Fällen selten fehlenden Lähmung der Gefäßnervenursprünge entgegenwirkt und den Muskeltonus verstärkt. Aber auch in chronischen Krankheiten ist er geeignet, eine Herzschwäche erfolgreich zu bekämpfen.

In bezug auf das Herz müssen die Wirkungen kleinerer und größerer Gaben unterschieden werden. Die ersteren führen eine Vergrößerung des Pulsvolumens herbei infolge der gleichzeitigen Verstärkung der systolischen Leistungsfähigkeit und der diastolischen Erschlaffung des Herzmuskels. Das ist in jenen Fällen von Nutzen, in denen eine Abschwächung der Impulse für die Herzcontraction die volle Entfaltung der Herztätigkeit verhindert. In solchen Fällen von Herzschwäche hat die erregende Campherwirkung die gleichen Folgen wie die Digitalinwirkung. Dennoch sind die Indicationen für die An-

wendung beider verschieden. Der Campher könnte in vielen Fällen, in denen die „Digitalis" zur Anwendung kommt, eher schädlich als nützlich sein. Wenn bei organischen Herzkrankheiten eine normale Stärke der motorischen Impulse und eine unveränderte Erregbarkeit des Herzmuskels bestehen, so würde ein stärkeres Anspornen beider durch die erregende Campherwirkung das Herz in einen Zustand krampfartiger Tätigkeit versetzen, die das Gegenteil von dem gewünschten Effekt zur Folge hätte.

Doch kann in manchen Fällen die gleichzeitige Anwendung von Campher und Digitalis vorteilhaft sein, wenn bei organischen Herzerkrankungen neben der Vergrößerung des Pulsvolums durch die Digitalis zugleich eine Anregung der muskulomotorischen Tätigkeit des Herzens durch den Campher erforderlich erscheint.

Da der Campher in größeren Gaben die systolische Stärke des Herzens abschwächt, so kann er, so paradox das klingen mag, auch als Beruhigungsmittel für das Herz gute Dienste leisten, falls es gelingt, die dazu erforderliche Wirkung in der richtigen Stärke hervorzurufen. Wenn das Herz sich im Reizzustande befindet, die Pulse infolge krampfartiger Contractionen klein sind, die Pulsfrequenz dagegen eine hohe ist, so würde ein richtig bemessener Grad der Campherwirkung den krampfartigen Zustand beseitigen und das Pulsvolum nach der Seite der Diastole vergrößern. Es wären voraussichtlich keine übermäßigen Gaben erforderlich, um diesen gewünschten Grad der beruhigenden Wirkung zu erreichen. Mit diesen Wirkungen stimmen die Erscheinungen überein, die man an Menschen seitens des Pulses beobachtet hat. Kleinere Gaben von 0,10—0,50 g machen den Puls frequenter und voller und verursachen Blutandrang nach dem Kopfe mit Röte und Hitzegefühl im Gesicht. Größere Gaben von 0,8—2,0 g bewirken Abnahme der Frequenz und der Füllung des Pulses mit Blässe des Gesichts und Kälte der Haut. In stärkeren Graden können dazu auch Erregungszustände des Centralnervensystems kommen.

Auch das durch Überreizung hervorgebrachte, den fibrillären Zuckungen absterbender Muskeln entsprechende Herzflimmern vermag der Campher zu beruhigen[1]).

1) Vgl. Seligmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52.** 333. 1905 u. Gottlieb, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie, herausg. von Brieger u. a. 3. Bd. 588. 1906.

Es kommt also bei der Anwendung des Camphers sehr wesentlich auf eine sichere Dosierung an. Diese ist aber sehr schwer zu erreichen. Die Wirkung läßt sich nicht genügend sicher nach Stärke und Dauer regulieren, weil die Resorption des Camphers sowohl vom Magen als vom Unterhautzellgewebe aus wegen seiner geringen Flüchtigkeit bei gewöhnlicher Temperatur und wegen der Unlöslichkeit in Wasser großen Unregelmäßigkeiten unterliegt. An Hunden brechen die charakteristischen Krämpfe öfters schon nach 10—15 Minuten mit voller Stärke aus, in anderen Fällen an gleich großen Tieren und nach den gleichen Gaben erst nach 1—2 Stunden, und nicht selten bleiben sie ganz aus.

Dazu kommt, daß der Campher im Organismus anscheinend rasch in verschiedene Camphoglykuronsäuren umgewandelt und dadurch unwirksam gemacht wird. Daher treten die ersten Erscheinungen der Campherwirkung, vermehrtes Wärmegefühl und gesteigerte Pulsfrequenz, an Menschen bald schon nach 0,03—0,06 g, bald erst nach 0,35—0,70 g ein (Jörg, 1827); die Störungen der Gehirnfunktion erfolgen nach Gaben von 3—4 g.

Diese Unzuverlässigkeit des Camphers bei seiner therapeutischen Anwendung läßt es geboten erscheinen, für ihn unter den zahlreichen Gliedern dieser Gruppe einen passenden Ersatz zu suchen.

Von allen bisher untersuchten Campherderivaten scheint nur das **Campherol** sich für die praktische Anwendung zu eignen. Es entsteht bei der Spaltung der Camphoglykuronsäure, ist in 50 Teilen Wasser löslich und kann daher bequem in wäßriger Lösung genommen werden, zumal es nur schwach aromatisch-bitterlich schmeckt und fast geruchlos ist. Aber auch in ungelöstem Zustande, z. B. in Kapseln eingeschlossen, kann es verabreicht werden. In diesen Fällen vollzieht sich der Übergang in das Blut in der Weise, daß nach der Resorption der zunächst gelösten Anteile fortwährend neue Mengen in Lösung gehen. Für kleinere Gaben ist die wäßrige Lösung auch für subcutane Einspritzungen geeignet. Während die als Pulver oder Emulsion in den Magen gelangten Campherteilchen leicht eine Reizung der Magenschleimhaut verursachen, ist das bei Anwendung von Campherol namentlich in Form von Lösungen nicht zu befürchten.

Die Wirkungen des Campherols stimmen in jeder Beziehung mit denen des Camphers überein, wie eingehende vergleichende Untersuchungen am Centralnervensystem und am Herzen ergeben haben.

Bisher ist das Campherol von der praktischen Anwendung ausgeschlossen, da seine Gewinnung aus der Camphoglykuronsäure schon wegen der ungewöhnlich hohen Kosten undurchführbar ist. Voraussichtlich wird es synthetisch dargestellt und für die therapeutische Anwendung zugänglich gemacht werden.

Was die Dosierung des Campherols betrifft, so mögen zunächst die gleichen Gaben zur Anwendung kommen, wie vom Campher. Vielleicht werden aber größere erforderlich sein, falls das Campherol noch leichter als der Campher nach der Resorption in Camphoglykuronsäure umgewandelt werden sollte. Es wird zweckmäßig sein, bei subcutaner Application mit kleineren Gaben zu beginnen und diese in kürzeren Intervallen zu wiederholen, bis die gewünschte Wirkung eingetreten ist.

Von anderen Campherderivaten sind noch die Camphersäure und der Aminocampher zu nennen.

Die **Camphersäure** bewirkt wie der Campher an Fröschen curarinartig Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven, an Warmblütern periodische, epileptiforme Krämpfe, an Kaninchen nach subcutaner Einspritzung von 0,45—0,90 g des Natriumsalzes Blutdrucksteigerung[1]). Bei der Einspritzung in den Magen bleiben an diesen Tieren 4,0 g in Form des Natriumsalzes pro Kilogramm Körpergewicht ohne Wirkung. Nach der Einspritzung von 1,5 g in das Blut trat starke Dyspnoe ein und dann erfolgte rasch Erholung. An Hunden wurde nach der Einspritzung von 2,0 g pro Kilogramm Körpergewicht in das Blut nur eine verstärkte Atmung beobachtet (Fujitani)[2]). Die Camphersäure soll auch wie das Agaricin Nachtschweiße unterdrücken.

Die gleichen Wirkungen wie der Campher hat auch ein Aminocampher[3]).

Ob auch der linksdrehende Campher aus Matricaria und Tanacetum, sowie der aus Terpentinöl industriell dargestellte

1) Wagener a. a. O. oben S. 291.

2) Fujitani, Beiträge zur Pharmakologie der Camphersäure. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. vol. XVI. 273. 1906.

3) Alexander-Lewin, a. a. O. oben S. 292.

inactive Campher und der Isocampher aus Camphenamin dieser Gruppe angehören, läßt sich vorläufig nicht entscheiden. Das gilt auch von einigen anderen Campherarten, namentlich dem Fenchon[1]) und Thujon[2]), die in ihren Wirkungen jedenfalls dem Campher nahe stehen.

Ob der **Moschus** zu dieser Gruppe gerechnet werden kann, ist zwar noch nicht sichergestellt, erscheint indessen sehr wahrscheinlich. Er verursacht in Gaben von 0,05—0,90 g an Menschen ähnliche Erscheinungen seitens des Pulses und des Gehirns wie der Campher (Jörg, 1825).

Das anscheinend ganz unwirksame Castoreum verdankte seinen Ruf als erregendes Mittel vermutlich nur der Analogie seiner Abstammung mit dem Moschus.

1. **Camphora,** gewöhnlicher, rechtsdrehender oder Japancampher; von Cinnamomum Camphora. In Wasser fast unlösliche, kristallinische, farblose, sich fettig anfühlende Masse. Gaben 0,1—0,2, in Pulvern oder Emulsionen; subcutan 0,05 in 0,5—1,0 Ätherweingeist.

2. Vinum camphoratum, Campherwein. Campher 1, Weingeist 1, Gummischleim 3, Weißwein 45; enthält 2% Campher. Gaben 1—2 Teelöffel zweistündlich.

3. Oleum camphoratum, Campheröl. Campher 1, Olivenöl 9.

4. Oleum camphoratum forte. Campher 1, Olivenöl 4.

5. Acidum camphoricum, Camphersäure. Geruchlose, in 150 Wasser lösliche Kristallblättchen

***Campherolum,** Campherol. Farblose Kristallblättchen. In 45 bis 50 Teilen Wasser langsam löslich. Gaben wie beim Campher (vgl. oben S. 295).

Zu einer besonderen pharmakologischen Gruppe läßt sich eine Anzahl cyclischer Verbindungen zusammenfassen, die durch das Borneol und das Campheroxim vertreten werden. Sie wirken lähmend auf das Centralnervensystem und versetzen die Muskeln, namentlich den Herzmuskel, in einen Zustand von Unerregbarkeit, die nach der Anwendung der Oxime mit ausgesprochener Starre verbunden ist.

Das **Borneol** aus gewöhnlichem Campher verursacht an Kaninchen von vornherein Lähmung des Centralnervensystems ohne Krämpfe sowie Sinken des Blutdrucks infolge allmählich

1) Vgl. Jacobj, Hayashi und Szubinski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **50**. 199. 1903.

2) Vgl. Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **48**. 451. 1902; Matzel, Zur Pharmakol. der ätherischen Öle. Diss. Halle 1905 (Thujon, Fenchon u. a.).

eintretender Herz- und allgemeiner, anscheinend auch peripherer Gefäßlähmung. An Fröschen wirkt es erst lähmend auf das Centralnervensystem, dann curarinartig auf die Endigungen der motorischen Nerven und lähmend auf das Herz (Pellacani[1]).

Stockman[2]) untersuchte das inactive Borneol aus Terpentinöl, das active, natürliche Dryobalanops-Borneol und den Ngai-Campher. Er fand, daß alle drei die gleichen Wirkungen hervorbringen, an Katzen nach 1—1,5 g Unruhe, Lähmungserscheinungen, Muskelzuckungen, nach 2—3 g auch Convulsionen, die Pellacani nach Borneol aus gewöhnlichem Campher an Kaninchen nicht beobachtet hat, nach 4 g war die Lähmung überwiegend. An Fröschen beobachtete Stockman Lähmung des Centralnervensystems, der Endigungen der motorischen Nerven und des Herzens.

Das **Campheroxim** wirkt auf das Centralnervensystem im wesentlichen wie das Borneol. Die Endigungen der motorischen Nerven werden nur unvollständig gelähmt, so daß nur ihre Erschöpfbarkeit, wie bei schwacher Curarinvergiftung, gesteigert erscheint. Sehr stark ist bei Fröschen die Wirkung auf die Muskeln. Dabei verhalten sich die beiden Froscharten verschieden. An R. temporaria tritt nach Gaben von 0,25 mg pro 1 g Tier eine von der Injectionsstelle ausgehende Muskelstarre ein wie nach Coffein (vgl. oben S. 99), während bei R. esculenta selbst nach Gaben von 0,9 mg pro 1 g Frosch die Starre ausbleibt, dafür aber im Laufe von 2—3 Tagen sich typische Krampfanfälle entwickeln[3]).

Auch das Isothujonoxim sowie das Thujamenthonisoxim (Dimethyl-isopropyl-piperidon[4])) und wahrscheinlich noch andere cyclische Oxime verursachen diese Muskelstarre.

E. Nerven- und Muskelgifte der Toxinreihe.

Wir rechnen hierher eine Anzahl pharmakologischer Gruppen, die von stickstofffreien, meist den stärksten Nerven- und Muskelgiften angehörenden Pflanzenstoffen gebildet werden,

1) Pellacani, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 17. 369. 1883.
2) Stockman, Journ. of Physiology. vol. IX. 65. 1888.
3) Vgl. Zehner, Üb. d. Wirkung des Campheroxims. Diss. Marburg 1892, und Jacobj, Hayashi und Szubinski a. a. O. oben S. 297.
4) Jacobj, Hayashi und Szubinski a. a. O.

deren chemische Constitution noch gänzlich unbekannt ist. Wenn wir aber berücksichtigen, daß manche Stoffe der Digitalingruppe denen der Saponingruppe hinsichtlich ihrer chemischen Eigenschaften so nahe stehen, daß z. B. Digitalein und Saponin durch die letzteren kaum voneinander zu unterscheiden sind, und wenn wir ferner sehen, daß die giftigen Digitalis- und Oleanderbestandteile durch Spaltung oder Umwandlung Substanzen liefern, die mit dem Pikrotoxin, Cicutoxin u. a. eine Gruppe bilden, so dürfen wir wenigstens an die Möglichkeit denken, daß den Stoffen dieser drei Gruppen und anderen stickstofffreien Nerven- und Muskelgiften aus dem Pflanzenreich ein gemeinsamer, eigenartiger, chemischer Kern zugrunde liegt, ähnlich wie das Chinolin in den entsprechenden Alkaloiden.

32. Gruppe des Pikrotoxins.

An die Gruppe des Camphers schließt sich die des Pikrotoxins an, welche, wie die Digitalingruppe, eine Anzahl der stärksten stickstofffreien Gifte des Pflanzenreichs umfaßt. Das **Pikrotoxin,** $C_{30}H_{34}O_{13}$, kommt in den von Anamirta Cocculus stammenden Kokkelskörnern vor und spaltet sich sehr leicht in das nach Art der Muttersubstanz stark giftige **Pikrotoxinin** und das im reinen Zustande anscheinend unwirksame Pikrotin. Hierher gehören ferner das im Wasserschierling, Cicuta virosa, enthaltene harzartige **Cicutoxin** (Boehm[1])) sowie das mit ihm wahrscheinlich identische, jedenfalls ihm sehr nahe stehende **Oenanthotoxin** der Oenanthe crocata (Pohl[2])), dann das kristallisierbare, in Wasser etwas lösliche **Coriamyrtin** aus der Coriaria myrtifolia und endlich das Digitaliresin, Toxiresin und Oleandresin. Die drei letzteren sind harzartige Spaltungsprodukte des Digitalins und Digitaleins, des Digitoxins und Oleandrins[3]).

Alle diese Substanzen, die man auch als Krampfgifte bezeichnet, verursachen durch Erregung der entsprechenden Centren im verlängerten Mark heftige Convulsionen, krampfartige Respirationsbewegungen, Pulsverlangsamung und Blutdruck-

1) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **5**. 279. 1876.
2) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **34**. 259. 1894.
3) Vgl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **3**. 31 u. 41. 1874; **4**. 191. 1875; **16**. 153. 1882.

steigerung. An Fröschen sind die Convulsionen außerordentlich charakteristisch. Nach Digitaliresin, Toxiresin und Oleandresin geht den letzteren vollständige Bewegungslosigkeit voraus. Infolge der heftigen Erregungen der centralen Ursprünge der herzhemmenden Vagusfasern kommt es an diesen Tieren nach Pikrotoxin zu einem vollständigen diastolischen Herzstillstand, der nach Vagusdurchschneidung sofort aufhört. Auch der Speichelfluß und Blasenkrampf nach Pikrotoxin bleiben nach Durchschneidung der Speichel- und Blasennerven aus (Grünwald, 1909).

Gottlieb[1]) bestätigte die schon früher von einzelnen Beobachtern gemachten Angaben, daß das Pikrotoxin auch vom Rückenmark aus Krämpfe hervorrufen kann. Diese traten an Warmblütern sowie am Haifisch, Aal, Wassersalamander und der Ringelnatter in beiden durch einen Schnitt getrennten Körperhälften ein, in der hinteren aber später als in der vorderen. An Fröschen blieben sie dagegen in der ersteren aus. Salamandra maculosa ist, wie gegen das eigene Gift, das Samandarin, so auch gegen die Krampfwirkung des Coriamyrtins und Pikrotoxins bedeutend widerstandsfähig[2]).

In toxikologischer Beziehung kommt in unseren Gegenden nur der Wasserschierling, Cicuta virosa, in Betracht, dessen fleischiger Wurzelstock mit Wurzeln von Gemüsepflanzen verwechselt oder von Kindern für eßbar gehalten wird. Die Symptome entsprechen den oben im allgemeinen für die Stoffe dieser Gruppe angegebenen Wirkungen, bis auf das Erbrechen und die oft heftigen Leibschmerzen, die durchaus nicht regelmäßig vorkommen und vielleicht nicht von direkten Giftwirkungen, sondern von zufälligen Umständen abhängen. In den schwächeren Graden der Vergiftung bestehen die Erscheinungen in Benommenheit bis zum Sopor, erschwerter Respiration und einer krampfartigen Starre des Körpers, wobei das Bewußtsein, wenigstens beim Aufrütteln, erhalten ist. In den schweren Fällen zeigt sich der Gang erst unsicher und schwankend und dann brechen die Vergifteten oft plötzlich bewußtlos zusammen, es treten heftige epilepsieartige Convulsionen auf, und in der Regel erfolgt der Tod.

In der Rebendolde, Oenanthe crocata, die in Frankreich häufig zu Vergiftungen Veranlassung gegeben hat, scheint

1) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **30**. 21. 1892.
2) S. Weil, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 513.

neben dem Oenanthotoxin eine entzündungserregende Substanz, wie in der Gartenraute, enthalten zu sein, welche im Magen und auch an der Haut entzündliche Reizung hervorbringt. Die von der Resorption abhängigen Symptome sind ganz ähnlich denen nach Wasserschierling.

Die Kokkelskörner dienten früher als Fischgift. Die gepulverten und in geeigneter Weise zu Pillen verarbeiteten Körner wurden in das Wasser geworfen und von den Fischen gefressen, die dann an die Oberfläche des Wassers kamen, hier sehr lebhaft umherschwammen, aber nicht mehr untertauchen konnten. Es handelt sich dabei jedenfalls um eine verstärkte Ansammlung von Luft in der Schwimmblase und um den Verlust der Regulation dieses Luftgehalts.

Eine therapeutische Bedeutung haben diese Gifte bisher noch nicht erlangt. Doch ist es bemerkenswert, daß mit Paraldehyd bis zur völligen Bewegungs- und Bewußtlosigkeit narkotisierte Kaninchen nach Pikrotoxingaben von 0,5 bis 1,0 mg bei subcutaner Einspritzung in kürzester Zeit so weit wieder belebt werden, daß sie sich ziemlich lebhaft fortbewegen. In der tiefen, durch Chloralhydrat, Chloroform, Paraldehyd und Urethan herbeigeführten Narkose wird durch das Pikrotoxin in ähnlicher Weise wie durch Campher der Blutdruck erhöht und das Gesamtvolum der Atemzüge in der Zeiteinheit vermehrt. Sicherer und gefahrloser als durch das Pikrotoxin wird dies durch das leichter resorbierbare Coriamyrtin erreicht, welches in der geringen Menge von 1 mg an Kaninchen Krampferscheinungen ohne anderweitige Wirkungen hervorruft und schon in kleinen Gaben die Atmung steigert (Köppen[1]). Diese Tatsachen bieten eine Handhabe für die praktische Verwertung dieser interessanten Substanzen, namentlich des Coriamyrtins, zur Bekämpfung von Lähmungszuständen der Funktionscentren des verlängerten Marks, insbesondere der Ursprünge der Gefäßnerven, deren Lähmung eine Hauptgefahr beim Collaps bildet.

Das **Pyrethron,** welches Fujitani[2]) aus den getrockneten, als Insektenpulver sehr wirksamen Blüten des in Japan cultivierten Chrysanthemum cinerariaefolium dargestellt hat und das eine gelbliche, sirupdicke, erst bitter und dann scharf schmeckende, in Wasser unlösliche, leicht zersetzliche Masse bildet, verursacht an

1) Köppen, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29.** 327. 1892.
2) Fujitani, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **61.** 47. 1909.

Hunden, Kaninchen und Fischen Krämpfe und Lähmung. An Fröschen tritt Lähmung ohne Krämpfe auf und außerdem ein ähnliches Verhalten der Muskeln wie nach Veratrin. In Wasser, welches 0,0001% Pyrethron enthält, werden Fische unter krampfartigen Bewegungen betäubt, bei 0,004% vollständig gelähmt, wobei noch Erholung möglich ist. Insekten werden in einem Gefäß, in welchem mit 2% Pyrethon vermischtes Süßholzpulver verstreut ist, in 8 Minuten vollständig gelähmt, nach 25 Minuten, wenn das Süßholzpulver 0,001% Pyrethron enthält. An Hunden erfolgen die allgemeinen Krämpfe nach Einführung von 0,2 g pro Kilogramm als Emulsion in den Magen.

33. Gruppe des Digitalins und Digitoxins.

Zu dieser Gruppe, die durch die praktisch wichtigen wirksamen Bestandteile der Digitalis purpurea, das Digitalin und Digitoxin, vertreten wird, gehören solche Stoffe, die unter geeigneten Bedingungen am Froschherzen durch ihre Einwirkung auf die inneren Schichten des Herzmuskels systolischen, auf die äußeren diastolischen Stillstand hervorrufen, wobei schließlich der erstere überwiegt. Unmittelbar nach dem Eintritt des systolischen Stillstandes läßt sich das Herz durch Ausdehnung mittelst eines auf seine Innenfläche wirkenden Druckes einer Flüssigkeitssäule wieder zum Schlagen bringen. Andere Stoffe, die durch ihre Wirkung auf den Muskel entweder systolischen oder diastolischen Stillstand unter gleichzeitigem Absterben des Muskels hervorbringen, gehören nicht hierher.

Ganz wie die Stoffe dieser Gruppe scheinen die Baryumsalze auf das Herz zu wirken. Sie bringen das Herz in Systole zum Stillstand und rufen nach den Untersuchungen von Poulsson[1]) bei ihrer Application auf die Herzoberfläche diastolischen Ventrikelstillstand hervor.

Unter den Stoffen pflanzlichen Ursprungs, die diese Gruppe bilden, sind bis jetzt folgende bekannt.

Das Digitalin, $C_{30}H_{48}O_{12}$, welches außer in der Digitalis purpurea auch in anderen Digitalisarten und nach bisher unveröffentlichten Untersuchungen auch im Oleander in einer kristallwasserhaltigen Form vorkommt, ist ein in Wasser sehr wenig lösliches, kristallisierendes Glykosid, welches bei kurzem

1) Poulsson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **62**. 365. 1910.

Kochen mit verdünnten Mineralsäuren das harzartige, zur Pikrotoxingruppe gehörende Digitaliresin liefert.

Das von Kiliani im wesentlichen nach dem ursprünglichen Verfahren[1]) dargestellte, unter der Bezeichnung „Digitalin Kiliani" oder „Digitalinum verum" in den Handel gebrachte Präparat ist nicht verschieden von dem „Digitalin".

Das **Gratus-Strophantin** (g-Strophantin), $C_{30}H_{46}O_{12} + 9H_2O$, ist das kristallisierende Glykosid (Pentosid) aus den Samen des westafrikanischen (Kamerun) Strophantus gratus. Es löst sich in 100 Teilen Wasser bei 15°, sehr leicht in heißem (Thoms[2])).

Es soll nach Thoms identisch sein mit dem von Arnaud aus dem Ouabaïoholz von Acocanthera abessinica (A. Schimperi) und anderen Acocantheraarten dargestellten Oubaïn oder Wabaïn. Dem entsprechend ist es vielleicht auch identisch mit dem von Fraser und Tillie (1899) ebenfalls aus Acocanthera abessinica gewonnenen, kristallisierbaren Acocantherin. Auch das von Heffter und Sachs (1912) dargestellte, neben der amorphen Form in Strophantus Kombe enthaltene kristallisierte Strophantin scheint mit dem von Arnaud und Thoms identisch zu sein.

Dem Digitalin und g-Strophantin schließen sich noch andere kristallisierbare Glykoside an. Von diesen hat das von Boehm (1889) in einem südwestafrikanischen Pfeilgift gefundene Eohujin die gleiche elementare Zusammensetzung wie das Digitalin. Das hierher gehörende Antiarin scheint in dem Milchsaft des javanischen Giftbaumes, Antiaris toxicaria, in einer in Wasser ziemlich leicht löslichen (Mulder; De Vry und Ludwig, 1868) und einer sehr schwer löslichen Form (Betting, 1889) vorzukommen.

Den Digitalincharakter haben weiter die kristallisierbaren Glykoside Evonymotoxin in dem Resinoïd „Evonymin" von Evonymus atropurpureus, das Thevetin und Thevetosin, ersteres in Thevetia neriifolia, letzteres in Th. Iccotli und endlich das Urechitin und Urechitoxin, beide in Urechitis suberecta.

Auch verschiedene bisher nicht kristallisiert erhaltene Glykoside unterscheiden sich in bezug auf ihre geringe Löslichkeit in Wasser und wohl auch nach ihrer elementaren Zusammensetzung nicht wesentlich von den vorstehenden.

Dem harzartigen Oleandrin[3]) verdankt neben dem darin vorkommenden Digitalin und Digitalein (Neriin) der Oleander, Nerium Oleander, seine große Giftigkeit. Harzartig ist auch das Apocynin[4]), welches neben dem Apocynein im indianischen Hanf, Apocynum cannabinum, enthalten ist. Zu den ältesten, hauptsächlich gegen Wassersucht

1) Vgl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **3**. 27. 1874.

2) Die Strophantusfrage bearb. von Gilg, Thoms und Schedel. Berlin, Borntträger. 1904.

3) Vgl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **3**. 27. 1874.

4) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **16**. 153. 1882.

gebrauchten Arzneimitteln gehört die Meerzwiebel, von Scilla maritima, deren sehr wirksamer Bestandteil das amorphe, farblose, pulverförmige Scillaïn ist, das sich hauptsächlich in den braunen Schalen findet. Eine ähnliche Beschaffenheit hat das in der Adonis vernalis und A. cupaniana enthaltene, sehr wirksame Glykosid Adonidin (Cervello, 1882).

Das ebenfalls amorphe Bufotalin, $C_{24}H_{44}O_{10}$, welches der giftige Bestandteil des Hautdrüsensekrets der Kröte, Bufo vulgaris, ist, löst sich schwer in Wasser (1 : 380), leicht in Alkalien und wirkt genau wie die Stoffe dieser Gruppe. Es ist kein Glykosid (Faust[1])). Ähnliche Eigenschaften hat das von John J. Abel und Macht (1912) dargestellte kristallinische Bufagin, $C_{18}H_{24}O_4$, welches neben Adrenalin (vgl. oben S. 149) in dem Sekret einer Drüse der Tropenkröte Bufo agua enthalten ist.

Eine andere Reihe von Stoffen dieser Gruppe wird ebenfalls von amorphen Glykosiden gebildet, die aber in Wasser sehr leicht löslich sind und sich in dieser Beziehung wie die Saponine verhalten, aber in jeder Weise wie die übrigen Stoffe dieser Gruppe wirken.

In erster Linie ist das **Helleborein**, $C_{37}H_{56}O_{18}$, der Helleborusarten zu nennen, welches vielleicht auch kristallisiert erhalten werden kann. Die in den Handel in Form eines farblosen Pulvers gebrachten Präparate sind gut und gleichmäßig wirksam und eignen sich besonders für experimentelle Untersuchungen über die „Digitalinwirkung".

Das **amorphe Strophantin** aus Strophantus hispidus, Str. Kombé und Str. Emini[2]) ist zum Unterschied von dem oben erwähnten Gratus-Strophantin in Wasser leicht löslich. Es scheint ein Homologes des g-Strophantins von der Formel $C_{31}H_{48}O_{12} = C_{30}H_{45}(CH_3)O_{12}$ zu sein.

Nicht sicher rein dargestellt und nicht analysiert sind das Digitaleïn der Digitalis, mit welchem das Neriin des Oleanders identisch zu sein scheint. Hierher gehören ferner das Convallamarin der Maiblumen, Convallaria majalis, das Odallin aus den Samenkernen von Cerbera Odallam, dann das bereits genannte Apocyneïn, das Coronillin, welches Reeb sen. und Schlagdenhaufen (1897) aus der Coronilla scorpioïdes dargestellt haben und welches wohl auch in anderen Coronillaarten vorkommt, sowie das Cheiranthin aus den Samen des Goldlacks, Cheiranthus Cheiri, (Reeb jun.[3])) und endlich das Acocanthin, $C_{32}H_{50}O_{12} = C_{30}H_{44}(CH_3)_2O_{12}$, das neben dem Acocantherin (Gratus-Strophantin, Ouabaïn) in der Acocanthera abessinica enthalten ist und welches Faust[4]) aus dem extractartigen, aus dieser Pflanze be-

1) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **47**. 278. 1902.

2) Vgl. Die Strophantusfrage, von Gilg, Thoms u. Schedel. a. a. O. oben S. 303.

3) Reeb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **41**. 302. 1898; **43**. 130. 1899.

4) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **48**. 272. 1902; **49**. 446. 1903.

reiteten Shashi-Pfeilgift der Eingeborenen von Deutsch-Ostafrika dargestellt hat.

Das Digitoxin, $C_{34}H_{54}O_{11}$, der Digitalisblätter kristallisiert sehr leicht, ist in Wasser ganz unlöslich und gibt beim Erhitzen mit Mineralsäuren kein Kupferoxyd reducierendes Spaltungsprodukt, ist also in diesem Sinne kein Glykosid.

Dies gilt auch von dem kristallisierten Tanghinin (Arnaud, 1889) sowie dem Cerberin, welches den gleichen Ursprung wie das oben erwähnte in Wasser leicht lösliche Odallin hat.

Zu dieser Gruppe gehört endlich auch das Alkaloid Erythrophleïn.

Das **Erythrophlein** aus der Rinde von Erythrophleum guineense (Sassy-Rinde) wirkt in reinem Zustande nur digitalinartig auf das Herz (Harnack[1]) und ruft nicht wie die älteren Präparate nach Art des Pikrotoxins und Digitaliresins (vgl. oben unter Pikrotoxin) Convulsionen hervor.

Das Alkaloid **Carpain** aus den Blättern von Carica Papaya (Greshoff, 1890) gehört nicht zu dieser Gruppe.

Zu dieser Gruppe gehörende Stoffe, namentlich von der Beschaffenheit der dem Digitalin isomeren oder homologen Strophantine, scheinen in ost- und westafrikanischen Pfeilgiften sehr verbreitet zu sein[2]). Auch die Rabelaisia philippinensis enthält ein solches Herzgift (Plugge, 1896).

Die Wirkung dieser Stoffe betrifft, abgesehen von localen entzündungserregenden Eigenschaften, fast ausschließlich den **Herzmuskel.**

Am **Froschherzen** gestalten sich die Veränderungen der Herztätigkeit und der schließlich eintretende Herzstillstand verschieden je nach der Applicationsweise des Giftes. Wird das letztere wie gewöhnlich dem Herzen durch das Blut oder bei Anwendung eines künstlichen Kreislaufs durch die Ernährungsflüssigkeit zugeführt, so läßt sich zunächst eine Volumzunahme der einzelnen Pulse und eine mehr oder weniger starke Verlangsamung ihrer Schlagfolge nachweisen. Stärkere Grade der Wirkung machen sich durch eigentümlich unregelmäßige, sogenannte peristaltische Bewegungen des Herzventrikels kenntlich, bis schließlich, meist sehr rasch, fast plötzlich, ein charakteristischer Stillstand des letzteren in systolischer Stellung eintritt, dem nach kurzer Zeit auch die Ruhe der Vorhöfe folgt.

---

1) Harnack, Berliner klin. Wochenschr. 1895. S. 35.

2) Vgl. Lewin, Die Pfeilgifte. 1. u. 2. Teil. Virch. Arch. 136. 83. 403. 1894.

Nur an Rana temporaria kommen die letztgenannten Wirkungen leicht und in typischer Weise zustande, weit weniger vollständig an R. esculenta. An dem Herzen der letzteren Art ist namentlich die „Peristaltik" kaum vorhanden, der Ventrikel kommt vielmehr allmählich zum Stillstand, und dieser ist ein verhältnismäßig labiler, indem er mit einzelnen oberflächlichen Contractionen abwechselt und durch mancherlei Einflüsse vorübergehend aufgehoben wird. Das Herz von Lacerta viridis verhält sich wie das von R. temporaria, während nach Vulpian (1855) der Stillstand am Krötenherz schwer oder gar nicht zustande kommt. Das Herz von Krebsen und Mollusken stellt seine Schläge ohne nachweisbare systolische Stellung ein.

Auch andere Einwirkungen können das Froschherz in einen ähnlichen Zustand versetzen, wie die Digitalisstoffe. Dies geschieht, wenn das Herz während der Systole gegen einen stärkeren Druck zu arbeiten hat. Unter diesen Umständen erlangt die Diastole unabhängig von jeder direkten Dehnung des Herzmuskels einen größeren Umfang, wobei die Systole eine ganz vollkommene ist, so daß also bei verstärkter Arbeit eine Zunahme des Pulsvolums herbeigeführt wird (Williams, 1881). Auch eine sogenannte physiologische oder isotonische schwach alkalische Chlornatriumlösung (0,6%) wirkt digitalinartig, wenn sie nicht zugleich durch Gummi oder Eiweißstoffe einen gewissen Grad von Viscosität erhält (Albanese[1])). Einfache Salzlösungen, auch die Ringersche, sind daher bei Versuchen am isolierten Herzen zur Erlangung zuverlässiger Resultate unbrauchbar.

Nach dem Eintritt des systolischen Stillstandes ist das Herz noch nicht gelähmt, d. h. die Erregbarkeit oder besser ausgedrückt die Fähigkeit, kräftige und frequente Pulsationen auszuführen, hat es nicht eingebüßt. Denn bringt man es durch einen Flüssigkeitsdruck zur Ausdehnung, also gleichsam gewaltsam in die diastolische Stellung zurück, so treten lebhafte Contractionen ein, die beim Nachlassen des Druckes und der Ausdehnung aufhören, weil der Ventrikel sofort in seine systolische Stellung zurückkehrt. Schließlich wird der Muskel völlig unerregbar, er stirbt ab. Doch behält er auch in diesem Zustande noch die Eigenschaft bei, nach dem Aufhören der Ausdehnung rasch wieder in die ausgeprägteste systolische Stellung überzugehen. Aus diesen Tatsachen folgt mit Notwendigkeit, daß es sich, abgesehen von dem schließlichen Absterben des Herzens, nur um Veränderungen der Elasticitätszustände des Muskels handeln kann, während die Contractilität unverändert bleibt. Von einem „Erregungsmittel des Herzens" und einer „Dauererregung systolischer Apparate" (Gottlieb) kann bei dem Zustandekommen des systolischen

1) Albanese, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **32**. 296. 1893.

Stillstandes nicht die Rede sein. Der Elasticitätszustand darf auch nicht mit dem Muskeltonus verwechselt werden, da man mit diesem Namen einen aktiven, von Erregungszuständen der contraktilen Substanz abhängigen Spannungszustand des Muskels bezeichnet.

Ohne diese Tatsachen zu kennen, vergiftete Yernaux Nestor (1908) Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Tauben mit Digitalin und fand, daß die isolierten Herzen, wenn sie 10 Minuten nach dem Tode der Tiere künstlich durchblutet wurden, ausnahmslos wieder zu schlagen anfingen. Er glaubt auf Grund dieser Beobachtung die Entdeckung gemacht zu haben, daß das Digitalin gar nicht auf das Herz wirkt.

Die Tatsache, daß die Stoffe dieser Gruppe den Muscarinstillstand bis zu einem gewissen Grade aufheben (vgl. oben S. 186) deutet darauf hin, daß sie auch eine die Erregbarkeit steigernde Wirkung auf den Herzmuskel ausüben.

Diese Erregbarkeit oder Contractilität des Muskels ist nicht zu verwechseln mit dem Erregbarkeitszustand des Herzmuskels, während er eine Contraction ausführt, wobei er unerrregbar oder weniger erregbar für einen neuen Reiz wird. Diese Unerregbarkeit kommt dadurch zustande, daß das Herz unter normalen Verhältnissen nur maximale Contractionen ausführt und diese oberhalb der Reizschwelle unabhängig von der Reizstärke sind. Es handelt sich also bei dieser „refractären Phase" des tätigen Herzmuskels eigentlich gar nicht um eine Änderung der Erregbarkeit, sondern um eine maximale Erregung, die nicht weiter gesteigert werden kann.

Die Vorhöfe schlagen noch eine Zeitlang fort, nachdem der Ventrikel bereits zum Stillstand gekommen ist. Wenn ihre Pulsationen dann aufgehört haben, so sind sie gleich völlig gelähmt. Ein durch veränderte Elasticitätsverhältnisse bedingter Stillstand, wie am Ventrikel, kommt bei ihnen nicht zustande, weil ihre Systole niemals zum Verschwinden des Innenraumes führt, so daß die Contractionen, wie am künstlich ausgedehnten Ventrikel, trotz der Änderung der Elasticitätszustände des Muskels ohne Hindernis weiter gehen können. Erst wenn ihre Muskulatur unerregbar geworden ist, kommen sie zum Stillstand.

Anders gestalten sich die Erscheinungen, wenn man das Gift dem Herzen nicht mit dem Blute oder der Ernährungsflüssigkeit zuführt, sondern es auf die Außenfläche des Herzens einwirken läßt.

Jacobj und Wybauw[1]) beobachteten zuerst, daß beim

1) Jacobj u. Wybauw, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 44. 368 u. 434. 1900.

Eintauchen des Herzens in eine Helleboreïn enthaltende Nährflüssigkeit, also bei Berührung seiner äußeren Oberfläche mit dem Gift, zunächst nur die gewöhnliche Vergrößerung des Pulsvolums und die Verlangsamung der Frequenz eintreten, daß aber schließlich der Ventrikel nicht, wie bei der innerlichen Anwendung des Giftes, in der Systole, sondern umgekehrt in der Diastole zum Stillstand kommt. Doch ist dieser, wie die Untersuchungen von Benedicenti[1]) ergeben haben, kein dauernder, sondern wird nach wenigen Minuten von spontan eintretenden Pulsationen unterbrochen, die bald wieder aufhören, um nach einer, meist gleich langen Pause von neuem sich einzustellen. Diese Aufeinanderfolge von diastolischen Stillständen und kräftigen, großen Pulsationen kann sich einige Zeit hindurch wiederholen, bis das Herz schließlich dauernd im diastolischen Stillstand verharrt. Atropin hat auf alle diese Erscheinungen keinen Einfluß. Wenn man es gleich während der ersten Ruhepause appliciert hat, so könnte man meinen, daß die darauf folgende Reihe von Pulsationen infolge der Lähmung der nervösen Hemmungsvorrichtungen durch das Atropin eingetreten sei.

Wenn dann das Gift allmählich die tieferen, inneren Schichten des Herzmuskels erreicht oder ihnen nachträglich mit dem Blute oder der Ernährungsflüssigkeit zugeführt wird, so geht das Herz aus der diastolischen in die systolische Stellung über und verharrt in dieser.

Die Wirkung der Stoffe dieser Gruppe auf die inneren und äußeren Schichten des Herzmuskels ist demnach eine ganz verschiedene, man kann sagen eine entgegengesetzte. In beiden Fällen handelt es sich offenbar um Veränderungen der Elasticitätsverhältnisse des Herzmuskels, derartig, daß die oberflächlichen Schichten des letzteren in den diastolischen, die inneren in den systolischen Zustand versetzt werden.

Es ist lange bekannt, daß der diastolische Stillstand des Froschherzens auch bei der gewöhnlichen subcutanen Einspritzung dieser Stoffe eintreten kann. Ob das geschieht, hängt davon ab, daß infolge besonderer Resorptionsverhältnisse eine genügende Menge des Giftes an die Außenfläche des Herzens gelangen kann, um auf die oberflächlichen Muskelschichten einzuwirken, bevor die systolische Wirkung den entsprechenden

1) Benedicenti, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **47**. 360. 1902.

Stillstand hervorgerufen hat. Diese Art des Zustandekommens des diastolischen Stillstandes bestätigen die Versuche von Werschinin[1]). Er leitete Ringersche Lösung oder 0,6—0,7 proz. Kochsalzlösung, welche Digitalin oder Strophantin in geringer Concentration enthielten, am Williamsschen Apparat durch das Froschherz und beobachtete statt des systolischen einen diastolischen Stillstand. Wenn er aber an Stelle der Salzlösungen eine Durchleitungsflüssigkeit anwandte, welche Blut oder Blutserum enthielt, so trat auch bei den geringen Giftconcentrationen systolischer Stillstand ein. Das ist leicht erklärlich. Es ist schon oben (S. 306) darauf hingewiesen worden, daß Salzlösungen für Versuche am Froschherzen unbrauchbar sind. Wenn man Ringersche Lösung durch ein Froschherz leitet, so dringt sehr bald so viel von der Flüssigkeit durch die Herzwandungen, daß sie von diesen abtropft, die dagegen für Salzlösungen, welche durch $^1/_3$—$^2/_3$ ihres Volums Blut oder durch arabisches Gummi einen gewissen Grad von Viscosität erhalten haben, undurchlässig sind, so daß das Gift am unverletzten Herzen nicht nach außen dringen kann. Im ersten Falle entsteht ein diastolischer, im letzteren ein systolischer Stillstand[2]). Die Annahme, daß die systolische und diastolische Wirkung alle Muskelschichten gleichmäßig in demselben Sinne betrifft und daß zwischen beiden nur ein gradueller Unterschied besteht, ist nicht zutreffend. Wenn die Diastole von einer schwächeren, die Systole von einer stärkeren Wirkung abhinge, so müßte es gelingen, das bloßgelegte Froschherz durch subcutane Einspritzung einer geeigneten Menge des Giftes dauernd in diastolischen Stillstand zu versetzen. Das ist aber nicht der Fall, weil bei gleichmäßiger Verteilung jedes Grades der Wirkung auf alle Muskelschichten der Einfluß auf die inneren, systolischen überwiegt.

Diese verschiedene Wirkung auf die äußeren und inneren Schichten des Herzmuskels erklärt vollkommen alle Veränderungen und Erscheinungen der Herztätigkeit, die man bis zum Eintritt des Herzstillstandes beobachtet und experimentell festgestellt hat.

Eingehende Untersuchungen am isolierten Froschherzen[3]) haben gezeigt, daß auf der ersten Stufe der Wirkung der elastische Widerstand des Herzmuskels, den er einer auf ihm lastenden Flüssigkeitssäule entgegensetzt, vermindert, d. h. seine Dehnbarkeit vermehrt wird, was als Folge der Wirkung auf die oberflächlichen Schichten anzusehen ist. Doch kehrt das Herz sofort zu dem Anfangsvolum zurück, wenn die Belastung durch die Flüssigkeitssäule aufhört, so daß also der Muskel zugleich eine größere physiologische Dehnbarkeit und eine sehr vollkommene Elasticität erhält. Infolge dieser diasto-

1) Werschinin, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **60**. 328. 1909; **63**. 386. 1910.

2) Vgl. Holste, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **70**. 439. 1912.

3) Williams, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **13**. 1. 1880. Dreser, ibid. **24**. 221. 1887; Durdufi, ibid. **25**. 441. 1889.

lischen und systolischen Elasticitätsänderungen tritt regelmäßig eine Verstärkung der diastolischen Ausdehnung und darauf ein vollkommenes Zurückgehen in den systolischen Zustand ein, wobei die Dauer der Systole verlängert ist (Dreser 1887). Dieser Vorgang hat eine Vergrößerung des Pulsvolums zur Folge, so daß mit jeder Herzcontraction vom Ventrikel mehr Blut ausgetrieben wird, als bei unvergiftetem Herzen.

Derartig gestalten sich die Folgen dieser Wirkung auf die Herztätigkeit aber nur dann, wenn im natürlichen, tierischen Kreislauf oder bei einer für experimentelle Zwecke hergestellten, den natürlichen Kreislaufsverhältnissen möglichst entsprechenden Versuchsanordnung das Gift gleichzeitig auf die inneren und äußeren Schichten des Herzmuskels einwirkt. Wenn dagegen die innere Schicht zuerst von der die Systole verstärkenden Wirkung betroffen wird, so muß zunächst eine Verkleinerung des Pulsvolums eintreten, wie sie Straub (1905) bei der von ihm nach dem Verfahren von Frank befolgten Versuchsanordnung beobachtet hat.

Frank[1]) hat die von A. Fick für die Untersuchung der Mechanik des tetanisierten, also künstlich erregten Skelettmuskels begründeten Principien für den natürlich erregten Herzmuskel angewendet.

Er schloß den entleerten Ventrikel des Froschherzens vollständig von der künstlichen Aorta ab und ließ ihn dann durch die Vorhofscontractionen sich mit einer genau bestimmten Menge Blutflüssigkeit füllen. Wenn sich jetzt der Ventrikel zu contrahieren versucht, so kann das Blut weder in die Aorta ausweichen, noch wegen des Schlusses der Atrioventricularklappen in den Vorhof zurücktreten, und der Ventrikelmuskel ist nicht im Stande, in die systolische Verkürzung überzugehen; er erlangt bloß eine größere Spannung und übt infolgedessen einen gewissen Druck auf das Blut aus. In jedem Versuch stellte Frank verschiedene Füllungsgrade her und bestimmte für jeden derselben mittelst eines Kautschukmanometers den Spannungsdruck, den eine einzelne Ventrikelcontraction im Maximum, d. h. am Gipfel der Druckcurve, hervorzubringen vermochte. Jedem Füllungsgrad entspricht also ein Spannungsmaximum, und diese Maxima bezeichnete Frank, wie Fick beim Skelettmuskel, als Maxima der isometrischen (Gleichmaß-)Zuckung. Von diesen Maxima, als Funktion der Ventrikelfüllung, läßt sich, wie bei den entsprechenden Werten des Skelettmuskels, die Dehnungscurve der isometrischen Maxima ableiten.

Straub fand nach diesem Verfahren, daß unter dem Einfluß der Stoffe dieser Gruppe bei gleichen Anfangsspannungen

1) Frank, Zeitschr. f. Biologie. **32**. 369. 1895.

oder Anfangsfüllungen mit der oben erwähnten Verkleinerung des Pulsvolums eine Erhöhung der isometrischen Maxima, also eine Verstärkung der systolischen Kraft d. h. des Vermögens, größere Widerstände zu überwinden, verbunden ist, daß aber nach Eintritt der Vergrößerung des Pulsvolums diese Maxima vermindert sind, die systolische Kraft also abgenommen hat. In diesem Falle ist die Wirkung auf die äußeren Schichten des Muskels überwiegend geworden. Wenn aber die systolische und diastolische Wirkung sich derartig verhalten, daß sie einander nicht hemmen und eine maximale Zunahme des Pulsvolums zulassen, so ist die absolute Kraft des Herzens weder verstärkt noch vermindert, d. h. dieses vermag eine Flüssigkeitssäule bei geeigneter Versuchsanordnung ebenso hoch zu heben wie im normalen Zustande (Dreser 1887).

Es ist klar, daß eine genaue Analyse der Mechanik des Herzmuskels im normalen Zustande wie unter dem Einfluß der Digitalinwirkung durch das Vorhandensein von zweierlei funktionell verschiedenen Muskelschichten wesentlich erschwert wird, weil jede besonders berücksichtigt werden muß, indem beide bald verhältnismäßig gleich stark oder bald die eine mehr als die andere in Tätigkeit treten können. Namentlich wird auf die Applicationsweise des Giftes ein großes Gewicht zu legen sein.

Der durch die Stoffe der Digitalingruppe zustande kommende diastolische Herzstillstand stimmt in seinen äußeren Erscheinungen vollkommen mit den Folgen der Erregung der nervösen Hemmungsvorrichtungen überein. Es handelt sich in der Tat in beiden Fällen um den gleichen Vorgang, durch welchen eine Erschlaffung der oberflächlichen Schichten des Herzmuskels activ herbeigeführt wird. Nur trifft die „Digitalinwirkung" direkt den letzteren, während bei Reizung der nervösen Hemmungsvorrichtungen die Erregung von diesen auf den Muskel übertragen wird.

Wenn diese Wirkung des Digitalins auf die äußeren Schichten des Herzmuskels und die Erregung der mit dem Vagus in Zusammenhang stehenden nervösen Vorrichtungen in gleicher Weise die Herzbewegungen zu hemmen imstande sind, so müssen sich bei gleichzeitiger Tätigkeit beider Funktionsgebiete ihre Wirkungen addieren oder summieren. Dies ist tatsächlich der Fall, wie es eingehende Versuche erwiesen haben. Huldschinsky[1]) reizte an cura-

1) Huldschinsky, Über d. herzhemmende Digitalinwirkung. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 58. 413. 1908.

risierten Fröschen die Vagi mittelst Electroden, die in das verlängerte Mark eingestochen waren, und ermittelte am Inductionsapparat den Rollenabstand, bei welchem eben noch der diastolische Herzstillstand eintrat. Hierauf injicierte er in die Pericardialhöhle eine Menge Helleboreïn, die eine ausgesprochene diastolische Hemmung der Herzbewegungen, aber keinen Stillstand des Herzens hervorbrachte. Bei Reizung der Vagi trat der letztere jetzt bei einem größeren Rollenabstand, also bei geringerer Reizstärke ein, als vor der Anwendung des Helleboreïns. In Versuchen am Williamsschen Froschherzapparat konnte auch eine Summation der Muscarin- und Helleboreïnwirkung festgestellt werden.

In besonders klarer Weise läßt sich die Summation der Wirkung des Helleboreïns auf die äußeren Schichten des Herzmuskels und der Erregung der nervösen Hemmungsvorrichtungen durch Vagusreizung nach dem gleichen Verfahren erweisen und an Curven veranschaulichen, welches oben (S. 183) für den Nachweis der Summation der Muscarinwirkung und der Vagusreizung angegeben ist. In einem Versuche z. B. trat bei Vagusreizung der Stillstand des normalen Herzens nach 72 Öffnungsschlägen ein und dauerte nach dem Aufhören der Reizung 6 Secunden; nach der Injection von Helleboreïn in den Pericardialraum genügten 21 Öffnungsschläge, um den diastolischen Stillstand herbeizuführen, der nach dem Aufhören der Reizung 62 Secunden dauerte[1]).

Das Wesen der Hemmungswirkung, d. h. der Verstärkung des diastolischen Zustandes bis zum schließlichen Stillstand des Herzens, ist darin zu suchen, daß die äußeren Schichten des Herzmuskels entweder direkt oder durch Vermittelung der Hemmungsnerven aktiv in den ruhenden oder maximal erschlafften Zustand übergeführt werden, während die inneren Schichten gleichzeitig passiv erschlaffen.

Daß hier durch Nervenerregung direkt Muskelerschlaffung herbeigeführt werden kann, ist kein ungewöhnlicher Vorgang, sondern findet sein Analogon in der Erschlaffung der Muskulatur gewisser Gefäßgebiete bei Erregung ihrer Nerven. Weiter kommt man dann auch ungezwungen zu der Annahme, daß die Erregungen der beschleunigenden Herznerven eine den Hemmungsnerven entgegengesetzte direkte Wirkung auf die

1) Vgl. Über den Mechanismus der Hemmungswirkung am Herzen. Arch. f. Anatomie u. Physiologie. Physiolog. Abteilung. 1910. S. 173.

inneren Schichten des Herzmuskels ausüben: die Pulse werden frequenter, das Pulsvolum aber kleiner.

Gleichzeitig mit der Zunahme des Pulsvolums tritt eine Verlangsamung der Pulsfrequenz auf, die an Fröschen nicht im mindesten von einer Erregung der nervösen Hemmungsvorrichtungen des Herzens abhängt, denn sie bleibt nicht aus, wenn das Herz unter dem Einfluß jener kleinen Atropinmengen steht, die eine vollständige Lähmung der nervösen Hemmungsvorrichtungen bewirken, ohne den Herzmuskel im geringsten zu alterieren. Ebensowenig kann sie durch nachträgliche Application von Atropin beseitigt werden, wenn sie einmal eingetreten ist. Wenn die Zunahme des Pulsvolums und die Verlangsamung der Pulsfrequenz gleichzeitig auftreten, so bedeutet das den obigen Ausführungen entsprechend, daß in diesem Stadium der Digitalinwirkung die pulsvermindernde diastolische Tätigkeit der oberflächlichen Schichten des Herzmuskels im Vergleich zu der systolischen Tätigkeit der inneren eine stärkere ist als im Normalzustande. Wenn dann aber die Tendenz des Ventrikels, in den systolischen Zustand überzugehen, zunimmt und infolgedessen seine diastolische Ausdehnung erschwert und verlangsamt ist, so schlägt er vor Eintritt des systolischen Stillstandes langsamer als die Vorhöfe, und zuweilen ist seine Frequenz nur halb so groß, als die der letzteren. Straub (1905) konnte diese „Halbierung" der Pulsfrequenz des Ventrikels durch geeignete Dosierung zu einem bleibenden Zustand machen.

Die Wirkung dieser Stoffe auf **das Herz der Säugetiere** ist dem Wesen nach die gleiche wie am Froschherzen und macht sich in ihren Folgen vor allem am Blutdruck bemerkbar. An Hunden erfolgt nach geeigneten Gaben zunächst eine Steigerung des Blutdrucks mit Verlangsamung der Pulsfrequenz. Dann steigt die letztere unter weiterer Erhöhung des Blutdrucks und kann einen hohen Betrag erreichen. Schließlich werden die Pulse an Größe und Zahl unregelmäßig, der Blutdruck zeigt große Schwankungen und es erfolgt unter jähem Absinken des letzteren Herzstillstand. Nach kleineren Gaben kommt es nur zur Steigerung des Blutdrucks und zur Verlangsamung der Pulsfrequenz.

Die Hemmungswirkung auf die äußeren Schichten des Herzmuskels ist bei Säugetieren die gleiche wie am Frosch.

Baldoni[1]) injicierte Kaninchen Digitalin, Helleborein und Bufotalin in die Pericardialhöhle, worauf in der Regel sofort ohne vorherige Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit ein starkes Absinken des Blutdrucks erfolgte und in einzelnen Versuchen auch vorübergehend Herzstillstand wie bei Vagusreizung eintrat. Auch hier ändert Atropin nichts an dieser Wirkung, deren Abhängigkeit von den genannten Stoffen über allen Zweifel nachgewiesen werden konnte.

Durch die gleiche Wirkung wie am Froschherzen wird demnach eine Vergrößerung der Pulsvolumina und als Folge derselben eine stärkere Füllung der Arterien hervorgebracht, also dadurch, daß in der Zeiteinheit vom linken Herzen mehr Blut in die Aorta getrieben wird, als vor der Vergiftung, und zwar auch dann, wenn die Zahl der Pulse in der Zeiteinheit eine Verminderung erfahren hat. Gottlieb und Magnus[2]) haben durch besondere Versuche nach Strophantin auch eine stärkere Füllung der Gehirngefäße nachgewiesen. Die stärkere Füllung der Arterien, die eine Steigerung des Blutdrucks hervorbringt, kommt unter allen Umständen zustande, solange das Herz noch schlägt, mag es dabei krank oder gesund sein. Plumier (1905) gibt an, daß der Blutdruck in der A. pulmonalis ebenfalls gesteigert ist.

Die Abhängigkeit der stärkeren Füllung der Arterien von der in diesem Sinne veränderten Herztätigkeit läßt sich auch am Säugetier mit voller Sicherheit nachweisen. Wenn man an tief chloralisierten Hunden, an denen wegen der völligen Erschlaffung der Gefäßwandungen jede Herzcontraction an der Blutdruckcurve eine starke Pulserhebung hervorbringt, Digitalin oder eine andere der hierher gehörenden Substanzen in das Blut injiciert, so nehmen mit der Steigerung des Blutdrucks die Pulserhebungen an Höhe oft noch sehr bedeutend zu, was nur durch eine Vergrößerung des Pulsvolums zu erklären ist.

Diese Wirkungen wurden von Bock mit Hilfe der oben (S. 31) angegebenen Versuchsanordnung direkt am isolierten Kaninchenherzen bestätigt. Besonders interessant und bedeutungsvoll ist die Tatsache, daß in diesen Versuchen bei schwachen und ermatteten Herzen der von letzteren hervorgebrachte Druck unter dem Einfluß des Helleboreïns verhältnismäßig weit höher stieg, als bei kräftig arbeitenden Herzen. Dies steht

1) Baldoni, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 205. 1905.

2) Gottlieb u. Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **48**. 262 1902.

mit der weiter unten erwähnten Beobachtung von Fraser in Einklang, daß die diastolische Ausdehnung besonders leutlich an geschwächten Herzen hervortritt. Waren die Herzschläge vor der Helleboreïninjection unregelmäßig, so wurden sie nach derselben während der Drucksteigerung regelmäßig. Die Pulsfrequenz war nur in einem Versuche verlangsamt, sonst blieb sie unverändert.

Die Vergrößerung der Pulsvolumina, also die Vermehrung der mit jedem Pulsschlag in die Aorta gelangten Blutmenge, muß notwendig eine Vergrößerung der pulsatorischen Druckschwankung, d. h. der Differenz zwischen dem Blutdruck in der Diastole und dem in der Systole des Herzens, zur Folge haben. Wenn das nicht der Fall wäre, so würde das bedeuten, daß einem vermehrten Zufluß ein ebenso verstärkter Abfluß entspricht. Es könnte dabei eine Blutdrucksteigerung nicht eintreten. Mittelst des Tonographen hat A. Fraenkel[1]) an verschiedenen Tieren diese, mit steigendem mittleren Blutdruck auftretende pulsatorische Schwankung direkt gemessen.

Während Rolleston (1888)[2]) gefunden hatte, daß sowohl der systolische wie der diastolische Druck im linken Vorhof und Ventrikel gesteigert werden, beobachteten Heubner und v. Siewert[3]) an Hunden nach dem Verfahren von Goltz und Gaule, daß nach der Einspritzung von Strophantin oder Helleborein im linken Ventrikel der positive Maximaldruck ansteigt, der negative Maximaldruck dagegen unverändert blieb oder zurückging, d. h. weniger negativ wurde. Da der Herzmuskel in der Diastole nur einfach erschlafft, nicht aber sich aktiv erweitert und der negative Druck bei solchen Messungen nicht bei der Diastole, sondern im letzten Moment der Systole, und zwar nur dann entsteht, wenn ein Manometer in das Herz eingeführt ist[4]), so hat dieser negative Druck keinerlei Einfluß auf die Füllung des Herzens und gestattet keinen Schluß auf die Art des Zustandekommens der Vergrößerung des Pulsvolums.

Zugleich mit der Druckerhöhung in den Arterien tritt auch an Säugetieren und namentlich beim Menschen eine oft sehr

1) Fraenkel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **40**. 40. 1897.

2) Die neuere englische und amerikanische Literatur über die Digitalingruppe bei Cushny, The Journ. of exper. Medicine Vol. II. 233—298. 1897.

3) Heubner und v. Siewert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 496.

4) Vgl. Üb. d. Mechanismus der Hemmungswirkung des Herzens. a. a. O. oben S. 312.

erhebliche Verlangsamung der Pulsfrequenz ein, die nur vermindert wird, wenn man die Vagi durchschneidet, und völlig aufhört oder ganz ausbleibt, wenn man die nervösen Hemmungsvorrichtungen nachträglich oder vorher mit Atropin lähmt. Die Pulsverlangsamung hängt daher von einer zum Teil centralen, in der Bahn des Vagus fortgeleiteten, zum Teil localen oder peripheren Erregung der nervösen Hemmungsvorrichtungen des Herzens ab. Im Verlaufe einer stärkeren Vergiftung verlieren die herzhemmenden Vagusendigungen auch ohne Atropin ihre Erregbarkeit, und dann tritt Pulsbeschleunigung über die Norm ein. Auf die Blutdrucksteigerung haben diese Veränderungen der Pulsfrequenz keinen nachweisbaren Einfluß. Sie bleibt sowohl während der Verlangsamung als auch während der nachfolgenden oder von vornherein durch Atropin hervorgerufenen Beschleunigung der letzteren bestehen. Die Erregung der nervösen Hemmungsvorrichtungen im Centralnervensystem und im Herzen ist eine Folge des gesteigerten Blutdrucks. Sie kommt nicht zustande, wenn dieser ausbleibt. Die Pulsverlangsamung hat also hier, wenigstens zum Teil, eine andere Ursache als am Froschherzen (vgl. oben S. 313). Die Verstärkung der diastolischen Excursionen des Herzens durch die hemmende Wirkung dieser Stoffe auf die äußeren Muskelschichten scheint daher nicht notwendig die Pulsfrequenz zu beeinflussen. Doch beteiligt sie sich sicherlich in der Regel zu Anfang der Vergiftung an der Verlangsamung, während im späteren Verlauf und in den höheren Graden derselben die Wirkung der inneren, „systolischen" Muskulatur im Sinne einer Pulsbeschleunigung überwiegt.

In dem erwähnten Versuch am chloralisierten Tier mit völlig erschlafften Gefäßwänden tritt die Druckerhöhung ohne merkliche Beeinflussung der Pulsfrequenz ein und ist daher lediglich als Folge der Vergrößerung des Pulsvolumens anzusehen, indem in der Zeiteinheit eine größere Menge von Blut in die Aorta getrieben und eine stärkere Füllung der Arterien herbeigeführt wird. Da aber, wie oben angegeben, die Blutdrucksteigerung auch dann nicht ausbleibt, wenn der Puls verlangsamt oder beschleunigt ist, so darf man annehmen, daß auch unter diesen Umständen die in einer bestimmten Zeit von dem vergifteten Herzen ausgetriebene Blutmenge, also seine relative Arbeitsleistung, größer ist als vor der Vergiftung.

Die Contractionserscheinungen am bloßgelegten, unter dem Einfluß der Digitalinwirkung stehenden Herzen hat Cushny[1]) mit Hilfe des „Myocardiographen" und des „Cardiometers" genau untersucht. Nach den Versuchen von A. Fraenkel[2]) an Katzen mit Digitoxin, Digitalin und Strophantin wurden selbst in monatelangen Versuchen die wirksamen, die Pulsfrequenz verlangsamenden Gaben nicht unwirksam. Es trat also keine Gewöhnung ein.

Eine ausgiebige experimentelle Bearbeitung und lebhafte Discussion hat die Frage erfahren, ob an der Blutdrucksteigerung eine Verengerung der arteriellen Gefäße beteiligt ist. Es ist oben (S. 308 und 312) darauf hingewiesen worden, daß sowohl im Herzen wie in den Gefäßen zweierlei Arten von Muskelfasern enthalten sind, von denen vermöge der Änderung ihrer Elasticitätszustände durch die gleichen Einwirkungen die einen sich verkürzen, die anderen erschlaffen und sich verlängern. Daher ist es von vornherein nicht unmöglich, daß die Stoffe dieser Gruppe unter geeigneten Bedingungen entweder eine Verengerung oder eine Erweiterung der betreffenden Gefäße hervorzubringen vermögen. In der Tat haben zahlreiche, von verschiedenen Seiten ausgeführte Versuche ergeben, daß Blut, welches Digitalin oder eine andere Substanz dieser Gruppe enthält, überlebende Organe von Kalt- und Warmblütern meist langsamer durchströmt, als Blut ohne den Zusatz dieser Stoffe, so daß aus diesem Verhalten auf eine Gefäßverengerung geschlossen werden kann[3]). Kobert und Thomson (1886) beobachteten an der Niere häufig das Gegenteil, eine Beschleunigung der Ausflußgeschwindigkeit, also eine Gefäßerweiterung.

In den Versuchen von Kasztan[4]) verursachten 0,05—0,06 mg kristallisiertes Strophantin auf 100 ccm Ringersche Lösung beim Durchströmen der Nieren von Hunden, Katzen und Kaninchen Erweiterung, 0,1 mg Verengerung der Gefäße. Die Versuche von Fahrenkamp[5]) ergaben an den Nieren von Katzen bei 0,7 mg, von Kaninchen bei 0,48 mg Digitoxin auf 100 ccm Ringersche Lösung Erweiterung, bei 1.2 mg an Katzen-

1) a. a. O. oben S. 315.
2) Fraenkel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **51**. 84. 1903.
3) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **22**. 105. 1886. Literatur.
4) Kasztan, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **63**. 405. 1910.
5) Fahrenkamp, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **65**. 367. 1911.

und Kaninchennieren Verengerung der Gefäße. Am Katzen- und Kaninchendarm erfolgte bei 0,3 mg Digitoxin auf 100 ccm Ringersche Lösung Verengerung der Gefäße, kleinere Gaben hatten überhaupt keine Wirkung.

Die Versuche an lebenden Tieren haben keine sicheren Resultate ergeben. Gottlieb und Magnus[1]) beobachteten nach Anwendung von Digitalin, Strophantin und Convallamarin bei steigendem Blutdruck eine Abnahme des Ausflusses aus den Venen des Darms und anderer Unterleibsorgane, dagegen eine Steigerung desselben aus der Femoralvene und plethysmographisch ein Abschwellen der Milz und Niere und ein Anschwellen der Extremität, also eine Erweiterung der Gefäße der letzteren. Erst nach einer Gabe von 0,1 g Digitoxin trat an einem Hunde von 18,4 Kilogramm ein Abschwellen der Extremität, also Gefäßverengerung ein. Bemerkenswert ist, daß in diesem Versuche 0,1 g Digitoxin, also mindestens die 10fache tödliche Gabe, von dem Hunde so weit ertragen wurde, um die Ausführung des Versuches zu gestatten. Wie Kobert an überlebenden Nieren, hat Loewi[2]) die Erweiterung der Nierengefäße mit Hilfe des Onkometers an lebenden Tieren beobachtet.

Die Resultate dieser und aller anderen derartigen Versuche sind nicht geeignet, die Annahme zu beweisen, daß bei therapeutischen oder selbst bei tödlichen Gaben ein direkter Einfluß auf die Weite der Gefäße ausgeübt werden kann. Was zunächst die Versuche an überlebenden Organen betrifft, so übersteigen die dem Blute zugesetzten Giftmengen um das Vielfache die Gaben, welche, in das Blut der Tiere gebracht, nicht nur starke Blutdrucksteigerung, sondern auch den Tod herbeiführen, ganz abgesehen davon, daß Kobert eine Gefäßverengerung auch an ganz faulen Organen eintreten sah. In den angeführten Versuchen von Fahrenkamp ist 0,3 mg Digitoxin in 100 ccm Ringerscher Lösung die geringste Giftconcentration, bei welcher die Darmgefäße nachweisbar verengert werden. Nimmt man die Blutmenge eines erwachsenen Menschen zu 5 Kilogramm an, so müßten in ihr 15 mg Digitoxin enthalten sein, um die gleiche Giftconcentration und damit Gefäßverengerung herbeizuführen. Es dürfen aber für therapeutische

1) Gottlieb u. Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **47**. 135. 1901.

2) Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **59**. 71. 1908.

Zwecke bei der Aufnahme durch den Magen als einmalige Gabe nur 0,2 mg Digitoxin zur Anwendung kommen. Eine Gabe von 2 mg hätte in einem, weiter unten erwähnten Falle beinahe den Tod zur Folge gehabt. Wollte man annehmen, daß nach dem Verhältnis der Giftmenge 0,2 und 2,0 : 15, die menschlichen Gefäße 75mal oder auch nur 7mal empfindlicher seien, als die überlebenden Darmgefäße der Katzen und Kaninchen, so wäre das eben eine unbegründete Annahme und kein Beweis. Die gleichen Mengen von Digitoxin wären auf Grund der Versuche von Fahrenkamp erforderlich, um die Nierengefäße am Menschen zu erweitern, wenn sie sich überhaupt erweiterten wie die an lebenden und überlebenden Nieren von Kaninchen und Katzen, was noch zu erweisen ist.

Mittelst der bekannten klinischen Methoden, wie Plethysmographie, unblutige Blutdruckmessung, Flammentachographie, konnten Vagt[1]) nach Strophantin und Eychmüller[2]) nach dem Digitalispräparat Digalen an Menschen unter Berücksichtigung der bei Ausführung solcher Versuche unvermeidlichen psychischen Einflüsse keine Einwirkung der therapeutisch gebräuchlichen Gaben dieser Stoffe auf die Gefäßweite an Gesunden und Kranken nachweisen. Das Pulsvolumen erfuhr dabei an Gesunden eine mäßige, an Herzkranken eine starke Vergrößerung, mit den oben erörterten Folgen.

Die Digitalis und alle übrigen therapeutisch benutzten Stoffe dieser Gruppe wären schlechte Mittel bei Herzkrankheiten, wenn sie die kleineren Arterien und vielleicht auch die Capillaren enger machten und dem Durchtritt des Blutes einen größeren Widerstand bereiteten. Dadurch würde die Circulation nicht begünstigt, sondern der Zufluß des Blutes aus den Arterien nach den Capillaren und Venen vermindert und der Nutzen der stärkeren Füllung der Arterien eingeschränkt.

Allerdings beteiligen sich auch die Gefäße an den Vorgängen und Veränderungen, welche durch die Wirkung dieser Stoffe im Kreislauf hervorgebracht werden. Versuche von

1) Vagt, Üb. die Herz- und Gefäßwirkung des Strophantins bei gesunden und kranken Menschen. Sonderabdr. a. d. „Medicin. Klinik." 1909.

2) Eychmüller Üb. d. Herz- und Gefäßwirkung des Digalens bei gesunden und kranken Menschen. Berlin. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 37

Hernando[1]) haben ergeben, daß bei Kaninchen die Gefäße sich sehr leicht der stärkeren Füllung der Arterien durch Erweiterung anzupassen vermögen. Während an diesen Tieren in Versuchen nach dem oben erwähnten Verfahren von J. Bock, bei welchem die Gefäße des großen Kreislaufs ausgeschaltet sind, die Blutdrucksteigerung unter dem Einfluß dieser Stoffe infolge der Vergrößerung des Pulsvolums einen sehr bedeutenden Betrag erreicht, ist sie unter gewöhnlichen Verhältnissen bei erhaltenem Kreislauf im Gegensatz zu den Druckerhöhungen, wie man sie an Hunden beobachtet, verhältnismäßig gering, geht auch bald vorüber oder bleibt in manchen Fällen ganz aus. In den Versuchen von Hernando betrug sie nach Helleboreïn und Strophantin bei erhaltenem großen Kreislauf im Durchschnitt 5,8%, nach der Ausschaltung des letzteren 21%.

Dieses Verhalten läßt sich nur durch die Annahme erklären, daß die arteriellen Gefäße bei stärkerer Füllung dem Druck auf ihre Wandungen nachgeben und sich erweitern. Aber dieses Nachgeben hat seine Grenzen. Wenn die Blutmenge durch Aderlässe vermindert und der Blutdruck stark herabgesetzt wird, so steigt dieser wie in den Versuchen nach Ausschaltung des großen Kreislaufs. Er erreichte in den Versuchen von Hernando im Durchschnitt 21,8% und in einzelnen Versuchen wieder die normale Höhe.

Von diesen Wirkungen läßt sich **für therapeutische Zwecke** der erste Grad, die stärkere Füllung der Arterien, durch geeignete kleine Gaben der Stoffe dieser Gruppe ohne besondere Gefahr für das Leben auch an Menschen hervorrufen und selbst längere Zeit unterhalten. Nur der stärkeren Füllung der arteriellen Gefäße kann man eine wesentliche therapeutische Bedeutung beimessen. Die übrigen Erscheinungen, namentlich auch die Verlangsamung der Pulsfrequenz, auf die man bei der Anwendung der Digitalis ein so großes Gewicht gelegt hat, sowie die Regulierung der Herzcontractionen sind nur Folgen der Elasticitätsänderung des Herzmuskels und der stärkeren Füllung der Arterien.

Die Blutdrucksteigerung als Folge der stärkeren

1) Hernando, Üb. d. Einfluß der Stoffe der Digitalingruppe auf den Blutdruck von Kaninchen. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **66**. 118. 1911.

Füllung der Arterien wird durch die höhere Spannung der Arterienwandungen bedingt. Nach klinischen Erfahrungen kann ein therapeutischer Erfolg der Digitalisbehandlung sowohl bei steigendem als auch bei gleichbleibendem, ja sogar bei sinkendem Blutdruck zustande kommen[1]). Dieses Verhalten weist darauf hin, daß es sich in diesen Fällen, ähnlich wie in den erwähnten Versuchen an Kaninchen, um einen gleichmäßigen Nachlaß der mit der stärkeren Füllung der Arterien wachsenden Spannung ihrer Wandungen und um eine Anpassung der Gefäßweite an die Blutmenge handelt. Die bleibende verstärkte Blutzufuhr ist zur Regulierung der Circulation ausreichend, ohne daß es zu einer vielleicht schädlichen Blutdrucksteigerung kommt.

Wenn eine stärkere Füllung der Arterien und die davon abhängige Steigerung des arteriellen Drucks die Veränderungen sind, die man an Gesunden und Kranken durch diese Stoffe zu erzeugen imstande ist, so ergeben sich die Indicationen für ihre rationelle Anwendung von selbst. Überall da, wo Krankheitserscheinungen von einer zu geringen Füllung der Arterien infolge abnormer Blutverteilung abhängen, können diese Mittel in gewissen Fällen nützlich werden.

Zu den Krankheiten, deren Folgezustände und Symptome im wesentlichen von einem zu geringen Blutgehalt der arteriellen Gefäße und einem niederen Druck in denselben abzuleiten sind, gehören bekanntlich in erster Linie die Klappenfehler des Herzens. Sie verursachen zunächst Stauungen des Blutes in den Venen und Capillaren des großen und kleinen Kreislaufs. Das führt weiter zur Verminderung der Harnsekretion, zu Respirationsstörungen und zum Auftreten von Wassersuchten. Wird in diesen Fällen der Blutgehalt der Arterien erhöht, der Venen und des kleinen Kreislaufs vermindert, so nimmt die Harnsekretion zu, die ausgetretene Flüssigkeit wird aus den Höhlen und Geweben des Körpers resorbiert und die Respirationsstörungen schwinden.

Bei Insuffizienz der Herzklappen wird der Blutkreislauf bei Anwendung dieser Mittel noch wesentlich dadurch gefördert, daß sie eine Verlängerung der Systole herbeiführen. Infolgedessen wird das Blut verhindert, sogleich wieder in das Herz zurückzutreten, und gewinnt mehr Zeit, aus den Arterien in die Venen überzufließen. Die Versuche,

[1]) Vgl. A. Fraenkel, Münch. med. Wochenschr. 1905. 1537.

welche diese Verlängerung der Systole erweisen, sind zwar nur am Froschherzen ausführbar (Dreser, 1887), doch läßt sich das gleiche Verhalten in Analogie mit allen übrigen Wirkungen wohl auch für das Säugetierherz annehmen.

Bei Wassersuchten infolge von Herzkrankheiten tritt nach der Anwendung von Digitalis die Vermehrung der Harnabsonderung in den Vordergrund. Diese diuretische Wirkung ist als Folge der stärkeren Füllung der Arterien zu betrachten. Haben letztere die normale Füllung, so wird bei Menschen und Hunden in der Regel keine Vermehrung der Harnsekretion hervorgebracht. Es kann auf der Höhe der Wirkung bei Hunden die Harnmenge sogar abnehmen oder die Absonderung auch wohl ganz ausbleiben (Brunton und Power[1]). Nur an Kaninchen tritt regelmäßig eine Steigerung der Diurese ein, die mehr als das zwanzigfache der normalen betragen kann.[2])

Die Möglichkeit ist nicht ausgeschlossen, daß das Digitalin und die übrigen Stoffe dieser Gruppe durch eine direkte Wirkung auf die Nierenepithelien die Harnabsonderung begünstigen.

In welchen speciellen Fällen die stärkere Füllung der Arterien und die künstliche Erhöhung des Blutdrucks von Nutzen ist, das festzustellen ist die Aufgabe der speciellen Pathologie und Therapie.

Schon W. Withering, der die Digitalis in die Therapie einführte, betont in seinem 1785 erschienenen, wenig umfangreichen, ausgezeichneten Buche über die Digitalis, welches ein Jahr später von Michaelis in Leipzig ins Deutsche übersetzt wurde, daß nur solche Wassersuchten durch dieses Mittel geheilt werden, in welchen der Puls schwach, intermittierend und gar nicht gespannt ist, d. h. die Arterien schwach gefüllt sind. Englische Ärzte suchten dann, noch im 18. Jahrhundert, die Annahme zu begründen, daß der therapeutische Nutzen der Digitalis von ihrer Wirkung auf das Herz abhängt. Die damals von ausgezeichneten englischen Beobachtern gewonnenen Tatsachen wurden später durch mancherlei subjektive Ansichten zurückgedrängt und verdunkelt, insbesondere durch die Annahme, daß die Verlangsamung der Pulsfrequenz in therapeutischer Beziehung die Hauptsache sei und eine Verengerung der arteriellen Gefäße die Steigerung des Blutdrucks und den Heilerfolg bedinge oder wenigstens mitbedinge. Da die Verlangsamung der Pulsfrequenz durch die Erregung der Hemmungsvorrichtungen zustande kommt, so muß sie auch an Kranken den Blutdruck wie bei Vagusreizung niedriger halten, als er ohne diese Hemmung sein würde, und das könnte nichts nützen.

Da das Herz unter dem Einfluß der Digitalinwirkung gezwungen ist, eine größere Arbeitsleistung zu vollführen, so muß der Zustand seiner Muskulatur diesen Anforderungen gewachsen sein. Erkrankungen derselben, z. B. Degenerationen, Atrophien, Dilatation, können daher im allgemeinen die Anwendung verbieten.

1) Brunton u. Power, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1874. 497.
2) Vgl. Pfaff, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 32. 1. 1893.

Fast regelmäßig werden bei der therapeutischen Anwendung der „Digitalis" ihre Wirkungen und die Folgen der letzteren nicht scharf oder überhaupt nicht auseinander gehalten; alles, was nach der Anwendung des Mittels zur Beobachtung kommt, wird einfach als Wirkung aufgefaßt und bezeichnet. Da die Folgen der stets gleichbleibenden Wirkung der Stoffe dieser Gruppe in den verschiedenen krankhaften Zuständen des Herzens in bezug auf ihre Art und Stärke und die Combination ihres Vorkommens sehr mannigfaltig sein können, so wird der Beobachter nicht selten durch unvorhergesehene Erscheinungen, namentlich an der Gestaltung der Pulscurven, überrascht und kommt zu der Vorstellung, daß die Wirkungen dieser Mittel noch nicht genügend erforscht seien, ohne zu beachten, daß die Pulscurven keinen Aufschluß über die Wirkung zu geben vermögen, sondern nur einzelne Folgen der letzteren veranschaulichen.

Ob die Digitalinwirkung auch in solchen Krankheiten von Nutzen ist, in denen eine geringe Füllung der Arterien infolge abnormer Blutverteilung nicht von Abnormitäten des Herzens, sondern von anderen Ursachen abhängig ist läßt sich aus Mangel an rationellen Beobachtungen nicht übersehen. Es liegt in dieser Richtung zunächst die Aufforderung nahe, in **Lungenkrankheiten** eine stärkere Füllung des arteriellen Systems herbeizuführen, wenn die Beschaffenheit des Pulses auf einen, von allgemeiner Blutarmut unabhängigen geringen Blutgehalt der Arterien hindeutet, um in dieser Weise die Circulation in den Lungen zu begünstigen und einen heilsamen Einfluß auf den entzündlichen Proceß auszuüben. Diese Entlastung des Lungenblutkreislaufs könnte bei der Pneumonie nützlich sein.

Eine direkte Herabsetzung der Körpertemperatur bei Anwendung dieser Mittel kann nur durch einen, infolge der Abschwächung der Herztätigkeit nach zu großen Gaben herbeigeführten Collapszustand zustande kommen. Auch die gewöhnliche Verminderung einer hohen Pulsfrequenz hat keinen Einfluß auf die Temperatur.

Die Anwendung der Stoffe der Digitalingruppe bei Lungenkrankheiten darf nur darauf ausgehen, eine stärkere Füllung der Arterien und infolgedessen vielleicht eine Begünstigung des Lungenkreislaufs zuwege zu bringen, falls dieses indiciert erscheint. In diesem Sinne sind Erfolge auch in solchen Krankheitsfällen denkbar in denen habituelle Lungencon-

gestionen zu Lungenblutungen führen und das Auftreten von Lungentuberkulose begünstigen. Auch ist es nicht unwahrscheinlich, daß eine längere Zeit unterhaltene stärkere Füllung der Arterien in derartigen Zuständen einen günstigen Einfluß auf die Ernährung im allgemeinen auszuüben vermag. In früherer Zeit spielte die Digitalis sogar bei der Behandlung der ausgesprochenen Lungenschwindsucht eine große Rolle.

Geeignete kleine Gaben können jahrelang genommen werden, ohne Störungen der Pulsfrequenz oder andere unangenehme Folgen zu bedingen (Naunyn[1]; Kußmaul[2]). Bemerkenswert sind die Versuche von Hare und Coplin (1897) an Ferkeln. Diese Tiere erhielten täglich steigende Gaben Digitalis und bekamen im Vergleich zu den Ferkeln im Parallelversuche, welche ohne Digitalis gehalten wurden, eine Hypertrophie des Herzens. Es könnte sich dabei um die Folge einer Gymnastik des Herzens unter dem Einfluß der Digitalis handeln.

In der Praxis sind die reinen wirksamen Stoffe erst in neuester Zeit in Anwendung gekommen; man gebraucht aber immer noch hauptsächlich die Digitalis, daneben Strophantuspräparate und in gewissen Fällen die Scilla.

Bei der therapeutischen Anwendung der Digitalis hat man die Erfahrung gemacht, daß die Wirkung bei gleichen Gaben das eine Mal zu stark, das andere Mal zu schwach ist. Man hat diese Ungleichmäßigkeit auf einen verschiedenen Gehalt der einzelnen Blättersorten an wirksamen Bestandteilen zurückgeführt und sich bestrebt, ihren Wirkungswert festzustellen. Das ist in bezug auf die absolute Stärke des letzteren nicht gelungen. Man kann nur bestimmen, wie sich die Wirkungswerte verschiedener Blätter zueinander verhalten[3]). Die Ungleichmäßigkeit der therapeutischen Wirkung verschiedener Blätter braucht keineswegs notwendig von ihrem ungleichen Gehalt an wirksamen Bestandteilen abzuhängen. Sie kann darin begründet sein, daß in manchen Fällen infolge krankhafter Veränderungen des Magens und Darms die Resorption der wirksamen Bestandteile eine unvollständige ist. Ferner erleiden die meisten Stoffe dieser Gruppe durch die Magen- und Darmfermente eine Spaltung, so daß sie unwirksam werden[4]).

1) Naunyn, Therapie d. Gegenwart. Mai 1899. 192.
2) Kußmaul, Therapie d. Gegenwart. Jan.—Febr. 1900.
3) Vgl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **62**. 305. 1910.
4) Vgl. Holste, Üb. d. Verhalten der Stoffe der Digitalingruppe gegen Fermente (Enzyme). Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **68**. 323. 1912.

Alle diese und vielleicht noch andere, die Wirkung beeinflussenden Factoren lassen sich bei der Dosierung der Digitalis nicht in Rechnung bringen und nicht beseitigen. Deshalb muß das Bestreben dahin gerichtet sein, die Blätter durch ihre reinen wirksamen Bestandteile oder andere Stoffe dieser Gruppe zu ersetzen.

Die Digitalisblätter enthalten außer den drei genannten Bestandteilen auch noch Digitaliresin und Toxiresin (vgl. oben S. 299 und 300) sowie das wenig wirksame, dem Saponin nahestehende Digitonin. Es ist nicht wahrscheinlich, daß diese Substanzen beim Gebrauch der Digitalis eine Rolle spielen.

Vergiftungen durch Digitalis infolge ihrer therapeutischen Anwendung sind wahrscheinlich häufiger vorgekommen, als man nach der Zahl der in der Literatur mitgeteilten Fälle annehmen müßte. Die bei der Anwendung dieses Mittels an Herzkranken beobachteten Vergiftungserscheinungen mit oder ohne tödlichen Ausgang, namentlich wenn sie plötzlich eintreten, werden wohl nicht immer richtig erkannt und leicht auf Rechnung der Herzkrankheit gesetzt. Noch vor dem starken Sinken der Pulsfrequenz tritt starkes, anhaltendes Erbrechen auf. Charakteristisch sind Verdunkelungen des Gesichts und Farbensehen, meist Gelbsehen.

Die Frage, welche der oben genannten **reinen Substanzen sich für therapeutische Zwecke** eignen, kann vorläufig nicht mit voller Sicherheit beantwortet werden. Manche sind ihrer Löslichkeits- und Resorptionsverhältnisse wegen nicht sicher zu dosieren. Selbst die in Wasser löslichen Substanzen gehen nicht ganz leicht von den Applicationsstellen in das Blut und die übrigen Körperflüssigkeiten und aus diesen in die Gewebe über. Nach Anwendung von täglich 0,3 bis 0,4 g Digitalis trat die Diurese erst am 3. oder 4. Tag ein[1]). Wenn dabei die Ausscheidung mit der Resorption nicht völlig Schritt hält, so kann es allmählich zu einer Anhäufung oder Aufspeicherung der wirksamen Bestandteile im Organismus kommen, und es tritt die bei längerem Gebrauch von Digitalis gefürchtete cumulative Wirkung ein, welche darin besteht, daß unerwartet Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit und Collapszustände — große Schwäche, Gesichtsverdunkelungen, Verwirrung, Hallucinationen sich einstellen. Den Grund der cumulativen Wirkung suchen

1) Vgl. Schaeffer, Üb. cumulative Nebenwirkungen bei der Digitalistherapie mit Infusen und Pulvern. Diss. Straßburg 1907.

van der Heide und Stokvis[1]) darin, „daß die chemische Veränderung der Organe, auf welcher in letzter Instanz die Veränderung der physiologischen Funktion beruht, nur sehr langsam zustande kommt und auch sehr langsam wieder verschwindet". Es würde sich dabei um eine wahre, nach der Ausscheidung des Giftes fortbestehende, von molecularen Vorgängen abhängige Nachwirkung auf den Herzmuskel handeln.

Bei den klinischen Versuchen mit den reinen Substanzen sind zuerst die in Wasser leicht löslichen Glykoside, Helleboreïn und Convallamarin, zur Anwendung gekommen, in der Erwartung, daß sie die günstigsten Resorptionsverhältnise und sichere Erfolge bieten werden. Diese Erwartung hat sich nicht bestätigt. Kleine Gaben von **Helleboreïn** blieben ohne Wirkung (Leyden[2])), größere Mengen (0,05—0,15) riefen zuweilen ganz prompt die gewünschte Diurese ohne die unten noch zu erwähnenden Durchfälle oder zugleich auch diese hervor (Falkenheim[3])); wieder in anderen Fällen stellten sich nur die letzteren ein, ohne daß Herzwirkung und Diurese zustande kamen (Goertz und Kußmaul[4])). Dieses Verhalten erklärt sich am einfachsten durch die Annahme, daß die Resorption des Helleboreïns vom Magen aus langsamer erfolgt als hernach die Ausscheidung aus dem Organismus oder daß eine Zersetzung im letzteren oder im Darmkanal stattfindet (vgl. oben S. 324), so daß die zur Wirkung erforderlichen Mengen sich nur schwer ansammeln können. Ähnlich verhält sich das **Convallamarin**, sei es, daß dasselbe im reinen Zustande oder in Form eines Aufgusses der Blätter oder Blüten der Maiblumen angewandt wird.

In neuerer Zeit sind sehr eingehende Untersuchungen an Kranken mit dem reinen **Digitalin** angestellt worden, welches unter dem Namen Digitalinum verum in den Handel kommt. Zunächst ergaben genaue Versuche an Hunden, Katzen und Kaninchen, daß die Wirkung des reinen Digitalins auf Blutdruck und Harnabsonderung mit der eines Aufgusses der Digitalisblätter völlig übereinstimmt (Pfaff[5])). In verschiedenen Krankheiten blieb nur in einzelnen Fällen, wie es auch

1) van der Heide, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19**. 127. 1885.
2) Leyden, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 25 u. 26. 1881.
3) Falkenheim, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **36**. 84. 1884.
4) Goertz, Über Helleboreïn. Ein Versuch zum Ersatz der Digitalis. Diss. Straßburg 1882.
5) Pfaff, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **32**. 1. 1893.

nach der Anwendung der Digitalis vorkommt, ein günstiger Einfluß auf die gestörte Herztätigkeit aus. In der Regel wurde der vorher kleine, schwache, unregelmäßige und frequente Puls nach dem Gebrauch des Digitalins voller, gespannter, regelmäßig und bedeutend verlangsamt (Pfaff, 1893; H. Paull, 1893; Jaquet und Stoitscheff[1])). Eine genaue quantitative Pulsuntersuchung nach der sphygmochronometrischen Methode von Jaquet und Von der Mühll (1892) ergab in 13 Fällen an Kranken im Minimum eine Verminderung der Pulszahlen um 7%, im Maximum um 43% und im Mittel um 26,6%. Vergleichende Untersuchungen an denselben Kranken mit Digitalin einerseits und mit Digitalis andererseits zeigten dann weiter, daß beide Mittel die Verlangsamung der Frequenz und die Regulierung der Schlagfolge des Herzens durchschnittlich genau in demselben Maße herbeiführten. Wenn aber in einem der Fälle ein derartiger Einfluß nach Digitalin nicht nachgewiesen werden konnte, so blieb der Erfolg auch nach der Anwendung des Digitalisaufgusses aus (Jaquet und Stoitscheff). Klingenberg[2]) dagegen meint, daß das Digitalin in bezug auf die Beeinflussung des Pulses in schweren Fällen von Klappenfehlern die Digitalis quantitativ nicht ersetzen könne.

Über die innerliche Anwendung der **Strophantine** liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen vor. Sie dienen hauptsächlich zu den weiter unten erwähnten direkten Einspritzungen in das Blut. Nach den Beobachtungen von Fraser[3]) tritt die diastolische Ausdehnung des Ventrikels nach Strophantin schärfer hervor, als nach Digitalis, besonders deutlich, wenn die Herztätigkeit vorher abgeschwächt ist. Vielleicht gelangt es infolge seiner Resorptionsverhältnisse leichter in die äußeren Schichten des Herzmuskels, als die anderen Stoffe dieser Gruppe (vgl. oben S. 308 und 314). In manchen Fällen könnte gerade dieses Prävalieren der diastolischen Erweiterung des Herzens nützlich sein.

Was die Vermehrung der Harnsekretion durch das Digitalin in den bisher beobachteten Krankheitsfällen betrifft,

1) Stoitscheff, Die Wirk. des Digitalinum verum verglichen mit derjenigen des Digitalisinfuses. Baseler Diss. Leipzig 1894.

2) Klingenberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **33**. 353. 1894.

3) Vgl. die ausführliche Monographie von Thos. Fraser, Strophantus hispidus, its Natural History, Chemistry and Pharmacolgy. Transactions of the R. Society of Edinburgh vol. **35**. p. 955. 1890; vol. **36**. p. 343. 1891.

so steht seine Wirksamkeit auch in dieser Beziehung außer allem Zweifel. Nur in zwei von den von Klingenberg beschriebenen Fällen blieb die Diurese aus, während sie durch Digitalis hervorgerufen werden konnte. Es ist nicht ausgeschlossen, daß in den Digitalisaufguß feinverteiltes Digitoxin im aufgeschwemmten Zustande übergeht und seine Wirksamkeit verstärkt.

Auch das **Digitoxin** hat bei Kranken Anwendung gefunden. Die zuerst von Masius (1893) beobachteten günstigen Erfolge nach täglichen Gaben von 1—2 mg haben inzwischen ihre volle Bestätigung gefunden. Marx[1]) kam auf der Naunynschen Klinik zu dem Resultate, daß das Digitoxin außerordentlich prompt und wie ein Digitalisaufguß wirkt. Als Gabe hat er 0,2 mg 2 bis 3mal täglich angewendet. In einem Selbstversuche von Koppe[2]) blieb eine Gabe von 1 mg Digitoxin ohne jede Wirkung, während 2 mg bei ihm eine nicht weniger als 4 Tage dauernde lebensgefährliche Vergiftung hervorriefen. Bei einer anderen Person traten nach 4 mg nur gastrische Erscheinungen und eine Pulsverlangsamung bis auf 50 Schläge ein (van Aubel[3])). Ist das Gift einmal resorbiert, so wird es auch schwerer wieder ausgeschieden als die löslicheren Stoffe, z. B. das Digitalin, außerdem auch durch Fermente schwerer zersetzt[4]) und die Wirkung kann eine nachhaltigere und auch eine cumulative sein. Damit steht im Einklang, daß nach den Versuchen von A. Fraenkel[5]) an Katzen das Digitoxin stärker cumulierend wirkt als das Digitalin bei gleich wirksamen Gaben.

An die Anwendung der wirksamen Digitalisbestandteile in Form von subcutanen Injectionen ist kaum zu denken, weil sie alle mehr oder weniger leicht, auch wenn sie in Wasser löslich sind, phlegmonöse Entzündungen verursachen. Das Digitoxin tut dies schon in Gaben von 0,1—0,5 mg (Koppe, 1875). Auf die Entzündung kann Eiterung und Nekrose des Gewebes mit Bildung von Hyalin oder hyalinartiger Substanz folgen. Sorgfältige Versuche haben erwiesen, daß Entzündung

1) Marx, Üb. d. klin. Bedeutung des Digitoxinum crystallisat. Diss. Straßburg 1898.

2) Koppe, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 3. 289. 1875.

3) van Aubel, Note sur la Digitale. Extrait du Bull. de l'Acad. R. de méd. de Belgique 1893.

4) Vgl. Holste, a. a. O. oben S. 324.

5) a. a. O. oben S. 317.

und Eiterung unabhängig von Mikroorganismen auftreten (P. Kaufmann[1]), Dubler[2])); doch geben Lewin und Stadelmann (1906) an, daß subcutane Injectionen von Ouabaïn, 0,3—0,4 mg dreimal täglich; schmerzlos waren, keine Entzündungserscheinungen hervorbrachten und eine sichere Wirkung hatten.

Man hat wegen der raschen und sicheren Wirkung bei bedrohlicher Herzschwäche in geeigneten Fällen, um rasch Hilfe zu bringen, verschiedene Digitalispräparate auch direkt in die Venen eingespritzt[3]). Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die wirksamen Bestandteile zunächst das Herz zu passieren haben, bevor sie sich im Organismus verteilen, und daß dabei Herzstillstand eintreten könnte. Deshalb ist bei dieser Anwendungsweise die größte Vorsicht geboten. Mendel[4]) beobachtete nach der Einspritzung von Digitalispräparaten in die Venen von Kranken, daß in vielen Fällen, bevor die Verlangsamung des Herzschlages sich einstellte, ein „auffallendes Kleinwerden und eine Beschleunigung des Pulses" eintraten. Hier ist also schon der oben (S. 313) erwähnte Grad der Wirkung angedeutet, der dem Herzstillstand vorausgeht.

Für die Injection in das Blut scheint das lösliche Strophantin besonders geeignet zu sein, weil es auch bei dieser Anwendungsweise rascher auf das Herz wirkt, als das Digitalin und Digitoxin, und die Wirkung dennoch eine anhaltende ist (A. Fraenkel und G. Schwarz[5])). Auch das aus dem Saft der frischen Digitalisblätter nach Zusatz von Alkohol und Glycerin und Dialysieren hergestellte sogenannte „Dialysat", dessen Wirkungswert am Froschherzen festgestellt war, hat man bei Kranken direkt in die Venen eingespritzt, nachdem es von Alkohol befreit und schwach alkalisch gemacht war (Edens[6])). Einspritzung von 1 mg Strophantin in das Blut an gesunden Menschen hatte keine merkliche Wirkung[7]).

1) Kaufmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 25. 397. 1889.

2) Dubler, Ein Beitrag z. Lehre von der Eiterung. Habilitationsschrift. Basel 1890.

3) Vgl. Fraenkel, a. a. O. oben S. 321.

4) Mendel, Therapie d. Gegenwart 1905. S. 398.

5) A. Fraenkel und Schwarz, Üb. intravenöse Strophantininjectionen bei Herzkranken. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 57. 79. 1907.

6) Edens, Üb. Digitalisbehandlung. Abdr. aus Medicinische Klinik. 1907. Nr. 51.

7) A. Fraenkel und Schwarz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol Supplementband 1908. S. 188.

Auch das kristallisierte Gratus-Strophantin kann für Einspritzungen in das Blut angewendet werden. Von ihm soll die Gabe von 0,5 mg für eine Injection nicht überschritten werden (Fleischmann, Wjasmensky [und His], 1909.

Auf den Magen und Darmkanal üben diese Stoffe ebenfalls eine entzündliche Reizung aus, welche beim Gebrauch der Digitalis nicht selten zu gastrischen Störungen, Durchfällen und anderen Erscheinungen eines Gastrointestinalkatarrhs führt. Diese Folgen sind nicht selten ein Hindernis für die Anwendung der Digitalis sowie auch der reinen wirksamen Stoffe dieser Gruppe. An Hunden tritt selbst bei subcutaner Injection, z. B. von Digitoxin, heftiges Erbrechen ein.

Die Meerzwiebel wirkt so stark auf den Darmkanal, daß man sie früher als Abführmittel angesehen hat. Das hängt vielleicht damit zusammen, daß in ihr große Mengen colloïdaler Stoffe vorkommen, darunter hauptsächlich das eigenartige Kohlenhydrat Sinistrin, und daß solche Stoffe den Übergang des Scillaïns in den Darm begünstigen, die Resorption aber beeinträchtigen.

1. **Folia Digitalis,** Fingerhutblätter; zur Blütezeit gesammelte Blätter von Digitalis purpurea. Sie enthalten von sicher rein dargestellten und analysierten wirksamen Bestandteilen Digitalin und Digitoxin (vgl. oben S. 302 u. 305) und außerdem andere, diesen anscheinend nahe stehende, bisher noch nicht ausreichend charakterisierte wirksame Stoffe, z. B. das Digalen und Gitalin, sowie das saponinartige Digitonin. Auch die pikrotoxinartig wirkenden Zersetzungsprodukte, Digitaliresin und Toxiresin (vgl. oben S. 325) kommen wahrscheinlich zuweilen schon in den Blättern vor. Gaben 0,05—**0,2**!, täglich bis **1,0**!, als Aufguß.

2. **Tinctura Digitalis.** Digitalisblätter 1, verd. Weingeist 10. Gaben 0,05—**1,5**!, täglich bis **5,0**!

*3. **Digitalinum',** Digitalin, im Handel unter dem Namen Digitalinum verum. In 700 Wasser lösliche Kriställchen. Gaben 0,002—0,006, 2—3 mal täglich, in alkoholischer Lösung.

*4. **Digitoxinum,** Digitoxin. In Wasser ganz unlösliche, farblose Kriställchen. Gaben 0,0002, 2—3 mal täglich, in alkoholischer Lösung.

5. **Semen Strophanti;** von Strophantus Kombé.

6. **Tinctura Strophanti.** Strophantussamen 1, verd. Weingeist 10. Gaben **0,5**!, täglich **1,5**!

7. **Strophantinum,** Strophantin. Verschiedene Arten, darunter das Strophantinum cristallisatum oder Gratus Strophantin (vgl. oben S. 304).

8. **Bulbus Scillae,** Meerzwiebel; die gelblich weißen, fleischigen Schalen der Zwiebel von Urginea maritima (Scilla maritima). Das wirksame Scillaïn (vgl. oben S. 304) findet sich hauptsächlich in den braunroten äußeren Schalen. Gaben 0,05—0,2!, täglich bis 1,0!, als Macerationsaufguß.

9. Acetum Scillae, Meerzwiebelessig. Meerzwiebel 5, Weingeist 5, verdünnte Essigsäure 9, Wasser 36. Gaben 1,0—2,0!, täglich bis 10,0!

10. Oxymel Scillae, Meerzwiebelhonig. Meerzwiebelessig 1, Honig 2, auf 2 Teile eingedampft. Gaben 5,0—10,0!

11. Tinctura Scillae. Meerzwiebel 1, verd. Weingeist 5. Gaben 10—20 Tropfen.

34. Gruppe des Sapotoxins.

Es gibt zahlreiche, im Pflanzenreich sehr verbreitete, amorphe, farblose oder gelblich gefärbte, in Wasser leicht zu stark schäumenden Flüssigkeiten lösliche, stickstofffreie Glykoside oder Pentoside, die sich durch ihre Gleichartigkeit in chemischer Hinsicht auszeichnen und im ursprünglichen Zustande starke Gifte sind, aber durch Einwirkung von Alkalien in der Wärme in ungiftige Substanzen umgewandelt werden. Diese letzteren, die vielleicht der Mehrzahl nach untereinander identisch sind und auch vorgebildet in den Pflanzen vorkommen, nennt man Saponine, während man die giftigen als Sapotoxine bezeichnet. Eine scharfe chemische und pharmakologische Trennung der letzteren von den Saponinen ist bisher noch nicht erreicht[1]).

Sapotoxine und Saponine finden sich in einer großen Anzahl von Pflanzen und als Drogen benutzter Pflanzenteile. Besonders zu nennen sind die Rinde von Quillaja Saponaria, die Wurzeln von Saponaria officinalis (Seifenwurzel) und S. alba und von Polygala Senega, ferner die Knollen von Cyclamen europaeum, die Sassaparilla und die Samen der Korn- oder Ackerrade, Agrostemma Githago[2]).

Die wirksamsten Stoffe dieser Gruppe sind das **Quillaja-Sapotoxin** und die **Quillajasäure**, die beide neben einem gewöhnlichen Saponin in der Quillajarinde enthalten sind. Weniger giftig sind das **Agrostemma-Sapotoxin** und die **Agrostemmasäure**[3]). Ihnen schließen sich die Bestandteile der noch gegenwärtig in manchen Ländern viel gebrauchten Sassaparilla, das Sassasaponin, Parillin und Smilasaponin an. Diese Stoffe sind, mit Ausnahme des kristallisierbaren Parillins, in Wasser sehr leicht löslich und haben alle Eigenschaften der Saponine. Den letzteren näher als dem Sapotoxin stehen das Senegin und Cyclamin. Das

1) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 23. 233. 1887; Kruskal, Arbeiten aus dem pharmakol. Institut zu Dorpat VI. 1891; v. Schulz, ibid. XIV 1896.

2) Über eine Reihe anderer Saponine aus verschiedenen, zum Teil exotischen Pflanzen vgl. L. Weil, Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen. Diss. Straßburg 1901.

3) Brandl, Sapotoxin und Sapogenin von Agrostemma Githago. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 54. 245. 1906; ibid. 59. 245 und 299. 1908. Literatur und Versuche an Tieren über die Giftigkeit der Kornrade.

Dioscin, das in Wasser löslich ist, und das Dioscorea-Sapotoxin, beide aus der Wurzel von Dioscorea Tokoro, wirken bei Warmblütern local entzündungserregend und nur schwach bei der Einspritzung in das Blut (Honda[1]). Das in Wasser leicht lösliche Digitonin, welches nicht mit dem sehr schwer löslichen, kristallisierbaren Digitonin von Kiliani verwechselt werden darf, ist fast unwirksam.

Das **Sapotoxin** der Quillajarinde, das Agrostemma-Sapotoxin, die Quillajasäure und Agrostemmasäure wirken ungemein heftig ertötend und zerstörend auf alle lebenden Organelemente, mit denen sie in Berührung kommen, indem das Protoplasmaeiweiß wie durch ätzende Substanzen gänzlich verändert und aller Lebenseigenschaften beraubt wird.

Bei der Injection der Sapotoxine in das Blut gehen die Tiere nach großen, rasch tötenden Gaben unter den heftigsten Krämpfen an Lähmung des Gehirns, namentlich aber der Respiration zugrunde. Geringere, erst nach einigen Stunden den Tod bedingende Mengen, insbesondere von quillajasaurem Natrium, verursachen außerdem heftige dysenterieartige Darmerscheinungen und die entsprechenden Veränderungen an der Schleimhaut: Hyperämie, Blutaustritt, Ödem der Darmwand, Hyalinbildung an den Gefäßen, Lockerung und nekrotischen Zerfall der Schleimhaut. Außerdem finden sich Ekchymosen und Auflagerungen an den serösen Häuten des Herzens. Nach den kleinsten, gerade noch tödlichen Gaben des Quillaja-Sapotoxins, etwa 0,5—1,0 mg pro Kilogramm Körpergewicht, verläuft die Vergiftung langsam, und der Tod erfolgt nach einigen Tagen durch Collaps ohne Darmerscheinungen.

Die tödlichen Gaben Agrostemma-Sapotoxin sind bei der Einspritzung in das Blut für Hunde 2,5 mg, für Kaninchen 10—12 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

Neben all diesen Wirkungen vermögen die Sapotoxine und Saponine beim Zusatz zum Blut die roten Blutkörperchen aufzulösen, am stärksten das Dioscin, am wenigsten das quillajasaure Natrium und das Dioscorea-Sapotoxin[1]). Indessen scheint diese Hämolyse auf den Verlauf der Vergiftung keinen merklichen Einfluß zu haben, weil bei Vergiftungen an Tieren mit diesen Substanzen das Auftreten von freiem Hämoglobin sich nicht hat nachweisen lassen. Veränderungen der Muskeln am Rumpf und Herzen werden nur bei direkter Appli-

1) Honda, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 51. 211. 1904.

cation auf dieselben beobachtet. Die Saponinhämolyse wird durch Cholesterin gehemmt oder ganz aufgehoben (Rasom). Das beruht auf der Bildung fester, chemischer Verbindungen von Cholesterin mit den Saponinen (Windaus).

Bei subcutaner Einspritzung des Giftes vollzieht sich die Resorption nur sehr langsam, die Vergiftungserscheinungen treten spät ein, und der Tod erfolgt meist erst am 3. oder 4. Tage in der Regel ohne Darmerscheinungen durch allgemeine Lähmung. An der Injectionsstelle entwickelt sich eine starke, oft hämorrhagische Entzündung mit Ödembildung.

Auch im Magen und Darmkanal erzeugt das Sapotoxin eine allgemeine Reizung, die zu Nausea, Erbrechen und Durchfällen führt, während eine Vergiftung durch Resorption ausbleibt. Die meisten Sapotoxine werden von der unversehrten Schleimhaut des Verdauungskanals nicht resorbiert. Nur das Agrostemmasapotoxin bringt vom Magen aus die gleichen Wirkungen hervor, wie nach der Einspritzung in das Blut, so daß also Vergiftungen mit Mehl, welches Ackerradensamen enthält, nicht ausgeschlossen sind.

Bei der Einverleibung in den Magen sind an Hunden, Kaninchen, Schweinen, Hühnern und Tauben wenigstens 0,5—0,6 g pro Kilogramm erforderlich, um den Tod in einigen Stunden herbeizuführen. Ein Hund, welcher 59 Tage lang im ganzen 79 g Rohsapotoxin, entsprechend 42 g reinem Sapotoxin erhalten hatte, zeigte abgesehen von einigen Durchfällen keine Vergiftungserscheinungen (Brandl). Doch soll eine Brotmenge, welche 3—5 g Ackerradenmehl enthält und nach Brandl 0,1 bis 0,18 g Sapotoxin entspricht, bei Menschen Vergiftungen bewirken.

An den Schleimhäuten des Mundes, Rachens, Kehlkopfes, der Nase und des Auges verursachen die Sapotoxine ebenfalls sensible und nutritive Reizung und infolgedessen Räuspern, Speien, Gefühl des Ekels, Kratzen im Munde und Rachen, convulsivische Hustenanfälle, Niesen, Tränenfluß, ödematöse Schwellung der Lider. An der äußeren Haut entstehen nur bei der Einreibung mit Fett Jucken und Brennen und nach wiederholter Application ein schmerzhafter Pustelausschlag.

Infolge dieser localen Wirkungen des Sapotoxins und der Quillajasäure rufen die Präparate der Senega- und Seifenkrautwurzel sowie der Quillajarinde bei Menschen ganz ähnliche Erscheinungen hervor wie die Brechmittel im

1) Über das Vermögen der verschiedenen Sapotoxine und Saponine die roten Blutkörperchen aufzulösen, vgl. die Tabelle bei Honda a. a. O.

Nausea-Stadium ihrer Wirkung, darunter namentlich Kratzen im Halse, Speichelfluß, Vermehrung und Verflüssigung des Bronchialschleimes, Hustenreiz. Man kann daher jene Präparate, von denen bisher fast nur die Senegawurzel in Gebrauch ist, in demselben Sinne als Expectorantien anwenden, wie die eigentlichen Brechmittel (vgl. Apomorphin und Emetin). Sie bieten gegenüber der Ipecacuanha den Vorteil, daß ihre wirksamen Pestandteile von der gesunden Magen- und Darmschleimhaut nicht resorbiert werden, und daß deshalb die erforderlichen Grade der expectorierenden Wirkung unabhängig von den allgemeinen, durch die Resorption bedingten Erscheinungen lediglich durch die locale Wirkung auf die Magenschleimhaut erzielt werden können. Es ließe sich für diesen Zweck statt der Senegawurzel die billigere und wirksamere Quillajarinde gebrauchen.

Unentbehrlich sind indes die Stoffe dieser Gruppe als Expectorantien nicht, weil sich bei geschickter Handhabung der gleiche Zweck auch durch die Ipecacuanha erreichen läßt.

In bezug auf die Anwendung der Sassaparilla in Form der berühmten Zittmannschen Decocte bei der Behandlung der Syphilis ist Böcker schon im Jahre 1857 nach sorgfältigen historischen, kritischen und experimentellen Untersuchungen zu der Ansicht gelangt, daß die Sassaparilla vielleicht ein vortreffliches Heilmittel sein kann, daß dieses aber noch nicht bewiesen sei. Wir dürfen heute auch den Vordersatz dieses Ausspruches bezweifeln und dieser Droge im besten Falle nur schwach expectorierende Wirkungen zuschreiben.

Den Sapotoxinen schließen sich nach Eigenschaften und Wirkungen die **Schlangengifte** an. Faust[1]) hat aus dem Cobragift, dem eingetrockneten Giftdrüsensekret der ostindischen Brillenschlange, Naja tripudians, welches eine dem trockenen Eiweiß ähnliche Masse bildet, den giftigen Bestandteil, das **Ophiotoxin,** isoliert und analysiert. Es ist amorph, stickstofffrei, löst sich nach dem Trocknen langsam in Wasser und hat die Zusammensetzung $C_{17}H_{26}O_{10}$. Seine Wirkungen nach der Einspritzung in das Blut oder unter die Haut bestehen, wie die des genuinen Schlangengiftes, in Lähmung des Centralnervensystems und speciell der Respiration, während eine direkte Wirkung auf das Herz nicht vorhanden ist. An Fröschen werden auch die Endigungen der motorischen Nerven wie durch das Curarin gelähmt. Die tödlichen Gaben sind

1) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 56. 236. 1907.

pro Kilogramm Tier bei der Einspritzung in das Blut für Kaninchen 0,10 mg, für Hunde 0,15 mg, bei subcutaner Injection für Kaninchen 3,0 mg, für Hunde 6,0 mg. Vom Magen aus wird es nicht resorbiert.

Das reine Ophiotoxin wird nach der subcutanen Einspritzung nur langsam resorbiert, wobei locale Reizerscheinungen — Schmerzhaftigkeit, Rötung, ödematöse Schwellung, zuweilen hämorrhagische Infiltration und aseptische Abscedbildung — in den Vordergrund treten, während das native, eiweißhaltige Cobragift auch bei dieser Art der Einverleibung rasch resorbiert wird und stark wirkt. Man muß daher annehmen, daß das reine Ophiotoxin an den Applicationsstellen an Eiweiß gebunden wird und hier länger liegen bleibt als das Cobragift, welches schon in Form einer löslichen Eiweißverbindung injiciert wird.

Das Ophiotoxin und die Sapotoxine haben mancherlei Eigenschaften gemeinsam. Beide sind stickstofffrei, bilden schäumende Lösungen, erzeugen an den Applicationsstellen entzündliche Reizung, wirken blutkörperchenlösend und lähmen besonders die Respiration. Wie die meisten Sapotoxine ist das Ophiotoxin colloidal und nicht dialysierbar, und beide werden von den Schleimhäuten des Magens und Darms nicht resorbiert. Man kann daher das Ophiotoxin als ein tierisches Sapotoxin auffassen, welches wie das Sapogenin kein Glykosid ist.

Da **Klapperschlangengift** (Crotalidengift) unterscheidet sich pharmakologisch vom Cobragift (Colubridengift) hauptsächlich durch die Intensität und Ausdehnung der localen Wirkungen.

Dieser Unterschied in der Wirkungsweise gilt ganz allgemein für die Giftsekrete der Colubriden und der Viperiden.

Die localen Wirkungen sowohl des nativen Klapperschlangengiftsecrets als auch des aus diesem dargestellten, reinen **Crotalotoxins**[1]) äußern sich zunächst in hyperämischer Rötung, Schwellung und Ansammlung seröser oder blutigseröser Flüssigkeit. Früher oder später kommt es zu hämorrhagischer Infiltration der von der Giftwirkung betroffenen Gewebe, welche sich alsdann oft stark verfärben und eine dunkelblaue Farbe annehmen können. Später nekrotisiert das Gewebe an der Biß- oder Injectionsstelle

1) E. St. Faust, Über das Crotalotoxin aus dem Gifte der nordamerikanischen Klapperschlange (Crotalus adamanteus). Archiv f. exp. Path. u. Pharmakol. **64**. 244. 1911.

und seiner Umgebung. Die Verfärbung ist bedingt durch blutige Infiltration der Gewebe mit nachträglichen Veränderungen des Blutfarbstoffs: Methämoglobin- und vielleicht auch Häminbildung. Die Wirkungen des Crotalotoxins nach seiner Resorption betreffen das Centralnervensystem, insbesondere sehr frühzeitig das Respirationscentrum, welches wie nach Ophiotoxin (vgl. oben S. 334) gelähmt wird. Der Tod erfolgt durch Atemstillstand.

Das Crotalotoxin hat keinen Einfluß auf die Gerinnbarkeit des Blutes. Es wirkt aber auf das Blut verschiedener Tierarten hämolytisch und kann auch die Umwandlung des Blutfarbstoffes nach seinem Austritt aus den roten Blutkörperchen in Methämoglobin bewirken.

Nach seinen Wirkungen schließt sich das Crotalotoxin im pharmakologischen System an das Ophiotoxin und mit diesem an die Gruppe der Sapotoxine eng an. Auch gewisse saure **Oxydationsproducte des Cholesterins,** insbesondere die von Windaus[1]) dargestellten und von Flury[2]) pharmakologisch geprüften Säuren $C_{27}H_{44}O_4$, $C_{27}H_{40}O_5$ und $C_{27}H_{40}O_8$ zeigen in ihrem pharmakologischen Verhalten weitgehende Ähnlichkeiten mit den Sapotoxinen. Nach diesen Untersuchungen darf man annehmen, daß zwischen dem Crotalotoxin und Ophiotoxin und dem Cholesterin der Schlangen gewisse chemische Beziehungen bestehen, derart, daß die wirksamen Substanzen der Schlangengifte Oxydationsproducte dieses Cholesterins sind.

Auch das von Boehm und Starcke[3]) zuerst genauer untersuchte Pfeilgift der Kalahari aus Deutsch-Südwestafrika, welches den Larven von Käfern der Gattung **Diamphidia** entstammt, scheint nach den Untersuchungen von Heubner[4]) stickstofffrei zu sein, löst Blutkörperchen auf und bewirkt bei der Einspritzung in das Blut, aber nicht vom Magen aus, Krämpfe und allgemeine Lähmung.

1) A. Windaus, Berichte der deutschen Chem. Gesellschaft **42.** 3770. 1909. Literatur!

2) F. Flury, Über die pharmakologischen Eigenschaften einiger saurer Oxydationsprodukte des Cholesterins. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **66.** 221. 1911.

3) Boehm und Starcke, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38.** 424 und 428. 1897.

4) W. Heubner, Über das Pfeilgift der Kalahari. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 57. 358. 1907.

Demnach ist das Vorkommen von Sapotoxinen nicht auf das Pflanzenreich beschränkt. Vielleicht spielen derartige Verbindungen auch in der menschlichen Physiologie und noch mehr in der menschlichen Pathologie eine Rolle.

Vielleicht gehört auch die im Pfeilgift der Kung-Buschmänner [1]) enthaltene wirksame Substanz hierher. Diese benutzen zur Herstellung ihres Pfeilgiftes den Käfer **Blepharida evanida.** Lewin hält die wirksame Substanz vorläufig für giftiges Eiweiß.

1. Radix Senegae, Senegawurzel; von Polygala Senega. Wirksame Bestandteile Sapotoxin und Saponin (Senegin). Gaben 5,0—15,0 täglich, auf 100—200 Aufguß.

2. Sirupus Senegae. Auf 100 Sirup der Aufguß von 5 Senegawurzel. Teelöffelweise mehrmals täglich.

3. Radix Sarsaparillae, Sarsaparilla; Wurzeln centralamerikanischer Smilax-Arten.

4. Decoctum Sarsaparillae compositum fortius et mitius und das Decoctum Zittmanni sind veraltete, unzweckmäßige Zubereitungen.

5. Cortex Quillaiae, Quillaiarinde; von Quillaia Saponaria. Wirksame Bestandteile s. oben S. 331.

35. Gruppe der Helvellasäure.

In der Stein- oder Speisemorchel oder Lorchel, Helvella esculenta, die beim Genuß infolge ungeeigneter Zubereitung mehrfach zu Vergiftungen Anlaß gegeben hat, findet sich als giftiger Bestandteil die stickstofffreie **Helvellasäure** [2]), die eine sirupartige Masse bildet und in Wasser und Äther löslich ist. Durch Abkochen und Fortgießen des Kochwassers wird sie aus den Lorcheln vollständig entfernt und diese sind dann ganz ungiftig. Auch durch Trocknen und namentlich bei längerem Aufbewahren verlieren sie ihre Giftigkeit vollständig. Die Helvellasäure wird vom Magen aus leicht, aber etwas langsam resorbiert, und die Vergiftungserscheinungen treten daher erst einige Stunden oder noch länger nach der Aufnahme des Giftes in den Magen ein.

An Hunden stellt sich, nachdem sie die wäßrige Abkochung der Lorcheln gefressen haben, zuerst heftiges Erbrechen ein und dann entwickeln sich allmählich die übrigen Symptome,

1) L. Lewin, Blepharida evanida, ein neuer Pfeilgiftkäfer. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **69**. 59. 1912.

2) Boehm und Külz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19**. 403. 1885.

die wenigstens im wesentlichen bei diesen Tieren davon abhängen, daß das Gift einen hochgradigen Zerfall der roten Blutkörperchen verursacht. Infolgedessen treten im Harn reichliche Mengen Hämoglobin auf und die Nieren erscheinen nach dem Tode der Tiere bei der Section wegen der Überfüllung und Durchtränkung mit Hämoglobin schwarzrot gefärbt; die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen sind zum Teil zerstört und die letzteren selbst mit Hämoglobinmassen und Cylindern erfüllt. In der Milz finden sich reichliche Ablagerungen von Hämoglobin. Regelmäßig tritt am ersten oder zweiten Tage ein mehr oder weniger starker Icterus auf, der auch von der Auflösung der roten Blutkörperchen abhängig gemacht werden muß.

Die Symptomenreihe in den Vergiftungsfällen an Menschen beginnt ebenfalls mit heftigem Erbrechen, selten von mäßigem Durchfall begleitet, dann folgen nach einiger Zeit Gehirnerscheinungen, Benommenheit des Sensoriums, Sopor, zuweilen auch Delirien, Pupillenerweiterung, mehr oder weniger heftige convulsivische Krämpfe, in einzelnen Fällen icterische Hautfärbungen. Das Auftreten von Hämoglobin im Harn oder andere Folgen einer Auflösung der roten Blutkörperchen, außer dem gelegentlichen leichten Icterus, hat man bei Menschen nicht beobachtet[1]).

In der älteren Literatur finden sich auch Angaben über die Giftigkeit der Spitzmorchel (Morchella esculenta).

36. Gruppe des Sphacelotoxins (Mutterkorn).

Das Mutterkorn, welches eine hauptsächlich an Roggenähren vorkommende Entwicklungsstufe (Sklerotium) des Pilzes Claviceps purpurea ist, hat in mehrfacher Beziehung eine große praktische Bedeutung. Mit dem Getreide zu Brot verbacken, erzeugt es eine chronische Vergiftungskrankheit, den Ergotismus, von dem man eine gangränöse und eine krampfhafte oder convulsivische Form, letztere auch Kriebelkrankheit genannt, unterscheidet. Sein wäßriger Aufguß verursacht ohne andere Erscheinungen eine Verstärkung der Wehen des schwangeren Uterus, wenn diese bereits im Gange sind, aber nicht die ge-

1) Über die Versuche an Tieren und die Vergiftungen bei Menschen vgl. Bostroem, Deutsches Arch. f. klin. Medic. 32. 209. 1882; Ponfick, Virchows Arch. 88. 445. 1882.

nügende Kraft haben, die Geburt oder die Ausstoßung der Nachgeburt herbeizuführen. Bei dieser Anwendung sowie bei den Versuchen, dadurch Abort und Frühgeburt zu erzielen, erfolgen zuweilen nach größeren Gaben sehr wirksamer Präparate acute Vergiftungen.

Die Bestandteile des Mutterkorns, von welchen diese Wirkungen und Folgezustände abhängen, waren bis vor kurzem trotz vielfacher Untersuchungen fast völlig unbekannt. Nur konnte vermutet werden, daß in der Droge mehr als eine wirksame Substanz enthalten sei. Zuerst gelang es, zwei giftige Bestandteile einigermaßen zu isolieren und vor allem ihre Wirkungen näher festzustellen; es waren dies das Sphacelotoxin und das Alkaloïd Cornutin (Kobert[1]).

Zu dieser Gruppe sollen hier nur solche Mutterkornbestandteile gerechnet werden, welche bei der experimentellen Prüfung sowohl Gangrän, besonders gangränöse Veränderungen an den Kämmen von Hähnen erzeugen, als auch an trächtigen Tieren von der Mitte der Schwangerschaft ab Ausstoßung der Föten bewirken. Stoffe, die bloß Gefäßverengerung und beim Durchleiten durch den isolierten, überlebenden Uterus an diesem Contractionen hervorrufen, gehören nicht in diese Gruppe.

Diesen Anforderungen entspricht das Sphacelotoxin, welches im Mutterkorn an verschiedene, an sich ungiftige oder vielleicht auch in anderer Weise wirksame Bestandteile gebunden vorkommt[2]).

Das reinste, bisher im freien Zustande dargestellte **Sphacelotoxin** bildet eine gelbe, aber sich bald grün färbende, nicht in Wasser, wohl aber in Alkalien lösliche, stickstofffreie, harzartige Masse, die sich sehr leicht zersetzt und unwirksam wird. Beständiger dagegen ist sie in ihren Verbindungen, dem Chrysotoxin und Secalintoxin (Ergotoxin).

Das **Chrysotoxin** ist die Verbindung des Sphacelotoxins mit dem unwirksamen, amorphen oder kristallisierten Ergochrysin, das sich, wie auch das Chrysotoxin in Alkalien leicht mit goldgelber Farbe löst und mit ihnen salzartige Verbindungen bildet. Das Chrysotoxin ist im freien Zustande leicht löslich in Alkohol, Äther und anderen derartigen Lösungsmitteln und bildet ein rein gelbes, geruch- und geschmackloses Pulver.

Das **Secalintoxin** (früher Ergotoxin) besteht aus einer Verbindung des Sphacelotoxins mit einer unwirksamen Base, dem Secalin, die mit dem Ergotinin von Tanret nicht identisch ist. Das Secalintoxin bildet

1) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 18. 316. 1884.
2) Vergl. Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 39. 85. 1897.

ein in Alkohol, Benzol, weniger in Äther, leicht in Säuren lösliches, fast weißes, kreideartiges Pulver.

Das **Ergotoxin** von Barger und Carr[1]) ist identisch mit dem Hydroergotinin von Kraft (1906).

Es hat die Zusammensetzung $C_{35}H_{41}N_5O_6$, ist amorph und in Natronlauge löslich. Beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid geht es in Ergotinin über (Kraft), dessen Formel $C_{35}H_{39}N_5O_5$ ist. Barger und Dale erhielten mit Phosphorsäure, Salzsäure und Oxalsäure kristallisierbare Salze. Über seine pharmakologische Natur läßt sich nur sagen, daß es Sphacelotoxin enthält, da es an Hähnen Gangrän des Kammes verursacht. Es scheint sich um eine ähnliche, aber weniger wirksame Verbindung von Sphacelotoxin und einer Base zu handeln wie das Secalintoxin. Jedenfalls darf für dieses Präparat nicht der Anspruch erhoben werden, daß es der eigentliche wirksame Bestandteil des Mutterkorns ist.

Von den 8 Mutterkornpräparaten, welche Palm[2]) untersucht hat, verursachten das Ergotinin nach Tanret, das Cornutinum ergotinicum von Bombelon und das Secale cornutum dialysé von Golaz eine schwache, das Ergotin von Denzel eine recht bedeutende Verfärbung der Kämme von Hähnen, sie enthielten also Sphacelotoxin; die übrigen, auch das Extractum secalis cornuti fluidum des deutschen Arzneibuches waren unwirksam, auch wirkte keines krampferregend.

Das Alkaloid Cornutin ist im Mutterkorn nur einmal in äußerst geringer Menge gefunden worden. Es bildete im freien Zustande eine sirupartige Masse, die sich teilweise schon beim Eindampfen ihrer Lösungen zersetzte (Kobert, 1884). Durch seine große Wirksamkeit sowie dadurch, daß es Krämpfe hervorbrachte, war es leicht von anderen Mutterkornalkaloiden zu unterscheiden. Das spätere Cornutin von Kobert, wie es von Merck in den Handel gebracht wird, enthält nach den Versuchen von Palm[2]) an Tieren kein krampferregendes Cornutin, sondern an wirksamer Substanz nur wenig Chrysotoxin und Spuren des unwirksamen Secalins.

Zu den wirksamen Bestandteilen des Mutterkorns muß endlich noch die Ergotinsäure gerechnet werden. Sie ist ein dem Saponin ähnliches, aber stickstoffhaltiges saures Glykosid und wurde in nicht ganz reinem Zustande unter jenem Namen und mit noch mehr fremdartigen Substanzen vermischt als Sklerotinsäure in den Handel gebracht.

Barger und Dale fanden im Mutterkorn p-Hydroxyphenyläthylamin (1909), welches auch im faulen Fleisch enthalten ist, und β Imidazolyläthylamin (1910), das durch Fäulnis von Histidin entsteht. Beide wirken durch Gefäßverengerung blutdrucksteigernd.

Die Wirkungen des Sphacelotoxins in der Form des **Chrysotoxins, Secalintoxins,** anscheinend auch des **Ergotoxins** und

1) Barger and Carr, The alkaloids of Ergot. From the Journ. of the Chemical Society. vol. **91**. p. 337. 1907; Barger and Dale, Ergotoxine and some other constituents of Ergot. From the Bio-Chemical Journ. vol. II. p. 240. 1907.

2) Palm, Untersuchungen üb. d. Bedeutung des Mutterkorns und seiner Präparate für d. Geburtshilfe. Arch. f. Gynäkolog. **67**. H. 3. 1902. Literatur.

wohl noch anderer derartiger Verbindungen bedingen im wesentlichen sowohl die Giftigkeit des Mutterkorns, als auch seine therapeutische Bedeutung. Sie erzeugen durch ihre Gefäßwirkung Gangrän und verursachen Contractionen des schwangeren Uterus.

Die Gangrän läßt sich in allen ihren Entwicklungsphasen nur an Hähnen studieren, während sie unter den Säugetieren sich beim Schwein zwar entwickelt, jedoch bloß rudimentär in Form von Brandblasen an Ohren und Nase.

An Hähnen nehmen bei starker Vergiftung Kamm und Bartlappen zuweilen schon zwei Stunden nach der Einverleibung des Sphacelotoxins in den Magen gangränöse Schwarzfärbung und trockene Beschaffenheit an. Weit rascher entwickelt sich die Wirkung bei subcutaner Einspritzung. Nach monatelanger Anwendung kleiner Gaben wird der Kamm vollständig abgestoßen. In einem Falle lösten sich sogar die Flügel ohne Blutung im Handgelenk ab (Kobert, 1884).

Das Secalintoxin ist weit wirksamer als das Chrysotoxin. Es bringt schon in Gaben von 0,02—0,03 g an Hähnen die charakteristische dunkle Verfärbung des Kammes hervor, während dazu vom Chrysotoxin 0,10—0,20 g erforderlich sind. Diesen Gaben entsprechen 5 mg des isolierten, aber bereits durch Zersetzung grünlich-braun gefärbten Sphacelotoxins. In den Versuchen von Barger und Dale trat nach der Einspritzung von 20 mg des Ergotoxinphosphats in den Brustmuskel nur eine stellenweise leichte, vorübergehende dunklere Färbung des Kammes auf. Die subcutane Injection von 10 mg der freien Base als Lösung in 80proc. Alkohol bewirkte ebenfalls nur eine mäßige Dunkelfärbung des Kammes.

Die Ursache dieser Gangrän ist eine durch Stase des Blutstromes bedingte hyaline Thrombose der feineren Arterienästchen (F. v. Recklinghausen). Die Stase wird durch eine krampfhafte Contraction der Gefäße herbeigeführt, deren Ursache noch nicht ganz klar ist. Es scheint dabei eine direkte Wirkung auf die Gefäßwandungen beteiligt zu sein. Die nächste Folge dieser Gefäßverengerung ist bei acuten Vergiftungen an allen Tierarten eine hochgradige Steigerung des Blutdrucks. Doch ist das Verhalten des letzteren während eines Blutdruckversuchs ein wechselndes[1]), was vielleicht

1) Vgl. Jacobj a. a. O. oben S. 339. Über das Verhalten des Blutdrucks unter dem Einfluß verschiedener Mutterkornpräparate vgl. Ph. Jolly, Die Einwirkung des Mutterkorns auf die Circulation. Preisschr. u. Diss. Göttingen 1905.

davon abhängt, daß die Gefäßcontraction anfangs keine continuierliche ist und erst allmählich wenigstens in einzelnen Gefäßgebieten zu einer dauernden wird. Gefäßcontraction und Stase müssen aber lange genug anhalten, um eine hyaline Gerinnung zustande kommen zu lassen. Es ist auch verständlich, daß die Gangrän an den peripheren Körperteilen auftritt, in denen der Blutstrom von Hause aus träge ist. Unerklärlich ist die Prädisposition einzelner Tierarten und die Immunität anderer.

Die Erscheinungen seitens des Nervensystems bestehen bei allen Tierarten in hypnotischen Zuständen, an Säugetieren in Unruhe und Bewegungsdrang. Schließlich erfolgt allgemeine Lähmung und Tod durch Respirationsstillstand.

Gleichzeitig mit der Gangrän der peripheren Körperteile stellen sich bei Hähnen, Hunden und Katzen Erbrechen und Durchfälle ein. Die letzteren können nach einigen Tagen sehr profus werden. Dabei finden sich im Darm Blutextravasate und Verschwärungen der Plaques und solitären Follikel. Auch diese Veränderungen sind als gangränöse Vorgänge aufzufassen.

An Kaninchen sind Durchfälle, Motilitäts- und Sensibilitätsstörungen ohne Gangrän die Erscheinungen der chronischen Sphacelotoxinvergiftung.

Nach dem Tode lassen sich bei der acuten Form nirgends makroskopische pathologisch-anatomische Veränderungen nachweisen, so daß die Lähmung nicht als Folge von Gefäßcontractionen, sondern als direkte Sphacelotoxinwirkung aufzufassen ist. Bei chronischem Verlauf der letzteren finden sich Blutaustretungen in allen inneren Organen, auch im Gehirn und Rückenmark. Aber nur in einzelnen Fällen scheint zwischen ihnen und verschiedenen, während des Lebens beobachteten Erscheinungen ein Zusammenhang zu bestehen.

Die Contracturen an den Gliedern, die convulsivischen Muskelzuckungen und epileptiformen Anfälle, welche die krampfhafte Form des Ergotismus bei Menschen kennzeichnen, werden bei der Vergiftung mit Chrysotoxin oder Secalintoxin an Tieren nicht beobachtet

Das Cornutin von Kobert dagegen ist ein regelrechtes Krampfgift. Es erzeugte an Säugetieren lange anhaltendes Würgen, Erbrechen und Durchfälle und sodann tonische und klonische epileptiforme Krämpfe. Durch gleichzeitige Erregung der centralen Ursprünge der herzhemmenden Vagusfasern und der vasomotorischen Nerven wurden Pulsverlangsamung und Gefäßcontractionen bedingt. Letztere ver-

ursachten an curarisierten Tieren nach der Vagusdurchschneidung Steigerung des Blutdrucks. Der Tod erfolgte durch Respirationslähmung.

An Fröschen bewirken Gaben von 30—50 mg Chrysotoxin allgemeine Lähmung, aber keine Krämpfe. Das Fehlen der letzteren beweist die völlige Abwesenheit von Cornutin in dem Chrysotoxin.

Da das Cornutin nur einmal im Mutterkorn gefunden worden ist, so scheint es ein seltener und inconstanter Bestandteil des letzteren zu sein. Da es außerdem an Tieren nur acute, bald vorübergehende, mit dem Tode oder mit völliger Erholung endende Vergiftungen, niemals, selbst bei längerem Gebrauch, Gangrän oder andere dauernde Störungen hervorbrachte, so ist nicht anzunehmen, daß es an Menschen bei der chronischen Mutterkornvergiftung die Ursache der epileptiformen und anderen Krampfzustände ist. Wahrscheinlich werden auch diese durch das Sphacelotoxin als Folge von Gefäßcontractionen und Ernährungsstörungen bedingt. Bei den Geistesstörungen ist kaum an eine andere Genese zu denken.

Was die **Anwendung des Mutterkorns in der Geburtshilfe** betrifft, so handelt es sich dabei in der Regel nur um eine Verstärkung bereits eingetretener Wehen während der Geburts- und Nachgeburtsperiode.

An trächtigen Hunden, Katzen und Kaninchen rufen Gaben von 0,1—0,2 g Chrysotoxin eine reguläre Wehentätigkeit hervor, welche auch schon in der Mitte der Schwangerschaft zu einer sicheren und für das Muttertier zwar ohne dauernden Nachteil, aber nicht immer ohne Vergiftungserscheinungen verlaufenden Ausstoßung der Föten führt (Jacobj).

Nach den klinischen Versuchen von Palm[1]) an der Frauenklinik von Runge in Göttingen mit der Anwendung von Chrysotoxin-Natrium zur baldigen Beendigung langdauernder Geburten oder zur künstlichen Erregung der Geburtstätigkeit trat die Uterustätigkeit in allen 17 Fällen ein. Mengen von 0,01 g wirkten schon deutlich, 0,02—0,03 g sind die geeignetsten Gaben. Die Anwendung geschah stets subcutan.

Bei der experimentellen Prüfung der Mutterkornpräparate und Bestandteile auf ihre wehenverstärkende Wirkung und ihre Brauchbarkeit in der Geburtshilfe sind Versuche am überlebenden, isolierten Uterus unbrauchbar. Auch Einspritzungen der zu prüfenden Stoffe in das Blut von Tieren, die nicht trächtig sind, geben keine zuverlässigen Resultate. Unter solchen Bedingungen treten leicht Contractionen des Uterus auf, die dann bei der praktischen Anwendung der betreffenden Präparate ausbleiben. Nur Versuche an trächtigen Tieren führen, wie bereits oben (S. 339) erwähnt, zu sicheren Resultaten. Dabei müssen

1) Palm, a. a. O. oben S. 340.

die Föten ausgestoßen werden, ohne daß dem Muttertiere dauernde Nachteile erwachsen.

Ob es dagegen gelingt, bei Menschen in den früheren Perioden der Schwangerschaft Uteruscontractionen und durch diese Abort und Frühgeburt herbeizuführen, ohne daß gleichzeitig Vergiftungserscheinungen sich einstellen, darf als zweifelhaft gelten. Jedenfalls wären zur Erzielung dieses Erfolges stärkere Gaben völlig wirksamer Präparate erforderlich. Wenn es unter diesen Bedingungen in einzelnen Fällen auch gelingen mag, die Dosierung derartig zu regulieren, daß nur Uteruscontractionen und keinerlei schädliche Wirkungen eintreten, so ist doch die Gefahr einer Vergiftung, deren Folgen nicht zu übersehen sind, immerhin so groß, daß die Anwendung dieses Mittels für einen solchen Zweck, vorläufig wenigstens, bedenklich erscheint.

Man hat an Menschen und Tieren die Beobachtung gemacht, daß die Gangrän zuweilen erst mehrere Wochen nach der letzten Aufnahme von mutterkornhaltigem Brot oder von reinem Sphacelotoxin sich entwickelte. Daher ist jeder stärkere oder längere Zeit fortgesetzte Gebrauch dieses Mittels, wie er früher bei mancherlei Zuständen, z. B. bei chronischen Blutungen und bei Aneurysmen, üblich war, ebenfalls zu verwerfen.

Zur Verstärkung der Wehen dient gegenwärtig gewöhnlich ein Mutterkornaufguß, in welchem das Sphacelotoxin in Form der oben genannten Verbindungen wahrscheinlich nicht gelöst, sondern durch das heiße Wasser wohl nur in feiner Verteilung aufgeschwemmt ist. Bloß das frisch gesammelte Mutterkorn hat seine volle Wirksamkeit; diese nimmt allmählich ab, und schon nach wenigen Monaten ist sie meist vollständig verschwunden. Hieraus entspringt eine große Unsicherheit bei der Anwendung dieses Mittels, indem der gewünschte Erfolg das eine Mal ausbleibt, ein anderes Mal zugleich mit ihm Vergiftung eintritt, die schon nach einmaligen Gaben bedenklich werden kann. Ob es gelingen wird, die Schwierigkeiten zu überwinden, welche sich der Darstellung chemisch einheitlicher, wirksamer Präparate entgegenstellen und ob ihre Wirksamkeit dann unverändert bleibt, läßt sich zurzeit nicht übersehen.

Bei der nach arzneilichen Gaben beobachteten acuten Vergiftung treten Erbrechen, Kolikschmerzen und Durchfälle,

Gefühl von Ameisenkriechen und Pelzigsein, schmerzhafte Contractionen der Glieder, Pulsverlangsamung, Betäubung auf. Erholung ist mindestens die Regel.

Bei der Anwendung des Mutterkorns gegen Blutungen kommen zu der durch die Beschaffenheit der Präparate bedingten Unsicherheit noch andere Momente hinzu, die den Erfolg mindestens zweifelhaft erscheinen lassen. Blutungen im Uterus werden in der bekannten Weise durch die Contractionen dieses Organs gestillt. An anderen Körperteilen kann die Blutung unter dem Einfluß dieses Mittels nur durch eine Zusammenziehung der Gefäße zum Stehen kommen. Gelingt es wirklich, diese Gefäßwirkung hervorzubringen, so ist mit dem Erfolg sicher auch die Gefahr da, ja es läßt sich annehmen, daß an einzelnen Organen sich leichter Gangrän entwickeln, als an anderen Blutstillung zustande kommen wird. Falls daher nach der Anwendung dieses Mittels Blutungen aufhören, so ist der Verdacht nicht ausgeschlossen, daß dabei andere Ursachen als die Wirkungen des Mutterkorns tätig gewesen sind.

Der letzte der genannten Mutterkornbestandteile, die Ergotin- oder Sklerotinsäure, ist an Säugetieren wenig wirksam und bringt weder Vergiftungen noch Wehenverstärkung hervor. An Fröschen erzeugt sie eine eigenartige, interessante Lähmung des Rückenmarks.

1. **Secale cornutum**, Mutterkorn; das an den Roggenähren wachsende Sklerotium — die Ruheform — des Pilzes Claviceps purpurea. Gaben 0,3—1,0, $^1/_4$—$^1/_2$stündlich, im wäßrigen Aufguß.

*2. **Chrysotoxinum**, Chrysotoxin und **Natrio-Chrysotoxinum**, Chrysotoxin-Natrium. Vgl. oben S. 339. Gaben oben S. 343.

3. Extractum Secalis cornuti, Mutterkornextract; der in Wasser und verdünntem Alkohol lösliche Anteil des Mutterkorns. Gaben 0,1—0,5, täglich bis 2,0, in Lösung.

4. Extractum Secalis cornuti fluidum. Wie andere Fluidextracte aus 100 Mutterkorn auf 100 Extract unter Zusatz von 2,4 Salzsäure dargestellt. Gaben 0,3—1,0.

33. Gruppe des Cannabinols.

Verschiedene aus den in Indien und anderen heißen Gegenden Asiens gesammelten Zweigspitzen von Cannabis sativa hergestellte harz- oder extractartige Präparate dienen im Orient und in Indien unter dem Namen Haschisch und Charas als

weit verbreitete Genußmittel und werden in Europa noch gegenwärtig als Narcotica gebraucht.

Der einheimische Hanf ist harzarm und enthält nur sehr wenig wirksame Substanz. Doch pflegte auch die Wirksamkeit der in den europäischen Handel kommenden Präparate des sogenannten indischen, d. h. des gewöhnlichen, in den genannten Gegenden wachsenden Hanfs eine sehr wechselnde und in der Regel eine geringe zu sein. Deshalb sind die Versuche, den wirksamen Bestandteil im analysierbaren Zustande rein und mit seiner vollen Wirksamkeit darzustellen, lange vergebliche geblieben. Martius (1855) bezeichnete zuerst als wirksamen Bestandteil eine amorphe, harzartige, bitter schmeckende Masse, die vor einer Reihe von Jahren unter dem Namen Cannabinon in den Handel kam und vor nicht langer Zeit von englischen Chemikern Cannabinol genannt und als ein bei 265—270° unter 20 mm Hg-Druck siedendes, rotes, ölartiges Harz beschrieben wurde. Doch erreichte die Substanz nicht die Wirksamkeit des Cannabispräparats, aus dem sie dargestellt war[1]).

S. Fränkel[2]) erhielt teils über Smyrna und teils über Konstantinopel 10 Kilogramm Haschisch, welcher durch Ausziehen mit Petroleumäther 2,2 Kilogramm „Harz" gab. Aus diesem stellte er durch fractionierte Destillation im Vacuum den wirksamen Bestandteil, das Cannabinol, dar.

Das Cannabinol, $C_{21}H_{30}O_2$, bildet eine ganz schwach gelbliche, durchsichtige Masse von dicker Sirupconsistenz, deren Siedepunkt bei 0,5 mm Hg-Druck 115° ist. Es ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Petroleumäther und Eisessig, gibt beim Erhitzen die Millonsche Reaction und färbt sich an der Luft dunkler, wobei es allmählich an Wirksamkeit verliert. Das Cannabinol ist ein Phenolaldehyd: $C_{20}H_{29}\begin{cases}CHO\\OH\end{cases}$.

Die Versuche über die **Wirkungen des Cannabinols** wurden **an Hunden** ausgeführt, da Kaninchen selbst nach Einführung von 5 g in den Magen keinerlei Erscheinungen zeigten, und eine andere Anwendungsweise ausgeschlossen ist. Die bei Hunden angewendeten Gaben betrugen 0,05—2,0 g. Nach den kleinsten noch wirksamen Gaben traten bloß große Unruhe und anscheinend Visionen ein. Mäßige Gaben bewirkten Somnolenz, die auch im Stehen der Tiere hervortrat. Dabei waren die Augen starr vorwärts gerichtet, wie nach scheinbar in der Luft schwebenden Gegenständen, nach denen auch mit den Vorderpfoten gegriffen wurde. Nach etwas größeren Gaben behielten

1) Vgl. Marshall, A contribution to the Pharmacology of Cannabis indica. Dundee 1899.

2) S. Fränkel, Chemie und Pharmakol. des Haschisch. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **49**. 266. 1903. Literatur.

die Hunde verrenkte Stellungen, die man ihnen gab oder die sie selbst annahmen, längere Zeit unverändert bei. Es folgt dann das hypnotische Stadium. Die Tiere stehen den Kopf tief gesenkt, um dann plötzlich, namentlich wenn beim weiteren Senken der Kopf schließlich den Boden berührt, aber zuweilen auch ohne nachweisbare Veranlassung, jäh aufzuschrecken und eine heftige Bewegung, besonders einen Sprung, auszuführen. Dieses Verhalten kann sich eine Stunde lang wiederholen. Es machen sich in diesem Stadium auch Gleichgewichtsstörungen bemerkbar. Die Tiere sind sich ihrer Lage und Stellung nicht bewußt und stürzen beim Versuch, Bewegungen auszuführen, häufig zu Boden. Nach großen Gaben nehmen die Tiere die liegende Stellung ein und sinken zusammen, wenn man sie aufrecht zu stellen versucht. Sie befinden sich im schweren Sopor und die Respiration ist vertieft. Sehr große Gaben bewirkten bei manchen Tieren Erregungszustände, Zusammenschauern und fibrilläre Muskelzuckungen, ohne daß die kataleptischen und narkotischen Erscheinungen deutlich zur Wahrnehmung kamen.

An Hunden tritt rasch Gewöhnung an das Cannabinol ein. Doch nehmen sie bei solchen Versuchen wenig Nahrung zu sich und magern infolgedessen sehr rasch ab. Selbst die größten Gaben bewirkten keine tödliche Vergiftung, nicht einmal bedrohliche Symptome. Der Rauch von Cannabinol aus einer Pfeife brachte die gleichen Wirkungen wie dieses hervor.

Versuche an Menschen sind mehrfach mit dem Haschisch selbst, mit einem harzartigen Körper aus Hanfkraut von Buchheim und Kelterborn (1859) und neuerdings mit dem Cannabinol der englischen Chemiker angestellt worden und haben im wesentlichen übereinstimmende Resultate ergeben. Es traten in erster Linie Exaltationszustände der psychischen Funktionen auf, deren Symptome Verzückung, laute Fröhlichkeit, zuweilen auch gedrückte Stimmung, ferner Ideenflucht, Gesichts- und Gehörshallucinationen, Bewegungstrieb und Hallucinationen der Bewegung (Fliegen, Schwimmen, Reiten) sowie der Empfindung (Farbensehen) sind. An Händen und Füßen entsteht das Gefühl von Ameisenkriechen. Auf die Exaltation folgen Depressionszustände, und es stellt sich Schläfrigkeit und Schlaf ein. Nach einer größeren Gabe (0,3 g) des harzartigen Körpers wurden von Kelterborn an sich selbst hoch-

gradige Pulsbeschleunigung, heftige Unruhe, Aufregung, Schwäche, krampfhafte Contractionen an den Extremitäten mit Trismus, völlige Kraftlosigkeit, dann Schlaf und Erholung beobachtet.

Noch schwerere Vergiftungen sind aus Unkenntnis durch die therapeutische Anwendung des Handelspräparates Cannabinon hervorgerufen worden, und zwar schon bei einer Gabe von 0,2 g.

In einem Falle traten Schwindel, Ideenflucht und andere Erscheinungen schon nach einer Gabe von 0,015 g des Extractum Cannabis indicae ein (Marshall).

Tödlich verlaufene Fälle von Haschisch-Vergiftung sind auch an Menschen nicht bekannt.

Der Schlaf scheint in allen Fällen erst nach den Exaltationszuständen einzutreten. Von der Anwendung der Hanfpräparate als Schlafmittel ist daher nicht viel zu erwarten. Das sog. Cannabinum tannicum des Handels scheint ganz unwirksam zu sein. Das Cannabinol paart sich im Organismus mit Glykuronsäure.

Auf den Inselgruppen Polynesiens bereiten die Eingeborenen aus der, **Kawa** genannten, Wurzel von Macropiper methysticum in eigentümlicher Weise durch Kauen ein Getränk, welches narkotisch berauschend wirkt und dort die gleiche Rolle spielt wie die Coca in den Gegenden der südamerikanischen Cordilleren. Der wirksame Bestandteil kann nach Baldi[1]) Cavaïn genannt werden. Es ist eine gelblichgrüne oder bräunlichgrüne, harzartige, auch in Wasser etwas lösliche, selbst beim Erhitzen mit Alkalien und Säuren sehr beständige Masse. Lewin[2]) bezeichnet mit dem Namen Kawahin einen kristallisierbaren unwirksamen Bestandteil der Kawa. Er untersuchte aber auch den harzartigen wirksamen Körper.

Das **Cavaïn** hat einen anfangs schwach bitteren, dann scharfen, pfefferartigen Geschmack, dem eine Empfindung des Taubseins und eine Verminderung der allgemeinen Empfindlichkeit im Munde folgt. Auch an den übrigen Schleimhäuten, besonders deutlich am Auge, bringt es nach vorübergehender leichter Reizung eine mehr oder weniger vollständige Unempfindlichkeit

1) Baldi, La Terapia moderna. 1891. Nr. 10. u. 11.

2) L. Lewin, Über Piper methysticum (Kawa). Berlin 1886. Ausführliche Literatur und Geschichte.

hervor (Lewin). Nach der Resorption verursacht es an allen Tierarten Bewegungsstörungen, hypnotische Zustände, selbst ausgesprochene Narkose, verminderte Hautsensibilität, schließlich vollständige allgemeine Lähmung ohne Krämpfe. Die tödliche Gabe bei Einführung in den Magen scheint bei Katzen nicht unter 1 g zu liegen.

Vom Lactucarium, dem eingetrockneten Milchsaft der Lactuca virosa, sagte schon Cullen (1772), daß die Erfolge dieses Mittels in der Heilkunst noch nicht sichergestellt sind. Man kann hinzufügen, daß sie überhaupt nicht vorhanden sind.

Die nachstehenden Präparate werden noch gegenwärtig in verschiedenen Ländern gebraucht.

*1. Extractum Cannabis indicae; aus der Herba Cannabis indicae hergestelltes, dickes, grünes Extract. Gaben 0,05—0,10, 2—3 mal täglich.

*2. Extractum Cannabis fluidum; 100 Extract werden aus 100 Hanf hergestellt.

*3. Tinctura Cannabis indicae. Hanfextract 1, Weingeist 19 Gaben 0,5—1,0.

*4. Lactucarium. Gaben 0,1—0,3.

39. Gruppe der Agaricinsäure.

Die Agaricinsäure, $C_{22}H_{40}O_7 + 1^1/_2 H_2O$, oder Agaricussäure ist in dem zuerst von de Haën (1768) als schweißvermindernden Mittel empfohlenen Lärchenschwamm, Polyporus officinalis, neben anderen Bestandteilen enthalten und findet sich anscheinend auch in einer anderen, in Japan vorkommenden und dort Toboshi genannten Polyporusart (Inoko).

Die Agaricinsäure, welche auch unter dem Namen Agaricin angewendet wird, bildet im reinen Zustande eine kristallinische, weiße, pulverige, in kaltem Wasser nur sehr wenig, leicht in Alkalien lösliche Masse, die keinen bitteren Geschmack hat.

Die freie und an Basen gebundene Säure wirkt local reizend und entzündungserregend. Daher verursacht der Staub des Lärchenschwammes Niesen, Husten und Reizungserscheinungen seitens des Auges. Nach ihrer subcutanen Injection entsteht Eiterung, nach der innerlichen Application bei Katzen und Hunden treten Erbrechen und Durchfälle auf, ohne daß andere, von der Resorption abhängige Erscheinungen wahrgenommen werden, selbst wenn die Gabe 1,0 g erreicht.

Bei subcutaner oder sicherer bei intravenöser Injection ihres Natriumsalzes wirkt die Agaricinsäure an Säugetieren in

Gaben von 0,1 g für 1 Kilogramm Tier schwach narkotisierend auf das Großhirn und erst stark erregend und dann lähmend auf verschiedene im verlängerten Mark und in seiner Umgebung gelegene Funktionsgebiete, namentlich auf die Respirations-, Gefäßnerven- und Vaguscentren (Hofmeister[1]). Die wesentlichsten, von diesen Wirkungen abhängigen Erscheinungen sind Schläfrigkeit und Müdigkeit, anfänglich verlangsamte und vertiefte, dann krampfartige, dyspnoïsche Atemzüge, erst krampfhafte Zuckungen, dann ausgesprochene Convulsionen und Steigerung des Blutdrucks mit nachträglichem Absinken desselben. Der Tod wird durch die nachfolgende Lähmung der genannten Gebiete herbeigeführt. An Fröschen stellt sich nach Gaben von 25—50 mg von vornherein allgemeine centrale Lähmung ein, und es erfolgt erst eine Abschwächung der Tätigkeit und zuletzt völliger Stillstand des Herzens.

Die Unterdrückung der Schweißsekretion durch die Agaricinsäure läßt sich auch experimentell nachweisen. Periphere Ischiadicusreizung ruft an den Pfoten von Kätzchen keine Schweißabsonderung mehr hervor, wenn den Tieren vorher agaricinsaures Natrium subcutan injiciert wurde. Dagegen bleibt das Pilocarpin noch wirksam, wenn diese Nervenreizung ihren Einfluß auf die Schweißbildung bereits verloren hat. Die Speichel- und die Tränensekretion werden durch die Agaricinsäure nicht unterdrückt. Die Wirkung auf die Schweißdrüsen tritt zuweilen erst einige Stunden nach der Einverleibung des Mittels ein. An Fröschen, besonders an R. temporaria, wird die Hautsekretion unterdrückt.

Die Agaricinsäure oder das Agaricin wird in Gaben von 0,005—0,010 g zur Unterdrückung von Schweiß namentlich bei Phthisikern benutzt. Doch werden auch größere Gaben der reinen Säure gut vertragen; selbst 0,05 bis 0,1 g verursachen nur leichte, rasch vorübergehende Nausea (Hofmeister und Kahler[2]).

Agaricinum, Acidum agaricinicum, Agaricinsäure. In Wasser schwer lösliches, weißes Pulver. Gaben 0,01—0,02—0,1!

1) Hofmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **25.** 189. 1888.
2) Hofmeister u. Kahler, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **25.** 201. 1888.

II. Nutritive Reizung (Ätzung) und locale Erregung verursachende organische Verbindungen.

Während bei den Nerven- und Muskelgiften die Wirkungen erst nach der Resorption vom Blute aus, wie man zu sagen pflegt, zustande kommen, rufen zahlreiche Substanzen Veränderungen bloß an solchen Stellen des Körpers hervor, mit denen sie zunächst in direkte Berührung kommen, also an der äußeren Haut und den Schleimhäuten der Respirations-, Verdauungs- und Harnorgane sowie an der Conjunctiva. Wie bei den Giften der vorigen Klasse sind diese Wirkungen meist molecularer Natur.

Eine Resorption solcher Stoffe ist zwar nicht ausgeschlossen, sie werden aber infolge von Veränderungen, die sie vor oder nach der Aufnahme in das Blut erleiden, entweder unwirksam gemacht oder erfahren bei der Verbreitung im Organismus eine so große Verteilung und Verdünnung, daß in den einzelnen Organen gleichzeitig nur geringe Mengen enthalten sind, die daher ohne Wirkung bleiben. Jedoch kann in den Ausscheidungsorganen, namentlich in den Nieren und im Darm, wieder eine Concentration eintreten, und an ihnen eine ähnliche Veränderung wie an den ursprünglichen Applicationsstellen bedingt werden. Aus diesem Grunde erzeugt das im Organismus unveränderliche Cantharidin nicht nur an der Haut eine exsudative Entzündung, sondern verursacht auch entsprechende Veränderungen in den Nieren, wenn es nach der Resorption in ausreichender Menge durch die letzteren ausgeschieden wird.

Die Wirkungen dieser Klasse von pharmakologischen Agentien bestehen in einer nutritiven Reizung (Ätzung) der betroffenen Gewebe, wodurch neben allen Graden entzündlicher Ernährungsstörungen auch funktionelle Erregungen nervöser und muskulöser Gebilde bedingt werden. Viele aromatisch, bitter oder süß schmeckende und angenehm oder übel riechende Substanzen, die eigentlich Nervenmittel sind, verdanken ihre Bedeutung lediglich der localen Wirkung auf die Geruchs- und Geschmacksorgane und haben deshalb ebenfalls hier ihren Platz gefunden.

Bei Gemengen verschiedener Substanzen, die sich chemisch indifferent gegeneinander verhalten, kann dennoch eine gegenseitige moleculare Einwirkung eintreten, so daß das Verhalten des einen oder des anderen der Bestandteile sowohl bei der Resorption als auch den Geweben gegenüber durch die Gegenwart der übrigen Stoffe mehr oder weniger modificiert wird.

In diesem Sinne gibt es entsprechend einer älteren Auffassung auch für die Wirkung sogenannte Corrigentia. Zu dieser Kategorie gehören vor allen Dingen die einhüllenden Mittel, welche im Munde, Magen und im Darmkanal in verschiedener Richtung eine große Rolle spielen und deshalb an die Spitze dieser Klasse von Arzneimitteln gestellt werden können.

Eine eigentliche pharmakologische Einteilung der letzteren ist hier nicht durchführbar, weil man es in der Regel nicht mit chemisch reinen Verbindungen, sondern mit Drogen und deren Rohprodukten zu tun hat, in denen häufig verschiedenartig wirkende Bestandteile enthalten sind. Man muß sich daher vorläufig damit begnügen, den therapeutischen Zweck in den Vordergrund zu stellen und darnach die Einteilung vorzunehmen, obgleich die Terpentinöle und die Senföle sowie einzelne Kategorien von Abführmitteln auch pharmakologisch gut klassificierbar sind.

I. Einhüllende Mittel.

Gummi, Zucker, Pflanzenschleim und andere pharmakologisch indifferente Substanzen dienen bei der Herstellung von Pillen, Kügelchen (Granules), Plätzchen (Pastillen), Pulvern, Kapseln, Oblaten und ähnlichen Arzneiformen zur mechanischen Einhüllung der wirksamen Stoffe. Aber abgesehen davon haben die in Wasser löslichen oder quellbaren colloïdalen Pflanzenbestandteile, wie Gummi, Schleim, Stärkekleister, Dextrin, die man allenfalls zu einer Gruppe des Gummis vereinigen könnte, noch eine besondere Bedeutung als einhüllende Mittel. Sie vermögen vor allen Dingen den scharfen, namentlich sauren Geschmack vieler Substanzen zu mildern, gleichsam einzuhüllen, obgleich sie selber ganz geschmacklos sind. Bei gleichem Säuregehalt schmeckt eine Flüssigkeit, z. B. Limonade, weit weniger sauer, wenn sie solche colloïdalen Körper enthält, als ohne diese, wovon man sich durch einen einfachen Versuch mit Gummilösung oder Stärkekleister und Weinsäure leicht überzeugen kann.

Eine große Rolle spielen in dieser Beziehung die mit dem Namen Pectinstoffe bezeichneten colloïdalen Substanzen der Obstarten und Früchte. Der saure Geschmack der letzteren hängt nicht bloß von der Säuremenge und dem Zuckergehalt, sondern im wesentlichen von dem Verhältnis der ersteren zur Quantität des Gummis und der Pectinstoffe ab. In der Himbeere findet sich auf die Gewichtseinheit Säure weniger

Zucker, als in der Johannisbeere; sie enthält aber 13 mal soviel von jenen colloïdalen Bestandteilen als die letztere (Fresenius), die deshalb sauer schmeckt, während jene eine süße Frucht ist.

Ähnlichen Verhältnissen begegnet man beim Bier. Das letztere schmeckt unter sonst gleichen Bedingungen, d. h. bei gleichem Gehalt an Alkohol und Hopfenbestandteilen, weniger wäßrig und weniger bitter, wenn es größere Mengen colloïdalen Extracts enthält.

Daß diese eigentümliche einhüllende Wirkung colloïdaler Stoffe sich auch bis in den Magen und Darm hinein erstreckt, ist in betreff der Empfindungen unzweifelhaft. Sehr anschaulich gemacht wird das durch die Beobachtung von H. Quincke[1]), daß ein Knabe von 16 Jahren, mit vollständigem Ösophagusverschluß und künstlicher Magenfistel, warme in den Magen eingegossene Milch „weich und sanft", gleiche Mengen warmen Wassers dagegen „schwer und hart" empfand. Das spricht dafür, daß auch der reizende Einfluß scharfer und ätzender Agentien auf die Schleimhaut durch colloïdale Stoffe abgeschwächt wird. Ferner kann man mit Sicherheit annehmen, daß alle unverdaulichen colloïdalen Substanzen, namentlich Gummi und Pflanzenschleim, nicht nur längere Zeit im Verdauungskanal verweilen, sondern auch die Resorption anderer Stoffe zu verzögern imstande sind.

Aus Lösungen, welche colloïdale Stoffe, Gummi, Gelatine, Eier- und Serumalbumin enthalten, diffundieren Salze, Zucker, Harnstoff nicht langsamer durch Membranen als aus ihren reinen Lösungen[2]). Daraus folgt, daß die dialysierbaren Stoffe von den Colloïden nicht gebunden und festgehalten werden, sondern daß die letzteren die Resorption durch ihren Einfluß auf die resorbierende Schleimhaut verzögern, vielleicht auch in der Weise, daß sie die Resorptionswege, da sie selbst nicht durchtreten können, für andere Stoffe gleichsam verlegen.

Die in dem vorliegenden Grundriß im Jahre 1883 beschriebene Verzögerung der Resorption der colloïdalen Stoffe hat von verschiedener Seite eine volle Bestätigung gefunden. Nach Brandl[3]) setzen Stärke, arabisches Gummi und Pflanzenschleim aus der Althäawurzel die Re-

1) Quincke, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **25**. 381. 1889.

2) Vgl. Luzzatto, Archivio di Fisiologia. vol. II. p. 413. 1905. Literatur.

3) Brandl, Ztschr. f. Biologie **29**. 277. 1892.

sorption von Traubenzucker, Pepton und Jodnatrium bis zum zwanzigfachen Betrag herab. Tappeiner[1]) fand, daß die Verzögerung der Resorption nicht im Magen, sondern im Darm stattfindet.

Wenn Nahrungsmittel zu lange im Magen und Darmkanal zurückgehalten werden, so können sie Gärungen und abnorme Zersetzungen erleiden und zu Gesundheitsstörungen Veranlassung geben. Die Schwerverdaulichkeit mancher Gemüse und Früchte, die Schädlichkeit der Kunstweine, der sogenannte „schwere" Charakter der consistenten Biere sind zum großen Teil auf solche colloïdale Stoffe zurückzuführen.

Zur Herstellung von Kunstwein und zur Verbesserung von Traubenwein diente nicht selten der rohe, aus Stärke oder direkt aus Kartoffeln hergestellte Traubenzucker (Dextrose). Man hält solche Weine im allgemeinen mit Recht für gesundheitsschädlich und hat sich Mühe gegeben, in dem Kartoffelzucker giftige Substanzen nachzuweisen. Das ist allerdings nicht gelungen. Allein dieser Zucker enthält häufig bedeutende Mengen aus den Kartoffeln stammender, gummiartiger, zum Teil unverdaulicher und schwer resorbierbarer Stoffe, die in der oben angegebenen Weise bei fortgesetztem und namentlich übermäßigem Genuß solcher Kunstweine allmählich die Funktionen der Verdauungsorgane gründlich schädigen.

Man kann aber diesen Einfluß des Gummis, Pflanzenschleims und ähnlicher Colloïde auf die Resorption anderer Substanzen mit Vorteil bei der Herstellung solcher Arzneiformen benutzen, deren wirksame Bestandteile möglichst tief hinunter in den Darm überzugehen bestimmt sind. Zu ihnen gehören vorzugsweise die Gerbsäuren und das Opium, die daher bei Darmkatarrhen gern mit schleimigen Abkochungen gegeben werden.

Auch die Bevorzugung von Extracten gegenüber den in ihnen enthaltenen reinen, wirksamen Bestandteilen bei der Behandlung von Darmkrankheiten, z. B. die Wahl des Opiums statt des Morphins, des Belladonna- und Brechnußextracts statt des Atropins und Strychnins, kann darin ihre Erklärung finden, daß die colloïdalen Anteile solcher Extracte den Übergang der Arzneistoffe in den Darm begünstigen.

1. Folgende Präparate und Drogen werden ihrer **colloïdalen Bestandteile** wegen in dem erwähnten Sinne hauptsächlich zur Aufnahme von Arzneistoffen verwendet, welche auf den Darm wirken sollen.

---

1) Tappeiner, Münch. med. Wochenschr. 1899. Nr. 38 u. 39; Arch. internat. de Pharmacodyn. vol. X. p. 67. 1902.

1. **Mucilago Salep,** Salepschleim. Wie Stärkekleister aus 1 Salep-pulver auf 100 Wasser bereitet.

2. **Amylum Tritici,** Weizenstärke. In Form von Stärkeschleim oder Stärkekleister, 1 : 15, wie Salepschleim angewendet.

3. **Mucilago Gummi arabici,** Gummischleim. Gummi 1, Wasser 2.

4. **Emulsiones,** Emulsionen. Sie sind dazu bestimmt, mit Hilfe colloïdaler Stoffe in Wasser unlösliche, fett- oder harzartige Stoffe in feiner Verteilung suspendiert zu erhalten. a) Ölemulsionen, Öl 1, Gummi arabicum 2, Wasser 17. Statt des Öls auch andere emulsionierbare Substanzen, z. B. Campher; b) Samenemulsionen, aus 1 Teil Samen (Mohn- und Hanfsamen, süße Mandeln) auf 10 Teile Colatur. Die Emulsionierung wird durch die colloïdalen Bestandteile der Samen vermittelt.

5. Tubera Salep; die gebrühten und getrockneten Wurzelknollen verschiedener Orchis-Arten und anderer Orchidaceen. Sie enthalten neben verkleisterter Stärke viel Pflanzenschleim.

6. Gummi arabicum, arabisches Gummi; von Acacia Senegal und anderen afrikanischen Acacia-Arten. Besteht im wesentlichen aus einer Calciumverbindung der colloïdalen Arabinsäure.

7. Tragacantha, Traganth; der eingetrocknete Schleim zahlreicher kleinasiatischer Astragalus-Arten. Besteht im wesentlichen aus dem in Wasser quellbaren, aber nicht löslichen, neutralen gummiartigen Bassorin. Wie Salep und arabisches Gummi angewendet.

8. Carrageen, Irländisches Moos; von den Meeresalgen Chondrus crispus und Gigartina mammillosa. Enthält einen eigenartigen Schleim.

*9. Agar-Agar; ostasiatische Algen aus der Familie der Florideen. Gibt mit Wasser gekocht eine Gallerte.

10. Lichen islandicus, Isländische Flechte (Isländisches Moos); der ganze Thallus von Cetraria islandica. Enthält die bitterschmeckende Cetrarsäure, $C_{30}H_{18}O_9$, und die Protocetrarsäure sowie ein amylonähnliches Kohlenhydrat, das Lichenin.

Diese Flechte und das Carrageen wurden früher für specifische Nährmittel in Krankheiten gehalten und in Form von Gallerten, Gelatina Carrageen (1 : 10 Gelatine) und Gelatina Lichenis islandici (1 : 10 Gelatine), angewendet. Doch haben sie, wie die Gummiarten, nur die Bedeutung einhüllender Mittel. Auch als Eisenmittel ist die isländische Flechte ohne Bedeutung, da sie nur 0,020% Eisen enthält[1]) und nicht 0,094%, wie Knop und Schnedermann angegeben haben.

11. Amygdalae dulces, süße Mandeln. Sie dienen zur Herstellung der Mandelemulsionen: Mandelmilch.

2. Als Einhüllungsmittel bei der Herstellung verschiedener Arzneiformen dient häufig das **Süßholz und der Süßholzsaft.** Sie enthalten ein, auch in anderen Pflanzen ziemlich verbreitetes, eigenartiges, süßschmeckendes, amorphes, quellbares Glykosid, die Glycyrrhizinsäure, welche in größeren Mengen abführend wirkt.

---

1) Vgl. Baldoni, Ein Beitrag zur biologischen Kenntnis des Eisens. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 52. 61. 1904.

1. **Radix Liquiritiae,** Süßholz; geschälte Wurzeln von Glycyrrhiza glabra.

2. **Succus Liquiritiae depuratus,** gereinigter Süßholzsaft. Durch Extraction des rohen Süßholzsaftes (Lakriz) mit Wasser und Eindampfen der klaren Lösung bereitet.

3. Succus Liquiritiae, Süßholzsaft, Lakriz. Wäßriges, durch Auskochen des Süßholzes bereitetes festes Extract.

4. Sirupus Liquiritiae, Süßholzsirup. 100 Teile des Sirup enthalten das wäßrig-ammoniakalische Extract von 20 Teilen Süßholz.

5. Pulvis gummosus, zusammengesetztes Gummipulver. Süßholz 3, arab. Gummi 5, Zucker 2. Als Einhüllungsmittel für pulverförmige Arzneistoffe.

3. Die folgenden Drogen enthalten **Pflanzenschleim** und dienen in Form von Abkochungen, Teeaufgüssen und in Substanz zur Herstellung von Expectorantien, Brusttee und erweichenden Umschlägen.

1. **Radix Althaeae,** Eibischwurzel; von Althaea officinalis.

2. **Sirupus Althaeae.** Eibischwurzel 2, Weingeist 1, Zucker 63 auf 100 Sirup.

3. Folia Althaeae; 4. Folia Malvae und 5. Flores Malvae; von Malva neglecta und M. silvestris. 6. Flores Verbasci, Wollblumen; die Blumenkronen von Verbascum phlomoïdes und thapsiforme. 7. Folia Farfarae, Huflattichblätter; von Tussilago Farfara.

II. Specifische Geruchs- und Geschmacksmittel.

Zu den Mitteln, durch welche man in methodischer Weise Geruchs- und Geschmacksempfindungen hervorruft, gehören hauptsächlich die Zuckerarten und ätherischen Öle. Bei der Anwendung kommt es entweder bloß auf die angenehmen Empfindungen — Wohlgeschmack und Wohlgeruch — an, oder man sucht durch die specifische Erregung dieser Sinne auf reflectorischem Wege entferntere Gebiete, namentlich das Centralnervensystem, zu beeinflussen.

1. **Genußmittel und Geschmackscorrigentien.** Wohlschmeckende und angenehm riechende Pflanzenbestandteile und in neuester Zeit auch Produkte der chemischen Industrie gebraucht man einerseits zur Verbesserung des Geschmacks und Geruchs schlechtschmeckender und übelriechender Arzneien (Geschmackscorrigentien) und andererseits zur Herstellung von erfrischenden Getränken und anderen Genußmitteln. Es kommt dabei wenig oder gar nicht auf eine besondere Wirkung der einzelnen Bestandteile, sondern lediglich auf den

Genuß an, den sie Gesunden und Kranken bereiten. Die Limonaden, welche aus Zucker und Säuren oder sauren Fruchtsäften hergestellt werden, sind passende Mittel, um dem Organismus kühles Wasser in größeren Mengen in angenehmer Form zuzuführen. Sie hätten keine andere Bedeutung, als jede indifferente, wäßrige Flüssigkeit, wenn man sie statt durch den Mund mittelst der Schlundsonde oder in Form eines Klystiers applicieren wollte.

Auch bei der Anwendung des Zuckers in diesem Sinne kommt nicht seine Bedeutung als Nahrungsmittel, sondern nur der süße Geschmack in Betracht. Daher können auch andere süß schmeckende Dinge hierher gerechnet werden. Zu diesen Süßstoffen oder Süßmitteln gehört das, **Saccharin** genannte, o-Sulfobenzoësäureimid, das im freien Zustande und in Form seiner in Wasser sehr leicht löslichen Alkalisalze einen außerordentlich süßen, aber von dem des Rohrzuckers etwas verschiedenen, weniger angenehmen Geschmack hat. Das Saccharin ist im gewöhnlichen Sinne nicht giftig, hat aber antiseptische Eigenschaften und soll den Eintritt der ammoniakalischen Gärung des Harns verzögern, mit dem es unverändert ausgeschieden wird (Aducco und U. Mosso, 1886). Man gebraucht es, sowie das **Dulcin**, welches p-Phenetolcarbamid ist, als Ersatz des Zuckers zur Versüßung der für Diabetiker bestimmten Speisen und als Geschmackscorrigens[1]). Ob diese Stoffe auch bei lange ardauerndem Gebrauch ganz unschädlich sind, läßt sich trotz der darüber ausgeführten Versuche an Tieren vorläufig noch nicht entscheiden. Doch ist es mindestens nicht unbedenklich, derartige im Organismus unveränderliche Substanzen längere Zeit hindurch öfters zu gebrauchen, weil sie bei ihrer Ausscheidung durch die Nieren diese allmählich krank machen könnten.

Nicht nur süße und saure, sondern auch aromatisch und bitter schmeckende Substanzen können in der verschiedensten Combination zur Herstellung von Genußmitteln für Kranke benutzt werden. Es ist keine undankbare Aufgabe des Arztes, dieser Seite der Krankenbehandlung eine besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden. Ein zweckmäßig gewähltes Genußmittel ist zuweilen größere Dienste zu leisten imstande, als manches vielgepriesene Recept.

1) Die Literatur, auch in klinischer Beziehung, vgl. bei Naunyn, Der Diabetes mellitus. 2. Aufl. Wien 1906. S. 403 u. 404.

Die Bedeutung appetitlicher Nahrungsmittel für die Magenverdauung haben insbesondere Versuche von Pawlow dargetan. Er verfuhr dabei nach einem schon von Heidenhain angewandten Verfahren, indem er an Hunden eine Magenfistel anlegte und den Oesophagus derartig durchschnitt und verheilte, daß die Gegenstände, welche das Tier verschlang, nach dem Passieren des oberen Abschnittes des Oesophagus nicht in den Magen gelangen konnten, sondern durch eine Öffnung wieder nach außen entleert wurden. In Versuchen an solchen Tieren wurde durch das bloße Verschlingen, also auf reflectorischem Wege, eine Magensekretion nur durch solche Nahrungsmittel hervorgerufen, welche den Appetit des Hundes reizten. Das wird sicherlich auch bei Menschen für Nahrungs- und Genußmittel aller Art Geltung haben.

Zu dieser Kategorie von therapeutischen Agentien gehören außer den folgenden Präparaten auch die weiter unten aufgeführten Gewürze, verschiedene ätherische Öle, namentlich die der Citrusarten, eine Anzahl organischer Säuren, das Fleischextract, der Wein und die coffeinhaltigen Genußmittel, bei deren Gebrauch es nicht immer auf die specifischen Wirkungen der betreffenden Bestandteile ankommt.

Es gibt auch Substanzen, welche durch eine locale Wirkung im Munde bestimmte Geschmacksempfindungen unterdrücken oder abstumpfen, andere dagegen unbeeinflußt lassen. So hört nach dem Kauen der Blätter einer afrikanischen Schlingpflanze, der Gymnema silvestris, die Geschmacksempfindung für süße und bittere Stoffe auf, während sie für salzige und saure fortbesteht. Die Wirkung hängt von einer Säure, der Gymnemasäure, ab (Edgeworth, Berthold, 1887). Sie wurde in alkoholischer Lösung als Mundwasser bei abnormen Geschmacksempfindungen und vor dem Einnehmen bitterer Arzneien empfohlen.

1. **Saccharum,** Zucker, Rohrzucker. 2. **Elaeosacchara,** Ölzucker. 1 Teil eines ätherischen Öls (Citronen-, Pfefferminzöl) auf 50 Teile gepulverten Zucker. 3. Saccharum Lactis, Milchzucker; in 7 Teilen Wasser löslich. 4. **Sirupus simplex,** weißer Sirup. Enthält 60% Zucker. 5. **Sirupus Rubi Idaei,** Himbeersirup. 6. Sirupus Cerasorum, Kirschensirup. 7. Sirupus Amygdalarum, Mandelsirup. Auf 100 Teile Sirup werden 15 Teile süße und 3 Teile bittere Mandeln verwendet.

8. **Folia Menthae piperitae,** Pfefferminze; von Mentha piperita. Wird auch als Teespecies zu 4—12 g auf 2 Tassen Tee gebraucht. 9. **Oleum Menthae piperitae.** Das ätherische, eigenartig riechende Öl der Pfeffer-

minze besteht aus einem Terpen und dem Menthacampher oder l-Menthol. **10. Spiritus Menthae piperitae.** Pfefferminzöl 1, Weingeist 9. ***11. Rotulae Menthae piperitae.** Pfefferminzplätzchen. 1,0 g Pfefferminzöl auf 200,0 g Zuckerplätzchen. 12. Aqua Menthae piperitae, Pfefferminzwasser. 1 Teil Pfefferminzblätter auf 10 Teile wäßrigen Destillats. Schwach trübe Flüssigkeit. 13. Sirupus Menthae piperitae, Pfefferminzsirup. Pfefferminzblätter 10, Weingeist 5, Zucker 65 auf 100 Sirup.

14. Mel depuratum, gereinigter Honig. 15. Mel rosatum, Rosenhonig; aus gereinigtem Honig und Rosenblättern. 16. Flores rosae, die Blumenblätter der Rosa centifolia. 17. Oleum Rosae, das ätherische Öl der Rosen. 18. Aqua Rosae. 4 Tropfen Rosenöl auf 1 Liter Wasser. **19*.** Fructus Vanillae; von Vanilla planifolia. Der riechende Bestandteil ist das, auch künstlich dargestellte Vanillin.

2. **Teespecies.** Sie sind eine besondere Art geschmacksverbessernder Mittel. Es kommt öfters vor, daß dem Organismus größere Quantitäten warmen Wassers zugeführt werden müssen, z. B. um die Bedingungen der Schweißbildung oder in krampfartigen Zuständen eine allgemeine Erschlaffung herbeizuführen. Da aber das reine warme Wasser leicht Übelkeit und sogar Erbrechen erregt, so setzt man demselben aromatisch schmeckende und wohlriechende Blüten, Früchte und Kräuter, die sogenannten Teespecies, zu, wodurch ein solcher Aufguß sogar zu einem angenehmen Genußmittel werden kann. Besondere Wirkungen der geringen Mengen ätherischer Öle, die in solchen Drogen enthalten sind, kommen dabei kaum in Betracht. Außer den nachstehenden lassen sich noch zahlreiche andere Pflanzenprodukte zur Herstellung solcher „schweißtreibenden" Teeaufgüsse verwenden.

1. Flores Sambuci, Hollunder- oder Fliederblüten; von Sambucus nigra; 5—15 g auf 2 Tassen Teeaufguß. **2. Flores Tiliae,** Lindenblüten; von Tilia cordata und T. platyphyllos; 5—15 g auf 2 Tassen. **3. Folia Salviae,** Salbeiblätter; von Salvia officinalis; 4—12 g auf 2 Tassen. Sie werden vorzugsweise als Zusatz zu adstringierenden Gurgelwässern gebraucht. Dabei kommt auch ihr Gerbsäuregehalt in Betracht. Das ätherische Öl enthält ein Terpen, gewöhnlichen Campher und das mit diesem isomere Salviol. **4. Flores Chamomillae,** Kamillen; von Matricaria Chamomilla; 4—8 g auf 2—3 Tassen Teeaufguß. Das blau gefärbte verschiedene Bestandteile enthaltene ätherische Kamillenöl kommt auch wegen der Wirkung auf den Magen in Betracht. **5. Species pectorales,** Brusttee. Eibischwurzel 8, Süßholz 3, Veilchenwurzel 1, Huflattichblätter 4, Wollblumen 2, Anis 2; 5—10 g auf 2—3 Tassen Teeaufguß.

3. **Riechmittel.** Zahlreiche flüchtige Substanzen werden als Riechmittel verwendet, nicht bloß um als Wohlgerüche dem Genuß zu dienen, sondern auch um von der Nasenschleimhaut

aus reflectorische Einwirkungen auf das Centralnervensystem, insbesondere auf das verlängerte Mark, auszuüben. Einem solchen Vorgang verdankt bekanntlich das Niesen seine Entstehung.

Bei der durch scharfe und reizende Gase, Gasgemische und Dämpfe erzeugten Reizung der Nasenschleimhaut, wie sie auch zu Beginn der Chloroformatmung zustande kommt (vergl. oben S. 29), erfolgt, besonders leicht bei plötzlicher Einwirkung, eine Verlangsamung und selbst ein Stillstand der Atembewegungen und der Herzcontractionen[1]).

Auch die specifisch riechenden Substanzen — ätherische Öle, Schwefelkohlenstoff — erzeugen in Versuchen an Kaninchen bei durchschnittenem Trigeminus durch Vermittlung des Olfactorius Verlangsamung der Atmung oder Stillstand in Exspiration (Gourewitsch und Luchsinger[2])). Dieser durch Reizung der Nasenschleimhaut hervorgerufene Reflex bewirkt den Atemstillstand durch einen Exspirationskrampf[3]), als Folge starker Erregung der betreffenden Funktionsgebiete des verlängerten Marks. Auf solchen, aber schwächeren reflectorischen Erregungen des verlängerten Marks beruht der Nutzen der Riechmittel bei Ohnmachten, in asphyktischen und anderen Zuständen.

Man wählt für diesen Zweck nicht die rein specifisch riechenden Substanzen, sondern solche flüchtige Verbindungen, welche zugleich oder ausschließlich eine stärkere sensible Reizung hervorbringen. Flüchtige Fettsäuren, besonders die Ameisen- und Essigsäure, Ammoniak, Senföl in großer Verdünnung, verschiedene Ätherarten eignen sich dazu am besten. Als Volksmittel dienen die beim Verbrennen von Federn und beim Glimmen einer Kerze auftretenden Produkte, unter denen sich im letzteren Falle das scharf und unangenehm riechende Acroleïn findet.

---

1) Dogiel, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1866. 231. 415; Holmgreen, Jahresber., herausg. von Virchow u. Hirsch, 1867. I. 450; Dieulafoy u. Krishaber, Gaz. des Hôp. 1869. 214; François-Franck, in Marey, Physiol. expérim. II. 229. 1876.

2) Gourewitsch, Über d. Beziehung des Nv. olfactorius zu den Atembewegungen. Diss. Bern 1883.

3) Kratschmer Über Reflexe von der Nasenschleimhaut auf Atmung und Kreislauf. Sitzungsber. d. Acad. d. Wissensch. in Wien. II. Abt. Juni 1870.

4. Übelriechende Substanzen als Nervenmittel. Manche specifisch unangenehm riechenden Pflanzenbestandteile finden bei allgemein gesteigerter sensibler und motorischer Empfindlichkeit des Nervensystems, insbesondere in hysterischen Zuständen, eine ausgedehntere Anwendung. Es sind dies namentlich der Asant und die Baldrianwurzel. Da sich in ihnen eigenartig wirkende Bestandteile nicht nachweisen lassen, so ist man zu der Annahme gezwungen, daß die wohl nicht zu bezweifelnden beruhigenden Folgen mit dem für nervenfeste Menschen üblen Geruch im Zusammenhang stehen und lediglich auf reflectorischem Wege zustande kommen. Der eigentümliche Einfluß des Baldriangeruchs auf das psychische Verhalten der Katzen spricht für die Möglichkeit einer solchen specifischen reflectorischen Einwirkung.

Das flüssige Borneol des Baldrianöls, welches durch Oxydation in gewöhnlichen Campher übergeht, scheint in großen Gaben wie der letztere zu wirken.

1. **Asa foetida,** Asant; das Gummiharz von Ferula-(Peucedanum-) Arten des westlichen Hochasiens, besonders von Ferula foetida und F. Narthex. Der eigenartig widerlich riechende Bestandteil ist ein Gemenge von zwei schwefelhaltigen ätherischen Ölen. Die Asantbestandteile verhielten sich bei Selbstversuchen völlig unwirksam (Buchheim und Semmer, 1859).

Die Aqua foetida antihysterica, Prager- oder Stinktropfen, enthält Asant, Baldrian, Castoreum u. a.

2. **Radix Valerianae,** Baldrianwurzel; von Valeriana officinalis. Das ätherische Öl enthält neben Baldriansäure, welche allein den eigentümlichen Geruch zu bedingen scheint, verschiedene Verbindungen der Campherreihe, und zwar l-Borneol und Äther und Ester desselben. 3. **Tinctura Valerianae.** Baldrianwurzel 1, verd. Weingeist 5. Gaben 20—50 Tropfen. 4. **Tinctura Valerianae aetherea** Baldrianwurzel 1, Ätherweingeist 5. Gaben 20—50 Tropfen.

III. Aromatisch und bitter schmeckende Magenmittel.

Man schreibt seit den ältesten Zeiten vielen aromatisch und bitter schmeckenden Substanzen des Pflanzenreichs einen wohltätigen Einfluß auf die Magen- und wohl auch auf die Darmfunktionen zu. Da die Bezeichnung aromatisch und bitter, die sich bloß auf den Geschmack bezieht, zugleich auch zur Charakterisierung der therapeutischen Bedeutung dieser Stoffe dient, so deutet schon dieser Sprachgebrauch darauf hin, daß

man von ihrer Wirkung auf den Magen noch wenig weiß. In der Tat läßt sich mit einiger Sicherheit nur angeben, daß durch solche Mittel leichtere katarrhalische Erkrankungen der Magenschleimhaut und gewisse funktionelle Störungen, wie Dyspepsien, denen keine tieferen Gewebsveränderungen zugrunde liegen, gelegentlich beseitigt, und lästige Empfindungen in den Verdauungsorganen häufig zum Schwinden gebracht werden. Deshalb sind derartige Mittel den meisten Kranken dieser Kategorie angenehm, und sie setzen in der Regel ein großes Vertrauen auf sie.

Gewisse Substanzen, wie die, welche als Gewürze im Gebrauch sind, veranlassen eine allgemeine Reizung der Magenschleimhaut. Es erscheint von vornherein nicht unwahrscheinlich, daß dadurch die während der Verdauung eintretende Hyperämie verstärkt, und die Bildung der Verdauungssäfte begünstigt wird. Doch haben die über die Sekretion des Magensaftes und speciell der Salzsäure ausgeführten Versuche bisher keine constanten und klar zu übersehenden Resultate geliefert. Sicherer sind die Ergebnisse hinsichtlich der Pankreassekretion, die nach den Versuchen von Gottlieb[1]) durch alle örtlich reizenden Stoffe, wie namentlich Senf und Pfeffer, aber auch durch Säuren und Alkalien hauptsächlich von der Duodenalschleimhaut aus an Kaninchen eine erhebliche Steigerung erfährt. Verdauungsversuche an Hunden, denen durch eine Magenfistel in dünne Säckchen eingenähte Eiweißstücke teils für sich, teils mit den betreffenden Arzneimitteln in den Magen gebracht wurden, ergaben, daß Salicin, Wermutharz, Chinin, Pfeffer, Senf, Kochsalz und andere Stoffe die Eiweißverdauung nicht befördern, sondern constant ein wenig vermindern (Buchheim und Engel[2]); Buchheim und Schrenck[3])). Dabei kann es sich um eine antifermentative Wirkung gehandelt haben, durch welche die Lösung des Eiweißes in ähnlicher Weise beeinträchtigt wurde, wie es bei einzelnen dieser Substanzen in bezug auf die Alkoholgärung festgestellt ist (Buchheim und Engel).

In Versuchen mit künstlicher Verdauung beobachtete

1) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 33 261 1894.

2) Buchheim, Beiträge zur Arzneimittellehre. Leipzig 1849. S. 83.

3) Schrenck, De vi et effectu quorundam medicaminum in digestionem. Diss. Dorpat 1849.

L. Wolberg[1]) eine geringfügige Beschleunigung der Lösung des Fibrins unter dem Einfluß kleiner Mengen Chininsulfat, Fujitani[2]) dagegen erhielt eine mäßige Hemmung der Verdauung von geronnenem Hühnereiweiß durch salzsaures, eine starke durch schwefelsaures Chinin.

Brandl[3]) fand in Versuchen an einem Hunde, welchem er durch eine permanente Fistel wäßrige Lösungen von Pepton und Zucker in den Magen einführte, nachdem er den Pylorus mit einem Kautschukballon verschlossen hatte, daß ein bedeutend größerer Teil dieser Substanzen resorbiert wurde, wenn die Lösungen außerdem Stoffe enthielten, welche, wie Senföl, Pfeffer Alkohol, Kochsalz, eine stärkere, mit Hyperämie verbundene Reizung der Schleimhaut hervorrufen.

Während der Verdauung besorgen nach Hofmeister[4]) die Leukocyten den Transport mindestens eines beträchtlichen Teils der Eiweißstoffe aus der Darmwand in den Kreislauf. Die verschiedensten Reizmittel, namentlich alkoholische Tincturen (Hirt[5])), ätherische Öle (Binz[6])) und Bitterstoffe (Pohl[7])) verursachen an Menschen und Tieren vom Verdauungskanal aus eine Vermehrung der im Blute kreisenden Leukocyten. Diese werden anscheinend mobiler gemacht, und es kann dadurch vielleicht ein solcher Transport der stickstoffhaltigen Nährstoffe begünstigt werden.

Es erscheint nicht unwahrscheinlich, daß derartige Substanzen auch im Magen antiseptisch wirken und in krankhaften Zuständen zuweilen abnorme Zersetzungen und Gärungen des Mageninhalts verhindern, ohne die Eiweißverdauung zu stören.

Die Prüfung des Einflusses verschiedener Stoffe auf den Magen nach dem Verfahren von Pawlow oder von Heidenhain-Pawlow erstreckt sich hauptsächlich auf die Menge des durch reflectorische Vorgänge abgesonderten Magensaftes. Das letztgenannte Verfahren, bei welchem der Reflex durch die

1) Wolberg, Pflügers Arch. **22.** 291. 1880.
2) Fujitani, Arch. intern. de Pharmacodynam. vol. XIV 1. 1905.
3) Brandl, Zeitschrift für Biolog. **29.** 277. 1893.
4) Hofmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 22. 306. 1887.
5) Hirt, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1856. 196.
6) Binz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 5. 122. 1875.
7) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **25.** 51. 1888.

sogenannte Scheinfütterung bloß von den Mund- und Rachenorganen ausgeht, ist bereits oben (S. 358) erwähnt.

Das Verfahren von Pawlow besteht darin, daß der Magen durch eine Operation und durch Verheilen der Wunden in zwei Teile geteilt wird: den Hauptmagen, in welchen durch den Oesophagus die Speisen und die zu prüfenden Stoffe gelangen, und einen blindsackartigen, völlig normal innervierten, nach außen mit einer Fistelöffnung mündenden Nebenmagen, der zur Beobachtung der Absonderung des Magensaftes dient. Hier geht also der Reflex sowohl von den Mund- und Rachenorganen, als auch von dem Hauptmagen aus, wenn die Einverleibung in den letzteren erfolgt.

An derartig vorbereiteten Hunden haben verschiedene Forscher Versuche über den Einfluß von Bitterstoffen auf die Sekretion des Magensaftes angestellt. In den Versuchen von Borrissow[1]) fiel nach Scheinfütterung mit Fleisch die Absonderung des Magensaftes reichlicher aus, wenn unmittelbar vor der Fütterung Chinin und Enzian ebenfalls bei Scheinfütterung verabreicht waren. Die Bittermittel allein, ohne nachfolgende Fleischfütterung, vermochten keine Sekretion von Magensaft einzuleiten. Bonanni[2]) untersuchte an Hunden mit den beiden Magenabteilungen nach Pawlow den Einfluß wäßriger Auszüge von Enzian, Quassia und Colombo unter verschiedenen Bedingungen auf die Magensaftsekretion. Diese Bittermittel brachten keine Vermehrung der letzteren in der kleinen Magenabteilung hervor, wenn sie allein oder zusammen mit Fleisch in eine der beiden Abteilungen des Magens eingeführt wurden, auch nicht bei bloßer Ausspülung des Mundes und Rachens der Tiere mit den bitteren Flüssigkeiten. Wenn dagegen nach einer solchen Ausspülung Fleisch verabreicht wurde, so trat im Vergleich mit der bloßen Fleischfütterung meist eine Vermehrung der Sekretion des Magensaftes ein, um 17—35%, im Durchschnitt um 26%.

Die Bitterstoffe sind demnach appetiterregende Mittel, wenn sie unmittelbar vor der Mahlzeit genommen werden, und der vermehrte Appetit ist dann mit einer gesteigerten Sekretion des Magensaftes verbunden.

Wenn man die vorstehend erwähnten Wirkungen berücksichtigt und wenigstens die Wahrscheinlichkeit zuläßt, daß eine

1) Borissow Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 51. 363. 1904.

2) Bonanni, Archivio di Farmacologia speriment. vol. IV. p. 453. 1905.

gelinde Reizung der Magenschleimhaut vielleicht nicht den normalen, auf seiner Höhe befindlichen Verdauungsvorgang zu beschleunigen imstande ist, ihn aber zu verstärken oder anzuregen und wieder in Gang zu bringen vermag, sobald er infolge von leichteren Erkrankungen und durch Überreizung der Magenschleimhaut nach einem Übermaß im Essen und Trinken darniederliegt, so hat man in dieser Art der Wirkung der aromatischen und gewürzhaften Substanzen eine Erklärung für die heilsamen Folgen, die man zuweilen nach ihrem Gebrauch bei der Behandlung der erwähnten Zustände des Magens beobachtet. Daß auch die Bewegungen des letzteren bei einer allgemeinen mäßigen Reizung seiner Schleimhaut eine Verstärkung erfahren, und daß dadurch ebenfalls ein günstiger Einfluß auf die Verdauung ausgeübt wird, erscheint ebenfalls mindestens wahrscheinlich. Die Drogen, welche reichliche Mengen ätherischer Öle enthalten, werden zur Anregung der Darmbewegungen benutzt, um bei Koliken die angesammelten Gase zu entfernen.

Es ist sehr schwer nach rationellen Grundsätzen eine Übersicht der zahlreichen Drogen und ihrer Präparate zu geben, die sich in den Arzneibüchern (Pharmacopöen) noch jetzt finden und zu der Kategorie der Magenmittel gerechnet werden können. Vieles davon ist ganz veraltet, anderes völlig überflüssig, weil der gleiche Zweck sich zwar durch eine große Anzahl dieser Mittel erreichen läßt, dazu aber schon wenige derselben ausreichen. Man hat sich offenbar nur deshalb gescheut, diese langen Reihen von Kräutern, Blüten, Früchten und Wurzeln, die meist nur der Apotheker zu sehen bekommt, noch mehr zu lichten, weil man einerseits den Gedanken an die Möglichkeit einer noch zu entdeckenden specifischen Wirkung nicht aufgegeben hat und andererseits die alten Tincturen für besonders zweckmäßig hält, in denen die Zahl solcher Bestandteile eine recht große ist.

1. **Aromatische Gewürze und gewürzhafte Magenmittel.** Es sind im wesentlichen ätherische Öle, denen die verschiedenen nachstehenden Drogen und die aus ihnen bereiteten Präparate ihre Bedeutung als Geschmacksmittel und Gewürze verdanken. Sie werden hauptsächlich als Zusatz zu anderen Arzneien verwendet.

Die den **Citrusarten** entstammenden Drogen enthalten neben den der Klasse der Terpene angehörenden ätherischen Ölen auch aromatische und bittere Stoffe, wie das Limonin, Aurantiin und Aurantiamarin.

1. Cortex Citri fructus, Citronenschalen; von Citrus medica. 2. Oleum citri. Aus den frischen Citronenschalen gepreßtes ätherisches

Öl. 3. Cortex Aurantii fructus, Pomeranzenschalen; von den ausgewachsenen Früchten von Citrus Aurantium, subspecies amara.

4. **Tinctura Aurantii.** Pomeranzenschalen 1, verd. Weingeist 5. Gaben 20—60 Tropfen.

5. **Sirupus Aurantii Corticis.** Pomeranzenschalen 5, Zucker 60 auf 100 Sirup.

6. Fructus Aurantii immaturi, unreife Pomeranzen (vgl. Cortex Aurantii). Enthalten in reichlicher Menge einen Bitterstoff und können daher auch den bitteren Mitteln angereiht werden.

Der **Kümmel, Fenchel** und **Anis** sind Früchte (Samen) von Umbelliferen und enthalten ebenfalls meist zu den Terpenen gehörende ätherische Öle. Sie wurden früher mit Vorliebe als sog. Carminativa zur Abtreibung von Darmgasen gebraucht.

7. Fructus Carvi. Kümmel; von Carum Carvi. 8. Oleum Carvi, Carvon, ätherisches Kümmelöl.

9. **Fructus Foeniculi,** Fenchel; von Foeniculum vulgare. 10. Oleum Foeniculi, ätherisches Fenchelöl. 11. Aqua Foeniculi; etwas trübes wäßriges Destillat (30) des Fenchels (1).

12. Fructus Anisi, Anis; von Pimpinella Anisum. 13. Oleum Anisi, ätherisches Anisöl. Anethol, Aniscampher (vgl. oben S. 92). Flüssige oder weiße kristallinische Masse.

Der **Zimt** enthält ein ätherisches Öl, welches im wesentlichen aus dem eigenartig riechenden und brennend schmeckenden Zimtaldehyd, $C_6H_5.CH:CH.CHO$, besteht. Die Präparate haben hauptsächlich die Bedeutung von Geschmacksmitteln.

14. Cortex Cinnamomi, Ceylonzimt; von Cinnamomum ceylanicum. 15. Oleum Cinnamomi, ätherisches Zimtöl; enthält 66—76% Zimtaldehyd. 16. Aqua Cinnamomi. Zimt 1, Weingeist 1 auf 10 wäßriges Destillat. 17. Sirupus Cinnamomi; aus Zimt, Zimtwasser und Zucker hergestellt. 18. Tinctura Cinnamomi. Zimt 1, Weingeist 5.

Das in den **Gewürznelken** vorkommende Nelkenöl besteht aus Eugenol (Allylguajacol) und einem Terpen und wirkt heftig reizend an allen Applicationsstellen.

19. Caryophylli, Gewürznelken; die noch geschlossenen Blüten von Jambosa Caryophyllus (Eugenia aromatica, Caryophyllus aromaticus). 20. Oleum Caryophyllorum, Nelkenöl. Ursprünglich farblose, an der Luft bald braun werdende Flüssigkeit.

Eugenol enthält auch das ätherische Öl aus dem Nelkenpfeffer oder Piment, den unreifen Beeren von Pimenta officinalis, einer Myrtacee.

Die **Muskatnüsse** sind ziemlich stark giftig. Sie enthalten 8—15% ätherische Öle, deren höher siedende Anteile, namentlich das von Wallace untersuchte Myristicin, nach Art des

Carbols auf das Centralnervensystem wirken[1]). Doch scheint die Giftigkeit der Muskatnuß größer zu sein, als der Wirksamkeit dieser Bestandteile der ätherischen Öle entspricht. Das Myristicin von Wallace tötete Katzen erst in Gaben von 0,4 g pro Kilogramm Körpergewicht[1]), während man schon nach 1–3 Nussen an Menschen schwere Vergiftungserscheinungen hat eintreten sehen, bestehend in Erregungs- und Betäubungszuständen des Centralnervensystems[2]). Der eigentliche wirksame Bestandteil scheint sich unter Bildung von ätherischem Öl leicht zu zersetzen.

21. Semen Myristicae, Nuces Moschatae, Muskatnuß; von Myristica fragrans. 22. Oleum Macidis, Macisöl, ätherisches Muskatnußöl; aus dem Samenmantel oder den Samenkernen der Muskatnuß.

Die **Kalmuspräparate** wurden früher bei Verdauungsschwäche sehr gerühmt, fanden aber auch in Form von Bädern als gelinde Hautreizmittel vielfache Verwendung.

23. Rhizoma Calami, Kalmuswurzel; von Acorus Calamus. Neben dem ätherischen Öl findet sich in ihr das bitter und aromatisch schmeckende, harzartige Glykosid Acorin. 24. Extractum Calami; aus der Wurzel mit Wasser und Weingeist ausgezogen. Gaben 0,3—0,8. 25. **Tinctura Calami.** Kalmuswurzel 1, Weingeist 5. Gaben 20—60 Tropfen. 25. Oleum Calami, ätherisches Kalmusöl; besteht aus zwei Terpenen, von denen das eine nur einen geringen Anteil bildet.

2. **Scharf schmeckende Küchen und Arzneigewürze.** Sie enthalten teils ätherische Öle, teils anderartige, brennend oder scharf schmeckende, zum Teil noch wenig bekannte Bestandteile. Von den unten aufgeführten Drogen entstammen die vier erstgenannten den Zingiberaceen, die übrigen den Umbelliferen. Ihnen schließen sich noch mancherlei andere scharfe Gewürze an, darunter besonders der schwarze und der weiße Pfeffer welche neben Piperin das brennend scharf schmeckende, harzartige Chavicin (Buchheim[3])) enthalten. Außer der Reizung und Erregung der Magenschleimhaut bei innerlichem Gebrauch schrieb man insbesondere dem Ingwer und Pfeffer auch allgemeine und „erhitzende" Wirkungen zu.

Auch das in der Cotorinde vorkommende, in neuerer Zeit gegen chronische Durchfälle zuweilen mit Erfolg an-

1) Cushny, Nutmeg poisoning. Sep.-Abdr. aus The Proceedings of the Royal Society of Medicine. Febr. 1908.

2) Vgl. Mendelsohn, Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 48. S. 2001. Zwei Fälle von Vergiftung mit Muskatnuß.

3) Buchheim, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **5.** 457. 1876.

gewendete **Cotoïn**, welches der Monomethyläther des Benzophloroglucins, $C_6H_5\text{-}CO\text{-}C_6H_2(OH)_2.(OCH_3)$, ist, hat einen beißend scharfen Geschmack. Es ist eine in Wasser wenig, leicht in Alkalien lösliche, neutrale Substanz, die bei der Einspritzung der alkalischen Lösung in das Blut an Tieren Hyperämie des Darms und gesteigerte Temperatur in der Bauchhöhle und im Rectum hervorruft. Die Erweiterung der Darmgefäße befördert den Blutstrom in denselben und begünstigt hierdurch bei chronischen Darmkatarrhen vermutlich Ernährung und Restitution der erkrankten Darmepithelien (Albertoni[1])). Bei hyperämischen Zuständen ist das Cotoin dagegen contraindiciert. Ähnlich verhält sich das in der Paracotorinde enthaltene Paracotoin.

Die Paradieskörner, von Amomum Granum Paradisi, enthalten ebenfalls einen scharf pfefferartig brennend schmeckenden, von Buchheim (1873) Paradisol genannten Bestandteil.

1. Fructus Cardamomi, Malabar-Cardamomen; von Elettaria Cardamomum. Enthalten ein brennend gewürzhaft schmeckendes ätherisches Öl.

2. Rhizoma Zingiberis, Ingwer; Wurzelstock von Zingiber officinale. Enthält ein ätherisches Öl, welches zu den Terpenen gehört, und eine bitter und scharf schmeckende Substanz, das Gingerol (Cardol?). 3. Tinctura Zingiberis. Ingwer 1, verd. Weingeist 5.

4. Rhizoma Zedoariae, Zitwerwurzel; von Curcuma Zedoaria (C. Zerumbet). Schmeckt bitterlich und brennend. Das ätherische Zitweröl hat einen campherartigen Geruch.

5. Rhizoma Galangae, Galgant; von Alpinia officinarum. Das ätherische Öl hat einen brennend scharfen Geschmack. Die kristallisierbaren, gelb gefärbten Bestandteile Kämpferid, Kämpferol und Galangin scheinen völlig unwirksam zu sein.

6. **Tinctura aromatica.** Zimmt 5, Ingwer 2, Galgantwurzel 1, Gewürznelken 1, Cardamomen 1, verd. Weingeist 50. Gaben 20—60 Tropfen.

7. Radix Angelicae, Engelwurz, Angelica; Wurzelstöcke und Wurzeln von Archangelica officinalis. Enthält ätherisches Öl, welches einen gewürzhaften, brennenden Geschmack hat, ferner kristallisierbares, brennend und aromatisch schmeckendes Angelicin und das amorphe, in Wasser leicht lösliche Angelicabitter. 8. Spiritus Angelicae compositus. Angelica 16, Baldrian 4, Wacholderbeeren 4, Weingeist 75 und Wasser 125 auf 100 Destillat, welches mit 2 Campher versetzt wird.

9. Radix Pimpinellae, Bibernellwurzel; Wurzelstöcke (Rhizome) und Wurzeln von Pimpinella Saxifraga und P. magna. Neben einem petersilienartig riechenden und bitterlich schmeckenden ätherischen Öl findet sich in der Wurzel das dem Peucedanin nahe stehende, ebenfalls kristallisierbare und in weingeistiger Lösung brennend schmeckende

1) Albertoni, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **17**. 291. 1883.

Pimpinellin (Buchheim, 1873). 10. Tinctura Pimpinellae. Bibernellwurzel 1, verd. Weingeist 5. Gaben 10—20 Tropfen.

3. **Bittere Magenmittel.** Unter den eigentlichen Muskel- und Nervengiften zeichnen sich verschiedene Alkaloide und andere Stoffe durch einen intensiv bitteren Geschmack aus, namentlich das Strychnin und Chinin. Sie werden daher bei der praktischen Anwendung in kleinen Gaben ebenfalls zu den bitteren Mitteln gerechnet. Man kann aber eine Gruppe von Bitterstoffen zusammenstellen, die dadurch charakterisiert ist, daß die zu ihr gehörenden Substanzen bei der Anwendung vom Magen aus keine auffälligeren Wirkungen auf das Nervensystem oder die Muskeln hervorbringen. Dann bleibt freilich als pharmakologisches Merkmal nur der bittere Geschmack übrig. Man kann zwar annehmen, daß diese Stoffe auf gewisse in der Magenwandung eingebettete, vielleicht nutritiven Zwecken dienende Nervenelemente einen analogen specifischen Einfluß ausüben, wie auf die Geschmacksnerven; indessen fehlt für eine solche Annahme vorläufig die tatsächliche Grundlage.

Nach der Einspritzung in das Blut sind einzelne dieser Stoffe sehr wirksam. Die kristallisierende Hopfenbittersäure (Lupulinsäure) verursacht bei der Injection ihrer mit Hilfe von Natriumcarbonat hergestellten Lösung in das Blut erst Erregung, dann Lähmung der im verlängerten Mark gelegenen Centren, insbesondere der Respiration, und ist bei dieser Anwendungsweise sehr giftig; weniger ist das bei der Einspritzung unter die Haut und fast gar nicht mehr bei der Einführung in den Magen der Fall. Im Biere findet sie sich nicht in unverändertem Zustande, sondern in Form eines harzartigen Umwandlungsproduktes, das überhaupt kaum mehr wirksam ist (Dreser[1]). Das Colombin (Columbin) beseitigt auch Durchfälle. Über die Art dieser Wirkung läßt sich nichts Bestimmtes angeben, denn Gerbsäure scheint in der Droge nicht vorzukommen. Vielleicht handelt es sich um eine ähnliche Wirkung auf die Darmgefäße wie beim Cotoin (vergl. oben S. 368). Nach der Injection von Colombin und Cetrarin (Cetrarsäure) in die Venen wurde, nach einer anfänglichen vorübergehenden Erniedrigung, eine Steigerung des arteriellen Blutdrucks beobachtet (Köhler[2]). Über die reflectorischen

1) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **23**. 129. 1887.
2) Köhler, Prager Vierteljahrsschr. f. Heilk. **120**. 49. 1873.

Wirkungen der Bittermittel auf die Verdauungsorgane vergl. das oben (S. 358 u. 364) Gesagte.

Von den Gewürzen unterscheiden sich die rein bitteren Mittel dadurch, daß sie keine allgemeine Reizung der Magenschleimhaut verursachen. Dagegen haben sie in ähnlicher Weise wie jene bis zu einem gewissen Grade eine antiseptische Wirkung. Bei einzelnen kommt auch ein Gehalt an Gerbsäure in Betracht.

In praktischer Hinsicht sind diese bitteren Pflanzenteile auch deshalb von Interesse, weil sie zur Herstellung der bitteren Branntweine dienen, die ebensowohl Genuß- als populäre Magenmittel sind.

Unter den nachstehenden Drogen und Präparaten verdient keines besonders bevorzugt zu werden. Der eine Praktiker wird mit Vorliebe dieses, der andere jenes Mittel anwenden und seine Beibehaltung im Arzneibuch befürworten.

1. Lignum Quassiae, Quassia; zerkleinertes Holz und Rindenstücke von Quassia amara und Picrasma excelsa. Die in diesen Pflanzen enthaltenen kristallisierbaren, chem. indifferenten, in Wasser wenig löslichen Bitterstoffe werden Quassiin und Pikrasmin genannt (Massute[1])). Als Macerationsaufguß zu 1,0—4,0.

2. Cortex Simarubae, Simarubarinde; Wurzelrinde von Simaruba amara (Quassia Simaruba).

3. Extractum Simarubae fluidum, Simarubafluidextract. Aus 100 Simarubarinde mit Alkohol und Wasser 100 Fluidextract.

4. Herba Absinthii, Wermut; Blätter und blühende Stengelspitzen von Artemisia Absinthium. Der kristallisierbare Bitterstoff Absinthin ist in Wasser sehr wenig löslich. Das ätherische Öl enthält das mit dem Campher isomere Thujon (Absinthol). 5. **Extractum Absinthii**; mit Weingeist und Wasser aus dem Wermutkraut. Gaben 0,5—1,0. 6. Tinctura Absinthii. Wermutkraut 1, verd. Weingeist 5. Gaben 20—30 Tropfen.

7. Folia Trifolii fibrini, Bitter- oder Fieberklee; die Blätter der Menyanthes trifoliata. Der Bitterstoff Menyanthin ist ein in kaltem Wasser schwer lösliches amorphes Glykosid. Gaben 1,0—4,0, als Abkochung. 8. **Extractum Trifolii fibrini**; aus dem Bitterklee mit heißem Wasser dargestellt. Gaben 0,5—2,0.

9. Radix Gentianae, Enzianwurzel; Wurzelstöcke und Wurzeläste von Gentiana lutea, G. pannonica, G. purpurea und G. punctata. Der Bitterstoff Gentiopikrin ist ein in Wasser leicht, in absol. Alkohol schwer lösliches, kristallisierbares Glykosid. Das Gentisin ist in jeder Beziehung indifferent. 10. **Extractum Gentianae**; aus der Enzianwurzel mit Wasser und Weingeist. 11. Tinctura Gentianae. Enzianwurzel 1, Weingeist 5. Gaben 20—60 Tropfen.

1) Massute, Arch. d. Pharmacie. **228.** Bd. 4. Heft. 1890.

12. Herba Centaurii, Tausendgüldenkraut; das blühende Kraut der Erythraea Centaurium. Enthält vielleicht Gentiopikrin; das Erythrocentaurin ist geschmacklos.

13. **Tinctura amara**, bittere Tinktur. Enzianwurzel 3, Tausendgüldenkraut 3, Pomeranzenschalen 2, Pomeranzen 1, Zitwerwurzel 1, verd. Weingeist 50. Gaben 20—60 Tropfen.

14. **Elixir Aurantii compositum.** Pomeranzenschalen 20, Zimt 4, Kaliumcarbonat 1, Xereswein 100; der abgepreßten Mazerationsflüssigkeit werden zugesetzt: Enzianextract 2, Wermutextract 2, Bitterkleeextract 2, Cascarillextract 2. Teelöffelweise Stimmt in seiner Bedeutung mit jedem bitteren Branntwein überein.

15. Herba Cardui benedicti, Cardobenedictenkraut; die Blätter und blühenden Zweige von Cnicus benedictus (Carbenia benedicta). Der kristallisierbare Bitterstoff Cnicin ist in kaltem Wasser schwer löslich. 16. Extractum Cardui benedicti; mit heißem Wasser und Weingeist hergestellt. Gaben 0,5—1,0.

17. Radix Taraxaci cum Herba, Löwenzahn; von Taraxacum officinale. Der Bitterstoff Taraxacin ist kristallisierbar und in Wasser löslich. Bei den sogenannten Frühlingskuren, zu denen frische Kräutersäfte, mit Vorliebe der Löwenzahn, verwendet wurden, kommt besonders die gelinde abführende und diuretische Wirkung der in den letzteren enthaltenen Salze organischer Säuren in Betracht. 18. Extractum Taraxaci, Löwenzahnextract; aus der getrockneten Pflanze mit Wasser und Weingeist. Gaben 0,5—1,0.

19. **Radix Colombo**, Colombowurzel; von Jatrorrhiza (Iateorrhiza) palmata (I. Columba) Der kristallisierbare Bitterstoff Colombin, das Lacton der Colombosäure, ist in Wasser sehr wenig löslich. Außerdem enthält die Wurzel Berberin oder berberinartige Alkaloïde, die ebenfalls bitter schmecken. Die Stärke, welche in ihr vorkommt, und wohl noch andere colloïdale Substanzen vermitteln den Übergang der genannten Bestandteile in den Darm (vgl. S. 354). Gaben 0,5—1,0, täglich 10,0 als Decoct.

20. Cortex Cascarillae, Cascarille; von Croton Eluteria. Der Bitterstoff Cascarillin ist kristallisierbar und in Wasser sehr schwer löslich. Das ätherische Öl besteht aus einem Terpen und anderen Kohlen- und Oxykohlenwasserstoffen. Auch der Gerbsäuregehalt kommt in Frage. Einzelgaben 0,5—2,0, täglich 5,0—15,0, als Abkochung 1 : 10. 21. Extractum Cascarillae; aus der Cascarillrinde mit heißem Wasser. Einzelgaben 0,3—1,0, täglich 2,0—5,0.

Eine Anzahl anderer, Bitterstoffe enthaltender Pflanzen reiht sich diesen an. Darunter sind besonders zu nennen die Schafgarbe, das blühende Kraut von Achillea Millefolium, mit dem sehr bitter schmeckenden Achilleïn, und die in den Alpen wachsende Moschusschafgarbe, Achillea moschata, in der sich das bittere, harzartige Ivaïn neben ätherischem Öl findet.

IV Den verschiedensten Zwecken dienende, zum großen Teil veraltete und obsolete Drogen und Präparate.

Die Mehrzahl der im folgenden aufgeführten Drogen und Präparate, welche das Arzneibuch den Ärzten noch bietet, läßt sich nach ihrem Zweck heute überhaupt nicht mehr charakterisieren. Da gibt es Corrigentia und Adjuvantia in bezug auf die Wirkung anderer Mittel, Antidyskrasica, Tonica, Nervina, Diapnoïca, Stomachica, Digestiva, Diuretica, auch Wundmittel, also Antiseptica, und manches andere.

Tatsächlich handelt es sich meist um schwache Wirkungen ätherischer Öle, die hauptsächlich der Terpen- und Camphergruppe angehören. Es braucht kaum besonders erwähnt zu werden, daß auch durch diese Agentien, z. B. durch die Arnica, manches therapeutische Resultat, namentlich bei der Anwendung als Geschmackscorrigentien, als Magenmittel und Hautreizmittel u. dgl., erzielt werden kann. Einzelne hatten vermutlich auch eine Bedeutung als Desinfectionsmittel und Antiseptica. Sie sind aber nach allen diesen Richtungen nichts weniger als unentbehrlich. Die Pharmakologie kann mit diesen Kräutern, Wurzeln u. dgl. ebensowenig etwas anfangen, wie gegenwärtig die rationelle Therapie.

Die ätherischen Öle der nachstehenden Labiaten gehören chemisch und vermutlich auch pharmakologisch der Terpen- und Camphergruppe an. Gewöhnlichen Campher enthalten das Lavendel- und Rosmarinöl.

1. **Spiritus Melissae compositus, Carmelitergeist**; weingeistiges Destillat aus Melissenblättern, Citronenschalen, Muskatnuß, Zimt, Gewürznelken. 2. Folia Melissae, Citronenmelisse; von der kultivierten Melissa officinalis. 3. Herba Thymi Gartenthymian; blühende, beblätterte Zweige von Thymus vulgaris. 4. Oleum Thymi, ätherisches Thymianöl. Enthält mindestens 20% Thymol und Carvacrol, außerdem Cymol und das Terpen Thymen. 5. Herba Serpylli, Quendel; beblätterte blühende Zweige von Thymus Serpyllum. Das ätherische Öl besteht hauptsächlich aus einem Terpen. 6. Flores Lavandulae, Lavendelblüten; von Lavandula spica. 7. Oleum Lavandulae. Das ätherische Lavendelöl enthält mindestens 29% Linalylacetat sowie Linalool. 8. Spiritus Lavandulae; weingeistiges Destillat der Lavendelblüten. 9. Oleum Rosmarini, Rosmarinöl; von Rosmarinus officinalis; besteht aus verschiedenen Terpenen, gewöhnlichem Campher und Borneol. 10. Species aromaticae. Pfefferminz, Quendel, Thymian, Lavendel je 2 Teile, Gewürznelken und Cubeben je 1 Teil. Sie dienen besonders in Form von Kräuterkissen als gelindes Hautreizmittel.

Ätherische Öle, darunter ebenfalls Terpene und Campherarten, aromatische und andere Bestandteile sind in den folgen-

den, verschiedenen Pflanzenfamilien entstammenden Drogen enthalten.

11. Flores Arnicae; Zungen- und Röhrenblüten von Arnica montana. Bestandteile: ätherisches Öl und Arnicin; letzteres ist eine gelbe, harzartige, bitter schmeckende Substanz. 12. Tinctura Arnicae. Arnikablüten 1, verd. Weingeist 10. Gaben 10—20 Tropfen.

13. Fructus Lauri, Lorbeeren; von Laurus nobilis. 14. Oleum Lauri; grünliches Gemenge von fettem und aus Terpenen bestehendem ätherischen Öl.

15. Myrrha, Myrrhe; Gummiharz mehrerer Arten Commiphora. Bestandteile: ätherisches Öl (Myrrhol), Harz (Myrrhin). „Balsamicum, Stomachicum, Emmenagogum" u. dgl. Gaben 0,3—0,6. 16. Tinctura Myrrhae. 1 Teil Myrrha auf 5 Weingeist.

17. **Mixtura oleoso-balsamica**, Hoffmannscher Lebensbalsam. Lavendel-, Nelken-, Zimt-, Thymian-, Citronen- und äther. Muskatnußöl je 1 Teil, Perubalsam 4, Weingeist 240 Teile. Zu Einreibungen, als Riechmittel, bei Zahnschmerzen.

18. Rhizoma Iridis, Veilchenwurzel; von verschiednen Irisarten. Bestandteile: Gummi, das Glykosid Iridin und das veilchenartig riechende Iron.

19. Herba Meliloti, Steinklee; von Melilotus officinalis. 20. Semen Foenugraeci, Bockshornsamen; von Trigonella Foenum graecum. Schleim, Bitterstoff, riechendes Harz.

Zur Bereitung der veralteten Holztränke, die als blutreinigende, schweiß- und harntreibende Mittel im besonderen, als Antidyskrasica, Resolventia und Alterantia im allgemeinen dienten, wurden vorzugsweise die im folgenden aufgezählten Drogen verwendet, denen sich in neuerer Zeit die Condurangorinde zuerst als Krebs- und dann als Magenmittel angereiht hat. Sie enthält das amorphe, in Wasser lösliche, rein bitter schmeckende Glykosid Condurangin, $C_{40}H_{60}O_{16}$ (Kubler, 1908).

21. Lignum Sassafras, Sassafras- oder Fenchelholz; das Holz der Wurzel von Sassafras officinale (Laurus Sassafras, L.). Das fenchelartig riechende ätherische Öl besteht aus 10% Safren, $C_{10}H_{16}$, und 90% Safrol, $C_{10}H_{10}O_2$, letzteres kristallisiert und steht dem Eugenol nahe.

22. Lignum Guajaci, Guajakholz; das Kernholz von Guajacum officinale. Enthält Guajakharz.

23. Radix Ononidis, Hauhechelwurzel; Wurzelstöcke und Wurzeln von Ononis spinosa. Enthält das geruchlose, in Wasser fast unlösliche, kristallisierbare, kratzend schmeckende Glykosid Ononin, ferner Ononid (Ononinglycirrhizin) und Onocerin.

24. Species Lignorum, Holztee. Guajakholz 5, Ononiswurzel 3, Süßholz 1, Sassafrasholz 1.

25. Cortex Condurango; von Marsdenia Condurango (Gonolobus Condurango). Als sicheres Mittel gegen Krebs empfohlen. Eine gewisse Wirksamkeit bei Magenleiden ist wohl dem Gerbsäuregehalt zuzu-

schreiben. Enthält außerdem ein eigenartiges Glykosid und in sehr geringer Menge eine strychninartig wirkende Base. 26. Extractum Condurango fluidum, Condurango-Fluidextract. 100 Condurango auf 100 Fluidextract. Gaben 1,0—1,5. 27. Vinum Condurango. Condurangorinde 1, Xereswein 10. Teelöffelweise.

28. Herba Violae tricoloris, Stiefmütterchen, Freisamkraut; von Viola tricolor.

29. Radix Levistici, Liebstöckelwurzel; von Levisticum officinale. Enthält ätherisches Öl und ein unangenehm schmeckendes Balsamharz.

V. Desinfections- und Reizmittel für die Harnorgane.

Eine Anzahl namentlich den Terpenen angehörender Pflanzenbestandteile ist dazu bestimmt, nach der Resorption vom Magen aus meist in verändertem Zustande die Nieren zu passieren und dabei in verschiedener Weise heilsam zu wirken. Während man durch die Wacholderpräparate die Harnsekretion zu befördern sucht, will man durch den Copaivabalsam und die Cubeben namentlich auf die blennorrhoïsch erkrankte Schleimhaut der Harnröhre einen günstigen Einfluß ausüben.

In den Wacholderbeeren finden sich Alkalisalze organischer Säuren, welche in derselben Weise wie andere Salze dieser Art die Harnabsonderung zu vermehren im Stande sind. Ferner verursachen die Bestandteile der ätherischen Öle, wenn sie im unveränderten Zustande in die Nieren gelangen, eine Reizung derselben, die in den höheren Graden zur Entzündung führen kann, in sehr mäßiger Stärke dagegen nur die harnabsondernde Tätigkeit der Epithelien zu erhöhen scheint.

Die ätherischen Öle der genannten Drogen bestehen zum großen Teil aus Terpenen, welche ihrer Flüchtigkeit wegen leicht resorbiert werden und im Organismus gepaarte Glykuronsäuren bilden. Diese gehen in Form leicht löslicher Salze in den Harn über. Ob sie dabei, wie andere Salze, die Ausscheidung des Wassers beschleunigen, ist noch nicht untersucht. Es wird ihnen in dieser Richtung kaum eine große Bedeutung zuzuschreiben sein. Dagegen spielen die gepaarten Verbindungen der Terpene wenigstens in gewissen Fällen eine wichtige Rolle im Harn, die darin besteht, daß der letztere gleichsam vor seiner Absonderung aseptisch gemacht wird. Dieses Verhalten ist zuerst nach dem Einnehmen von Copaivabalsam beobachtet, hat aber auch für andere Substanzen, namentlich der aromatischen Reihe, Geltung.

Der Harn, welcher von Menschen und Tieren nach dem Einnehmen von Copaivabalsam gelassen wird, geht in der Regel schwerer in Fäulnis über als unter gewöhnlichen Verhältnissen. Er bleibt längere Zeit völlig klar, und selbst wenn schließlich sich Tripelphosphat abscheidet, und die Oberfläche sich mit Schimmelpilzen bedeckt, treten Fäulnisbakterien entweder gar nicht oder nur in geringerer Menge auf. Aus dieser Beschaffenheit des Harns ergibt sich die Bedeutung des Copaivabalsams und wohl auch der Cubeben bei der Behandlung der blennorrhoïsch erkrankten Harnröhrenschleimhaut von selbst. Wenn an derselben auch nur wenige Tropfen gewöhnlichen Harns hängen bleiben, so können sie unter solchen Verhältnissen leicht in Zersetzung übergehen und dadurch die Heilung verzögern. Wenn der Harn dagegen auch nur weniger leicht fault, so ist er relativ unschädlich, und damit ein Hindernis für die Heilung beseitigt. Direkt in die Harnröhre gebrachte Desinfectionsmittel werden den gleichen Erfolg deshalb nicht haben, weil der in solchen Zuständen öfters gelassene Harn sie fortschwemmt.

Von den Bestandteilen des Copaivabalsams scheinen besonders die Terpene in Form von gepaarten Glykuronsäuren und zum Teil auch als Ätherschwefelsäuren im Harn aufzutreten. Mit der Glykuronsäure geben alle Terpene, auch das gewöhnliche Terpentinöl, gepaarte Verbindungen und sind daher geeignet, den Harn mehr oder weniger aseptisch zu machen. Nur kommt es bei dem praktischen Gebrauch darauf an, daß von den betreffenden Substanzen während einer nicht zu kurzen Zeit die nötigen Mengen in den Magen gebracht werden können, ohne die Funktion des letzteren zu beeinträchtigen. Ob der Copaivabalsam und die Cubeben dieser Anforderung in der Tat am besten entsprechen und ob dadurch ihre Bevorzugung in der Praxis gerechtfertigt ist, oder ob andere Stoffe, namentlich der aromatischen Reihe, den Magen noch weniger schädigen und den Harn noch stärker aseptisch machen, muß durch methodische Untersuchungen festgestellt werden. In früherer Zeit hat man neben diesen Mitteln nicht nur die Wacholderbeeren und verschiedene Balsamharze, sondern auch das Terpentinöl gegen Blennorrhöen gebraucht und gerühmt, und in neuerer Zeit für den gleichen Zweck das Sandelholzöl warm empfohlen, aus dem im Organismus ebenfalls gepaarte Glykuron-

säuren entstehen[1]). Ungeeignet scheinen solche Substanzen zu sein, deren Glykuronsäureverbindungen sich leicht schon beim Stehen des Harns spalten. Zu diesen Substanzen gehört das gewöhnliche Terpentinöl. In diesem Falle begünstigt die frei gewordene Glykuronsäure die Entwicklung der niederen Organismen.

1. **Fructus Juniperi,** Wacholderbeeren; von Juniperus communis. Gaben 15,0—30,0 täglich, im Aufguß. 2. **Succus Juniperi inspissatus,** Wacholdermus; aus den frischen Beeren durch Abpressen mit heißem Wasser und Eindampfen gewonnen. Teelöffelweise. 3. Spiritus Juniperi. Wacholderbeeren 1, Weingeist 3, mit Wasserdampf abstilliert auf 4 Destillat. Gaben 20—60 Tropfen. 4. Oleum Juniperi; ätherisches, aus zwei Terpenen bestehendes Öl der Wacholderbeeren. 5. Species diureticae, harntreibender Tee. Wacholderbeeren, Süßholz, Liebstöckel- und Ononiswurzel je 1 Teil. Gaben wie bei den Wacholderbeeren.

6. **Balsamum Copaivae,** Copaivabalsam; Harzsaft von verschiedenen Copaiferaarten. Enthält Copaivaöl ($C_{10}H_{16}$), harzartige Copaivasäure und neutrales Harz. Gaben 1,0—4,0, in Kapseln, Emulsionen oder in Pillen mit gebrannter Magnesia.

7. **Cubebae,** Cubeben; die noch unreifen Steinfrüchte von Piper Cubeba (Cubeba officinalis). Sie enthalten das aus zwei Terpenen bestehende Cubebenöl, das chemisch indifferente, Protocatechusäure liefernde Cubebin ($C_{10}H_{10}O_3$) und die harzartige Cubebensäure. Gaben 1,0—5,0, täglich 30,0—50,0, gepulvert in Oblaten, Bissen oder Pillen.

8. Extractum Cubebarum; aus den Cubeben mit Weingeist und Äther. Gaben 0,3—1,0, täglich 2,0—5,0, in Gallertkapseln oder mit Cubebenpulver in Pillen.

9. Oleum Santali, Sandelöl; aus dem Holz von Santalum album. Dickliches, gelbliches, ätherisches Öl; enthält 90% Santalol.

VI. Hautsalben und Pflaster.

Die aus Fetten, fetten Ölen, Paraffinen und anderen ähnlichen Substanzen hergestellten Salben haben eine weiche, butterartige Consistenz und dienen zu einfachem oder mit Einreiben verbundenem Bestreichen der Haut, entweder um diese mit der Fettmasse zu durchtränken und geschmeidig und widerstandsfähiger gegen äußere Schädlichkeiten zu machen, oder um wunde, beschädigte und von der Epidermis entblößte Hautstellen mit einem deckenden Überzug zu versehen, oder endlich, um Arzneistoffe an der Haut zu fixieren, namentlich solche, die an der letzteren in anderer Form nicht haften würden.

1) Karo, Das Verhalten des Harns nach Gebrauch von Sandelöl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **46**. 242. 1901.

Gewöhnlich handelt es sich um Substanzen, die an der Haut selbst, namentlich als Adstringentia und Antiseptica, zur Wirkung kommen sollen. Doch kann, wie namentlich bei der Anwendung der grauen Quecksilbersalbe, auch der Übergang des wirksamen Bestandteils in das Blut beabsichtigt werden.

Öle, Fette und die Paraffine von flüssiger oder salbenförmiger Consistenz dringen beim Einreiben in die trockene menschliche Haut in größeren Mengen in diese ein und verbreiten sich dann weiter im Organismus. Bei Hunden und Kaninchen gelangt mit der Haut in innige Berührung gebrachtes Vaselin in den Körper und ist in den Organen, namentlich in den Muskeln, nachweisbar (Sobieranski[1]). Subcutan injiciertes flüssiges Paraffin verbreitet sich diffus in den Spalträumen des Bindegewebes und gelangt durch diese nach längerer Zeit mit Umgehung der Lymphgefäße in die Körperhöhlen, namentlich in die Bauch- und Brusthöhle, aber auch in die Schädelhöhle und in die Knochenhöhlen. Das hier abgelagerte Paraffin ruft Bindegewebswucherung hervor. Das neugebildete Bindegewebe durchwuchert die Paraffinmassen und bringt sie in feine Verteilung. In diesem der Emulsionierung gleichenden Zustande wird dann das Paraffin resorbiert, indem es, aber erst nach Monaten, in die Lymphbahnen übergeht (Juckuff[2]). Auch das aus dem Paraffin rein dargestellte Nonadecan, $C_{19}H_{40}$, verschwindet, allerdings sehr langsam, aus dem tierischen Organismus. An einer Ratte wurden nach zwei Monaten von der subcutan injicierten Substanz noch 42% im Körper wiedergefunden (H. Meyer[3]). Ein Teil scheint verbrannt, ein anderer in den Darm ausgeschieden zu werden. Sicher bleibt also das Paraffin längere Zeit unverändert im Organismus. Dieser Umstand darf bei der Anwendung des Paraffins als Salben statt der Fette nicht unberücksichtigt bleiben und kommt namentlich bei der Massage in Betracht, wenn bei dieser längere Zeit hindurch täglich größere Mengen der unter dem Namen Vaselin bekannten Paraffinsalbe in die Haut eingerieben werden.

Nicht flüchtige Substanzen gehen in Form ihrer wäßrigen Lösungen von der normalen, intacten Haut

1) Sobieranski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **31**. 329. 1893.
2) Juckuff, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **32**. 124. 1893.
3) H. Meyer Munch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 11. S. 417.

nicht durch die Epidermis in den Körper über, wenn die letztere genügend von dem Fett der Talgdrüsen durchtränkt ist. Wenn aber Abschürfungen der Epidermis bestehen oder der Hauttalg[1]) durch Waschen mit Alkohol oder Äther sorgfältig entfernt wird, so kann auch der Übergang wäßriger Lösungen, wenigstens in geringer Menge, erfolgen. Noch leichter dringen Substanzen in alkoholischer oder ätherischer Lösung durch die Epidermis. Ebenso gehen in Fetten und Salben gelöste Stoffe mit diesen zusammen durch die Epidermis. Darauf beruht z. B. die Wirksamkeit der Cantharidin enthaltenden Pflaster und Salben, und der Übergang des Quecksilbers in Form seiner fettsauren Verbindungen bei der Schmierkur mittelst der grauen Salbe.

Man kann also in der Tat durch die Salben einerseits Arzneistoffe auf die tieferen Schichten der Haut einwirken lassen oder noch weiter in den Körper überführen, ohne die Epidermis zu verletzen und andererseits das Eindringen nur in Wasser löslicher Stoffe und wahrscheinlich auch fester Partikel und niederster Organismen verhindern, wenn man die Haut gut einfettet. In neuester Zeit wird für diesen Zweck besonders das Wollfett der Schafe unter dem Namen Lanolin angewendet.

Das Ichthyol, welches eine sirupdicke, braune, unangenehm riechende Flüssigkeit bildet, wird durch trockene Destillation des in Tirol vorkommenden, aus Fischresten bestehenden bituminösen Gesteins und Überführen der Destillationsprodukte in die Sulfosäuren und deren Ammoniumsalze gewonnen. Es bildet gegenwärtig das Hauptmittel gegen alle Hautkrankheiten, wird aber auch innerlich bei Erkrankungen der Verdauungs-, Atmungs-, Geschlechts- und Harnorgane und subcutan bei schmerzhaften Affectionen angewendet und als ein richtiges modernes Universalmittel empfohlen, mit dem ein ähnliches, aus Braunkohlenteeröl bereitetes Produkt, das Thiol, in Wettbewerb getreten ist.

Die Linimente und der Opodeldok sind Salben, die neben Fett oder Seife auch Wasser und meist noch flüchtige, haut-

1) Über d. chem. Beschaffenheit des Hauttalgs vgl. Linser, Über d. Hauttalg beim Gesunden und bei einigen Hauterkrankungen. Tübinger Habilitationsschrift. Naumburg a. S. 1904.

reizende Stoffe, wie Ammoniak und Campher, enthalten. Der flüssige Opodeldok ist eine solche in Alkohol gelöste Salbe.

Auch die Kataplasmen und Fomentationen können hier ihre Stelle finden. Es sind breiartige, aus quellbaren Substanzen, namentlich aus ölhaltigen Samen hergestellte Massen, welche im erwärmten Zustande auf entzündete Hautstellen gebracht werden, um eine Resorption oder einen rascheren Zerfall von Entzündungsprodukten herbeizuführen.

Es handelt sich dabei um die reinste Form der Wärmewirkung, ohne Austrocknung oder Quellung der Gewebe. Denn es kann weder die erstere noch die letztere eintreten, weil einerseits durch die Feuchtigkeit des Kataplasmabreies die Verdunstung von der Haut verhindert wird und andererseits die quellbaren Substanzen das Wasser mit genügender Festigkeit binden, so daß es nicht in die Gewebe eindringen und diese nicht zur Quellung bringen kann. Trockene Wärme würde in solchen Fällen Reizung verursachen. Der Fett- oder Ölgehalt der Kataplasmen ist nützlich, weil diese dabei längere Zeit gleichmäßig warm bleiben. Am häufigsten werden die ölhaltigen Leinsamen zur Herstellung von Kataplasmen benutzt. Die Industrie liefert letztere in Form von Papierblättern, welche auf der einen Fl[illegible] mit einer Schicht quellbarer Substanzen überzogen sind. Die Blätter werden im feuchten Zustande auf die Haut gebracht und vom Körper erwärmt.

Bei den erweichenden Kräutern kommt neben der Wärme auch die durch die ätherischen Öle hervorgebrachte gelinde Reizung als wirksames Moment mit in Betracht. Die warmen Moor- und Schlammbäder sind gewissermaßen halb Kataplasmen und halb Bäder für die ganze Haut.

Von den nachstehend aufgeführten Salben enthalten einzelne Bleiweiß oder Bleiseife (fettsaures Blei). Es ist zweifelhaft, ob dem Blei in dieser Form eine Bedeutung als Adstringens zukommt. Diese Salben sind vielmehr als reine Deckmittel anzusehen.

a) Reine Fettsalben.

1. **Adeps suillus** Schweineschmalz. Schmelzp. 36—46°.
2. **Adeps Lanae anhydricus**, Wollfett. Fett aus der Schafwolle.
3. **Lanolinum**, Lanolin. Wollfett 15, Wasser 5, flüssiges Paraffin 5.
4. **Unguentum Paraffini.** Festes Paraffin 1, flüssiges Paraffin 4, Wollfett 1.

5. **Unguentum cereum,** Wachssalbe. Olivenöl 7, gelbes Wachs 3.

6. **Unguentum Diachylon.** Bleipflaster und Vaselin zu gleichen Teilen zusammengeschmolzen.

7. Unguentum Cerussae, Bleiweißsalbe. Bleiweiß 3, weißes Vaselin 7. 8. Unguentum Cerussae camphoratum. Bleiweißsalbe 19, Campher 1. 9. Ceratum Nucistae, Muskatbalsam. Wachs 1, Erdnußöl 1, Muskatnußöl 6. 10. Unguentum Rosmarini compositum, Rosmarinsalbe. Schweineschmalz 16, Hammeltalg 8, gelbes Wachs 2, Muskatnußöl 2, Rosmarinöl 1. Wacholderbeeröl 1.

b) Wasserhaltige Salben und Linimente.

1. **Unguentum leniens,** Cold-Cream. Weißes Wachs 7, Walrat 8, Mandelöl 60, Wasser 25, Rosenöl 1 Tropfen.

2. **Unguentum Glycerini,** Glycerinsalbe. Weizenstärke 1, Wasser 1, Glycerin 9.

3. **Unguentum molle,** weiße Salbe. Weißes Wachs 7, Walrat 8, Mandelöl 60, Wasser 25; auf 50 g Salbe 1 Tropfen Rosenöl.

4. **Linimentum ammoniatum,** Linimentum volatile, flüchtiges Liniment. Erdnußöl 4, Ammoniakflüssigkeit 1.

5. Linimentum ammoniato-camphoratum, flüchtiges Campherliniment. Starkes Campheröl 3, Erdnußöl 5, Ammoniakflüssigkeit 2.

6. **Linimentum saponato-camphoratum, Opodeldok.** Medicinische Seife 40, Campher 10, Weingeist 420, Thymianöl 2, Rosmarinöl 3, Ammoniakflüssigkeit 25.

7. Spiritus saponatus. Seifenspiritus. Lösung einer aus Olivenöl dargestellten Kaliseife in Weingeist.

8. Spiritus Saponis kalini, Kaliseifenspiritus. Kaliseife 1, Weingeist 1.

9. Spiritus Saponato-camphoratus, flüssiger Opodeldok. Campherspiritus 60, Seifenspiritus 175, Ammoniakflüssigkeit 12, Thymianöl 1, Rosmarinöl 2.

c) Fette Öle und Salbenbestandteile.

1. Oleum Olivarum, Olivenöl. 2. Ol. Arachidis, Erdnußöl; aus den Samen von Arachis hypogaea. Hellgelb, geruchlos. 3. Ol. Amygdalarum, Mandelöl. 4. Ol. Sesami, Sesamöl; aus den Samen von Sesamum indicum; hellgelb, fast geruchlos. 5. Ol. Lini, Leinöl; zu Klystieren und Linimenten. *6. Ol. Cocos, Cocosöl; aus den Samen von Cocos nucifera; von Butterconsistenz. 7. Ol. Cacao, Cacaobutter; aus den Samen von Theobroma Cacao; talgartig spröde. 8. Ol. Nucistae. Muskatnußöl; aus den Muskatnüssen (vgl. oben S. 366). Gemenge von Fett, äther. Öl und Farbstoffen. 9. Sebum ovile, Hammeltalg. 10. Cetaceum, Walrat; der gereinigte feste Inhalt besonderer Höhlen im Körper der Potwale, hauptsächlich des Physeter macrocephalus. Es besteht aus Palmitinsäure-Cetylester. 11. Paraffinum liquidum, flüssiges Paraffin; aus Petroleum gewonnene, farb- und geruchlose, ölartige Flüssigkeit. 12. Paraffinum solidum, festes Paraffin; feste, weiße, geruchlose Masse. 13. Vaselinum album, weißes Vaselin. Schmelzp. 35—40°. 14. Vaselinum flavum. Gelbe, zähe Masse. 15. **Glycerinum,** Glycerin; farblose, neutrale, sirupartige Flüssigkeit. Spec. Gew. 1,225—1,235.

d) Kataplasmenbestandteile.

1. **Semen Lini**, Leinsamen. Das Leinmehl, Farina seminum Lini, wird für Kataplasmen mit Wasser zu einem Brei angerührt.

2. Placenta seminis Lini, Leinkuchen; die Preßrückstände der Leinsamen bei Gewinnung des Öls.

3. Species emollientes, erweichende Kräuter. Eibisch- und Malvenblätter, Melilotus, Kamillen, Leinsamen je 1 Teil.

Den Salben schließen sich die **Pflaster** an. Sie werden aus klebenden Gemengen von Harzen, Fetten und Bleiseifen (Bleipflaster) hergestellt und haben als Kleb- oder Heftpflaster im wesentlichen eine mechanische Wirkung oder dienen als Schutz- und Deckmittel der Haut. Für diesen Zweck eignet sich besonders das Bleipflaster, mit dem das Bleiweißpflaster in bezug auf das Fehlen der reizenden Wirkung übereinstimmt. In manchen Fällen ist ein gewisser Grad einer nutritiven Reizung erwünscht, um den Zerfall oder die „Schmelzung" kranker Gewebsteile zu begünstigen. Man wählt dann die aus Harzen oder aus einem Gemenge der letzteren und Bleiseife bestehenden Pflaster, welche als reizend wirkenden Bestandteil Terpentinöl oder andere meist flüchtige Substanzen, z. B. Campher, enthalten. Man nennt sie im populären Sinne Zugpflaster. Zu den Deckpflastern kann auch das Collodium gerechnet werden.

Von den Arzneipflastern finden gegenwärtig fast nur noch soche Anwendung, welche Cantharidin und andere scharfe Stoffe enthalten. Es handelt sich dabei um eine besondere Applicationsweise der betreffenden, Entzündung mit Blasenbildung oder Eiterung erzeugenden Substanzen. Die Pflastermasse fixiert die letzteren an der Haut und vermittelt zugleich ihren Übergang auf die Cutis, indem sie als Lösungsmittel der Hautschmiere und des wirksamen Bestandteils, z. B. des Cantharidins, dient. Diese Pflaster sind bei den betreffenden Gruppen aufgeführt.

Im deutschen Arzneibuch finden sich gegenwärtig, mit Einschluß des Quecksilberpflasters, von dem man eine desinficierende Wirkung erwarten kann, keine Pflaster mehr, die andere als local wirkende Arzneistoffe enthalten.

Die Belladonna-, Opium-, Schierlings- und andere derartige Pflaster sind mit Recht außer Gebrauch gekommen. Zwar findet ein Übergang von Alkaloiden in das Blut auch bei dieser Anwendungsweise statt, indeß liegt kein Grund vor, diese Art der Application, welche die

größten Unsicherheiten für die Resorption jener Stoffe bietet, zur Erzeugung allgemeiner Wirkungen zu verwenden. An der Haut selbst bringen nur wenige Alkaloïde (Cocaïn, Veratrin, Aconitin) überhaupt Wirkungen hervor.

Auch solche Pflaster sind mit Recht fortgelassen worden, welche sich von den einfachen Deck- und Heftpflastern bloß durch einen Gehalt an aromatisch- oder übelriechenden (Asant) und färbenden Bestandteilen unterscheiden; denn solche Nebenbestandteile sind für die Aufgaben, welche die Pflaster zu erfüllen haben, völlig gleichgültig.

a) Pflasterbestandteile.

1. Dammar, Dammarharz; von verschiedenen indischen Bäumen aus der Familie der Dipterocarpaceen. 2. Colophonium, Geigenharz; vom Terpentin befreites Harz verschiedener Pinusarten. 3. Ammoniacum, Ammoniakgummi; von Dorema Ammoniacum und anderen Doremaarten. 4. Galbanum, Galbanum; Gummiharz nordpersischer Umbelliferen, besonders von Ferula galbanifera. 5. Cera flava, gelbes Bienenwachs. 6. Cera alba, gebleichtes Bienenwachs. 7. Lithargyrum, Bleiglätte, Bleioxyd, PbO. 8. Minium, Mennige, Pb_3O_4. 9. Cerussa, Bleiweiß, basisches Bleicarbonat.

b) Pflaster.

1. **Emplastrum Lithargyri,** E. plumbi, E. Diachylon simplex, Bleipflaster. Durch Zusammenkochen gleicher Teile Erdnußöl, Schweineschmalz, Bleiglätte und Wasser dargestellt. Besteht aus den Bleiseifen verschiedener Fettsäuren, namentlich der Ölsäure.

2. Emplastrum Cerussae, Bleiweißpflaster. Bleipflaster 12, Erdnußöl 2, Bleiweiß 7.

3. **Emplastrum Lithargyri compositum,** Gummipflaster. Bleipflaster 24, gelbes Wachs 3, Ammoniakgummi 2, Galbanum 2, Terpentin 2.

4. Emplastrum fuscum camphoratum, Mutterpflaster. Mennige 30, Erdnußöl 61, gekocht und dann Wachs 15, Campher 1 zugesetzt.

5. Emplastrum saponatum, Seifenpflaster. Bleipflaster 70, gelbes Wachs 10, medicin. Seife 5, Erdnußöl 1, Campher 1.

6. Emplastrum Hydrargyri. Quecksilber 2, Bleipflaster 6, gelbes Wachs 1, Wollfett 1.

7. **Emplastrum adhaesivum,** Heftpflaster. Bleipflaster 100, gelbes Wachs 10, Colophonium 10, Dammar 10, Terpentin 1.

8. Collemplastrum adhaesivum, Kautschukheftpflaster. Wollfett 67, Kopaivabalsam 8, Kautschuk 25, gepulverte Veilchenwurzel 25, Petroleumbenzin nach Bedarf.

9. Collemplastrum Zinci, Zinkkautschukpflaster. Enthält neben den Bestandteilen des vorigen Pflasters 8,8% Zinkoxyd.

10. Collodium. Collodiumwolle 1, Äther 21, Weingeist 3.

11. **Collodium elasticum.** Collodium 7, Ricinusöl 3.

Eine besondere, ganz zweckmäßige Art von Pflastern bilden die neuerdings in den Handel gebrachten sog. Pflastermulle

oder Mullpflaster, die aus einer mit Hilfe von Gutta-Percha hergestellten, gut klebenden, auf Mull gestrichenen und mit Mull bedeckten Pflastermasse bestehen.

VII. Hautreizmittel.

Eine wichtige Rolle spielt in der Therapie die Hautreizung. Durch zahlreiche, den verschiedensten pharmakologischen Gruppen angehörenden Substanzen sucht man an beschränkteren und ausgedehnteren Stellen der Haut oder an der gesamten Körperoberfläche bald nur die gelinderen Grade einer sensiblen Erregung oder nutritiven Reizung und die ersten Anfänge der Hautrötung, bald die intensivsten Formen der Reizung aller morphologischen Elemente der Haut mit lebhaftem Schmerz und exsudativer Entzündung hervorzurufen. Man will durch solche Eingriffe entweder direkt die Haut oder erkrankte Teile und krankhafte Produkte an derselben verändern oder indirekt auf entferntere Organe einwirken.

Mäßige Grade der entzündlichen Reizung, besonders wenn sie längere Zeit hindurch unterhalten werden, können an den Applicationsstellen und in deren Nachbarschaft Exsudate, Gewebswucherungen und andere pathologische Produkte zum Schwinden bringen, z. B. auch Trübungen an der Cornea.

Auf specifische nutritive oder funktionelle Wirkungen kommt es dabei nicht an, wie man das beim Jod häufig angenommen hat, es handelt sich vielmehr im allgemeinen um Veränderungen der Ernährungsvorgänge in den Geweben, die entweder direkt durch Gewebsreizung oder indirekt durch Gefäßerweiterung und vermehrte Zufuhr von frischem Blut bedingt sein können. Von der größten Bedeutung sind dabei aber die Intensität und Extensität sowie die Gleichmäßigkeit dieser Wirkungen während der Zeit der Anwendung. Wieweit sich diese Veränderungen und ihre heilsamen Folgen in die Tiefe erstrecken, läßt sich weder im allgemeinen, noch in speciellen Fällen entscheiden. Zuelzer (1865) bestrich Kaninchen 14 Tage lang an der einen Seite mit Cantharidencollodium und fand dann eine Anämie der darunter liegenden tieferen Teile. Doch ist dieser Befund schwerlich für die Entscheidung jener Frage zu verwerten.

An eine Erklärung der Wirkungen der Blasenpflaster und der in Form von Fontanellen hervorgebrachten chronischen Entzündungen und Eiterungen auf entferntere Organe darf um so weniger gedacht werden, als die erwarteten und zuweilen wohl auch beobachteten Erfolge vielleicht in keinem Falle mit einiger Sicherheit mit der Anwendung dieser Mittel in Zu-

sammenhang gebracht werden können. Man liefe Gefahr, etwas erklären zu wollen, was vielleicht gar nicht existiert.

Die stärkeren Reizmittel, welche bei kurzdauernder Application lebhaften Schmerz und intensivere Hautrötung verursachen, verdanken ihren, wenigstens in gewissen Fällen wohl außer Zweifel stehenden günstigen Einfluß auf verschiedene krankhafte, namentlich entzündliche, rheumatische und neuralgische Zustände, einer infolge der Erregung der sensiblen Nerven auf reflectorischem Wege zustande kommenden Wirkung auf mehr oder weniger von der gereizten Stelle entfernte Organe.

Früher hat man den Heilerfolg von einer direkten „Ableitung" von Blut aus dem erkrankten Organ abhängig gemacht. Jetzt wissen wir daß sensible Reize auf reflectorischem Wege auf die Zustände und Funktionen zahlreicher Organe von dem größten Einfluß sind. Sicher ist, daß man solchen Einwirkungen in therapeutischer Beziehung eine große Rolle einräumen muß. Wie sich aber der Zusammenhang zwischen ihnen und dem Heilerfolg im einzelnen oder auch nur im großen und ganzen gestaltet, welche Bahnen die Reflexe einschlagen, welche von den möglichen Veränderungen das heilsame Moment bilden, das alles entzieht sich der Beurteilung. Man muß sich einfach damit begnügen, die von der Haut aus zustande kommenden Reflexwirkungen zu registrieren.

In ähnlicher Weise, wie durch jede stärkere Empfindung der Schlaf unterbrochen wird, können auch bei Ohnmachten und somnolenten Zuständen das geschwundene Bewußtsein und andere momentan unterdrückte Gehirnfunktionen durch stärkere Hautreize wieder zur Tätigkeit erweckt werden.

Besonders mächtig ist die Einwirkung starker Hautreize auf die Respirations- und Circulationsorgane. Doch wird die Deutung der an Menschen und Tieren beobachteten Erscheinungen dadurch erschwert, daß der bei solchen Beobachtungen wohl nie fehlende psychische Einfluß der Schmerzempfindung auf die Funktionen jener Organe sehr schwer ausgeschlossen werden kann. Auch fehlt es bisher an umfassenderen, methodisch durchgeführten Untersuchungen über den Gesamteinfluß der Hautreizung auf die verschiedenen Organe. Die vorhandenen Angaben beziehen sich auf einzelne sensible Nervengebiete.

Im allgemeinen nimmt die Zahl der Atemzüge bei schwächeren sensiblen Reizen zu, bei stärkeren in bedeutendem Maße ab (P. Bert, 1869; Langendorff[1]). Darauf beruht wahrscheinlich auch das Stocken des Atems bei Menschen, wenn die Haut in größerer Ausdehnung plötzlich mit kaltem Wasser in Berührung kommt. Daß es sich dabei um eine reflectorische Contraction der Bronchialmuskeln handelt, wie man früher wohl angenommen hat, ist zwar nicht unmöglich, erscheint aber wenig wahrscheinlich.

Die Gefäße werden durch sensible Reize auf reflectorischem Wege entweder verengert oder erweitert (Naumann, 1863 beobachtet[2]); Lovén[3]). Die verschiedenen Gefäßgebiete verhalten sich in dieser Beziehung verschieden. Die Hautgefäße erfahren bei direkter und reflectorischer Reizung leicht eine Erweiterung. An den inneren Organen verursacht ein mäßiger Grad von Reizung in der Regel zunächst eine Gefäßverengerung. Infolgedessen steigt der arterielle Blutdruck. Gewöhnlich wird dabei auch die Frequenz der Herzschläge größer, wie es auch in anderen Fällen bis zu einer gewissen Höhe der Blutdrucksteigerung zu geschehen pflegt, wenn sich erhöhte Widerstände dem Austritt des Blutes aus dem linken Ventrikel entgegenstellen (v. Bezold und Stezinsky, 1867).

Auf die Verengerung der Gefäße folgt namentlich bei starker sensibler Reizung sehr bald eine Erweiterung derselben und infolge einer, am Frosch in der Bahn des Sympathicus fortgeleiteten, reflectorischen Vagusreizung eine mehr oder weniger erhebliche Verlangsamung der Herzschläge. Erreicht die letztere einen höheren Grad, so sinkt bei Säugetieren der Blutdruck (Marey und François-Franck, 1876).

Durch solche Veränderungen an den Kreislaufsorganen wird sicherlich auch die Blutverteilung in den einzelnen Organen wesentliche Schwankungen erleiden, und diese hat man bei der Behandlung von Erkrankungen innerer Organe mit Hautreizmitteln als das heilsame Moment anzusehen. Am häufigsten

1) Langendorff, Jahresb., herausg. v. Virchow und Hirsch. 1878. I. 187.

2) Vgl. Naumann, Pflügers Arch. **5.** 196. 1872.

3) Lovén, Erweiterungen von Arterien infolge einer Nervenerregung, in: C. Ludwig, Arbeiten a. d. physiol. Anstalt zu Leipzig. Ber. d. k. sächs. Ges. d. Wissensch. zu Leipzig. **18.** 85. 1866.

pflegt man sie bei Hyperämien, Congestionen und entzündlichen Zuständen der Lungen, des Verdauungskanals, des Gehirns, Rückenmarks und der Häute der beiden letzteren anzuwenden. In diesen Fällen ist am ehesten ein Erfolg von einer, sei es auch nur vorübergehenden, Veränderung der Blutverteilung zu erwarten.

Endlich hat man auch einen Einfluß der sensiblen Hautreize auf die Körpertemperatur und den Stoffwechsel beobachtet. Bei Reizung des centralen Abschnitts der sensiblen Nerven tritt unter Steigerung des arteriellen Blutdrucks und der Stromgeschwindigkeit eine Temperaturabnahme im Innern des Körpers ein (Heidenhain[1]), während gleichzeitig die Hauttemperatur infolge der Erweiterung der Hautgefäße steigt (Heidenhain[2]). Auch starke Hautreize jeder Art veranlassen an Menschen und Tieren ein Sinken der Körpertemperatur (Mantegazza, 1866; Naumann, 1867[3]), wahrscheinlich ebenfalls durch reflectorische Erweiterung der Hautgefäße und Steigerung des Blutdrucks bedingt, wodurch die Wärmeabgabe nach außen vermehrt wird. Der Abnahme der Temperatur geht ein längeres oder kürzeres Stadium der Steigerung voraus (Naumann) oder es kommt zuweilen überhaupt nur zu dieser letzteren (Jacobson[4]), vermutlich weil die Hautgefäße zeitweilig eine reflectorische Verengerung erfahren. Bei Kaninchen bewirken Salzbäder und Senfteige eine Vermehrung des Sauerstoffverbrauchs und eine Zunahme der Kohlensäureausscheidung (Roehrig und Zuntz[5]; Paalzow[6]).

Die Regeln und die näheren Indicationen und Contraindicationen für die Anwendung der Hautreizmittel in Krankheiten beruhen auf rein empirischer Grundlage und sind Sache der ärztlichen Kunst. Es muß aber nochmals darauf hingewiesen werden, daß es sich in keinem Falle, nicht einmal beim Jod, um eine specifische Wirkung handelt, und das es daher nicht auf die Natur des Mittels an sich ankommt, sondern auf die Stärke und Dauer seiner Einwirkung an bestimmten, aus-

1) Heidenhain, Pflügers Arch. 3. 504. 1870.
2) Heidenhain, Pflügers Arch. 5. 77. 1872.
3) Vgl. Naumann, Pflügers Arch. 5. 196. 1872.
4) Jacobson, Virchows Arch. 67. 166. 1876.
5) Roehrig u. Zuntz, Pflügers Arch. 4. 57. 1871.
6) Paalzow, Pflügers Arch. 4. 492. 1871.

gedehnteren oder beschränkteren Hautstellen. Diese Verhältnisse in der richtigen Weise zu bemessen, ist für den concreten Fall die Aufgabe des Arztes.

Welches von den zahlreichen, für derartige Zwecke zu Gebote stehenden Mitteln jedesmal zu wählen ist, um die gewünschte Beschaffenheit der Reizung sicher zu erzielen, das ergibt sich aus den Eigenschaften und dem pharmakologischen Verhalten der einzelnen Substanzen.

Wenn man eine mäßige Reizung der gesamten Körperoberfläche oder wenigstens größerer Partien derselben durch Bäder, Waschungen und Einreibungen herbeizuführen wünscht, so wählt man dazu außer verdünnten Lösungen von Säuren, Alkalien und Salzen, alkoholische Flüssigkeiten, ätherische Öle und flüchtige Stoffe im allgemeinen.

Soll an einer beschränkten Hautstelle eine mit Rötung der letzteren verbundene starke sensible Reizung hervorgebracht werden, so gebraucht man mit Vorliebe das Senföl in den weiter unten aufgeführten Formen. Zur Erzeugung von exsudativer Entzündung mit Blasenbildung dient vorzugsweise das Cantharidin in Form der Cantharidenpflaster.

Diesen therapeutischen Kategorien entsprechen drei pharmakologische Gruppen, und zwar die Terpentinölgruppe, zu der alle Terpene und viele Kohlenwasserstoffe und ätherischen Öle gerechnet werden können, ferner die Gruppe des Senföls und die des Cantharidins oder der sogenannten scharfen Stoffe.

1. Gruppe des Terpentinöls.

Alle bei gewöhnlicher Temperatur nicht zu schwer flüchtigen Substanzen ohne Ausnahme verursachen an den Applicationsstellen eine mehr oder weniger starke allgemeine Reizung. Diese ist davon abhängig zu machen, daß solche Stoffe in Dampfform rasch in die Gewebe eindringen, sich hier mit Leichtigkeit verbreiten und in molecularer Verteilung gleichsam als Fremdkörper auf die Gewebselemente eine Reizung ausüben. Alle Wirkungen der Terpentinölarten und der Terpene im allgemeinen scheinen ausschließlich in dieser Weise zustande zu kommen.

Aber auch die vielen ätherischen Öle des Pflanzenreichs sowie zahlreiche Stoffe der Fettreihe, z. B. Chloroform, Äthylenchlorid,

Petroleum, ferner das Benzol, in mäßigem Grade der Campher und andere flüchtige Verbindungen bedingen im wesentlichen in dieser Weise die locale Reizung. Daher wirken auch die flüchtigen Säuren der Fettreihe, z. B. Ameisensäure und die Essigsäure, und unter den Alkalien das Ammoniak stärker reizend als die nicht flüchtigen Verbindungen dieser Gruppen. Das Senföl hat außerdem specifisch entzündungserregende Eigenschaften und bildet daher eine besondere Gruppe.

Zu dieser Gruppe gehören in erster Reihe die verschiedenen Terpene der Coniferen, die sogenannten Terpentinöle, ferner auch jene Terpene, die bei zahlreichen Drogen bereits oben genannt sind. Alle Terpentinöle wirken annähernd gleich stark reizend; nur das Sadebaum- oder Sabinaöl soll sich durch eine stärkere entzündungserregende Wirkung auszeichnen. Es verursacht, in den Magen gebracht, jedenfalls leicht Gastroenteritis, führt infolge der mit letzterer verbundenen Hyperämie des Uterus zu Abort und Frühgeburt und erzeugt blutigen Harn. An Kaninchen erwies sich das Sabinaöl nach Versuchen von Santesson[1]) nicht giftiger als gewöhnliches Terpentinöl. Auch der Sabinaaufguß zeigte keine bemerkenswerte Wirkung.

Die Erscheinungen, welche nach der Resorption größerer Mengen der Terpentinöle auftreten, sind in ähnlicher Weise zu deuten, wie die Veränderungen, die diese und andere flüchtige Substanzen an den Applicationsstellen verursachen.

Wie an den letzteren, so können auch an den empfindlichen Nervenapparaten Erregungen zustande kommen, wenn größere Mengen dieser flüchtigen Stoffe sich im Blute befinden und von hier aus in die Gewebe eindringen. Auf solche Erregungen des Rückenmarks und namentlich der Gefäß- und Respirationscentren ist die nach großen Terpentinölgaben an Tieren beobachtete Steigerung des Blutdrucks, die Beschleunigung und der krampfartige Charakter der Atemzüge, sowie die Erhöhung der Reflexerregbarkeit (Kobert, 1878) zurückzuführen Wenn die letztere dabei ursprünglich vermindert erscheint, so hängt das vermutlich davon ab, daß die von allen Seiten her tätigen Erregungen eine Reflexhemmung herbeiführen. Die größten Gaben verursachen schließlich eine allgemeine Lähmung, an der sich das Gehirn unter der Form narkotischer Zustände schon früh beteiligt. An Menschen können diese Terpentinölwirkungen ohne stärkere Reizung der Applicationsstellen nicht hervorgerufen werden.

1) Santesson, Skandinav. Arch. f. Physiol. 11. 228. 1900.

Auf der local reizenden Wirkung des Terpentinöls, die sich tief in die Gewebe hinein erstrecken kann, beruht seine Anwendung bei Muskelrheumatismus, wobei man es als solches oder mit Salben gemischt in die Haut einreibt. Bei Lungenkrankheiten mit putridem Charakter läßt man seine Dämpfe inhalieren, damit es einerseits antiseptisch wirkt und andererseits auf die erkrankten Gewebe einen heilsamen Reiz ausübt. Es kann aber zweckmäßig durch flüchtige Substanzen der aromatischen Reihe ersetzt werden. Die Terpentinöle gehen, wie oben (S. 375) angegeben, in Form von Terpenglykuronsäuren in den Harn über. Dennoch verursachen sie sowohl bei innerlichem Gebrauch, der jetzt veraltet ist, als auch bei der Inhalation ihrer Dämpfe nicht selten Nierenreizung. Durch geringe Grade der letzteren wird die Harnabsonderung vermehrt, und man hat deshalb das kristallinische, in Wasser lösliche Terpinhydrat als Diureticum und statt des Terpentinöls auch in anderen Fällen anzuwenden versucht. Bei der Einspritzung in das Blut verursacht es das Auftreten von Hämoglobin im Serum und im Harn [1]).

Das längere Zeit in Flaschen mit einem Luftraum aufbewahrte Terpentinöl enthält ein Superoxyd und oxydiert Phosphor zu unterphosphoriger Säure. Es ist daher bei Vergiftungen mit Phosphor zur Oxydation des letzteren im Magen empfohlen worden. Doch erscheint es mindestens zweifelhaft, daß in den zulässigen Terpentinölgaben ausreichende Mengen von Superoxyd enthalten sind, um eine vollständige Oxydation etwas größerer Phosphormengen herbeizuführen. Man ist bei der Anwendung des Terpentinöls auch von der Vorstellung ausgegangen, daß dieses Mittel, wie es das Leuchten des Phosphors verhindert, auch seine Giftigkeit nach der Resorption zu unterdrücken im Stande sei[1]).

Die Terpentinöle der Kiefern- und Fichtennadeln (Waldwolleöl) sowie der Krummholzkiefer oder Latsche (Oleum pini pumilionis) unterscheiden sich in pharmakologischer Hinsicht von dem gewöhnlichen Terpentinöl im wesentlichen nur durch den Geruch, der weniger scharf ist als beim letzteren. Über das Verhalten des Terpentinöls nach der Resorption vgl. oben S. 374.

Von den im nachstehenden aufgeführten Präparaten kann jedes für einen der genannten Zwecke Verwendung finden. Jedoch genügen für alle Fälle nur einige wenige.

1) Lépine, Revue de Médecine. 1885. 137. 638.

2) Die Literatur bei Plavec, Die Phosphorvergiftung und Wirkung des Terpentinöls auf den resorbierten Phosphor. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 48. 150. 1902.

1. Oleum Terebinthinae, Terpentinöl; das ätherische Öl der Terpentine verschiedener Pinus-Arten. Siedp. 155—165°.

2. **Oleum Terebinthinae rectificatum**; durch Destillation mit Kalkwasser gereinigtes, zum innerlichen Gebrauch bestimmtes Terpentinöl. Gaben 5—20 Tropfen.

3. Terebinthina, Terpentin; das Harz (Balsam) verschiedener Pinusarten. Besteht aus 70—85% Harz (Colophonium) und 15—30% Terpentinöl.

4. **Unguentum Terebinthinae.** Terpentin, gelbes Wachs, Terpentinöl je 1.

5. **Unguentum basilicum,** Königssalbe. Erdnußöl 9, gelbes Wachs 3. Colophonium 3, Hammeltalg 3, Terpentin 2.

6. Terpinum hydratum, Terpinhydrat. Farb- und fast geruchlose, in 250 kaltem und 32 siedendem Wasser lösliche Kristalle. Innerlich an Stelle des Terpentinöls. Gaben 0,2—0,5, täglich 1,0—2,0.

7. **Spiritus camphoratus,** Campherspiritus. Campher 1, Weingeist 7, Wasser 2.

8. Oleum Chloroformii, Chloroformöl. Chloroform 1, Erdnußöl 1.

2. Gruppe des Senföls.

Das ätherische Öl des schwarzen Senfs, von Sinapis nigra, welches Isosulfocyansäureallylester, $CH_2:CH.CH_2.SCN$, ist, entsteht in den zerkleinerten Senfsamen bei Gegenwart von Wasser durch die Einwirkung eines Fermentes, des Myrosins, auf die, auch Sinnigrin genannte, Myronsäure, deren Kaliumsalz, $C_{10}H_{16}KNS_2O_9 + H_2O$, dabei in je 1 Mol. Senföl, Zucker und saures schwefelsaures Kalium zerfällt.

In der Brunnenkresse (Nasturtium officinale), der Kapuzinerkresse (Tropaeolum majus) und dem Löffelkraut (Cochlearia officinalis) sind ähnliche Stoffe enthalten, die bei der hydrolytischen Spaltung Kaliumbisulfat, Glykose und besondere Senföle geben, das Löffelkraut z. B. das Senföl des secundären Butyls.

Das Senföl wirkt ungemein heftig entzündungserregend, weil es specifisch reizende Eigenschaften hat und als flüchtige Substanz leicht die Gewebe durchdringt. Es erzeugt an der Applicationsstelle in der kürzesten Zeit alle Stufen einer entzündlichen Reizung: Hautrötung, Schmerz, exsudative Entzündung mit Blasenbildung an der Haut und mit Ausgang in Eiterung und Gewebszerfall.

Die gleichen Bestandteile wie der schwarze Senf enthält der weiße Sarepta-Senf, von Sinapis juncea. In den Samen des gewöhnlichen weißen Senfs, von Sinapis alba, dagegen ist kein Sinnigrin, sondern das Glykosid Sinalbin enthalten, welches sich durch Myrosin in nichtflüchtiges Sinalbinsenföl, $C_7H_7O.SNC$, Glykose und Sinapin spaltet.

Letzteres ist ein Derivat des Cholins und der Sinapinsäure und kommt im freien Zustande auch im schwarzen Senfsamen vor.

Man könnte das Senföl als universales Hautreizmittel verwenden, wenn es möglich wäre, die Stärke der Wirkung nach der Tiefe in genügender Weise zu regulieren. Das ist aber bei den höheren Graden der Reizung nicht zu erreichen, weil sich das veränderte Gewebe von dem gesunden nirgends scharf abgrenzt. Bringt man durch Sinapismen in derselben Weise wie durch Cantharidenpflaster Blasen an der Haut hervor, so befindet sich nicht nur die oberste Schicht der Cutis, welche das Exsudat liefert, im Zustand der Entzündung, sondern es werden auch die darunter liegenden Gewebe bis zu einer beträchtlichen Tiefe ergriffen und in ihrem Fortbestand bedroht. Daher erfolgt die Heilung solcher durch Senföl hervorgerufenen Entzündungen mit Blasenbildung nur langsam.

Wenn man den frisch bereiteten Senfteig oder das Senfpapier unmittelbar nach dem Anfeuchten anwendet, so enthalten sie zunächst nur wenig Senföl. Die Menge des letzteren und dem entsprechend die sensible Reizung erreichen erst während der Application ihr Maximum. Da aber die Reflexe um so sicherer und kräftiger einzutreten pflegen, je schneller die volle sensible Reizung zustande kommt, so ist es zweckmäßig, entweder den Senfteig nicht unmittelbar nach der Zubereitung zu applicieren oder an seiner Stelle den Senfspiritus anzuwenden, in welchem das fertig gebildete Senföl die Wirkung rasch zur vollen Höhe bringt.

Das Senföl wird auch synthetisch dargestellt. Die Isosulfocyansäureester anderer Alkoholradicale, die man in der Chemie schlechtweg als Senföle bezeichnet, haben bisher keine pharmakologische Untersuchung und keinerlei praktische Anwendung gefunden.

1. **Semen Sinapis,** Senfsamen; von Brassica nigra (Sinapis nigra). Liefert mindestens 0,7% Allylsenföl. Der noch kräftiger wirkende Sarepta-Senf (vgl. S. 390) kann in derselben Weise gebraucht werden. Zur Herstellung von **Senfteigen** wird reines oder mit gewöhnlichem Mehl vermischtes Senfmehl mit Wasser zu einem dicken Brei angerührt, dieser auf Leinwand gestrichen, mit einer dünnen Gaze bedeckt und so lange liegen gelassen, bis Rötung und heftiges Brennen entsteht.

2. **Charta sinapisata,** Senfpapier; mit entöltem schwarzen Senfsamenpulver überzogenes Papier. Es wird vor der Anwendung mit Wasser angefeuchtet.

3. **Spiritus Sinapis**, Senfspiritus. Senföl 1, Weingeist 49. Löschpapier oder Compressen werden damit befeuchtet und auf die Haut gebracht.

4. Oleum Sinapis (aethereum), Senföl (vgl. oben S. 390); für sich wegen der heftigen Wirkung nicht anwendbar.

3. Gruppe des Cantharidins und Euphorbins oder der Phlogotoxine.

Pharmakologisch gehören dieser Gruppe zahlreiche heftig entzündungserregende, bei gewöhnlicher Temperatur nicht flüchtige, stickstofffreie Stoffe an. Anderartige Wirkungen rufen sie entweder gar nicht hervor, oder solche treten der Entzündung gegenüber in den Hintergrund.

Die wichtigste und wirksamste Substanz dieser Gruppe ist das in den sog. spanischen Fliegen enthaltene Cantharidin $C_{10}H_{12}O_4$, das im kristallisierten Zustande ein Säureanhydrid ist, mit Alkalien leicht lösliche, ebenfalls sehr wirksame Salze bildet und aus diesen durch Säuren wieder als Anhydrid abgeschieden wird.

Auch das Euphorbin des Euphorbiumharzes ist ein Anhydrid, das aber durch seine Umwandlung in die Euphorbinsäure unwirksam wird. Die letztere geht bei der Abscheidung aus ihren Salzen nicht wieder in das Anhydrid über.

Im spanischen Pfeffer sind das kristallisierbare, in Kalilauge lösliche und daraus durch Kohlensäure fällbare Capsaïcin, $C_9H_{14}O_2$ (Thresh, 1876), und anscheinend auch ein ölartiger, ebenfalls in Kalilauge löslicher, dem Cardol analoger Körper, das Capsicol (Buchheim[1]), die brennend schmeckenden und locale, im wesentlichen sensible Reizung verursachenden Bestandteile[2]).

Cantharidin, Euphorbin und Capsaïcin sind in Alkohol, Äther, flüssigen Kohlenwasserstoffen und in fetten Ölen löslich und durchdringen in diesen Lösungen, also auch in Form von Salben und Pflastern, leicht die Epidermis.

Zu dieser Gruppe gehören ferner das dem Euphorbin analoge harzartige Mezereïn, welches in der Seidelbastrinde, von Daphne Mezereum, enthalten ist, ferner das kristallisierbare, mit Wasserdämpfen flüchtige Anemonin, $C_{10}H_8O_4$, welches den scharfen Bestandteil verschiedener Anemone- und Ranunculusarten bildet. Auch in mehreren Primelarten, namentlich der japanischen, auch in Europa als Zierpflanze gezogenen

1) Buchheim, Arch. d. Heilkunde **14**. 24. 1873.

2) Vgl. Högyes, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **9**. 117. 1878.

Primula obconica, ist ein Stoff enthalten, der beim Anfassen der Pflanze an den Händen und durch weitere Übertragung am Gesicht mehrfach Hautentzündung mit Blasenbildung verursacht hat[1]).

Das stark entzündungserregende ölartige **Cardol**, $C_{21}H_{30}O_2$, findet sich in den Anacardiumfrüchten (Acajou) von Anacardium occidentale und in verschiedenen Rhusarten, namentlich im Giftsumach Rhus Toxikodendron, aber auch im japanischen Firnisbaum, Rhus vernicifera. K. Schwalbe[2]) berichtet, daß in Californien die Orte, an welchen Rhus Toxikodendron, R. venenata und R. diversiloba wachsen, von manchen Personen gemieden werden, weil sie dort leicht Hautentzündung und auch Störungen der Nierentätigkeit bekommen.

Staedeler (1847) stellte das Cardol aus dem alkoholischen Auszug der Anacardiumsamen dar, den er mit Bleiacetat vermischte, so daß der größte Teil des Niederschlags aus der Bleiverbindung des Cardols bestand. Beim Abdestillieren des Alkohols schied sich der Rest des Cardols aus dem entbleiten Filtrat als gelbliches, in dickeren Schichten rötlich erscheinendes Öl aus. Das von Buchheim (1873)[3]) aus Rhus Toxikodendron dargestellte Cardol hatte die gleichen Eigenschaften wie das von Staedeler beschriebene. Pfaff (1897) verfuhr bei der Darstellung des Cardols aus Rhus Toxikodendron im wesentlichen in derselben Weise wie Staedeler, nur fällte er es zuerst mit Bleiacetat und machte es dann aus der Bleiverbindung frei. Er nennt es Toxikodendrol, doch handelt es sich unzweifelhaft um Cardol. Buchheim[3]) erzeugte an seinem Arm durch einen Tropfen des Milchsaftes von Rhus Toxikodendron einen ekzematösen Ausschlag, der durch Berührung mit den Händen auf andere Körperstellen übertragen wurde.

Die Hautentzündung, die das Cardol hervorruft, besteht in Blasen oder Bläschen, ödematöser Schwellung, Rötung und gangränösem Zerfall der betroffenen Teile.

Rost und Gilg[4]) stellten an Menschen ausführliche Versuche über das Zustandekommen der Hautentzündung durch Berührung mit den Blättern und dem Saft der Pflanze an. Sie bestätigen die Beobachtung von Buchheim, daß der Giftstoff durch die Fingernägel von der Applicationsstelle auf andere Körperstellen verschleppt werden kann. Das Cardol ist nur an der trockenen Haut sehr wirksam, wenig an den Schleimhäuten, weil diese feucht sind (Buchheim). In einem Falle beobachtete Pfaff schon nach 0,001 mg Hautentzündung, in manchen Fällen wirkten erst 0,1 mg. Da das Cardol mit Blei eine unlösliche, also unwirksame Verbindung bildet, so unterdrückt Bleiwasser sehr leicht die weitere Entwicklung der Entzündung und bewirkt rasche Heilung (Buchheim).

---

1) Vgl. E. Hoffmann, Üb. d. Primelkrankheit und andere durch Pflanzen verursachte Hautentzündungen. Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 44. S. 1966.

2) Schwalbe, Münch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 39. S. 1616.

3) Buchheim, Üb. die „scharfen" Stoffe. Arch. d. Heilkunde. 14. 1. 1873.

4) Rost u. Hilg, Der Giftsumach und seine Giftwirkungen. Berichte d. Deutschen Pharmaceutischen Gesellschaft. 22. Jahrg. 1912. 296.

Der noch unbekannte scharfe Bestandteil der Gartenraute, Ruta graveolens, welche nicht selten bei Gartenarbeitern heftige Hautentzündungen hervorruft, ist wahrscheinlich auch Cardol oder ein ihm nahestehender Stoff. Auch bei der Anwendung der Gartenraute als Abortivmittel sind Entzündungen des Mundes und der Verdauungsorgane vorgekommen, selbst mit tödlichem Ausgang. Das Bienengift, das heftig schmerz- und entzündungserregend wirkt, ist ein basischer Körper (Langer[1]).

Das **Cantharidin** wirkt ebenfalls stark entzündungserregend. Weniger als 0,1 mg, mit etwas Öl auf die menschliche Haut gebracht, erzeugt in einigen Stunden Blasen. Besonders in Form seiner Alkalisalze wird es leicht resorbiert und an den verschiedensten drüsigen Organen, serösen Höhlen und Schleimhäuten ausgeschieden, an denen es dann leicht eine entzündliche Reizung verursacht. Stark sind die Nieren dieser Cantharidinwirkung ausgesetzt, und es ist nicht selten, daß nach der Anwendung von Cantharidenpflastern Nierenreizung mit Albuminurie und ausgebildeter Nephritis eintritt. Aber auch heftiges Erbrechen mit Entleerung blutigen Schleims hat man darnach beobachtet (Demme, 1887).

In früheren Zeiten wurden die Canthariden auch innerlich angewandt, im Altertum hauptsächlich als Diureticum gegen Wassersucht, dann bei Krankheiten der Harn- und Genitalorgane, gegen Gicht, Bronchitis, und andere Krankheiten. In neuerer Zeit ist das Cantharidin in Form von subcutanen Injectionen seines Kaliumsalzes bei Lungen- und Kehlkopftuberkulose empfohlen worden, in der Absicht, an den kranken Geweben Exsudation hervorzurufen, die diesen nützen, den Bakterien aber schaden soll. Es ist leicht verständlich, daß eine entzündliche Reizung derartig erkrankter Gewebe in manchen Fällen eine Besserung herbeiführt, in anderen überhaupt ohne Einfluß ist und in einer letzten Reihe von Fällen die krankhaften Vorgänge und ihre Begleiterscheinungen nur steigert. Man hat in dieser Beziehung die gleichen Erfahrungen mit dem Cantharidin, wie gleichzeitig mit dem Tuberkulin gemacht. Für die subcutane Injection wurden in den genannten Fällen nur sehr kleine Mengen von Cantharidin angewandt; gewöhnlich 0,2 mg alle 2 Tage, selten 0,3 bis 0,4 mg. Aber selbst nach den kleineren Gaben können entzünd-

1) Langer Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 381. 1897.

liche Reizung der Injectionsstelle, Albuminurie und Harndrang auftreten[1]).

Das Cantharidin wirkt nach seiner Resorption auch direkt auf das Centralnervensystem. Nach subcutaner Injection eines cantharidinsauren Salzes bekommen Katzen heftiges Erbrechen, die Respiration wird auffallend beschleunigt, es tritt Benommenheit und Dyspnoe und schließlich, oft unter heftigen Convulsionen, durch Respirationsstillstand der Tod ein. An diesen Tieren sowie bei Hunden wirken schon wenige mg tödlich. Dagegen sind Hühner und Frösche ganz unempfindlich gegen das Gift. Gaben von 15—30 mg Cantharidin als Kaliumsalz subcutan injiciert bringen an Hühnern weder eine Entzündung noch eine andere Wirkung hervor (Radecki[2])). Hühner fressen Canthariden ohne Schaden.

Auch Igel sind sehr resistent gegen das Cantharidin. Gaben von 30—50 mg rufen bei subcutaner Injection nur eine geringe Nierenschädigung hervor; 0,1 g bewirken schwere Nierenentzündung und nach einigen Tagen Tod. An Kaninchen verursacht schon 0,1 mg bei subcutaner Einspritzung eine erhebliche hämorrhagische Nephritis, wenn der Harn nach Fütterung mit Hafer oder durch Säurezufuhr sauer ist, während bei alkalischer Reaktion nach Fütterung mit Rüben oder Verabreichung von Natriumacetat oder Natriumcarbonat die Tiere selbst nach Gaben von 0,50—0,75 mg Cantharidin pro Kilogramm Körpergewicht keine oder nur geringe Albuminurie bekommen (Ellinger[3])). Die kleinste tödliche Gabe für 1 Kilogramm Tier beträgt 1,0 mg. Eine Gewöhnung an das Cantharidin findet nicht statt (Ellinger[4])).

Die Wirkung des Cantharidins auf das Centralnervensystem hat anscheinend einen ähnlichen Charakter wie die des Carbols, kommt aber bei Vergiftungen an Menschen wegen der stark in den Vordergrund tretenden Entzündungserscheinungen kaum in zweiter Linie in Betracht.

Wenn das Cantharidin oder ähnliche specifisch reizende,

---

1) Vgl. Steidel, Über die innere Anwendung der Canthariden. Eine historische Studie. Diss. Berlin 1891.

2) Radecki, Die Cantharidinvergiftung. Diss. Dorpat. 1866.

3) Ellinger, Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 8. S. 345.

4) Ellinger Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 45. 89. 1900. Literatur.

aber bei gewöhnlicher Temperatur nicht flüchtige Stoffe in einem die Hautschmiere lösenden Vehikel, z. B. einer fettigen Salbe oder öl- und harzhaltigen Pflastermasse, auf die Haut gebracht werden, so durchdringen sie die Epidermis nur langsam, gelangen auf die Cutis und erzeugen zunächst nur hier eine exsudative Entzündung, die zu Blasenbildung führt, während die tieferen Schichten noch ziemlich intact bleiben. Es kann daher die Heilung rasch und leicht ohne Gewebszerfall eintreten. Darauf beruht die Bedeutung der Cantharidenpflaster als blasenbildende Mittel im Gegensatz zum Senföl (vgl. S. 391).

Von den übrigen hierher gehörenden Stoffen sind nur locale Wirkungen bekannt. Die Tinctura Capsici ist ganz zweckmäßig als Zusatz zu Einreibungen an der Haut, wenn eine anhaltendere Wirkung gewünscht wird, als sie gewöhnlich bei der Anwendung von flüchtigen Stoffen zu erzielen ist.

1. **Cantharides,** spanische Fliegen; der getrocknete Käfer Lytta vesicatoria. Sie enthalten mindestens 0,8% Cantharidin, welches außerdem in verschiedenen Käferarten der Gattung Mylabris vorkommt. Gaben **0,05**!, täglich **0,15**!

2. **Emplastrum Cantharidum ordinarium,** Spanischfliegenpflaster. Canthariden 2, Erdnußöl 1, gelbes Wachs 4, Terpentin 1. Enthält 25% Canthariden.

3. Emplastrum Cantharidum, perpetuum, Zugpflaster. Enthält 10% Cantharidin und 2,5% Euphorbiumharz. Zieht keine Blasen.

4. Collodium cantharidatum. Cantharidencollodium. Enthält auf 1 Teil den ätherischen Auszug von 1 Teil Canthariden. Zieht Blasen.

5. Unguentum Cantharidum, Spanischfliegensalbe. Cantharidenöl 3, gelbes Wachs 2. Enthält auf 100 Salbe 20 Teile Canthariden.

6. Oleum cantharidatum, Cantharidenöl. Canthariden 3, Erdnußöl 10, im Dampfbad digeriert und ausgepreßt. 7. Tinctura Cantharidum. Canthariden 1 Weingeist 10. Ehemals innerlich angewendet. Gaben **0,5**!, täglich **1.5**!

8. Euphorbium; der eingetrocknete Milchsaft von Euphorbia resinifera. Euphorbin vgl. oben S. 392.

9. **Tinctura Capsici.** Spanischer Pfeffer 1, Weingeist 10.

10. Fructus Capsici, spanischer Pfeffer; die reifen, getrockneten Früchte von Capsicum annuum. Capsaïcin und Capsicol vgl. oben S. 392.

VIII. Abführmittel.

Die hierher gehörenden, dem Pflanzenreich entstammenden Abführmittel entsprechen in bezug auf die Natur ihrer Wirkung den Hautreizmitteln. Wie die letzteren an der Haut, so rufen sie im Darmkanal eine Reizung oder Erregung hervor, die zu

verstärkten peristaltischen Bewegungen und infolgedessen zu einer raschen Entleerung des Darminhalts führt. Letzterer behält dabei eine flüssigere Beschaffenheit, weil er keine Zeit zur Eindickung findet.

Nach der Anwendung von Abführmitteln erfolgt an Hunden die Fortbewegung eines an einem Kautschukschlauch befestigten und durch eine Magenfistel in den Darm eingeführten und darauf mit Wasser gefüllten Kautschukballons 2—7mal so rasch als unter normalen Verhältnissen (Heß und Tappeiner, 1886; Brandl und Tappeiner[1]).

Jede reizend wirkende Substanz, welche nach ihrem Übergang in das Blut keine allgemeine Vergiftung verursacht, ließe sich auch als Abführmittel verwenden, wenn es möglich wäre, sie unter allen Umständen local auf den Darmkanal zu applicieren. Allein alle flüchtigen, sowie alle in Wasser leicht löslichen, kristalloiden und rasch resorbierbaren Stoffe gehen schon vom Magen oder vom oberen Teil des Darms aus in das Blut und die Gewebsflüssigkeiten über und gelangen infolgedessen gar nicht tiefer in den Darmkanal. Das geschieht mit Leichtigkeit nur dann, wenn eine Substanz entweder im Mageninhalt unlöslich ist oder eine colloidale Beschaffenheit hat und dementsprechend schwer resorbiert wird. Es kommt dabei besonders auch darauf an, daß solche Stoffe den Dickdarm erreichen, dessen peristaltische Bewegungen verstärkt werden müssen, damit die Eindickung des Darminhalts verhindert und seine Entleerung im flüssigen Zustande ermöglicht wird.

Die Wirkung dieser Klasse von Abführmitteln kann nur von einer Verstärkung der peristaltischen Bewegungen namentlich des Dickdarms abgeleitet werden. Die Bewegungen des Dünndarms sind auch unter normalen Verhältnissen so lebhaft, daß sein Inhalt noch im flüssigen Zustande bis in den Dickdarm gelangt. Hier beginnt die Eindickung und erst wenn diese durch eine beschleunigte Entleerung verhindert wird, treten Durchfälle ein.

Eine Vermehrung der Flüssigkeitsmenge durch Steigerung der Darmsekretionen oder durch Transsudation erscheint zwar von vornherein nicht unwahrscheinlich, hat sich aber bisher in keinem Falle nachweisen lassen, weder direkt an Thiryschen Darmfisteln (Thiry, 1864), noch bei der Einführung von Senna, Coloquinthen und Senföldämpfen in den nach dem Verfahren von Jacobj[2]) im erwärmten physiologischen Kochsalzbade bloßgelegten, völlig leeren und ruhigen Dünndarm und in den

1) Brandl u. Tappeiner, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26**. 177. 1889.

2) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**. 171. 1891.

teilweise gefüllten Dickdarm hungernder Kaninchen (A. Flemming[1]), noch auch bei der chemischen Untersuchung der flüssigen Entleerungen, welche sich als Darminhalt und nicht als Transsudat erwiesen (Radziejewski[2]). Wirkliche Transsudationen in den Darm kommen nur dann vor, wenn durch diese Mittel selbst oder beim Experimentieren mit denselben am bloßgelegten Darm eine Entzündung des letzteren verursacht wird.

Meist wirken die Abführmittel dieser Klasse auf alle Elemente der Darmwand reizend und erregend. Daher tritt nach größeren Gaben, insbesondere von Crotonöl, Gutti und Coloquinthen, leicht Magen- und Darmentzündung (Gastroenteritis) ein. Die entzündliche Reizung, aber auch jede starke Peristaltik des Darms ist mit einer Hyperämie desselben verbunden, die in den intensiveren Graden zu Blutaustritt in und auf die Schleimhaut Veranlassung gibt. Bei acuten Erkrankungen verschiedener Organe, z. B. bei Lungenentzündungen und Gehirnhyperämien, sucht man durch die Anwendung stärker wirkender Abführmittel eine sogenannte Ableitung auf den Darm hervorzurufen. Diese Ableitung besteht nicht darin, daß durch die Abführmittel eine Ausscheidung und Entleerung schädlicher Stoffe, der Noxe oder Materia peccans der alten Pathologen, erfolgt, sondern es handelt sich um eine Ableitung von Blut aus dem erkrankten Organ nach dem Darm, was durch die Blutüberfüllung der Darmgefäße erreicht wird. Die Hyperämie erstreckt sich auch auf die benachbarten Beckenorgane. Am schwangeren Uterus können dadurch Contractionen eingeleitet werden, die dann gewöhnlich mit Abort oder Frühgeburt enden. Die schärferen Abführmittel müssen daher in der Schwangerschaft mit Vorsicht gehandhabt werden. Auch in fieberhaften Zuständen vermeidet man sie gern, weil jede Reizung das Fieber zu verstärken vermag.

Keines der hierher gehörenden Abführmittel ist für die subcutane Anwendung geeignet, weil sie meist nur bei localer Application die Peristaltik verstärken. Ob das Podophyllotoxin trotz seiner Giftigkeit für diesen Zweck brauchbar ist, läßt sich vorläufig noch nicht übersehen. Ein Einfluß der Abführmittel auf die Gallensekretion hat sich bisher nicht nachweisen lassen.

1) Flemming, Exp. Beiträge z. Kenntn. d. Wirk. von salin. Abführmitteln. A. d. pharmakol. Instit. zu Straßburg. Diss. Petersburg 1893.

2) Radziejewski, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1870. 37.

Eine schärfere pharmakologische Gruppierung der als Abführmittel benutzten Substanzen ist zwar vorläufig nicht möglich, immerhin aber können sie in der folgenden Weise gegliedert werden.

1. Gruppe des Crotonöls und Ricinusöls.

Das Crotonöl und Ricinusöl sind fette Öle, die daher den Magen unverändert passieren. Im Darm werden sie durch die Alkalien, die Galle und den pankreatischen Saft teils gelöst und emulsioniert, teils in freie Fettsäuren und Glycerin gespalten und verdaut. Dadurch finden sie hier die Bedingungen zur Entfaltung ihrer Wirkung, die in einer allgemeinen Reizung der Darmwand besteht.

Im **Crotonöl,** welches an allen Applicationsstellen heftige Entzündung hervorbringt, ist eine eigenartige Fettsäure, die Crotonolsäure, enthalten, die nach den Untersuchungen von Buchheim[1]) im freien Zustande auch an der Haut Entzündung hervorruft, während sie in Form ihres Glycerids hier unwirksam ist, im Darm jedoch aus letzterem abgespalten wird und zur Wirkung gelangt. Im gewöhnlichen Crotonöl findet sie sich zum Teil im freien Zustande. Das crotonolsaure Natrium bewirkte in einer Gabe von 0,06 g flüssige Stuhlentleerung, während der Crotonolsäureäthylester unwirksam war (Buchheim und Krich[2])).

Das **Ricinusöl** besteht fast ausschließlich aus dem Glycerid der Ricinolsäure und enthält auch keinen besonderen „scharfen Stoff" vorgebildet. Die abführende Wirkung hängt nach Buchheim von der freien Ricinolsäure oder ihren Alkaliverbindungen ab, während er ihr Glycerid sowie auch ihren Äthylester unwirksam fand. Die Ricinolsäure besitzt die Eigenschaften eines „scharfen" Stoffes in um so höherem Grade, je reiner sie ist (Buchheim). H. Meyer[3]) hat im wesentlichen die Angaben von Buchheim bestätigt. Er fand aber auch den Methyl- und Äthylester und die aus ihnen wiedergewonnene Säure wirksam[4]). Die freie Säure ruft an Menschen leichter als das Ricinusöl, nach

1) Buchheim, Arch. d. Heilkunde **14**. 4. 1873.
2) Buchheim, Virchows Arch. **12**. 10. 1857.
3) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 28. 145. 1890.
4) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 38. 339. 1897.

größeren Gaben sogar constant, Ekel und Erbrechen hervor (H. Meyer und Gram[1]).

In den bei der Gewinnung des Öls durch Auspressen oder durch Extraction mit Äther und Alkohol entölten Samen bleibt eine Substanz, das **Ricin,** zurück, das durch Wasser teilweise ausgezogen werden kann und außerordentlich giftig ist, auch local entzündungserregend wirkt. Selbst nach dem Verzehren von nur zwei Ricinus-Samenkörnern traten bei einem Manne Erbrechen, Leibschmerzen, Blässe und Cyanose auf. Doch erfolgte am andern Tage Erholung (Burroughs, 1903). Bisher ist es aber nicht gelungen, die giftige Substanz zu isolieren. Sie ist an verschiedene Eiweißstoffe gebunden und wird deshalb von manchen Autoren für eine Albuminsubstanz gehalten. Schon durch längeres Kochen mit Wasser, noch leichter unter der Einwirkung von Alkalien wird sie unwirksam. Auch in anderer Beziehung zeigt dieses Ricin ähnliche Eigenschaften wie die Fermente oder Enzyme. Es läßt sich von einem Eiweißstoff auf einen andern übertragen, wird mit diesem zusammen gefällt und gelöst und ist in unübersehbar kleinen Mengen wirksam. Die tödliche Gabe eines Präparats, das hauptsächlich aus Eiweiß bestand, betrug nur 0,04 mg pro Kilogramm Kaninchen[2]). Cushny erhielt giftige Lösungen, die keine Biuretreaktion gaben, also eiweißfrei zu sein schienen, aber nach der Concentration durch Eindampfen auf Zusatz einer sehr kleinen Menge von Kupfer beim Erwärmen mit Kali die violette Farbe der Biuretreaktion zeigten. Lösungen, die M. Jacoby[3]) durch Trypsinverdauung, Aussalzen mit Ammoniumsulfat und Dialysieren erhalten hatte, gaben bei hoher Giftigkeit ebenfalls keine Eiweißreaktionen. Im Ricinusöl ist dieses Ricin sicher nicht enthalten (Dixson, 1887; H. Meyer).

1. Oleum Crotonis, Crotonöl; aus den Samen von Croton Tiglium. Gaben $^1/_{10}$—1 Tropfen oder **0,05**!, täglich bis **0,15**!

2. **Oleum Ricini,** Ol. Castoris, Ricinusöl; aus den enthülsten Samen von Ricinus communis. Gaben 20,0—30,0, mit aromatischen Tees, schwarzem Kaffee, Bier u. dgl. als Geschmackscorrigentien.

1) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **28.** 150. 1890.
2) Cushny, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **41.** 439. 1898.
3) Jacoby, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **46.** 28. 1901.

2. Gruppe des Jalapins und Elaterins.

In zahlreichen Arten der Gattungen Convolvulus und Ipomea kommen verschiedene, aber einander sehr nahe stehende harzartige, stickstofffreie Säureanhydride vor, von welchen die abführende Wirkung dieser Drogen abhängt. Das Jalapin ist in einer besonderen Jalapenart enthalten, während der entsprechende Bestandteil der gewöhnlichen Jalapenknollen Convolvulin genannt wird. In dem Scammoniumharz findet sich das Scammonin. Durch Erhitzen mit Alkalilösungen werden sie in unwirksame in Wasser leicht lösliche Säuren umgewandelt.

Das Elaterin, der wirksame Bestandteil der Eselsgurke und des aus letzterer gewonnenen Elateriums, ist ebenfalls ein in Wasser unlösliches Säureanhydrid, von bitterscharfem Geschmack, das schon in Gaben von 4—5 mg an Menschen stark abführend wirkt.

Jalapin, unter welcher Bezeichnung auch das Convolvulin zu verstehen ist, und Elaterin bleiben im Magen wegen ihrer Unlöslichkeit unverändert und gelangen leicht in den Darm, wo sie nach den Untersuchungen von Buchheim und seinen Schülern Daraszkewicz und Untiedt (1858) bei Anwendung der gewöhnlichen Gaben von den Darmflüssigkeiten, insbesondere von der Galle, gerade so weit gelöst werden, daß sie ihre erregende Wirkung auf die Darmwand entfalten können. Auch die Wirkung anderer Abführmittel wird durch die Galle begünstigt Stadelmann[1]).

Das in den Coloquinthen enthaltene, schwer kristallisierbare, in Wasser lösliche Glykosid Colocynthin erzeugt im reinen Zustande nicht unter allen Umständen Durchfälle. Es bedarf daher anscheinend der Gegenwart colloïdaler Stoffe, wie sie sich in den Coloquinthen und ihrem Extract finden, um seine sichere Überführung in den Darm zu vermitteln. Größere Gaben dieses Abführmittels verursachen leicht Magen- und Darmentzündung.

Von den beiden von Podwyssotzki[2]) dargestellten und von ihm genauer pharmakologisch untersuchten wirksamen Bestandteilen eines neueren Abführmittels, des Podophyllins, ist das Podophyllotoxin wenig, das Pikropodophyllin

1) Stadelmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 37. 352. 1896.
2) Podwyssotzki, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 13. 29. 1880.

gar nicht in Wasser löslich. Beide sind stickstofffrei, kristallisierbar und gehören wahrscheinlich, wie Euphorbin, Jalapin und Elaterin, zu den Säureanhydriden. Nach Kürsten[1]) hat das Podophyllotoxin die Zusammensetzung $C_{23}H_{24}O_9 + 2H_2O$. Durch Erhitzen mit Alkalien entsteht aus ihm das isomere Pikropodophyllin.

Das Podophyllotoxin erzeugt auch bei subcutaner Einspritzung heftige Durchfälle, außerdem Erbrechen und Lähmungszustände des centralen Nervensystems. An Katzen erfolgt der Tod schon nach 1—5 mg des Podophyllotoxins. Im Darmkanal ist auch bei subcutaner Application die Schleimhaut insbesondere des Duodenums stark gerötet und unterhalb des letzteren mit Pseudomembranen bedeckt, so daß dieser Befund Ähnlichkeit mit dem bei Arsenikvergiftung hat (Neuberger[1])).

1. Tubera Jalapae, Jalapenknollen; Wurzelknollen von Exogonium Purga (Ipomea Purga). Wirksamer Bestandteil Convolvulin.

2. **Resina Jalapae,** Jalapenharz; durch Ausziehen der Jalapenknollen mit Weingeist gewonnen. Es besteht zum großen Teil aus Convolvulin. Gaben 0,03—0,20 in Pillen, meist mit anderen Abführmitteln, besonders mit Aloë und Rhabarber.

3. Sapo jalapinus. Jalapenharz 1, medicinische Seife 1; trockenes Pulver. Gaben 0,1—0,3.

4. **Pilulae Jalapae.** Jalapenseife 7,5, Jalapenwurzelpulver 2,5; Pillen von 0,1 Gewicht. Gaben 2—6 Stück.

*5. Das **Elaterium anglicum,** der in Wasser unlösliche Anteil des Saftes der Eselsgurke, von Momordica Elaterium, findet sich im deutschen Arzneibuch nicht, ist aber ganz zweckmäßig. Gaben 0,01—0,10.

6. Fructus Colocynthidis, Coloquinthen; die geschälte kürbisartige Frucht von Citrullus Colocynthis. Wirksamer Bestandteil ist das in Wasser lösliche (1 : 8), sehr bitter schmeckende Glykosid Colocynthin. Gaben 0,01—0,1 —**0,3**!, täglich **1,0**!, in Pulvern, Pillen oder Abkochung.

7. **Extractum Colocynthidis**; mit Weingeist und Wasser hergestellt. Gaben 0,01—**0,05**!, täglich bis **0,15**!

8. Tinctura Colocynthidis. Coloquinthen 1, Weingeist 10. Gaben 5—10 Tropfen bis **1,0**!, täglich bis **3,0**!

9. Podophyllinum, Podophyllin; der in Wasser unlösliche Anteil (Resinoid) aus dem weingeistigen Extract der unterirdischen Teile von Podophyllum peltatum. Wirksame Bestandteile Podophyllotoxin und Pikropodophyllin. Gaben 0,02—**0,10**!, täglich **0,30**!, in Pillen.

1) Kürsten, Arch. d. Pharmacie **229**. 220. 1891.
2) Neuberger, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **28**. 32. 1890.

3. Gruppe des Chrysarobins und Cathartins.

Zu dieser Gruppe gehören von Abführmitteln Senna, Rhabarber, Faulbaumrinde und Aloë, denen sich wohl auch das Gutti anschließt. In diesen Drogen finden sich verschiedene Anthracen-, speciell Anthrachinonderivate, teils für sich, teils mit Kohlenhydraten zu Glykosiden verbunden. Das Chrysarobin, welches durch Oxydation in Chrysophansäure übergeht, bildet den Hauptbestandteil des sogenannten Goapulvers, läßt sich aber auch in der Senna nachweisen (1885).

Das Glykosid der **Sennesblätter** ist das völlig colloïdale, in Wasser sehr leicht lösliche, stickstofffreie Cathartin oder die Cathartinsäure, die leicht zersetzlich ist und bei der Spaltung gelb gefärbte Anthrachinonderivate liefert.

Nachdem zuerst festgestellt war, daß in der Senna eine im freien Zustande in Wasser und auch in wäßrigem Alkohol lösliche, wirksame Substanz von saurem Charakter, an Calcium oder Magnesium gebunden, enthalten ist (Buchheim und seine Schüler Tundermann, 1856; Sawicki, 1857; Baumbach, 1857; Fudakowsky, 1859), welche Baumbach **Cathartinsäure** nannte, erkannte Kubly (1865) dann ihre glykosidische Natur, hielt sie aber für stickstoff- und schwefelhaltig[1]). Stockman[2]) endlich zeigte, daß sie weder Stickstoff noch Schwefel enthält. Schließlich konnten in der 2. Auflage dieses Grundrisses (1888) unsere Kenntnisse der Senna, Rhabarber, Faulbaumrinde und Aloë dahin zusammengefaßt werden, daß die wirksamen Bestandteile dieser Abführmittel Anthracenderivate sind, deren Wirkung aber nur dann eine ganz sichere ist, wenn sie, wie in einem Sennaaufguß, zusammen mit Pflanzenschleim oder gummiartigen colloïdalen Stoffen sowie mit den in der Senna in reichlicher Menge enthaltenen Magnesiumverbindungen in den Darm gelangen.

Das Cathartin oder ähnliche colloïdale, säureartige Glykoside finden sich auch in der **Rharbarberwurzel** und der **Faulbaumrinde.** Die letztere enthält außerdem das kristallisierbare Glykosid Frangulin, welches durch Säuren in das, Emodin (Frangulinsäure) genannte, Trioxymethylanthrachinon und Rhamnose gespalten wird (Schwabe[3])).

In der frischen Faulbaumrinde läßt sich das Frangulin nicht nachweisen; es entsteht daher wahrscheinlich aus dem colloïdalen Glykosid. In den drei letztgenannten Drogen, namentlich reichlich in der Rhabarberwurzel, finden sich auch noch andere Anthrachinonabkömmlinge,

1) Vgl. Buchheim, Arch. d. Heilk. **13.** 29. 1872.

2) Stockman, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19.** 117. 1885.

3) Schwabe, Über die chem. Bestandt. von Cortex Frangulae und Cascara sagrada. A. d. pharmakol. Instit. zu Leipzig. Diss. Berlin 1888.

die vielleicht alle einfache oder intermediäre Spaltungsprodukte der Cathartinsäure oder anderer Glykoside sind.

Über die Bestandteile der, Cascara sagrada genannten **amerikanischen Faulbaumrinde** von Rhamnus Purshiana fehlen noch abschließende Untersuchungen. Jedenfalls gehören auch sie der Anthracenreihe an, namentlich enthält sie eine dem Cathartin ähnliche glykosidartige Substanz.

Die Industrie hat sich dieser Droge bemächtigt und aus ihr eine große Anzahl abführender Präparate dargestellt, von denen einzelne Übelkeit und Kolikschmerzen verursachen, andere eine „mildere" Wirkung haben und sich deshalb einer großen Beliebtheit als Abführmittel erfreuen. Durch Sättigung des wäßrigen Auszuges der Rinde mit neutralen Salzen wird ein stark wirkender Anteil ausgefällt, der an Hunden Erbrechen, häufige Durchfälle und Magen-Darmentzündung bewirkt, während die in der Salzlösung zurückbleibenden und aus dieser in Form eines Extracts erhaltenen Bestandteile verstärkte Darmentleerungen ohne andere Wirkungen hervorrufen (Flury[1]).

Die wirksamen Bestandteile der **Aloë** sind die **Aloïne.** Das Aloïn der Barbados-Leberaloë ist ein eigenartiges, in Wasser lösliches, stickstofffreies, kristallinisches Anthracenderivat von gelber Farbe. Verschieden davon ist das in Wasser fast unlösliche, ebenfalls gut kristallisierende Nataloïn der Natal-Leberaloë. Diese Aloësorten, namentlich aber die sogenannte Aloë lucida, bestehen zum Teil aus einer in Wasser löslichen, harzartigen Masse, welche sehr wirksam ist und amorphes Aloïn zu sein scheint.

Das reine **Guttiharz** oder die Gambogiasäure gehört wahrscheinlich nicht zu den Anthracenabkömmlingen, schließt sich aber in pharmakologischer Hinsicht diesen am nächsten an.

Die einfachen Anthrachinonderivate wirken an allen Applicationsstellen reizend und entzündungserregend. Man hat deshalb das Chrysarobin, dem diese Wirkung in höherem Grade zukommt, wie den Teer gegen Hautkrankheiten angewandt. Wahrscheinlich wirkt es gleichzeitig auch adstringierend und antiseptisch.

Im **Darm** erzeugen alle diese Stoffe, auch die genannten Glykoside, die an den äußeren Applicationsstellen sich indifferent verhalten, verstärkte peristaltische Bewegungen und wirken deshalb abführend. Selbst das Chrysarobin hat man für diesen Zweck anzuwenden versucht. Doch reizt es in ab-

1) Flury. Berlin. klin. Wochenschr. No. 32. 1912.

führenden Gaben den Magen zu stark. Die Chrysophansäure führt nicht regelmäßig Stuhlentleerungen herbei, weil sie leicht resorbiert wird. Von den reinen Substanzen wirken prompt abführend das **Frangulin** (Buchheim und Samelson, 1858[1]) und das **Cathartin** (Stockman[2])) sowie das noch nicht rein dargestellte **Rhamnocathartin** oder die **Frangulasäure**[3]), die nicht mit der Frangulinsäure (Emodin) verwechselt werden darf. Namentlich das Cathartin würde sich auch für die praktische Anwendung eignen. In einem Sennaaufguß wird die Wirkung solcher Anthrachinonderivate, wie bereits oben angedeutet, noch wesentlich dadurch unterstützt und gesichert, daß in jenem reichliche Mengen schleim- oder gummiartiger Stoffe und durch Alkalicarbonate nicht fällbare Magnesiumverbindungen enthalten sind. Dadurch wird der Übergang des Cathartins und der übrigen Anthrachinonderivate in die tieferen Teile des Darms wesentlich begünstigt und die Wirkung unter allen Umständen sicher gestellt. Daher ist die Senna ein sehr zuverlässiges Abführmittel, wenn es darauf ankommt, ein oder das andere Mal gründliche Entleerungen des Darms herbeizuführen.

Die Glykoside der Anthrachinonderivate gelangen auch ohne die Mithilfe der colloïdalen Stoffe leichter tiefer hinunter in den Darm als die nicht glykosidischen Verbindungen und sind daher wirksamer als die letzteren.

Nach der Einspritzung eines Sennaaufgusses in das Blut von Tieren hat man ebenfalls Durchfälle auftreten sehen. Vielleicht wirkt daher das Cathartin auch erregend auf die motorischen Ganglien des Darms oder seine Spaltungsprodukte werden in den letzteren ausgeschieden. An Kaninchen ließen sich durch das Cathartin bei dieser Anwendungsweise allerdings keine Durchfälle erzielen. Jedenfalls verursacht die Senna, abgesehen von der Cascara sagrada, am wenigsten leicht eine entzündliche Reizung des Darms und kann daher die ausgedehnteste Anwendung finden, auch in solchen Zuständen, in denen jede Darmreizung vermieden werden muß. Ihre Wirkung ist unabhängig von der Anwesenheit von Galle im Darm (Buchheim und

1) Vgl. Buchheim, Arch. d. Heilk. **13**. 36. 1872.

2) a. a. O. oben S. 403.

3) Vgl. Baeumker, Experim. Beiträge zur Kenntnis der Wirkung der Frangularinde. Göttinger Diss. Meppen 1880.

Baumbach, 1858) und sie eignet sich deshalb auch als Abführmittel bei Verschluß des Gallenausführungsganges.

Das kristallisierbare Aloïn ist an sich wenig wirksam. Es entsteht aber aus ihm, anscheinend auch im Darm, durch Zersetzung jene oben erwähnte amorphe Modification, die sich in allen Aloësorten, namentlich in der Aloë lucida, schon vorgebildet findet und die Wirkung allein zu bedingen scheint. Bei der letzteren spielt auch die Galle eine bisher noch nicht aufgeklärte Rolle. Wenigstens wirkte Aloë für sich in Form von Klystieren nicht anders als lauwarme Flüssigkeiten überhaupt, während nach Zusatz von Ochsengalle heftige Reizung und Entzündung des Mastdarms sich einstellten (Buchheim und Sokolowski und v. Cube[1]). Das in Wasser unlösliche Nataloïn wirkt nur in Gegenwart von Alkalien sicher abführend (H. Meyer[2]).

Auch die Gambogiasäure ist in reinem Zustande weniger wirksam, als die gleiche Menge Gutti (Christison, 1837), weil das Gummi, welches fast den vierten Teil der Droge ausmacht, sowohl die Emulsionierung des Harzes befördert (Buchheim[3]), als auch in der wiederholt angegebenen Weise als Colloïd den Übergang der in Wasser ein wenig löslichen Gambogiasäure in den Darm begünstigt. Ihr Natriumsalz verursacht bei subcutaner Injection phlegmonöse Entzündung.

Chrysophansäure, Chrysarobin und Aloïn werden ziemlich leicht resorbiert. Das Chrysarobin wird wenigstens zum Teil zu Chrysophansäure oxydiert und diese geht unverändert in den Harn über, der infolgedessen nach dem Gebrauch von Senna und Rhabarber auf Zusatz von Alkalien rot wird. Bei der Ausscheidung entsteht besonders nach Aloïn leicht Nierenreizung und Nephritis, an der hauptsächlich die Epithelien der Harnkanälchen durch nekrotischen Zerfall und das Stroma der Rinde beteiligt sind (vgl. Mürset[4]).

Man hat auch den Versuch gemacht, künstlich dargestellte Anthrachinonderivate als Abführmittel anzuwenden. Solche sind das Exodin und das Purgatin (Purgatol), die aber an Sicherheit der Wirkung die natürlichen Abführmittel dieser

1) v. Cube, Disquisitiones pharmacologicae de Aloë. Diss. Dorpat 1859.
2) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **28**. 186. 1891.
3) Buchheim, Beiträge zur Arzneimittellehre. S. 24. Leipzig 1849.
4) Mürset, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19**. 310. 1885.

Gruppe nicht erreichen. Die Beobachtung v. Vámossys (1903), das daß Phenolphtaleïn, welches zur Denaturierung von Tresterweinen verwendet wurde, abführend wirkt, ohne gleichzeitig Koliken und Tenesmen zu verursachen, gab Veranlassung, es unter dem Namen Purgen als Abführmittel anzuwenden. Da es aber durch Alkalien eine tief rote Färbung annimmt, so werden auch die Leib- und Bettwäsche und der Harn der betreffenden Personen zuweilen rot gefärbt.

1. **Folia Sennae,** Sennesblätter; Fiederblättchen von Cassia angustifolia (indische Sorte). Die Blätter von C. acutifolia (alexandrinische Sorte) sind mit den Blättchen von Cynanchum Arghel untermischt und werden von dem Arzneibuch nicht zugelassen. Wirksame Bestandteile vgl. oben S. 403. Gaben 0,5—4,0, als Aufguß.

Die durch Ausziehen mit Alkohol von den unangenehm bitterlich und kratzend schmeckenden Bestandteilen befreiten Sennesblätter (**Folia Sennae spiritu extracta**) fehlen in dem Arzneibuch, obgleich sie sehr zweckmäßig sind.

2. Species laxantes, abführender Tee, St. Germain-Tee. Sennesblätter 16, Holunder- oder Fliederblüten 10, Fenchel 5, Anis 5, Weinstein 2,5, Weinsäure 1,5. Gaben 5,0—15,0 auf 100 Aufguß, stündlich 1—2 Eßlöffel.

3. **Infusum Sennae compositum,** Wiener Trank. Sennesblätter 50, heißes Wasser 450; der Colatur werden zugesetzt Seignettesalz 50, Natriumcarbonat 1, Manna 100, Weingeist 25. Eßlöffelweise bis Stuhlentleerung eintritt.

4. Sirupus Sennae. Aus Sennesblätter 10, Fenchel 1, Zucker 65, Weingeist 5 auf 100 Sirup bereitet. Gaben bei Kindern teelöffelweise.

Der **Sirupus Sennae cum Manna** wird beim Dispensieren aus gleichen Teilen Sirupus Sennae und Sirupus Mannae zusammengesetzt. Bei Kindern teelöffelweise.

5. Electuarium e Senna, Sennalatwerge. Sennesblätter 1, Zuckersirup 4, gereinigtes Tamarindenmus 5. Gaben 1—2 Teelöffel.

6. Pulvis Liquiritiae compositus, Brustpulver. Zucker 10, Sennesblätter 3, Süßholz 3, Fenchel 2, gereinigter Schwefel 2. Ganz irrationell, weil der Schwefel in dieser Combination gar keinen Sinn hat.

7. **Rhizoma Rhei,** Rhabarber; die geschälten Rhizome von Rheum officinale und R. palmatum. Wirksame Bestandteile vgl. oben S. 403. Gaben 0,1—0,5; als Abführmittel 0,5—1,0, in Pulvern, Pillen und Aufgüssen.

8. **Extractum Rhei.** Rhabarberextract. Mit Weingeist und Wasser hergestellt. Gaben 0,2—0,8.

9. **Extractum Rhei compositum.** Rhabarberextract 6, Aloëextract 2, Jalapenharz 1, medicinische Seife 4. Gaben 0,2—0,3, in Pillen.

10. Sirupus Rhei. Rhabarber 10, Zimtwasser 20, Kaliumcarbonat 1, Zucker 120 auf 200 Sirup.

11. Tinctura Rhei aquosa. Rhabarber 10, Kaliumcarbonat 1, Wasser 90, Weingeist 9; auf 85 der erhaltenen Colatur 15 Zimtwasser. Veraltet! Hat höchstens die Bedeutung eines „arzneilich" schmeckenden Mittels.

12. Tinctura Rhei vinosa; weinige Rhabarbertinktur. Rhabarber 8, Pomeranzenschalen 2, Cardamomen 1, Xereswein 100; in 7 Filtrat wird 1 Zucker aufgelöst. Hat nur die Bedeutung einer aromatischen Tinctur.

13. **Pulvis Magnesiae cum Rheo**, Kinderpulver. Rhabarber 3, Magnesiumcarbonat 10, Fenchelölzucker 7, Gaben messerspitzen- bis teelöffelweise.

14. Cortex Frangulae Faulbaumrinde; von Rhamnus Frangula. Wirksame Bestandteile vgl. oben S. 404. Enthält viel Gerbsäure und macht daher leicht Kolikschmerzen. In der Armenpraxis gebraucht. Gaben 15,0—30,0 als Abkochung.

15. Extractum Frangulae fluidum. 100 Faulbaumrinde auf 100 Fluidextract. Gaben eßlöffelweise.

16. Cortex Rhamni Purshianae, amerikanische Faulbaumrinde, Cáscara sagrada. Enthält wie die Faulbaumrinde Anthracenderivate.

17. Extractum Cascarae sagradae fluidum. Sagradafluidextract. Aus 100 amerikan. Faulbaumrinde 100 Fluidextract. Gaben eßlöffelweise.

18. Sirupus Rhamni catharticae. Saft der frischen Kreuzdornbeeren 7, Zucker 13 auf 20 Sirup, welcher violett ist.

19. **Aloë**, Aloë; der eingekochte Saft der Blätter von afrikanischen Aloëarten. Aus dem kristallisierbaren Aloïn entsteht die wirksamere amorphe Modification durch Umwandlung im Darmkanal und durch Erhitzen mit Wasser. Gaben 0,1—0,3, in Pillen.

20. **Extractum Aloës.** Aloë 1 in 5 siedendes Wasser gelöst, und die klare Lösung mit 5 Wasser gemischt und eingedampft. Gaben wie bei Aloë.

21. Tinctura Aloës. Aloë 1, Weingeist 5.

22. Tinctura Aloës composita. Enzianwurzel, Rhabarber, Zitwerwurzel, Safran je 1, Aloë 6, verd. Weingeist 200. Gehört eigentlich zu den bitteren Mitteln. Gaben ½—1 Teelöffel.

23. Pilulae aloëticae ferratae. Entwässertes Ferrosulfat und Aloë je 1, mit Weingeist zu Pillen von 0,1 verarbeitet. Das Ferrosulfat soll die Wirksamkeit erhöhen.

24. **Gutti**, Gummigutt; das Gummiharz der Garcinia Hanburyi (Garcinia Morella, Hebradendron gambogioïdes). Es besteht aus 72% der gelben, sich mit Alkalien zu roten Salzen verbindenden Gambogiasäure, 23% Gummi und 5% Wasser. Gaben 0,01—0,15—**0,3**!, täglich bis **1,0**!, in Pillen oder Emulsionen.

25. **Chrysarobinum**, Chrysarobin; das in den Höhlungen der Stämme von Andira Araroba ausgeschiedene, aus Benzol umkristallisierte Sekret (Goapulver). Anwendung gegen Hautkrankheiten in Form von Salben (1 : 10).

IX. Mittel gegen Darmparasiten, Anthelminthica.

Die zur Abtreibung von Darmparasiten verwendeten Mittel, welche eigentlich zu den Desinfectionsmitteln zu rechnen sind, müssen in bezug auf den Übergang aus dem Magen in den Darm ähnliche Verhältnisse bieten, wie die Abführmittel, d. h. sie sollen schwer resorbiert werden.

Im Darm angekommen, haben sie nicht wie die Abführmittel die Aufgabe, verstärkte peristaltische Bewegungen zu erzeugen, sondern sind dazu bestimmt, auf Bandwürmer, Spulwürmer und andere Parasiten derartig einzuwirken, daß diese entweder getötet oder krank gemacht oder einfach in den unteren Teil des Darmes getrieben werden. In diesen Fällen kann dann ihre Entleerung durch Abführmittel leicht erfolgen.

Diesen Anforderungen entsprechen einigermaßen auch flüchtige Substanzen, indem deren Dämpfe sich leicht bis in den Darm hinein verbreiten und die Parasiten gleichsam vor sich her in die tieferen Teile des letzteren treiben. So erklären sich die Erfolge, die man von der in Amerika versuchten Anwendung des Chloroforms als Bandwurmmittel gesehen hat.

Bei der Abtreibung der Bandwürmer müssen besondere Regeln eingehalten werden, wenn die Kur gelingen soll. Es kommt darauf an, die Zeit zu wählen, in der Glieder der Taenia mit den Fäces abgehen, ferner durch eine geeignete Diät die Menge des Darminhalts zu verringern, sodann das Bandwurmmittel zu verabreichen und schließlich rechtzeitig ein Abführmittel von passender Stärke folgen zu lassen, so daß in kurzer Zeit zwar reichliche Stühle eintreten, ohne daß diese indes eine zu flüssige, wäßrige Beschaffenheit annehmen. Die Ausführung dieser Regeln erfordert einige Übung, und dadurch erklären sich die Erfolge, die zuweilen einzelne „Bandwurmdoctoren" auf diesem Gebiete erzielen.

Von den eigentlichen Anthelminthica ist nicht jedes bei allen Parasiten wirksam. Selbst die einzelnen Bandwurmarten verhalten sich gegen das gleiche Mittel verschieden.

Das ätherische Extract der **Farnwurzel** wird mit Vorliebe gegen den Bothriocephalus latus gebraucht und scheint gegen Taenia weniger wirksam zu sein. Das Extract soll aus dem Rhizom von Aspidium Filix mas hergestellt werden. Doch finden dazu hier und da auch Athyrium Filix femina und Aspidium spinulosum Verwendung (Hausmann[1]).

Aus den im Handel vorkommenden Extracten und direkt aus dem Rhizom verschiedener Farne hat man in den letzten Jahren eine Reihe stickstofffreier, wirksamer Bestandteile von phenolartigem Charakter isoliert, deren chemische Zusammensetzung zum Teil auch schon ermittelt ist.

1) Hausmann, Arch. d. Pharmacie. 237. 544. 1899.

Die **Filixsäure** findet sich in dem Rhizom von Aspidium Filix mas und Athyrium Filix femina, nicht aber in dem Rhizom von Aspidium spinulosum (Hausmann) und bildet eine kristallinische und amorphe Form.

Die kristallisierte Filixsäure oder das Filicin, $C_{35}H_{38}O_{12}$ (Poulsson[1]); Boehm[2])), bildet gelbliche, in Wasser unlösliche, in kaltem Alkohol kaum lösliche Blättchen. Bei längerem Kochen mit Alkohol spaltet sich Albaspidin ab, welches mit dem Filicinsäurebutanon in eigenartiger Weise das Molecül der Filixsäure aufbaut. Bei der Spaltung mit Natronlauge und Zink entstehen dann Phloroglucin sowie verschiedene Methylphloroglucine und Filicinsäurebutanon, aus diesem schließlich Filicinsäure und aus dem ganzen Molecül der Filixsäure zusammen 3 Molecüle Buttersäure (Boehm[3])).

Die amorphe Filixsäure, $C_{35}H_{40}O_{13}$ (Poulsson), löst sich nicht in Wasser, leicht in Alkalien. Beim Erhitzen ihrer concentrierten ätherischen Lösung zum Sieden geht sie in die kristallisierte Filixsäure (Filicin) über, welche nach Poulsson das Lacton der amorphen Modification ist. Dieses Lacton wird durch Alkalien leicht wieder in die Säure umgewandelt.

An Fröschen lähmt die amorphe Filixsäure das Centralnervensystem, das Herz und die Skelettmuskulatur.

An Kaninchen verursacht sie bei der innerlichen Darreichung von durchschnittlich 0,5 g entzündliche Zustände des Magens und Darmkanals und führt binnen 1—2 Tagen den Tod unter tetanischen Krämpfen durch gleichzeitige Lähmung des Centralnervensystems und des Herzens herbei. Bei der Injection in das Blut sind für eine tödliche Vergiftung schon Gaben von 0,1 g ausreichend.

Die kristallisierte Filixsäure (Filicin) ist ganz unwirksam (Poulsson) und vermag auch Bandwürmer nicht abzutreiben (Buchheim und Rulle[4])). Dagegen fand Rulle die aus dem wäßrig-ammoniakalischen Auszug des Filixextractes mit Salzsäure gefällte amorphe „unreine Filixsäure" bei Bandwurmkuren sehr wirksam. Ein ähnliches wirksames Präparat wird gegenwärtig unter dem Namen Filmaron in den Handel gebracht.[5]).

1) Poulsson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**. 1. 1891.

2) Boehm, Ann. d. Chemie. **318**. 294. 1901.

3) Boehm, Ann. d. Chemie. **302**. 171. 1898; **318**. 230. 1901.

4) Rulle, Ein Beitrag zur Kenntnis einiger Bandwurmmittel. Diss. Dorpat. 1867.

5) Jaquet, Therapeut. Monatshefte. August 1904; Kraft, Arc. der Pharmacie. **242**. 489. 1904.

Nicht selten hat man selbst nach den gewöhnlichen arzneilichen Gaben des Filixextractes **Vergiftungen an Menschen** beobachtet[1]) und in einzelnen Fällen den Tod eintreten sehen. Unter den Vergiftungssymptomen stellen sich zuerst Reizungserscheinungen seitens des Magens und Darmkanals ein, bestehend in Erbrechen und zuweilen Leibschmerzen. Bald gesellen sich Lähmungszustände des Centralnervensystems, Herzklopfen und wohl auch Herzschwäche hinzu, die sich durch Schwindel, Benommenheit, Ohnmachten, Somnolenz und Sopor kund geben und unter Zuckungen und ausgesprochenen Krämpfen zum Tode führen. Bei langsam verlaufenden Vergiftungen und bei der Erholung kommen Sehstörungen und vorübergehende oder selbst bleibende Blindheit vor[2]).

Von den Stoffen der Filixgruppe und ihren Spaltungsprodukten sind noch die folgenden bemerkenswert.

1. Filicinsäure $C_8H_{10}O_3$, ist Dimethyldioxycyclohexadienon (Dimethyldioxyketobenzol). Sie entsteht bei der Spaltung von Filixsäure, Flavaspidsäure und Aspidin, in welchen sie als Butanon (Methyläthylketon) enthalten ist. Die Filicinsäure ist unwirksam. Das **Filicinsäurebutanon** dagegen ist als wirksame Componente der Filixsäuregruppe anzusehen, wirkt aber mit geringerer Intensität wie Filixsäure, Flavaspidsäure, Albaspidin und Aspidin (Boehm[3])).

2. **Aspidinol**, $C_{12}H_{16}O_4$; im Aspidium Filix mas, Aspidium spinulosum und Athyrium Filix femina; kristallinisch; ist Methylphloroglucinmonomethyläther-n-butanon; unwirksam (Boehm[4])).

3. Aspidinin; aus Filixextract; farblose, in Alkalien lösliche Kristalle. Wirksame Gaben an Fröschen 1—2 mg; allgemeine Lähmung, schwache Krämpfe, Herzlähmung (Boehm[5])).

4. α- u. β-Flavaspidsäure. $C_{24}H_{28}O_8$, wird aus je 1 Molec. Filicinsäure- und Methylphloroglucinbutanon aufgebaut. Aus Filixextract; gelbe Prismen. Schwach wirksam; 10 mg am Frosch erst nach längerer Zeit tödlich; Lähmung mit schwachen Reizerscheinungen (Boehm[6])).

5. Albaspidin, $C_{35}H_{38}O_8$, wird aus zwei Molec. Filicinsäure-butanon

---

1) Die Literatur über Vergiftungen mit Filixextract bei Sidler-Huguenin, Correspondenzbl. für Schweizer Ärzte. 1898. Nr. 17.

2) Vgl. Stuelp, Ein Beitrag zur Wirkungsweise des Filixextracts auf das Sehorgan. Arch. f. Augenheilk. 51. 189. 1904. Literatur.

3) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 38. 54. 1896; Liebigs Annal. d. Chem. 307. 249. 1899; 318. 230. 1901.

4) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 38. 48. 1896; Liebigs Annal. d. Chem. 318. 245. 1901.

5) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 38. 47. 1896.

6) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 38. 44. 1896; Liebigs Annal. d. Chem. 318. 253. 1901; 329. 310. 1903.

gebildet; im Filixextract, durch Spaltung aus Filixsäure. An Fröschen durch 4—5 mg wie durch Filixsäure Lähmung ohne Krämpfe (Boehm[1]).

6. Aspidin, $C_{25}H_{32}O_8$, aus Aspidinol und Filicinsäure-butanon aufgebaut. Enthalten im Filixextract, welches nicht oder nicht ausschließlich aus Aspidium filix mas, sondern wahrscheinlich aus Aspidium spinulosum dargestellt war. Gelbe Nadeln.

An Fröschen verursachen 1—3 mg Aspidin Krämpfe, Lähmung des Centralnervensystems und später auch des Herzens und der Muskeln. Kaninchen gehen bei der Injection von 20—25 mg in das Blut unter Krämpfen und allgemeiner Lähmung an Respirationsstillstand zugrunde (Boehm[2]).

Straub[3]) untersuchte die Wirkung verschiedener Filixsubstanzen auf Froschmuskeln, indem er den natürlichen Querschnitt (tibiale Ende des Sartorius) des ausgeschnittenen, stromlosen Muskels in die zu prüfende Lösung eintauchte. Dabei entstand unabhängig von den Versuchsbedingungen nur durch die Wirkung der Filixsubstanzen ein Demarkationsstrom als meßbarer Ausdruck der Potentialdifferenz zwischen dem vergifteten Querschnitt und dem normalen, lebenden Muskelfaserinhalt. Unwirksam erwiesen sich die Phloroglucine und die Filicinsäure, wirksam in der folgenden Reihenfolge nach zunehmender Giftigkeit: Filicinsäurebutanon, Aspidinol, Flavaspidsäure, Albaspidin, Filixsäure.

Poulsson[4]) isolierte aus Aspidium (Polystichum) spinulosum die folgenden kristallinischen Substanzen, deren Identificierung mit den von Boehm beschriebenen Stoffen vorläufig nicht sicher durchführbar ist.

1. Polystichin, $C_{22}H_{24}O_9$, gelbe Polystichumsäure; vielleicht identisch mit dem Aspidin. An Fröschen Lähmung und Krämpfe; Muskeln und Herz beim Eintritt des Todes nicht gelähmt.

2. Polystichinin, $C_{18}H_{22}O_8$, farblose Tafeln; Säure. Lähmung, Krämpfe, auch teilweise Lähmung der Muskulatur. Stimmt in dieser Beziehung mit dem Aspidinin überein.

3. Polystichalbin, $C_{22}H_{26}O_9$, weiße Polystichumsäure; Nadeln. Wirkt wie Polystichin.

4. Polystichocitrin, $C_{15}H_{22}O_9$, citronengelbe Blättchen. An Fröschen 2—3 mg tödlich; Lähmung, schwache Krampferscheinungen. An Kaninchen Lähmung.

Das Flavopannin und Albopannin, die den vorstehenden gelben und farblosen Stoffen entsprechen und in dem Aspidium athamanthicum des Caplandes enthalten sind, rufen in Gaben von 3—5 mg an Fröschen vorwiegend Herz- und Muskellähmung hervor (Heffter[5]).

1) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 42. 1896; Liebigs Annal. d. Chem. **318**. 301. 1901.

2) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 37. 1896; Liebigs Annal. d. Chem. **302**. 171. 1898; **329**. 321. 1903.

3) Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **48**. 1. 1902.

4) Poulsson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **35**. 97. 1895; **41**. 246. 1898.

5) Heffter, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 458. 1897.

Die **Granatrinde** erweist sich hauptsächlich gegen Taenia solium wirksam. Sie wird in Form einer wäßrigen Abkochung gebraucht, welche bedeutende Mengen von Gerbsäure enthält und deshalb leicht Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen und Durchfälle verursacht. Zu diesen Magen- und Darmerscheinungen gesellen sich bei stärkeren Vergiftungen Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen, Betäubung, krampfartiges Zittern in den Gliedern und selbst ausgesprochene Convulsionen.

Als wirksamer Bestandteil, von dem auch diese Gehirnsymptome abhängen, kommt das von Tanret (1878) beschriebene, in der Granatrinde neben anderen ähnlichen Basen enthaltene, flüchtige, im freien Zustande leicht verharzende, kristallisierbare Salze bildende Alkaloïd **Pelletierin,** $C_9H_{15}NO$, in Betracht. Doch sind bisher nur die unter diesem Namen in den Handel gebrachten Präparate pharmakologisch untersucht worden und haben hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Wirkungsweise nicht annähernd eine Übereinstimmung gezeigt. Während v. Schroeder[1]) mit einem Pelletierin experimentierte, das selbst bei der Einspritzung in das Blut erst in Gaben von 0,3 g den Tod von Kaninchen herbeiführte, betrugen die tödlichen Gaben der von Coronedi[2]) untersuchten Präparate bei gleicher Applicationsweise an Kaninchen für 1 Kilogramm Körpergewicht nur 0,012—0,040 g. Die Wirkungen bestehen im allgemeinen in Lähmung der Gebiete des Mittelhirns (Collaps), tetanischen Krämpfen sowie Muskelveränderungen, die denen nach Veratrin gleichen (v. Schroeder 1884). Doch scheint nach manchen Präparaten im Vergleich zu den Krämpfen die Lähmung in den Vordergrund zu treten.

An Menschen hat man nach 0,4—0,5 g Schwindel- und Schwächegefühl, Nebelsehen, Ameisenkriechen, zuweilen Übelkeit und Wadenkrämpfe beobachtet.

Auf Bandwürmer wirkt das Pelletierin sehr giftig. Ein Zusatz von 10 mg eines seiner Salze zu 100 g einer indifferenten Kochsalzlösung tötet diese Tiere sehr rasch (v. Schroeder, 1884). Das reine oder mit den übrigen Alkaloïden der Granatrinde vermischte Pelletierin ist daher in Gaben von 0,3—0,5 g mit großem Erfolg bei Bandwurmkuren angewendet worden.

1) W. v. Schroeder, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 18. 381. 1884.
2) Coronedi, Lo Sperimentale, Fasc. I. II. 1894; Literatur.

Vorteilhaft ist nach v. Schroeder die gerbsaure Verbindung, welche nicht so leicht resorbiert wird und daher sicher in die tieferen Teile des Darmes gelangt. Das Abführmittel wird 1 bis 2 Stunden später gegeben.

Die **Kosoblüten,** deren wirksamer Bestandteil das amorphe Kosotoxin ist, aus dem das kristallinische, wenigstens an Fröschen unwirksame Kosin entsteht (Leichsenring[1]), werden gegen beide Bandwurmarten empfohlen, die **Kamala,** welche das rötlich gefärbte, kristallisierbare Rottlerin enthält (Telle[2]), bei Taenia bevorzugt. Beide Mittel verursachen in größeren Gaben Durchfälle ohne wesentliche Nebenerscheinungen, so daß man insbesondere nach der Anwendung der Kamala die Abführmittel fortlassen kann. Das in der Kamala neben anderen Bestandteilen enthaltene Rottlerin ist ähnlich aufgebaut wie die Stoffe der **Filixwurzel** (Telle) und wirkt auf Regenwürmer, Kaulquappen und Frösche in derselben Weise wie die Kamala, nur schwächer als die letztere (Semper[3]).

Das **Santonin,** $C_{15}H_{18}O_3$, der wirksame Bestandteil der Wurmsamen, gilt unbestritten als souveränes Mittel gegen Spulwürmer.

Die Spulwürmer oder Ascariden leben in einer warmen, schwach alkalischen Kochsalzlösung von 1% in ganz normaler Weise. Wird der Salzlösung ein wenig Santonin zugesetzt, so geraten die Tiere in die lebhafteste Bewegung und machen in manchen Fällen Versuche, über den Rand des Glases zu entkommen (v. Schroeder[4]).

Man kann daher annehmen, daß das Santonin die Askariden nicht tötet, sondern ihnen, wenn es in den Darm gelangt, durch einen noch unbekannten Umstand bloß den Aufenthalt im Dünndarm verleidet, so daß sie in den Dickdarm hinabwandern, wo sie dann oft schon ohne Abführmittel mit dem Stuhl entleert werden.

Lo Monaco[5]) ist der Ansicht, daß das Santonin in der Salzsäure des Magensaftes gelöst und aus dieser Lösung durch die Alkalien im Darm in äußerst feiner Verteilung gefällt werde und in diesem Zustande die Ascariden töte. In künstlichen Lösungen, welche das Santonin in

1) Leichsenring, Arch. d. Pharmacie **232**. 50. 1894; Lobeck, ibid. **239**. 672. 1901.

2) Telle, Arch. d. Pharmacie. **244**. 441. 1906.

3) Semper Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **63**. 10. 1910.

4) v. Schroeder, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19**. 304. 1885.

5) Lo Monaco, Rendiconti della R. Accad. dei Lincei. Classe di sc. fisiche. vol. 5. 1° sem. p. 433. 1896.

dieser Form enthielten, starben die Tiere früher als in Lösungen mit kristallisiertem Santonin.

Das Santonin wirkt in eigenartiger Weise auf das Gehirn und hat bei Kindern zu Vergiftungen Veranlassung gegeben. Unter den Gehirnerscheinungen ist das Gelb- und Violettsehen besonders auffällig. Ersteres tritt leicht schon nach arzneilichen Gaben ein.

Nach 0,5—2,0 g Santonin bei Erwachsenen und 0,1—0,7 g bei Kindern hat man die folgenden Symptome beobachtet, unter denen die Krampfe die constantesten sind: Benommenheit, Schwindel, Flimmern vor den Augen, auch Geruchs- und Geschmackshallucinationen (E. Rose[1]), Aphasie (Dunoyer 1884), Kopfschmerz, Müdigkeit und Schwächegefühl, unangenehme Sensationen in der Magengegend, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Zittern der Glieder, convulsivische Zuckungen und Bewegungen in den Gesichts- Augen- und Kiefermuskeln, zitternde Stimme (Binz, 1877), allgemeine, zuweilen anfangs einseitige (Binz), anfallsweise auftretende Convulsionen, Somnolenz, Sopor, Sistieren der Respiration. Endlich kommen Albuminurie und bei Menschen und Hunden auch Hamaturie vor (Demme, 1891; Jaffe, 1890).

Convulsionen, tetanische Zustände und Atemstillstand bedingen den Charakter der Santoninvergiftung auch bei Säugetieren. An Froschen geht den Krämpfen Lähmung voraus. Ähnlich wirken verschiedene Isomere und Derivate des Santonins (Coppola[2]).

Im Harn tritt nach Santoningebrauch ein gelber, durch Alkalien rot werdender Farbstoff[3]) auf und es findet sich in ihm außerdem ein durch Oxydation und Condensation entstandenes Umwandlungsprodukt des Santonins, das Santogenin, $C_{30}H_{36}O_9$, (Jaffe[4]).

Wie andere „Krampfgifte" verursacht auch das Santonin eine Erniedrigung der Körpertemperatur[5]).

1. **Rhizoma Filicis, Farnwurzel**; das ungeschälte, von den Wurzeln und möglichst von den Spreuschuppen befreite Rhizom von Aspidium Filix mas. Die wirksamen Bestandteile s. oben S. 411. Die Wurzel enthalt auch eine eigenartige Gerbsäure. Gaben 4,0—5,0, im ganzen 15,0—30,0.

2. **Extractum Filicis**; durch Ausziehen der Farnwurzel mit Äther hergestellt. Grünliches, nicht zu dünnes, zuweilen mit weißlichen Körnchen von Filicin durchsetztes Extract. Die Gaben werden sehr verschieden angegeben; 2,0—4,0 und 10,0—15,0 auf 2—3mal in Pillen und Latwergen zu nehmen; erstere Gaben sind vielleicht bei Bothriocephalus schon ausreichend.

3. **Cortex Granati**, Granatrinde; Stamm- und Wurzelrinde von Punica Granatum. Enthält neben den oben (S. 413) erwähnten Basen

1) Rose, Virchows Arch. **16**. 233. 1859.

2) Coppola, Lo Sperimentale. Luglio e Agosto 1887.

3) Vgl. G. Hoppe-Seyler, Berl. klin. Wochenschr. 1886. Nr. 27.

4) Jaffé, Ztschr. f. klin. Med. **17**. H. 3 u. 4. 1890.

5) Vgl. Damm, Versuche zur Deutung der temperaturerniedrigenden Wirkung der Santoninpräparate. Diss. Halle a. S. 1899.

viel Gerbsäure. Gaben 30,0—100,0, als Macerationsdecoct in 2 Gaben zu nehmen.

4. **Flores Koso** (Kosso, Kusso), Kosoblüten; die weiblichen Blüten mit wenigen Blütenrispchen von Hagenia abessinica. Gaben 15,0 bis 20,0; 30,0—40,0 (Ziemssen), als Schüttelmixtur, in Oblaten oder Latwergen auf 2 mal zu nehmen.

5. Kamala. **Kamala**; der von den Früchten der Mallotus philippinensis (Rottlera tinctoria) abgeriebene Überzug (Drüsen). Wirksame Bestandteile vgl, S. 414. Gaben 10,0—15,0, als Schüttelmixtur oder Latwerge.

6. Flores Cinae, Zitwerblüten (Wurmsamen); die noch geschlossenen Blütenköpfchen von Artemisia Cina. Enthalten Santonin. Gaben 0,25—4,0.

7. Santoninum, Santonin; es ist das Anhydrid der Santoninsäure. Sehr wenig in Wasser lösliche Kristallblättchen, die sich am Lichte rasch gelb färben. Gaben 0,03—0,05—**0,1**! täglich **0,3**!

8. **Pastilli Santonini,** Santoninpastillen. Sie enthalten je 0,025 Santonin. Gaben 1—2 Stück.

X. Adstringentien.

Alle Substanzen, welche mit den eiweißartigen und leimgebenden Gewebsbildnern feste Verbindungen eingehen, bringen, in kleineren Mengen angewendet, besonders leicht an Schleimhäuten Veränderungen der Gewebe hervor, die man als Zusammenziehung der letzteren aufgefaßt und Adstringierung genannt hat. Von dieser adstringierenden Wirkung wird weiter unten in dem Kapitel über die localen Wirkungen der Metallverbindungen ausführlicher die Rede sein. Hier haben wir es speciell mit den Gerbsäuren zu tun, die fast ausschließlich dieser Wirkung wegen in der Therapie eine so große Rolle spielen.

Gruppe der Gerbsäuren.

Die im Pflanzenreich in großer Anzahl allgemein verbreiteten, als Gerbsäuren oder Gerbstoffe bezeichneten Substanzen stimmen trotz mancherlei ziemlich weitgehender chemischer Verschiedenheiten darin fast vollständig miteinander überein, daß sie mit den leimgebenden Gewebsbestandteilen außerordentlich feste Verbindungen (Leder) bilden, sowie Eiweißstoffe, Leim und andere Albuminoïde aus ihren Lösungen in Form ähnlicher, aber weniger fester Verbindungen fällen.

Von der Bildung solcher Verbindungen hängt die Adstringierung ab. Die Gerbsäuren rufen letztere in sehr reiner, typischer Form hervor, wenn sie in kleinen Mengen und in Form ihrer verdünnten Lösungen appliciert werden. Im Übermaß angewandt erzeugen sie dagegen an den Schleimhäuten entzündliche Reizung und Ätzung. So wohltätig der Genuß gerbsäurehaltiger Weine in manchen Fällen ist, so leicht kann in anderen durch ihren Mißbrauch Magenkatarrh herbeigeführt werden.

Da alle Gerbsäuren mit den stickstoffhaltigen Gewebsbestandteilen Verbindungen eingehen, so wirken sie in gleicher Weise adstringierend und können ohne Unterschied die gleiche Verwendung finden.

Das Tannin oder die Galläpfelgerbsäure, welche im Handel in genügender Reinheit vorkommt, ist namentlich in solchen Fällen zweckmäßig, in denen sie unmittelbar auf die erkrankte Localität gebracht werden kann. Sie dient daher vorzugsweise für Waschungen an der Haut und bei der Behandlung verschiedener Schleimhäute.

Für die Adstringierung im Darmkanal werden an Stelle des Tannins verschiedene Verbindungen desselben angewendet, insbesondere das in Wasser unlösliche, Tannigen genannte Diacetyltannin (H. Meyer, 1894), sowie eine Eiweißverbindung unter dem Namen Tannalbin (Gottlieb, 1896). Weitere derartige Präparate sind das Tannoform, Tannocol, Tannopin und andere.

Die Bindegewebs- und Eiweißsubstanzen verbinden sich mit den Gerbsäuren nicht nach festen Verhältnissen, sondern sind den HO-Gruppen derselben in wechselnden Mengen angelagert. An die vorstehend genannten Tanninverbindungen können sich noch jene Gewebsbestandteile anlagern und sie wirken daher adstringierend. Selbst das Leder gibt mit Eisensalzen noch die Gerbsäurereactionen. Nur wenn im Mageninhalt größere Mengen von Eiweißstoffen enthalten sind, kann die Wirkung der Gerbsäuren auf die Schleimhaut, namentlich des Darms, aufgehoben werden. Auch ist zu berücksichtigen, daß in Gegenwart von Alkalien die adstringierende Wirkung nicht zustande kommt.

Durch Tannigen und Tannalbin sollen bei der Behandlung von Darmkatarrhen die eingedickten Extracte zahlreicher gerbsäurereicher Pflanzen ersetzt werden, wie Catechu, Kino, Ratanhia- und Tormentillwurzelextract, die auch ganz zweckmäßig sind, wenn es darauf ankommt, Gerb-

säuren möglichst tief hinunter in den Darmkanal gelangen zu lassen.

Aus diesen Extracten werden die Gerbsäuren, wie man annehmen kann, nur allmählich ausgelaugt und gelangen deshalb, vielleicht auch mit anderen Stoffen verbunden, leichter unverändert in den Darmkanal. Besonders aber sind es auch in diesem Falle die colloïdalen, gummi- und schleimartigen Bestandteile solcher Präparate, welche in der bereits mehrfach erwähnten Weise (vgl. oben S. 354) die Resorption der Gerbsäuren erschweren und ihren Übergang in den Darmkanal begünstigen. Es ist daher ganz empfehlenswert, den Einfluß dieser colloïdalen Substanzen dadurch zu verstärken, daß man die gerbsäurehaltigen Mittel mit schleimigen Abkochungen nehmen läßt.

Spiro[1]) fand, daß das Tannigen an Hunden in täglichen, 6—9 Tage fortgesetzten Gaben von 8—10 g eine Verminderung der Stickstoff- und Kohlenstoffmenge im Harn bewirkte, während beide im Kot eine Zunahme erfuhren. Dabei war die Gesamtausscheidung des Stickstoffs nur um einen geringen Betrag vermehrt. Auch die Menge des Kotes erfuhr unter dem Einfluß des Tannigens eine Zunahme. Da das Körpergewicht der Tiere sich nicht verminderte, sondern eher etwas zunahm, so scheint es sich nicht um eine verminderte Resorption nutzbarer Nahrungsstoffe gehandelt zu haben.

Die Resorption der Gerbsäuren kann nur in Form der Alkali- oder gelösten Eiweißverbindungen erfolgen. Eine adstringierende Wirkung auf innere Organe ist von diesen Verbindungen nicht zu erwarten.

Der Harn enthält nach dem Einnehmen von Tannin die gewöhnlichen Zersetzungsprodukte desselben, Gallussäure und Pyrogallol (Wöhler und Frerichs, 1848). Daneben wurde aber auch von verschiedenen Experimentatoren[2]) ein Körper gefunden, welcher Tannin sein könnte, jedenfalls wie dieses Eiweiß und Leim fällte. Nach der Injection von freiem Tannin in den Magen von Hunden enthält der Harn, wie Stockman[3]) beobachtete, nur geringe Mengen davon in unverändertem Zustande, bedeutend größere dagegen, wenn es zugleich mit Alkalien verabreicht wird, die seine Bindung an Eiweißstoffe im Magen verhindern.

In zahlreichen anderen Fällen konnte nach der Darreichung von Tannin an Menschen und Tieren, an letzteren selbst bei der Einspritzung

1) Spiro, Die Wirkung von Darmadstringentien auf den Stoffwechsel. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 504.

2) Vgl. die Literatur bei Rost, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 346. 1897, und Straub, ibid. **42**. 6. 1899.

3) Stockman, Brit. med. Journ. Dec. 1886.

in das Blut, nichts davon und überhaupt kein leimfällender Körper im Harn nachgewiesen werden. Dagegen traten im letzteren in den Versuchen von Rost[1]) nach Fütterung mit Tannin und mit Gallussäure gepaarte Schwefelsäuren in vermehrter Menge auf.

Auch nach der Einführung von Hamamelitannin, einer kristallisierbaren Gallusgerbsäure aus der Rinde von Hamamelis virginiana, in den Magen von Hunden und Kaninchen fand Straub[2]) nur Gallussäure im Harn. Dagegen konnte er es nach der Einspritzung in das Blut von Kaninchen im Harn auch in unverändertem Zustande nachweisen.

Jedenfalls scheint nach den Resultaten aller Untersuchungen eine adstringierende Wirkung auf innere Organe und namentlich auf die Nieren ausgeschlossen zu sein.

Man unterscheidet Gerbsäuren, welche wie das Tannin bei der trockenen Destillation Pyrogallol geben und mit Eisensalzen schwarzblau gefärbte Verbindungen bilden, und solche, die Brenzcatechin und grüne Eisenverbindungen liefern. Auf die praktische Anwendung hat es keinen Einfluß, ob die in einer Droge enthaltene Gerbsäure der einen oder der anderen Kategorie angehört.

1. **Acidum tannicum,** Galläpfelgerbsäure, Tannin; Anhydrid der Gallussäure. Weißes oder gelbliches, in 1 Wasser, 2 Weingeist, leicht in Glycerin lösliches Pulver. Gaben 0,05—0,5, täglich bis 2,0, in schleimigen Mixturen. Äußerlich in den verschiedensten Formen.

2. **Tannalbin,** Tannalbin. Eiweißgerbsäureverbindung, ca. 50% Gerbsäure enthaltend. In Wasser sehr wenig löslich. Gaben 1,0, 2—3 mal täglich.

3. **Tannigen,** Acetyltannin. Gemisch von Di- und Triacetyltannin. In Wasser schwer löslich. Gaben 1,0, 2—3 mal täglich.

4. **Tannoform,** Methylenditannin; aus Formaldehyd und Tannin. Unlöslich in Wasser. Gaben 1,0, 2—3 mal täglich.

5. **Gallae,** Galläpfel; die durch die Gallwespe hervorgerufenen Auswüchse an Quercus lusitanica und Q. infectoria. Sie enthalten 60—70% Tannin.

6. Tinctura Gallarum, Galläpfeltinctur. Galläpfel 1, Weingeist 5.

7. Cortex Quercus, Eichenrinde; von Quercus Robur. Enthält Eichengerbsäure, welche bei der Zersetzung Eichenrot liefert.

8. Folia Uvae ursi, Bärentraubenblätter; von Arctostaphylos Uva Ursi. Enthalten Arbutin, Urson und Gerbsäure. Sie haben nach mehrfach übereinstimmenden Angaben diuretische Wirkungen, die nicht von dem Arbutin abhängen (Paschkis, 1884). Gaben täglich 10,0—20,0, als Aufguß.

9. **Catechu,** Catechu; das aus Acacia Catechu und A. Suma durch Auskochen des Holzes bereitete Extract. Die Catechugerbsäure ist das Monan-

1) Rost, Sitzungsber. d. Ges. z. Förd. d. Naturw. zu Marburg. März 1898. S. 66.

2) Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **42.** 1. 1899.

hydrid des Catechins. Letzteres fällt Eiweiß, aber nicht Leim. Gaben 0,3—1,0, täglich bis 5,0, in Pulvern und schleimigen Abkochungen.

10. Tinctura Catechu. Catechu 1, Weingeist 5.

11. **Radix Ratanhiae**, peruanische Ratanhia; Wurzeln der Krameria triandra. Enthält die glykosidische Ratanhiagerbsäure. Zweckmäßig ist das in dem Arzneibuche fehlende Extract. Gaben 1,0—2,0, täglich bis 10,0—20,0, als Abkochung mit schleimigen Mitteln.

12. Tinctura Ratanhiae. Ratanhiawurzel 1, verd. Weingeist 5.

13. Folia Juglandis, Walnußblätter; von Juglans regia.

14. Semen Arecae, Arecasamen, Arecanüsse, Betelnüsse; von Areca Catechu. Enthalten neben Gerbsäure das oben (S. 189 und 196) erwähnte Arecolin und werden als Bandwurmmittel empfohlen. Gaben gegen Bandwürmer 5,0—10,0.

Folgende Drogen, welche im deutschen Arzneibuch nicht aufgeführt sind, können für die gleichen Zwecke wie die vorstehenden gebraucht werden.

1. **Rhizoma Tormentillae**, Tormentillwurzel; von Potentilla Tormentilla. Enthält Tormentillgerbsäure. Das Extract ist nicht weniger zweckmäßig wie das Catechu und das Ratanhiaextract. Gaben wie bei Rad. Ratanhiae.

2. **Kino**; der erhärtete Saft aus der Rinde von Pteroca pus Marsupium. Gaben wie beim Catechu. 3. Resina Draconis, Sanguis Draconis, Drachenblut; aus den Früchten von Calamus Draco. Schwach adstringierend. 4. Lignum campechianum, Blauholz; von Hämatoxylon campechianum. Wirksamer Bestandteil Hämatoxylin, welches Eiweiß und, im Überschuß zugesetzt, auch Leim aus schwach sauren Lösungen fällt.

Endlich sind auch die Weiden-, Ulmen- und Roßkastanienrinde zu nennen.

III. Unorganische Verbindungen als Nerven-, Muskel-, Stoffwechsel- und Ätzgifte.

Bei den organischen Nerven-, Muskel- und Ätzgiften sind es die unveränderten Molecüle einer Substanz, z. B. des Strychnins, welche in eigenartiger oder, wie man auch sagt, in specifischer Weise in Wirksamkeit treten. Die Veränderungen dagegen, welche von den stärkeren Säuren, den Halogenen, den basischen Hydroxyden und ihren Salzen im Organismus hervorgebracht werden, hängen entweder von den allgemeinen physikalischen Eigenschaften der Molecüle und der aus ihnen in Lösungen durch Dissociation entstandenen

Atome und Atomgruppen in Ionenform oder von einer **specifischen Wirkung** der Dissociationsprodukte oder endlich von **gewöhnlichen chemischen Reaktionen** zwischen Gewebe und wirksamer Substanz ab.

Ionen sind von Molecülen durch Dissociation abgetrennte, bei der Elektrolyse mit Elektricität geladene Atome oder Atomgruppen. Die mit positiver Elektricität geladenen Ionen werden Kationen, die negativ geladenen Anionen genannt. $H^{\cdot}$,$Na^{\cdot}$,$Ca^{\cdot\cdot}$ sind mit ein oder zwei Ladungen versehene **Kationen**, OH',Cl',SO''_4 entsprechende **Anionen**. Beim Durchleiten des elektrischen Stromes durch verdünnte Salzsäure wandert das mit positiver Elektricität geladene $H^{\cdot}$-Ion nach der negativen Elektrode, wo es seine positive Elektricität verliert und in elementarer oder molecularer Form abgeschieden wird, also als H_2. Umgekehrt wandert das mit negativer Elektricität geladene Cl'-Anion in entgegengesetzter Richtung nach der positiven Elektrode, wo es seine negative Elektricität verliert und als Cl_2 abgeschieden wird.

Die Stärke, mit der Basen Säuren und Säuren Basen zu neutralisieren vermögen, und die Reaktionsgeschwindigkeit hängen von der Leichtigkeit ab, mit der diese Salzbildner in Lösungen Ionen zu bilden imstande sind, die Basen OH-Ionen, die Säuren H-Ionen.

In wäßrigen Lösungen, die hier allein in Betracht kommen, finden sich, durch eine Schicht des Lösungsmittels voneinander getrennt, die Molecüle der Säuren, Basen und Salze teils im unveränderten Zustande, teils in Form von Dissociationsprodukten. Nur in äußerst verdünnten Lösungen ist die Dissociation oder **Ionenbildung** nahezu eine vollständige, indem alle Molecüle in dieser Weise zerfallen sind.

Von den **physikalischen Eigenschaften der löslichen oder gelösten Molecüle** und ihrer nach der Lösung entstehenden **Dissociationsprodukte**, seien diese Atome oder Atomgruppen, hängen die Vorgänge bei der Diffusion und Osmose, die Wasserentziehung durch lösliche Stoffe, die Erniedrigung des Gefrierpunkts und die Erhöhung des Siedepunkts der Lösungen ab. Alle durch Lösung und Dissociation getrennten Teilchen sind in dieser Beziehung gleichwertig. Die gleiche Anzahl derselben in der Volumeinheit der Lösung der verschiedensten Stoffe bringt denselben osmotischen Druck und dieselbe osmotische Bewegung hervor und erniedrigt den Gefrierpunkt und erhöht den Siedepunkt um die gleichen Beträge.

Von diesem Verhalten der löslichen Stoffe werden ihre allgemeinen Wirkungen auf den Organismus bedingt. Aber obgleich alle löslichen Substanzen, mögen sie organisch oder unorganisch, dissocierbar oder nicht dissocierbar sein, diese atom- und molecular-physikalischen Eigenschaften gemeinsam haben, so ist doch die Zahl solcher, die in pharmakologischer Hinsicht in dieser Weise eine wichtige Rolle spielen, nur eine sehr beschränkte. Ausgeschlossen sind, mit Ausnahme des Harnstoffs, fast alle organischen Verbindungen, weil sie entweder schon in sehr kleinen Mengen giftig sind, so daß ihre allgemeinen Eigenschaften quantitativ nicht in Betracht kommen, oder weil sie, wie die Zuckerarten, nach ihrer Resorption durch Verbrennung zu existieren aufhören oder endlich, wie das arabische Gummi und das Glykogen, eine colloïdale Beschaffenheit und ein hohes Moleculargewicht haben, so daß selbst in ihren concentrierten Lösungen die in Rede stehenden kleinsten Teilchen nur in geringer Menge enthalten sind. Auch unter den unorganischen Verbindungen kommen nur die neutralen Salze der Alkalimetalle, die keine stärkere selbständige Wirkung auf Nerven, Muskeln und andere Organe ausüben, in dieser Richtung zur vollen Bedeutung. Man kann deshalb diese von den molecular-physikalischen Eigenschaften abhängige Wirkung schlechtweg Salzwirkung nennen. Wie sie von den Resorptionsverhältnissen der einzelnen Salze beeinflußt und räumlich eingeschränkt wird, davon wird weiter unten die Rede sein.

Die physiologische und pharmakologische Bedeutung der Dissociationsvorgänge im Organismus beruht aber nicht bloß darauf, daß durch die letzteren die Zahl der physikalisch wirkenden Teilchen vergrößert wird, sondern ist eine noch weiter gehende. Die Dissociation ermöglicht zahlreiche chemische Vorgänge, namentlich die Umsetzung der Salze durch Austausch ihrer Bestandteile und die Abscheidung der Dissociationsprodukte, z. B. des Chlors aus den Chloriden in Form von Salzsäure im Magensaft. Ganz besonders tritt in pharmakologischer Hinsicht die selbständige Wirkung der Dissociationsprodukte in den Vordergrund und beherrscht bei den schweren Metallen das Wesen der eigentlichen Vergiftung.

Die eigenartigen **Wirkungen** der in Lösung dissocierbaren unorganischen Verbindungen, namentlich auf die Nerven und

Muskeln, werden **von den durch Dissociation entstandenen Ionen hervorgebracht.** Der Beweis für diese Anschauung liegt darin, daß z. B. die Verbindungen der Metalle nur dann ihre charakteristischen Giftwirkungen zeigen, wenn sie, wie die Salze, dissociationsfähig sind. Bei den metallorganischen Verbindungen ist das nicht der Fall und ihnen fehlt daher die charakteristische Metallwirkung. Alle Salze des Arsens wirken ganz gleich, seine Methylverbindungen, das Kakodyloxyd und die Kakodylsäure, dagegen in ganz anderer Weise. Bei dem Jodkalium haben wir es, abgesehen von der Salzwirkung, mit den specifischen Wirkungen sowohl der Jod- als auch der Kalium-Ionen zu tun.

Der tierische Organismus steht beständig unter den Wirkungen der Ionen des Chlornatriums. Wir erkennen aber diese Wirkungen nicht direkt, weil sie die Norm bilden, von der wir bei der Beurteilung der Wirkungen anderer Salze ausgehen. Wir vermögen nur die Abweichungen von dem normalen Zustand festzustellen. Das Vorhandensein einer solchen Chlornatriumwirkung wird dadurch erwiesen, daß diese Verbindung durch andere Alkalisalze nicht zu ersetzen ist.

Die **chemische Ätzung** der Gewebe durch die Säuren, Halogene, basischen Hydroxyde, die Salze der Alkalien und schweren Metalle kommt größtenteils durch die eigentlichen chemischen Eigenschaften der Verbindungen zustande. Nur die neutralen Salze der Alkalien verursachen auch die locale Ätzung durch die „Salzwirkung", indem sie im concentrierten Zustande den Geweben Wasser entziehen, meist in dieselben auch eindringen und infolgedessen ihre normale Constitution verändern und sie zu einer Reaktion veranlassen.

Seitdem in der 3. Auflage dieses Buches im Jahre 1895 die vorstehenden Ansichten über die specifische Ionenwirkung entwickelt wurden, haben auch Physiologen den Einfluß der Lösungen von Neutralsalzen, Alkalien und Säuren auf Muskeln, Nervenfasern und auf niedere Tiere mit Ionenwirkungen in Zusammenhang zu bringen gesucht. Bei solchen Untersuchungen aber werden die physikalische Wirkung der unveränderten und dissociierten Molecüle, die specifische Ionenwirkung und die chemische Ätzung durch Alkalien und Säuren in der Regel gar nicht oder nur ganz unvollständig auseinandergehalten, so daß solche Untersuchungen eine ausreichende Verwertung in pharmakologischer Hinsicht nicht zulassen.

A. Wasser und neutrale Alkalisalze.

Das Verhalten der Salze im Organismus wird, wie vorstehend näher angegeben ist, einerseits von der allgemeinen

Salzwirkung und andererseits von der Umsetzung und der specifischen Giftigkeit der Ionen bedingt. Bei der Einführung in den Magen und Darmkanal wird dieses Verhalten sehr wesentlich durch die verschiedenen Resorptionsverhältnisse der einzelnen Salze beeinflußt. Die Chloride, Bromide und Jodide, sowie die Nitrate, Chlorate, Bromate und Jodate der Alkalimetalle gehen von der Schleimhaut des Verdauungskanals sehr rasch in die Flüssigkeiten und Gewebe des Körpers über, können hier ungehindert alle ihre Wirkungen entfalten und die entsprechenden Umsetzungen mit den physiologischen Salzen des Organismus eingehen, und gelangen schließlich in verhältnismäßig kurzer Zeit im unveränderten Zustande oder teilweise in Form von Umsetzungsprodukten zur Ausscheidung. Die Resorption der Sulfate und einiger anderer Salze der Alkalien sowie die der Erdalkalien erfolgt dagegen nur sehr träge und in geringem Betrage. Ihre Wirkungen beschränken sich in der Hauptsache auf den Darmkanal, indem sie durch ihre molecularphysikalischen Eigenschaften Durchfälle hervorrufen und deshalb eine besondere Gruppe der abführenden Salze bilden. Sie gehen auch bei der Osmose schwerer durch geschlossene Membranen als die leicht resorbierbaren Salze und vermögen nach den Untersuchungen von Hofmeister[1]) in der Regel leichter als diese eine Fällung colloïdaler Stoffe aus ihren Lösungen herbeizuführen.

Von den physikalischen Eigenschaften der Salze, ihrer Dissociationsfähigkeit und Ionengeschwindigkeit, hängen diese Unterschiede der Resorbierbarkeit nicht ab (Wallace und Cushny[2])).

Unter den Salzen mit organischen Säuren werden die Formiate und Acetate leicht, die weinsauren Salze verhältnismäßig schwer resorbiert.

1. Gruppe des Wassers und der leicht resorbierbaren neutralen Salze.

Wenn Lösungen von verschiedener molecularer Concentration durch Membranen oder andersartige Scheidewände voneinander getrennt werden, die bei hohem Druck reißen, ohne

1) Hofmeister Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **24**. 247. 1888.
2) Wallace u. Cushny Americ. Journ. of Physiol. **1**. 411. 1898; Pflügers Arch. **77**. 202. 1899.

eine Filtration zuzulassen, bei der Osmose dagegen für Wasser und die gelösten Stoffe durchlässig sind, so bewegen sich die letzteren durch die Membranen hindurch von den concentrierteren zu den verdünnteren und umgekehrt das Wasser von den verdünnteren zu den concentrierteren Lösungen. Diese, die Concentration ausgleichende Bewegung dauert so lange, bis in der Volumeinheit jeder der ursprünglichen Lösungen die gleiche Anzahl voneinander getrennter Molecüle oder dissocierter Ionen der gelösten Stoffe enthalten ist. Diesen Gleichgewichtszustand nennt man die Isotonie der Lösungen. Wenn die Membranen nur für das Wasser, nicht aber für die gelösten Stoffe durchlässig sind, so geht so lange Wasser von der verdünnteren Lösung durch die Membranen zu der concentrierteren, bis die Isotonie hergestellt ist. Dabei wird das Volum der concentrierteren Lösung vermehrt, und wenn sie nicht seitlich ausweichen kann, sondern gezwungen ist, in einer Manometerröhre in die Höhe zu steigen, so bringt sie einen von der Concentration abhängigen, hydrostatischen Druck hervor, den man den osmotischen Druck nennt. Zwei durch osmotische Membranen voneinander getrennte Lösungen sind also isotonisch, wenn sie den gleichen osmotischen Druck hervorbringen. Nicht isotonische Lösungen kann man kurz als anisotonische bezeichnen; die verdünntere ist dann die hypoisotonische, die concentriertere die hyperisotonische Lösung.

Diese osmotischen Vorgänge und physikalisch-tonischen Zustände spielen im Organismus eine große Rolle. Nur sind sie hier weit mannigfacher und verwickelter als die angeführten einfachen Schemata und lassen sich deshalb schwer im einzelnen übersehen und verfolgen. Während die Membranen und Umhüllungen der lebenden zelligen Elementarorgane bei der Osmose für das Wasser anscheinend vollkommen und für gewisse gelöste Stoffe wenigstens leicht durchgängig sind, lassen sie andere Stoffe nur schwer und manche vielleicht gar nicht durchgehen. Auf eine solche Auswahl bei der Aufnahme der Stoffe seitens der zelligen Organelemente lassen sich zum Teil die Vorgänge zurückführen, die man, wie z. B. die Drüsentätigkeit, häufig als specifisch vitale aufzufassen geneigt ist.

Diese Verhältnisse werden noch verwickelter, wenn man in Betracht zieht, daß die physikalische Isotonie nicht auch zugleich eine physiologische zu sein braucht. Die erstere ist her-

gestellt und die Lösungen sind isotonisch, wenn sie nur die gleiche Anzahl gelöster Molecüle oder dissocierter Ionen enthalten, ohne daß diese in den verschiedenen Lösungen den gleichen Substanzen anzugehören brauchen. Wenn man in solche Lösungen der verschiedensten Salze und anderer neutraler Stoffe Pflanzenzellen bringt, so bleiben diese äußerlich ganz unverändert, während aus hypoisotonischen Lösungen Wasser in die Zelle eintritt und die Zellmembran von dem Protoplasma abhebt, ein Vorgang, den man Plasmolyse genannt hat (de Vries, 1884). Aber auch in den isotonischen Lösungen bleibt nur die physikalische Beschaffenheit der Zellen, ihr Spannungszustand, unverändert, wenn die gelösten Stoffe nicht die gleichen sind, wie die im Zellinhalt. Es findet in diesem Falle, je nach der Durchlässigkeit der Membran, ein Austausch von Stoffen zwischen der äußeren Lösung und dem Zellinhalt statt, wodurch der letztere in seiner Zusammensetzung geändert und der vitale Zustand der Zelle beeinflußt wird.

Vielfach ist das Verhalten tierischer Organe in Salzlösungen untersucht worden und hat zur Anwendung der sogenannten physiologischen Kochsalzlösung geführt, um Organe und ganze, entblutete Frösche lebensfähig zu erhalten. Eine solche Lösung enthält 6—7 g oder etwas mehr als $^1/_{10}$ Gramm-Molecül Chlornatrium im Liter und ist für tierische Gewebe im allgemeinen physikalisch und annähernd auch physiologisch isotonisch, weil die Salze der Gewebsflüssigkeiten hauptsächlich aus Chlornatrium bestehen. Die Organe, z. B. Muskeln und Nervenelemente, können daher in einer solchen Lösung eine Zeitlang ihre Lebenseigenschaften bewahren.

Dabei aber bleiben die Gewebe keineswegs unbeeinflußt von einer solchen Lösung, sondern erleiden von vornherein tiefer gehende Veränderungen, die sich besonders leicht am Froschherzen und an den Muskeln nachweisen lassen. An den letzteren treten nach der Durchspülung mit „physiologischer" Kochsalzlösung oder beim Eintauchen in dieselbe fibrilläre Zuckungen auf, die Erregbarkeit vom Nerven aus nimmt ab und verschwindet schließlich ganz, während die direkte Reizbarkeit viel länger erhalten bleibt; die Zuckungshöhen werden zuweilen anfangs höher und nehmen dann rasch ab[1]). Man hat es also dem Wesen nach mit sehr langsam verlaufenden Absterbeerscheinungen zu tun. Verdünntere und concentriertere Lösungen, als die physiologische, wirken intensiver und vernichten die Erregbarkeit rascher, wobei die Muskeln totenstarr werden.

Auch für das isolierte Froschherz ist die physiologische Kochsalzlösung keineswegs unschädlich. Die Tätigkeit ändert sich und es tritt

1) Vgl. bes. Carslaw Arb. a. d. physiol. Anstalt zu Leipzig. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1887. 429; Locke Pflügers Arch. **54**. 501. 1893. Literatur; Locke Centralblatt f. Physiol. 1894. S. 166.

diastolischer (Kronecker und Stirling, 1875) oder auch systolischer Stillstand ein (vgl. oben S. 306). Durch die Ringersche Lösung, welche außer Chlornatrium auch Chlorkalium, Natriumcarbonat und Chlorcalcium enthält, sucht man der physiologischen Isotonie näher zu kommen. Aber auch ihr fehlt eine zur möglichst normalen Erhaltung der Lebenseigenschaften der Gewebe erforderliche Beschaffenheit. Setzt man zu einer physiologischen Kochsalzlösung so viel calciumhaltiges arabisches Gummi, also eine ungiftige, colloïdale Substanz zu, daß ihre Viscosität der des Blutes gleichkommt, so bleibt das Herz in dieser Flüssigkeit, wenn sie schwach alkalisch reagiert und genügend Sauerstoff absorbiert enthält, vollkommen leistungsfähig (Albanese[1]). Eine physiologische Lösung muß also nicht nur isotonisch, sondern auch isoviscos sein.

Die Abweichungen von der Norm, welche die absolute oder relative Menge der in den Elementarorganen gelösten Stoffe unter dem Einfluß der physiologischen Kochsalzlösung erfährt, können an sich kaum erhebliche sein. Dennoch genügen sie, um sogar das Absterben der Gewebe herbeizuführen. Noch weit geringere Abweichungen werden daher in dem Verhalten der Organtätigkeit und des Stoffwechsels schon merkliche Veränderungen zu bedingen imstande sein, die man durch vermehrte Zufuhr von Wasser und Salzen leicht künstlich hervorrufen und in vielen Fällen therapeutisch verwenden kann.

1. Die Wasserwirkung.

Die localen Wirkungen des reinen Wassers bestehen ihrem Wesen nach in einer osmotischen Auslaugung und Quellung der Gewebe. Bringt man lebende Organelemente oder niedere Organismen in völlig reines, salzfreies Wasser, so sterben sie rasch ab, weil ihnen Salze und andere lösliche Stoffe in so erheblicher Menge entzogen werden, daß das Fortbestehen des Lebens unbedingt aufhören muß. Daß Salzwasserfische im Süßwasser sterben, ist bekannt. Süßwasserfische wiederum gehen in destilliertem, sauerstoffhaltigem Wasser rasch zugrunde (S. Ringer[2]). Geringere Veränderungen in der Concentration und Zusammensetzung der Salzlösungen, welche die Gewebe durchtränken, bewirken an den letzteren Funktions- und Ernährungsstörungen.

Die schwächeren Grade dieser Wasserwirkung kommen praktisch bei den Trinkkuren in Betracht, bei denen reines

1) Albanese, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **32**. 297. 1893.
2) S. Ringer, Journ. of Physiol. **5**. 98. 1884.

Thermal- oder anderes Wasser längere Zeit hindurch in größeren Mengen aufgenommen wird. Bei dieser Ausspülung des Magens erfahren notwendigerweise die oberflächlichen Schichten der Epithelien eine stärkere Quellung und Auslaugung. Sie werden dadurch lebensunfähig gemacht und zur Abstoßung gebracht, ein Vorgang, der zu lebhafterer Regeneration Veranlassung gibt, wobei pathologisch veränderte Gewebselemente durch normale ersetzt und krankhafte Zustände der Magenschleimhaut oft gebessert oder geheilt werden.

Bei den Bädern kommt dagegen die reine Wasserwirkung wenig oder gar nicht in Frage, weil das Wasser die unversehrte Epidermis weder zu durchdringen noch sie direkt in erheblichem Grade zu verändern vermag. Im warmen Bade nimmt der Körper nicht nur nicht Wasser auf, sondern die Ausscheidung des letzteren durch die Haut ist sogar gesteigert (L. Rieß[1]).

Nur bei protrahierten Bädern erfahren die oberflächlichen Schichten der Haut eine Quellung. Leichte tritt diese Veränderung an erkrankten und von der Epidermis entblößten Hautteilen, bei Wunden und Geschwüren ein. In solchen Fällen ist der Einfluß localer Bäder ein ähnlicher wie im Magen. Es erfolgt eine leichtere Abstoßung der veränderten Gewebselemente, und die wunde Partie bleibt außerdem vor Verunreinigungen mit Infectionsträgern geschützt.

Im allgemeinen ist das Wasser in Form der Bäder bloß das Lösungsmittel für Arzneistoffe, namentlich für neutrale und alkalische Salze oder, wie bei der Anwendung der sogenannten indifferenten kalten und warmen Quellen, Träger einer niederen oder höheren Temperatur und in dieser Form ein rein physikalisches Agens, das in energischer Weise die bei der Balneotherapie wichtigen Wirkungen auf die Körpertemperatur und den Stoffwechsel sowie auf die Respiration und die Circulation ausübt.

An der **Resorption des Wassers im Verdauungskanal,** die sehr rasch erfolgt, scheint sich der Magen wenig oder gar nicht zu beteiligen[2]). Im letzteren bildet das Wasser sogar ein Hindernis für die Aufsaugung anderer Stoffe, z. B. der Salze, des Zuckers und Peptons, denn diese werden aus verdünnten Lösungen in absolut und relativ geringerer Menge resorbiert als aus concentrierteren, während im Darm eine schwächere

1) Rieß, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **24**. 65. 1887.
2) v. Mering, Centralbl. f. klin. Medic. 1893. Nr. 25. Beilage S. 46.

Concentration diesen Vorgang begünstigt (vgl. Tappeiner, 1881; v. Anrep, 1881; Segall, 1883; Brandl[1]).

Über die Ursachen der Resorption des Wassers im Darm ist man noch nicht völlig im klaren. Osmose und Endosmose oder Dialyse können, wie sich ohne weiteres ergibt, dabei nicht im Spiele sein; sie würden namentlich die Eindickung der Fäces nicht erklären. Auch auf eine Filtration läßt sich die Resorption des Wassers nicht zurückführen, weil es ausgeschlossen erscheint, daß bei der Nachgiebigkeit der Gewebe eine Druckdifferenz, wie sie zur Filtration erforderlich ist, zwischen Darmrohr und den Organen oder dem Blute bestehen kann. Daß eine besondere Tätigkeit der Epithelien dabei im Spiele ist, kann als völlig sicher angesehen werden. Am wahrscheinlichsten erscheint die Annahme, daß die Flüssigkeiten von den Darmepithelien durch eine Art Quellungsvorgang oder durch Aufsaugung wie seitens feinster Capillaren aufgenommen und dann, vielleicht durch eine Contraction der Zellen, wie sie Spina (1882) an dem Darm von Fliegenlarven beobachtet hat, weiter befördert werden. Jede Zelle würde also, wie Heidenhain[2]) bemerkt, als eine kleine Saug- und Druckpumpe fungieren[3]).

Das Blut ändert selbst bei reichlicher Aufnahme von Wasser seine Concentration nicht wesentlich. Es ist daher wahrscheinlich, daß das resorbierte Wasser, in derselben Weise wie in das Blut injicierte Lösungen, sich in den Geweben ansammelt (vgl. unten S. 442) und dann erst allmählich in die Lymph- und Blutbahnen zurückkehrt und durch die Nieren ausgeschieden wird.

Die Ausscheidung des Wassers aus dem Organismus erfolgt durch die Lungen, die Haut und die Nieren. Von den Lungen verdunstet das Wasser einfach, während die Ausscheidung durch die Haut im wesentlichen, durch die Nieren ausschließlich sekretorische Vorgänge sind.

1) Die Literatur bei Brandl, Ztschr. f. Biolog. **29**. 277. 1893.

2) Heidenhain, Pflügers Arch. **56**. 631. 1894.

3) Die Literatur der neueren Untersuchungen und Ansichten über die Resorption im Darmkanal von O. Cohnheim, Hamburger, Höber, Reid u. a., insbesondere auch über die Auffassung der Resorption als physikal.-chem. Vorgang, findet sich bei Hamburger, Osmotischer Druck u. Ionenlehre. 2. Bd. S. 166. Wiesbaden 1904.

Die Absonderung der Schweißdrüsen tritt nach Zufuhr von Wasser nur dann in Form von tropfbar flüssigem Schweiß auf, wenn sie sehr reichlich ist und wenn die Haut sich im Zustand der Congestion befindet, was für praktische Zwecke dadurch herbeigeführt wird, daß man durch Verhinderung der Abkühlung oder durch Erhöhung der Temperatur der Umgebung die Körperoberfläche erwärmt, wobei sich die Hautgefäße erweitern und wahrscheinlich auch die schweißbildenden Nerven eine erhöhte Tätigkeit entfalten.

An der Absonderung durch die Nieren beteiligt sich nur schwer derjenige Anteil des Wassers, welcher zur Unterhaltung des normalen Quellungszustandes der Gewebe und zur Lösung der colloïdalen Körperbestandteile erforderlich ist. Dagegen wird bei vermehrter Zufuhr der Überschuß rasch entleert. Dabei sinkt der Procentgehalt des Harns an festen Bestandteilen, so daß letzterer durch reichliches Wassertrinken sehr bedeutend verdünnt wird. Indessen nimmt das reine Wasser bei der Ausscheidung leicht seinen Weg durch Haut und Lungen, und es ist daher zweckmäßig, an seiner Stelle verdünnte Salzlösungen zu wählen, wenn es darauf ankommt, den Harn weniger concentriert in bezug auf seine gewöhnlichen Bestandteile, z. B. Harnsäure, zu machen.

Die vermehrte Aufnahme und Ausscheidung reichlicher Mengen von Wasser veranlaßt bei Menschen constant einen **verstärkten Zerfall von Organeiweiß** und ist deshalb mit dem **Auftreten absolut größerer Mengen stickstoffhaltiger Stoffwechselprodukte im Harn** verbunden. Der Stickstoffansatz in den Geweben wird dabei vermindert, wenn die Wasseraufnahme bei reichlicher Ernährung vor dem Eintritt des Stickstoffgleichgewichts stattfindet.

Bei seinen bekannten Stoffwechseluntersuchungen machte Bischoff (1853) auch die Beobachtung, daß am Menschen eine Steigerung der Harnstoffausscheidung eintritt, wenn unter sonst gleichen Verhältnissen durch vermehrte Wasseraufnahme die Harnabsonderung erhöht wird. Diese Beobachtung ist seitdem für den Menschen von verschiedenen Seiten durch zahlreiche Versuche fast einstimmig bestätigt worden.

Besondere Beachtung verdienen die ältesten, ausführlichen Untersuchungen über diesen Gegenstand, die Genth[1]) an sich selbst bei einer bestimmten Diät im Verlauf von mehr als vier Monaten ausgeführt

1) Genth, Unters. üb. d. Einfl. des Wassertrinkens auf den Stoffwechsel. Wiesbaden 1856.

hat. Die Harnbestandteile bestimmte er in den einzelnen Perioden nicht täglich, sondern nur an mehreren Tagen. In der ersten Normalperiode wurden mit 1252 ccm Harn täglich im Mittel **40,2** g Harnstoff ausgeschieden, in der nächsten Periode bei körperlicher Bewegung, aber unter sonst unveränderten Bedingungen mit 1259 ccm Harn **44,9** g Harnstoff. In den beiden weiteren Perioden wurde der Harn nach Aufnahme von 2000 ccm Wasser untersucht und bei Harnmengen von 3250 und 3175 ccm **46,6** und **50,1** g Harnstoff gefunden. In der nächsten Periode steigern 4000 ccm Wasser die Harnmenge auf 5500 ccm und den Harnstoff auf **54,2** g. Die Menge des letzteren geht dann in einer späteren Periode nach dem Aufhören der Wasseraufnahme auf **39,4** g zurück. Die Steigerung beträgt also gegen die Normalperiode im Maximum 34,8%.

Von den weiteren Untersuchungen sind die von Oppenheim[1]), welche er ebenfalls an sich selbst ausführte, deshalb bemerkenswert, weil er den Harnstoff mehrmals am Tage bestimmte. Die Aufnahme von 2000 ccm Wasser nach dem Mittagessen steigerte die Harnstoffausscheidung in den ersten 4 Nachmittagsstunden um etwa 6 g, dann stetiges Abfallen im wesentlichen auf die Normalwerte. An den nächsten beiden Tagen ist die Harnstoffausscheidung gegenüber den früheren und späteren Normaltagen um 5 g vermindert. Die vermehrte Ausscheidung am Wassertage ist also fast vollkommen compensiert.

Neumann[2]) bestätigte an sich selbst die Steigerung der Stickstoffausscheidung bei vermehrter Wasseraufnahme.

Ein eigenes Interesse bieten die Untersuchungen von Edsall[3]). Er führte seine Versuche an einem vorher unvollkommen ernährten Manne aus, der sich nicht im Stickstoffgleichgewicht befand und in einer 7tägigen Periode täglich im Durchschnitt 4,05 g N weniger ausschied, als er mit der Nahrung, die sorgfältig analysiert war, aufgenommen hatte. Darauf erhielt der Mann während 10 Tagen außer der vorigen Diät täglich 2000 ccm Wasser, wodurch der tägliche N-Ansatz auf 2,33 herabgesetzt wurde, um in den folgenden Tagen, als Diät und Wasseraufnahme wieder die gleichen waren wie in der ersten Periode, auf 3,74 g zu steigen.

Ähnliche Versuche hatte nach Edsall schon vor ihm Ter-Grigorianz (1886) an 4 Personen angestellt und war zu den gleichen Resultaten gelangt.

Wie bei Menschen wird auch bei Tieren durch reichliche Aufnahme von Wasser ein verstärkter Eiweißzerfall und eine vermehrte Ausscheidung von Harnstoff herbeigeführt.

In den berühmten Stoffwechselversuchen von Bidder und Schmidt (1852) an Katzen gingen vermehrte Harnabsonderung und gesteigerte Harnstoffausscheidung Hand in Hand. In einem Versuche von Voit[4])

1) Oppenheim, Pflügers Arch. **23.** 465. 1880.

2) Neumann, Arch. f. Hyg. **36.** 248. 1899.

3) Edsall, Contributions from the W. Pepper Laboratory of clinic. Medic. Philadelphia 1900. S. 368. Ausführliche Besprechung der Literatur.

4) Voit, Unters. üb. d. Einfl. d. Kochsalzes, Kaffees u. d. Muskelbewegungen auf d. Stoffw. München 1860. S. 61.

schied ein Hund am Hungertage mit 177 ccm Harn 16,7 g Harnstoff aus, am zweiten Hungertage mit 742 ccm Harn 21,3 g Harnstoff. Feder[1]) teilt einen Versuch von Forster mit, in welchem ein ebenfalls hungernder Hund an drei Tagen täglich 171—198 ccm Harn und 12,14—12,83 g Harnstoff entleerte. Als aber an einem Tage nach Wasserzufuhr die Harnmenge auf 2000 ccm gesteigert wurde, erreichte die Harnstoffmenge 22,91 g. Weniger bedeutend war die Zunahme der Harnstoffausscheidung beim hungernden Hunde in den Versuchen von Fraenkel[2]), und J. Mayer[3]) meint, daß es sich in seinen Versuchen bloß um ein stärkeres Ausspülen schon fertig gebildeten Harnstoffes infolge der vermehrten Wasseraufnahme gehandelt habe. In einem Versuche von Dubelir[4]) an einem Hunde, welcher sich im Stickstoffgleichgewicht befand, blieb das letztere unverändert, als nach der Zufuhr von je 300 ccm Wasser an drei Tagen die Harnmenge des 9 Kilogramm schweren Hundes um den gleichen Betrag von täglich 300 ccm gesteigert wurde.

Heilner[5]) fand am hungernden Hund und Kaninchen bei starker Wasseraufnahme eine Erhöhung der Kohlensäureausscheidung, die er von einer vermehrten Fettzersetzung abhängig macht.

Man darf annehmen, daß dieser gesteigerte Eiweißumsatz in allen Fällen eintritt, in denen das normale Verhältnis zwischen Wasser und den gelösten und im Zustand der Quellung befindlichen Bestandteilen der Gewebe eine Störung erleidet. Bei dieser Annahme ist es verständlich, daß auch die Wasserentziehung beim Dursten einen verstärkten Eiweißzerfall zur Folge hat[6]). Dieser tritt aus dem gleichen Grunde auch dann ein, wenn das Harnvolumen ohne Wasserzufuhr am Tage während des Wachens, im Vergleich zu der Verminderung der Harnausscheidung in der Nacht während des Schlafes, vorübergehend wächst (Kaupp[7])). Ebenso ist es erklärlich, daß dieser Einfluß des Wassertrinkens nicht notwendig in jedem Falle vorhanden sein muß. Es kann vielmehr das Verhältnis zwischen Resorption und Ausscheidung des Wassers sich derartig gestalten, daß während der ganzen Zeit, in der jene Vorgänge sich vollziehen, in keinem Zeitmoment eine zur Hervorbringung jener Wirkung erforderliche Wassermenge im Blute oder in den Geweben sich findet. Daher braucht

1) Feder, Ztschr. f. Biolog. **14**. 175. 1878.
2) Fraenkel, Virchows Arch. **71**. 117. 1877.
3) J. Mayer, Centralbl. f. d. med. Wissensch. **18**. 276. 1880; Ztschr. f. klin. Med. **2**. 34. 1880.
4) Dubelir, Ztschr. f. Biolog. **28**. 237. 1891.
5) Heilner, Ztschr. f. Biologie. **49**. 373. 1908.
6) Vgl. Straub, Ztschr. f. Biolog. **38**. 537. 1899.
7) Kaupp, Arch. f. physiol. Heilk. **15**. 554. 1856.

bei vermehrter Harnsekretion nicht immer auch die Harnstoffmenge gesteigert zu sein.

In den erwähnten Versuchen von Oppenheim und von J. Mayer hörte die vermehrte Harnstoffausscheidung schon nach kurzer Zeit trotz fortgesetzter Wasserzufuhr auf. In anderen Fällen hielt sie etwas länger an. Diese Tatsachen deuten darauf hin, daß auch bei reichlichem Durchtritt von Wasser durch die Gewebe und bei gleichbleibender Ernährung schließlich das Stickstoffgleichgewicht sich wieder herstellt. Es muß aber unter diesen Bedingungen der Bestand der Gewebe an stickstoffhaltigem Material ein geringerer sein, als er vorher bei mäßiger Wasseraufnahme war. Wenn eine solche Veränderung schon bei normalem Zustande der Gewebe eintritt, so kann man annehmen, daß bei dem methodischen Gebrauch des reinen Wassers in Form der sogenannten indifferenten Thermen und kalten Quellen pathologische Produkte noch leichter diesem Einflusse unterliegen und infolgedessen zur Resorption gebracht werden, falls sie überhaupt der Rückbildung fähig sind. In dieser Weise erklärt sich der günstige Erfolg der Trinkkuren bei entzündlichen und hypertrophischen Ernährungsstörungen verschiedenster Art. Es folgt daraus aber auch, daß von ihnen nicht in allen Fällen ein Erfolg zu erwarten ist. Die speciellen Indicationen beruhen auf rein empirischer Grundlage und sind deshalb mit großen Unsicherheiten behaftet.

Die Ansicht, daß bei fettleibigen Personen die Fettablagerung durch reichliches Wassertrinken begünstigt, durch verminderte Aufnahme von Getränken eingeschränkt wird, steht mit dem beim Mästen von Tieren befolgten Verfahren nicht in Einklang. In diesem Falle läßt man mit der fettbildenden Nahrung nur wenig Wasser aufnehmen.

2. Die Salzwirkung.

In reinster Form tritt die Salzwirkung (vgl. S. 422) nur nach der Anwendung des Chlornatriums ein, während die übrigen Salze im dissociierten Zustande (vgl. S. 422 und 423) mehr oder weniger auch verschiedene Teile des Nervensystems und die Muskeln beeinflussen. Von den neutralen Salzen, die leicht resorbiert werden, haben außer dem Kochsalz insbesondere das

Chlor-, Brom- und Jodkalium, sowie das chlorsaure Kalium und zum Teil auch die analogen Natriumverbindungen eine praktische Bedeutung.

Die Salze und ihre concentrierten Lösungen entziehen, wie jedem feuchten Körper, so auch den Geweben auf osmotischem Wege Wasser. Dabei dringen sie, wenn sie zur Chlornatriumgruppe gehören, rasch in größeren Mengen in die Gewebe ein, die dadurch wasserärmer und salzreicher werden. Durch diese beiden Momente, zu denen meist noch eine Auflösung von Zellbestandteilen und eine selbständige Wirkung der molecular verteilten Salze hinzukommen, wird **an der Applicationsstelle eine Reizung** bedingt, die nach der Beschaffenheit der Gewebe entweder eine rein nutritive oder zugleich eine funktionelle ist. Im Munde kommt unter gewöhnlichen Verhältnissen nur die letztere in Form des salzigen Geschmacks in Betracht.

Bei Berührung mit dem serösen Überzug des bloßgelegten Darms bringen die Natriumsalze hauptsächlich Erregung der motorischen Darmnerven, die Kaliumsalze kräftige Zusammenziehung der Muskulatur hervor. Kochsalz reizt die Stämme der motorischen Nerven sehr stark, Chlorkalium sehr wenig. An Schleimhäuten und bei subcutaner Einspritzung verursacht letzteres aber weit lebhafteren Schmerz als ersteres.

Die Salzlösungen sind daher locale Reizmittel und finden als solche vielfach praktische Anwendung, sowohl an der äußeren Haut wie auf der Schleimhaut des Magens und Darmkanals.

Die Kochsalzquellen, Salzsolen und Mutterlaugen sowie das Meerwasser dienen in Form von Bädern in den verschiedensten Zuständen als Hautreizmittel. Abgesehen von den reflectorischen Wirkungen der Temperatur warmer und kalter Salzbäder, z. B. des Meerwassers, erfahren alle Teile der Haut, namentlich die Drüsen und Gefäße, einen mäßigen Grad funktioneller Erregung und nutritiver Reizung. Diese Reizungen veranlassen eine nachfolgende Erweiterung der Hautgefäße und eine vermehrte Blutzufuhr zur Haut, so daß dadurch sowie durch die direkte nutritive Veränderung der Gewebe der Ernährungszustand der Haut sich bei längerem Gebrauch solcher Bäder günstiger gestaltet. Wenn in dieser Weise die „Hauttätigkeiten", zu denen vor allem die Wärmeregulation gehört, eine Besserung erfahren, so kann das auch einen heilsamen Einfluß auf den Gesamtorganismus zur Folge

haben. Da die Reizwirkung wegen der Widerstandsfähigkeit der Epidermis eine ziemlich oberflächliche ist und niemals einen hohen Grad erreicht, so kann man den Gebrauch solcher Bäder wochen- und monatelang fortsetzen, ohne befürchten zu müssen, die Haut zu schädigen, wie es unter solchen Verhältnissen bei der Anwendung vieler anderer Mittel, selbst des warmen Wassers, leicht geschieht. Lediglich darauf beruht die Bedeutung der Salzbäder. Ihre einzelnen Bestandteile sind dabei gleichgültig, und an eine andere Art der Wirkung ist schon deshalb nicht zu denken, weil die Salze aus ihren wäßrigen Lösungen von der völlig unversehrten Haut überhaupt nicht resorbiert werden. Eine stärkere Reizung als an der Haut verursachen die Salze dieser Gruppe an den Schleimhäuten, an welchen leicht Entzündungen hervorgebracht werden, so namentlich am Auge.

Über das **Verhalten und die Schicksale der Salzlösungen im Magen** liegen zahlreiche Untersuchungen vor, die aber bisher noch nicht zu ganz klaren Resultaten geführt haben, weil die verschiedenen Vorgänge im Magen in ihren mannigfachen Abstufungen sich schwer übersehen lassen.

Auch an der Magenschleimhaut bewirken concentrierte Salzlösungen eine nutritive Reizung. Größere Salzmengen können sogar gastroenteritische Erscheinungen hervorbringen. Besonders leicht tut das der Kalisalpeter, welcher in Mengen von 30—40 g tödlich verlaufene Magendarmentzündungen verursacht hat. Mäßige Grade dieser Salzwirkung können in verschiedenen krankhaften Zuständen des Magens von Nutzen sein. Das Darniederliegen der Magenfunktion, wie es sich leicht nach jedesmaligem Genuß reichlicher Mengen alkoholischer Getränke einstellt, wird durch stärker gesalzene Nahrungsmittel rascher beseitigt als durch eine reizlose Kost. Bei chronisch katarrhalischen Erkrankungen des Magens ist der kurmäßige Gebrauch der Kochsalzquellen in vielen Fällen vorteilhaft. Die Salze und speciell das Kochsalz gehören zu den Stoffen, welche auch von der Magenschleimhaut resorbiert werden, und zwar leichter und reichlicher aus concentrierten Lösungen. Sie durchdringen die Epithelialschicht und können durch osmotische Vorgänge auch auf die tiefer liegenden Gewebe einen Einfluß ausüben. Die Eigenart der Salzwirkung gegenüber anderen Reizmitteln

ist daher darin zu suchen, daß die Salzlösung nicht bloß die Oberfläche bespült, sondern gleichsam in breitem Strome tief in die Schichten der Magenschleimhaut eindringt, und die Ernährungszustände der letzteren infolge der constanten und ein gewisses Maß nicht überschreitenden nutritiven Reizung in günstiger Weise verändert.

Daß das Kochsalz wie andere örtlich reizende Substanzen die Resorption im Magen begünstigt, ist bereits oben (S. 363) erwähnt. In einem der dort angeführten Versuche von Brandl steigerte ein Zusatz von 2% Kochsalz zu einer Lösung von Zucker die Resorption von 2% auf 7% der eingeführten Menge des letzteren.

Dagegen erhöht das Kochsalz unter solchen Verhältnissen, d. h. bei örtlicher Einwirkung, in Versuchen an Menschen nicht die Absonderung des Magensaftes (Reichmann[1])). Doch dürften gesalzene Speisen in den oben erwähnten Fällen eine stockende Sekretion wieder in Gang bringen. Versuche mit künstlichem Magensaft haben ergeben, daß ein Kochsalzgehalt des letzteren, der nicht hoch zu sein braucht, hemmend auf die Eiweißverdauung wirkt[2]).

Concentrierte Salzlösungen verursachen an Menschen und Tieren einen Erguß von Flüssigkeit in den Magen (vgl. Glaubersalzgruppe). Bei den Versuchen, die osmotischen Vorgänge im Magen kennen zu lernen, hat sich ergeben, daß auch verdünntere, aber dem Blutserum gegenüber hyperisotonische Lösungen von Kochsalz, Glaubersalz, Zucker und anderen Substanzen eine Absonderung von Wasser mit etwas Salzen von der Magenschleimhaut bewirken[3]).

Von der Wasserentziehung hängen die bekannten conservierenden Eigenschaften der Salze ab. Beim Einsalzen des Fleisches tritt aus dem letzteren das in eine Salzlösung umgewandelte Wasser in Form der Lake nach außen und ist, in dieser Weise an das Salz gebunden, nicht mehr im Stande, Fäulnisvorgänge zu vermitteln. Als locale Antiseptica in Krankheiten lassen sich vorteilhaft nur die schwer resorbierbaren, alkalisch reagierenden Salze, z. B. der Borax und das lösliche kieselsaure Natrium (Wasserglas), verwenden. Durch die gleichen wasserentziehenden Eigenschaften wie die Salze wirkt auch der Zucker antiseptisch und conservierend und wurde eine Zeitlang bei der Wundbehandlung gebraucht.

1) Reichmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 24. 78. 1887.

2) Marle, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 3. 406. 1875; Fujitani, a. a. O. oben S. 363. Literatur.

3) Vgl. Pfeiffer u. Sommer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 43. 93. 1899.

Die Folgen des Überganges der Salzlösungen in das Blut und die Gewebe nach ihrer Einführung in den Magen sind nur beim Kochsalz genauer untersucht. Es entsteht danach zunächst mehr oder weniger lebhafter Durst, dessen Ursache darin zu suchen ist, daß die Gewebe an die concentriertere Salzlösung Wasser abgeben, welches in diesem Zustande die Zwecke des Organismus nicht mehr zu erfüllen vermag, auch wenn es sich noch im letzteren befindet. Deshalb stellt sich der Durst schon ein, bevor die entstandene verdünntere Salzlösung den Organismus verlassen hat. Sie bildet gleichsam einen fremdartigen Bestandteil des letzteren und wird deshalb durch die Nieren entleert. Daher veranlaßt eine vermehrte Zufuhr von Chlornatrium und von anderen, namentlich alkalischen Salzen eine verstärkte Ausfuhr von Wasser; sie wirken, wie man zu sagen pflegt, diuretisch. Dabei kommt vielleicht auch ein direkter, die Harnabsonderung anregender Einfluß mancher Salze, z. B. des Natriumsalpeters, auf die Nierenepithelien in Betracht (Grützner[1])). An Hunden nimmt der Harn bei reichlicher Einverleibung von Kochsalz eine stark alkalische Reaktion an (Falck[2]); M. Gruber[3])).

In Wassersuchten, die nicht von Kreislaufsstörungen abhängen, sondern in veränderten Ernährungszuständen der Gewebe ihren Grund haben, pflegt man vor anderen diuretischen Mitteln den Salzen den Vorzug zu geben. In der bloßen verstärkten Ausfuhr des Wassers kann der heilsame Erfolg nicht gesucht werden, weil der Verlust durch Nahrungsmittel und Getränke sofort wieder gedeckt wird. Man muß vielmehr annehmen, daß derartige Wassersuchten, wenn sie nicht Folgen von Nierenerkrankungen sind, von einem verstärkten Quellungsvermögen der Gewebe abhängen, und daß dieses durch die Einwirkung der Salze in günstiger Weise beeinflußt wird.

Wie das Wasser veranlassen auch die **neutralen Alkalisalze** und ihre Lösungen einen **verstärkten Eiweißzerfall** und eine vermehrte Ausscheidung von Stickstoff.

Im ganzen ist der Einfluß des Kochsalzes auf diesen Stoffumsatz bei den von den Experimentatoren in ihren Versuchen angewandten Salz-

1) Grützner, Pflügers Arch. 11. 382. 1875.
2) Falck, Virchows Arch. 56. 315. 1872.
3) Gruber, Beiträge z. Phys., C. Ludwig gewidm. S. 68. Leipzig 1887.

mengen kein sehr bedeutender. Kaupp[1]) fand an sich selbst in 12 Tagen ohne Kochsalzaufnahme täglich im Durchschnitt 33,94 g Harnstoff, nach der Aufnahme von 30 g Kochsalz in dem gleichen Zeitraum täglich im Mittel 35,79 g. Die Zunahme betrug also 5,4%.

Eine etwas stärkere Steigerung der Harnstoffausscheidung erhielt, ebenfalls in Versuchen an sich selbst, Rabuteau[2]) nach der Aufnahme von täglich 10 g Kochsalz oder 5 g Chlorkalium. Die Steigerung erreichte im ersteren Falle 10%, im letzteren 16%.

Die Versuche an Tieren mit Kochsalz und Chlorkalium, meist an Hunden im Stickstoffgleichgewicht oder auch im Hungerzustande, haben nicht immer zu klaren, unzweideutigen Resultaten geführt. Auf eine stärkere Ausgabe als Einnahme an Stickstoff lassen ohne weiteres die Versuche an Hunden von Voit[3]) mit Kochsalz und von Feder[4]) mit Kochsalz und Chlorammonium schließen. Dubelir[5]) fand an einem 9 Kilogramm schweren Hunde in zwei Versuchen nach 3—10 g Kochsalz täglich 0,88 und 0,83 g Stickstoff weniger, als mit der Nahrung aufgenommen war.

Gabriel[6]) stellte seine Versuche an drei Hammeln an, die eine geringe Menge Stickstoff ansetzten. Dieser Ansatz wurde bei Kochsalzfütterung in 4 Versuchen täglich um 0,3—1,3 g gesteigert. Die Versuche von Straub[7]) an einem 18 Kilogramm schweren Hunde gaben ungleiche Resultate. In drei derselben erfolgte eine Verminderung des Stickstoffansatzes, also eine Vergrößerung der Abgabe, täglich im Durchschnitt um 0,2, 1,0 und 1,0 g. In zwei weiteren Versuchen ist in den ersten Tagen nach der Kochsalzaufnahme ein bemerkenswerter Einfluß auf die Stickstoffausscheidung nicht vorhanden, falls man nicht eine Minderausscheidung von 0,04 und 0,37 g als solche gelten lassen will. Dann aber erhöht sich die Stickstoffausscheidung nachträglich um 1,8 und 2,6 g täglich. Im letzten Versuch endlich bleibt reichliche Wasserzufuhr allein ohne Wirkung, während Wasser und Kochsalz, gleichzeitig verabreicht, einen täglichen Stickstoffansatz von 0,3 g herbeiführen, was wohl kaum wesentlich in Betracht kommen dürfte.

Der Natronsalpeter, mit dem Rost[8]) experimentierte, verursachte in längere Zeit fortgesetzten täglichen Gaben von 1,0—1,3 g pro Kilogramm Hund wie andere neutralen Salze eine Steigerung der Stickstoffausscheidung, die dann bei fortgesetzter Salpeterdarreichung und reichlicher Wasserzufuhr wieder zurückging, wobei der Hund durch die Gesamteinnahme von 790 g Salpeter in 25 Tagen und durch die „Überschwemmung" mit Wasser „Schädigung erlitten" hatte. Als in einem anderen Versuche mit dem Salpeter von vornherein größere Mengen von Wasser aufgenommen wurden, trat eine geringe Abnahme der Stickstoffausscheidung ein. Auch

1) Kaupp, Arch. f. physiol. Heilkunde **14**. 385. 1855.
2) Rabuteau, L'Union médic. t. **12**. 153 und 388. 1871.
3) Voit, a. a. O. oben S. 431.
4) Feder, Ztschr. f. Biolog. **14**. 161. 1878.
5) Dubelir a. a. O. oben S. 432.
6) Gabriel, Ztschr. f. Biolog. **29**. 554. 1892.
7) Straub, Ztschr. f. Biolog. **37**. 527. 1899.
8) Rost, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt **18**. 78. 1901.

in Versuchen mit Natriumsulfit, $Na_2SO_3 + 7\,H_2O$, die Rost (1910) an einem 30 Kilogramm schweren Hunde anstellte, war der Einfluß des Salzes selbst in Mengen von 60—70 g ein verhältnismäßig geringer. Bei gleichzeitiger reichlicher Wasseraufnahme erfuhr die Stickstoffausscheidung wie in den Versuchen mit dem Salpeter eine Verminderung. Das Befinden des Tieres blieb selbst nach den täglichen Gaben von 70 g völlig unverändert.

Hinsichtlich der Bedingungen für das Zustandekommen der Salzwirkung auf den Eiweißzerfall gilt das gleiche, was oben (S. 432) von der Wasserwirkung gesagt ist. Das Salz muß die Gewebe passieren, um wirksam zu sein. Resorption und Ausscheidung können sich derartig gestalten, daß wirksame Mengen von Salz nicht in die Gewebe gelangen.

Daher ist ein Versuch von Forster[1]) bemerkenswert, in welchem nach der Injection von 350 ccm einer 1 procentigen Kochsalzlösung in das Blut eines 20 Kilogramm schweren Hundes die Harnstoffausscheidung von täglich 12—13 g am Tage der Injection auf 18,6 g stieg. Hier kommt die Salzlösung zur vollen Wirkung. Auch ist es erklärlich, daß umgekehrt die Harnstoffausscheidung sinkt, wenn auf eine gesteigerte Kochsalzzufuhr eine Verminderung der letzteren erfolgt, wie es in den Versuchen von Klein und Verson[2]) am Menschen der Fall war, in denen sich die Harnstoffausscheidung von 36,5 auf 32,2 g verminderte, als die Kochsalzmenge des Harns von täglich 18 g auf 10 g herabging.

Nach der Aufnahme der Alkalisalze erfolgt nicht bloß der Übergang der zugeführten Verbindung in den Harn, sondern es treten in diesem auch andere Salze in größerer Menge auf. Die Zufuhr von Natriumsalzen veranlaßt beim Menschen (Boecker[3])) und am Hunde (Buchheim und Reinson[4])) eine vermehrte Ausscheidung von Kali im Harn. Chlorkalium steigert umgekehrt den Natrongehalt des letzteren, und Chlorammonium beides, sowohl die Kali- als auch die Natronmenge des Harns, indem es sich im Organismus mit den Phosphaten, Carbonaten und vielleicht auch Albuminaten dieser Basen zu Chloriden der letzteren umsetzt (Buchheim und Wilde[5])).

Nach der Aufnahme von Bromiden der Alkalien wird das Brom sehr lange im Organismus zurückgehalten. In einem Versuche, in welchem Cloetta und Wyß[6]) einem

1) Forster, Ztschr. f. Biolog. 11. 515. 1875.

2) Klein u. Verson, Wien. Acad. Ber. math.-nat. Kl. 55. (2.) 627. 1867.

3) Boecker, Prager Vierteljahrsschr. f. Heilk. 1854. 117.

4) Reinson, Unters. üb. d. Ausscheidung des Kalis u. Natrons durch den Harn. Diss. Dorpat 1864.

5) Wilde, Disquisit. quaed. de alcalibus per urinam excretis. Diss. Dorpat 1855.

6) Wyß, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 55. 263. 1906.

Epileptiker im Verlauf von 28 Tagen im ganzen 69 g Bromnatrium verabreicht hatten, verschwand das Brom erst zwei Monate nach der letzten Gabe bis auf Spuren aus dem Harn. Im Magen fanden Nencki und Schoumow-Simanowsky[1]) nach Bromnatrium reichliche Mengen von Bromwasserstoff. Durch Umsetzen verursachen die Bromide eine Vermehrung der Chloride im Harn, wie es zuerst Bill (1868) nach Bromkaliumgebrauch beim Menschen feststellte. Von besonderem Interesse ist die gleichzeitige Entziehung von Chlor und Natrium bei der Aufnahme von reichlicheren Mengen von Kaliumsalzen (Bunge[2])).

Gelangen Alkalisalze, die weder Chlor noch Natrium enthalten, in das Blut, so findet zwischen ihren Bestandteilen und denen des Chlornatriums eine teilweise Umsetzung statt. Bei der Aufnahme von. Kaliumphosphat oder Kaliumcarbonat entstehen in dieser Weise aus dem ersteren Chlorkalium und Natriumphosphat, aus dem letzteren Chlorkalium und Natriumcarbonat.

Diese neu gebildeten Salze sind für den Organismus überflüssig und gehen deshalb mit dem unveränderten Rest des zugeführten Phosphats oder Carbonats in den Harn über, so daß also dem Organismus unter diesen Verhältnissen bedeutende Mengen von Chlor und Natrium entzogen werden, die dem Kochsalz entstammen (Bunge). Doch ist die Steigerung der Natriumausscheidung bei fortgesetzter Zufuhr von Kaliumsalzen keine anhaltende und bleibt bei geringem Vorrat des Organismus an Natriumsalzen ganz aus (Gaehtgens und Kurtz[3])).

Wegen dieser Natriumentziehung kann bei kalireicher Pflanzennahrung das Bedürfnis entstehen, zugleich mit der letzteren Kochsalz aufzunehmen, wie es bei den herbivoren Tieren und bei allen Völkern, welche sich lediglich von Pflanzenkost ernähren, der Fall ist, während Hirten- und Fischervölker das Bedürfnis nach Kochsalz fast gar nicht kennen, weil in der Fleischnahrung im Verhältnis zum Natron weit weniger Kali enthalten ist, als in der Pflanzenkost (Bunge[4])).

Auch fleischfressende Tiere haben kein Bedürfnis nach Kochsalz. Bönniger[5]) fütterte Hunde, an denen nach dem Verfahren

1) Nencki u. Schoumow-Simanowsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **34**. 313. 1894.

2) Bunge, Ztschr. f. Biolog. **9**. 104. 1873.

3) Kurtz, Über Entziehung von Alkalien aus dem Tierkörper. Diss. Dorpat 1874.

4) Bunge, Ztschr. f. Biolog. **10**. 111. 1874.

5) Bönniger, Münch. med. Wochenschr. 1904. S. 53.

von Pawlow ein blindsackartiger Nebenmagen angelegt war (vgl. oben S. 364), einerseits mit Milch und Wasser und andererseits mit Milch und Kochsalzlösung. Im letzteren Falle war die von dem Nebenmagen abgesonderte Menge des Magensaftes bedeutend geringer, als bei Fütterung mit der gewässerten Milch. Kochsalzhaltige Nahrung reizt demnach den Appetit des Hundes weniger als kochsalzarme (vgl. oben S. 364).

So z. B. kommen, auf das Molecularverhältnis berechnet, im Weizen auf 1 Molecül Natron, welches darin als Kochsalz enthalten ist, nicht weniger als 70 Molecüle Kali, im Fleisch dagegen auf 1 Molecül Natron nur 6 Molecüle Kali.

Bei geringem Kochsalzgehalt des Organismus vermindert sich die Ausscheidung der Chloride durch den Harn oder hört auch wohl vollständig auf, wie es z. B. in fieberhaften Krankheiten bei mangelnder Nahrungsaufnahme oder infolge des Überganges reichlicher Mengen von Chlornatrium in Exsudate, in den Schweiß und andere Sekrete der Fall ist (Redtenbacher 1850). Daher vermögen auch solche herbivore Tiere ohne wesentliche Beeinträchtigung ihres Wohlbefindens zu bestehen, die bei kalireicher Nahrung mit dieser nur wenig Chlornatrium aufnehmen. Doch gestaltet sich, wie die Erfahrungen an Haustieren lehren, bei der Darreichung von Kochsalz der Ernährungszustand wesentlich günstiger.

Es können die Tiere bei kochsalzarmer Nahrung auch zu Grunde gehen. In den Versuchen von Luithlen[1]) verlor das Kaninchen bei Grünfutter, Kohl, Rotkohl, Sellerie, Petersilien, im wesentlichen Natrium und wurde natriumärmer, aber reicher an Ca, Mg und K. Bei ausschließlicher Ernährung mit Grünfutter starben von 5 Kaninchen 2 nach 33 und 38 Tagen, zwei andere wurden schwer krank, erholten sich aber nach Kochsalzzusatz zu dem Grünfutter. Das 5. Tier zeigte nur geringe Krankheitserscheinungen.

Die eigenartigen Beziehungen des Kochsalzes zu den Geweben machen sich auch in entgegengesetzter Richtung geltend. Bei reichlicher Aufnahme von Kochsalz halten die Gewebe und das Blut mehr davon zurück, als ihr normaler Bedarf erfordert. Um dabei die Isotonie zu erhalten, muß auch der absolute Wassergehalt der Gewebe gesteigert sein.

Da infolge einer solchen Umsetzung mehr Salz zur Wirkung und zur Ausscheidung kommt, als zugeführt war, so darf man annehmen, daß der Einfluß der Kaliumsalze auf den Stoffumsatz und auf den Übergang von Wasser in den Harn ein größerer ist als der äquivalenter Mengen von Kochsalz. Dieser Umstand macht es verständlich, daß man als Diuretica mit Vorliebe die Kaliumverbindungen anwendet, und daß diese, namentlich in Form des Jodkaliums, bei der Behandlung von Ernährungsstörungen eine so große Rolle spielen.

Mehrfach ist in den letzten Jahren die Frage behandelt worden, wie sich bei der Einspritzung von Salzlösungen verschiedener Concentration in das Blut das eingespritzte und das in den Organen schon enthaltene

1) Luithlen, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 68. 208. 1912.

Wasser sowie die schon vorhandenen und die zugeführten Salze zueinander, zum Blute und zu den Geweben verhalten. Die bisher bei diesen Versuchen erlangten Resultate hinsichtlich der Verteilung des Wassers und der gelösten Salze, meist Kochsalz und Glaubersalz, zwischen Blut und Geweben entsprechen im wesentlichen den physikalischen Eigenschaften solcher Lösungen.

Concentrierte Lösungen veranlassen einen Übergang von Wasser aus den Geweben in das Blut und infolgedessen eine rasch eintretende Verstärkung der Harnabsonderung; dabei können Wasserarmut („Austrocknung") der Gewebe und der gewöhnliche Wassergehalt des Blutes nebeneinander bestehen. Nach der Einspritzung treten Krämpfe ein, wenn das Blut 0,6% Chlornatrium oder 0,34% Natriumsulfat enthält. Der Tod erfolgt bei einem Gehalt von 0,7—0,9% Kochsalz und 0,5—0,6% Glaubersalz (Münzer).

Hypoisotonische und isotonische oder dem Serum äquimoleculare Lösungen verlassen rasch das Blut und gehen in die Gewebe über, wo sie sich ansammeln, um dann langsamer durch die Lymphbahnen wieder in das Blut zurückzukehren. Bei hypoisotonischen Lösungen geht anscheinend das Wasser schneller als die Salze, bei großen Mengen isotonischer Lösungen das Salz rascher als das Wasser aus den Geweben in das Blut über, welches in kurzer Zeit seine gewöhnliche Zusammensetzung wiedererlangt[1]).

3. Die Ionenwirkungen der Salze.

Von den Wirkungen, welche die Ionen der Salze in selbständiger Weise hervorrufen (vgl. oben S. 423), sind jene von besonderer Wichtigkeit, die nach der Einverleibung der Kaliumverbindungen und der Jodide, Bromide, Chlorate aller Alkalimetalle auftreten.

1. **Die specifische Ionenwirkung der Kaliumsalze.** Das Kalium findet sich im Organismus hauptsächlich in den Geweben, während die Körperflüssigkeiten nur geringe Mengen davon enthalten. Wenn den Geweben größere Mengen von Kaliumsalz zugeführt werden, so erfahren sie eine Schädigung, indem ihre Funktionsfähigkeit beeinträchtigt oder unterdrückt wird. Dem entsprechend entfaltet das Chlorkalium nach seiner Resorption im Vergleich zum Chlornatrium selbständige Wirkungen, die das Centralnervensystem und die Muskeln betreffen und sich bei allen löslichen Kaliumsalzen nachweisen lassen, falls sie nicht durch anderweitige stärkere Wirkungen besonderer Bestandteile, z. B. durch die der Oxalsäure in den Oxalaten, verdeckt werden.

1) Vgl. Klikowicz (u. C. Ludwig), Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1886. 518; Münzer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **41.** 74. 1898; Magnus, ibid. **44.** 68. 1900; Sollmann, ibid. **46.** 1. 1901.

An Fröschen verursacht das Chlorkalium Lähmung des centralen Nervensystems und des Herzens sowie Verminderung der Erregbarkeit und der Leistungsfähigkeit der Muskeln.

Es dürfen diese Ionenwirkungen der Kaliumsalze nicht mit den an diesen Tieren leicht auftretenden Salzwirkungen verwechselt werden, durch welche die Erscheinungen der Wasserentziehung, namentlich Linsentrübung und Krämpfe, hervorgebracht werden.

An Säugetieren wirkt das Chlorkalium lähmend insbesondere auf die Reflexsphäre und die Gebiete des Mittelgehirns. An diesen Tieren erfolgt bei subcutaner Injection der Tod durch Herzlähmung erst nach Gaben von mehr als 1 g pro Kilogramm Körpergewicht; bei der Einspritzung verschiedener Kaliumsalze in das Blut, wobei sie zunächst in das Herz gelangen, genügen dazu Mengen, die etwa 7—8 mg Kalium pro Kilogramm entsprechen (Aubert und Dehn[1])). Salzmengen, die weniger als 3 mg Kalium enthalten, bewirken unter diesen Verhältnissen Pulsverlangsamung und während ihres Durchganges durch das Herz vorübergehende Blutdruckschwankungen, entweder erst Sinken und darauf Steigen oder von vornherein das letztere (Aubert und Dehn). Nach kleinen Mengen von Chlorkalium kommt an Fröschen das Herz bei elektrischer Vagusreizung durch schwächere Ströme zum Stillstand als vor der Vergiftung (Durdufi, 1889).

Bei der Application in den Magen lassen sich von der Resorption abhängige Kaliwirkungen nicht nachweisen, weil kleinere Mengen von Kaliumsalzen ebenso rasch ausgeschieden wie aufgenommen werden, so daß es nicht zu einer ausreichenden Anhäufung derselben im Blute kommt.

Größere Gaben verursachen durch die locale Salzwirkung leicht Gastroenteritis, selbst mit tödlichem Ausgang. Ob es möglich ist, durch eine methodische Anwendung der Kaliumsalze bei Menschen eine krankhaft gesteigerte Reflexerregbarkeit und eine erhöhte allgemeine Sensibilität abzustumpfen, erscheint trotz einzelner positiver Angaben ungewiß (vgl. unten S. 453). Ein Einfluß auf die Herztätigkeit läßt sich nach dem Einnehmen dieser Salze am Menschen nicht nachweisen (Bunge[2])). Jedenfalls haben die in den Nahrungs- und Genußmitteln, z. B. im Wein, im Liebigschen Fleischextract und in den Kartoffeln, in reichlicher Menge vorkommenden Kaliumverbindungen keine Bedeutung als Erregungsmittel für die Herztätigkeit.

In früheren Zeiten gebrauchte man den Salpeter zur Mäßigung von Fiebertemperaturen, aber allerdings bloß deshalb, weil er kühlend schmeckt. Gegenwärtig hat man aus anderen Gründen das Jodkalium als antifebriles Mittel empfohlen.

1) Aubert u. Dehn, Pflügers Arch. 9. 126—151. 1874.
2) Bunge, Pflügers Arch. 4. 235. 1871.

2. Das **Calcium** ist ein notwendiger Bestandteil des Organismus. Es dient nicht nur zum Aufbau der Knochen, der Schalen der Vogeleier und der Gehäuse niederer Tiere, sondern ist für die Erhaltung der Funktionsfähigkeit anscheinend aller Gewebe erforderlich. Nach den Untersuchungen von Sydney Ringer (1885) müssen isotonische Salzlösungen außer Chlornatrium, Chlorkalium und Natriumcarbonat auch Kalksalze enthalten, damit bei ihrer Anwendung als Circulationsflüssigkeit isolierter Herzen die Contractionen der letzteren längere Zeit andauern können (vgl. oben S. 306 und 309). In entsprechender Weise sind die Calciumsalze zur Erhaltung der Erregbarkeit der Skelettmuskeln erforderlich.

An Hunden erfolgt nach der Einspritzung von 0,8 g Jodnatrium pro Kilogramm in das Blut binnen 12—36 Stunden der Tod. In den Pleurahöhlen und im Pericardium finden sich reichliche Exsudate und in den Lungen Ödem. Nach den Untersuchungen von R. Chiari und Januschke[1]) kann das Auftreten dieser Ergüsse vollständig verhindert werden, wenn den Tieren während der Vergiftungsdauer Chlorcalcium subcutan eingespritzt wird. In der gleichen Weise wirken die Calciumsalze gegen andere Ergüsse und Ödeme, die durch verschiedene Agentien hervorgerufen werden.

Diese und andere ähnliche Wirkungen des Kalkes sowie seine Bedeutung in der Ringerschen Lösung lassen sich darauf zurückführen, daß er auf die Gewebe adstringierend wirkt. Diese werden infolgedessen weniger quellbar und für colloïdale Flüssigkeiten weniger durchlässig. Vielleicht vermögen die Calciumsalze auch eine vollkommenere Isotonie herbeizuführen, als die Chloride des Natriums und Kaliums. Die Isotonie hängt nicht in allen Fällen bloß von der Menge der Molecüle und Ionen, sondern auch von ihrer Beschaffenheit ab. Es sei nur darauf hingewiesen, daß der Harnstoff überhaupt nicht imstande ist, isotonische Lösungen zu bilden.

Chiari und Fröhlich[2]) fanden in Versuchen an Katzen, daß unter dem Einfluß von Oxalsäure die Empfindlichkeit verschiedener Nervenendigungen gegen Adrenalin und Pilocarpin

1) Chiari und Januschke. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **65**. 120. 1911.

2) Chiari und Fröhlich, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **64**. 214. 1911.

gesteigert und durch die Wirkung des Kalkes wieder rückgängig gemacht wird. Bei der Oxalsäurevergiftung ist der Blutdruck stark gesteigert und wird wie auch an normalen Tieren durch Chlorcalcium herabgesetzt. Vielleicht handelt es sich in diesen Fällen um Ionenwirkungen des Calciums. Wenn aber das durch Natriumoxalat gelähmte Herz durch Chlorcalcium oder Chlorstrontium wieder zum Schlagen gebracht werden kann[1]), so darf man annehmen, daß in diesen Versuchen die Oxalsäure infolge der Überführung in unlösliches Calcium- und Strontiumoxalat unwirksam geworden ist. Das Chlorbaryum hebt den Stillstand nicht auf, weil das Baryumoxalat verhältnismäßig leicht löslich ist.

Bemerkenswert ist, daß das Blut nach der Entfernung der Calciumsalze ungerinnbar wird, und daß der Eintritt der Totenstarre der Muskeln des Skeletts und des Herzens durch sie begünstigt wird.

3. Über die Wirkungen der Salze des Lithiums, Rubidiums, Caesiums, Magnesiums, Baryums und Strontiums auf das Nervensystem, die Muskeln und das Herz liegen zahlreiche, zum Teil vergleichende Untersuchungen vor, die indessen noch keine einheitlichen, leicht zu übersehenden und untereinander vergleichbaren Resultate ergeben haben.

Rubidium und Caesium schließen sich in bezug auf den Charakter ihrer Wirkung dem Kalium an. Auf die Muskeln wirkt das Rubidium schwächer als das Kalium und noch schwächer das Caesium, welches sich dem Natrium nähert[2]). Ihre Wirksamkeit im allgemeinen scheint im umgekehrten Verhältnis ihrer Atomgewichte zu stehen.

Die Lithiumsalze[2]) scheinen, zum Teil wenigstens, wie die Kaliumsalze, aber vorwiegend auf das Centralnervensystem zu wirken. Nach der subcutanen Einspritzung von 0,4—0,5 g Lithiumchlorid auf 1 Kilogramm Körpergewicht bekommen Katzen Erbrechen und Durchfälle und gehen nach einigen Tagen zugrunde. An der Magen- und Darmschleimhaut finden sich Hyperämien und Ekchymosen und der Darminhalt enthält Lithium (Good[3])).

1) Januschke, Üb. Aufhebung der Oxalsäurevergiftung am Frosch und das Wesen der Oxalsäurewirkung. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **61**. 363. 1909.

2) Harnack und Dietrich, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19**. **153**. 1885.

3) Good, Americ. Journ. of medic. science, Febr. 1903.

Lithiumcarbonat vermag das Natriumcarbonat nicht zu ersetzen, wenn man das letztere an Kaninchen durch Säurezufuhr neutralisiert hat (vgl. Gruppe der Säuren).

In toxikologischer Hinsicht haben die **Baryumsalze**[1]) eine praktische Bedeutung. Vergiftungen mit denselben sind nicht ganz selten.

An Fröschen wirken die Baryumsalze krampferregend, ähnlich wie die Stoffe der Pikrotoxingruppe.

An Säugetieren treten auch bei der Injection von Baryumsalzen in das Blut oder unter die Haut Erbrechen, Durchfälle, meist nur schwache Convulsionen, baldige Lähmung, auch des Herzens, und Tod ein. Charakteristisch ist die hochgradige Blutdrucksteigerung, die zum Teil durch Erregung der centralen Ursprünge der Gefäßnerven, zum Teil durch die digitalinartige Wirkung auf das Herz bedingt wird, denn sie kommt auch nach Durchschneidung des Rückenmarks (Boehm), sowie außerdem auch der Nervi splanchnici (Popielski[2])) in gleichem Maße zustande. Die tödlichen Chlorbaryumgaben bei der Einspritzung in das Blut oder unter die Haut sind für Kaninchen, Katzen und Hunde 0,1—0,3 g; bei der Einspritzung in den Magen erfolgt der Tod erst nach 5—10—20 und mehr g. Von der Wirkung der Baryumsalze auf das Herz war bei der Digitalingruppe die Rede.

Bei Vergiftungen an Menschen, die durch Baryumnitrat, Acetat, Carbonat und Chlorbaryum hervorgerufen wurden, fehlten die Krämpfe fast ausnahmslos, es entwickelten sich vielmehr von vornherein verbreitete Lähmungserscheinungen, zunächst Schwäche in den Beinen, dann Bewegungsstörungen in den Extremitäten und am Rumpfe, Erschwerung der Schluckbewegungen, Lähmungszustände der Blase und des Mastdarms. Die Sensibilität und das Bewußtsein bleiben intact.

4. **Die Wirkungen der Jodide.** Die Frage, welche Wirkungen des Jodnatriums, im Vergleich mit denen des Chlor-

1) Boehm und Mickwitz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 3. 216. 1875; Mickwitz, Vergleichende Unters. üb. d. physiol. Wirk. d. Salze d. Alkalien und alkal. Erden. Diss. Dorpat 1874; S. Ringer u. Sainsbury, Brit. med. Journ. Aug. 1883; Brunton u. Cash, St. Bartholom. Hospit. Rep. XX. 213. 1884; Binet, Rev. méd. de la Suisse romande 1892. Nr. 8 u. 9.

2) Popielski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 435.

natriums, von dem Auftreten von Jod im Organismus in Ionenform abhängen, läßt sich mit Sicherheit noch nicht beantworten.

Hunde gehen durchschnittlich nach Verlauf eines Tages unter den Erscheinungen von Dyspnoe und Narkose zugrunde, wenn man ihnen auf 1 Kilogramm Körpergewicht 0,7—0,8 g Jodnatrium in die Venen injiciert (Boehm und Berg[1]). Die Sektion ergibt Lungenödem und pleuritische Exsudate. An Fröschen bringt das Jodnatrium eigenartige Muskelzuckungen hervor.

Freies Jod in molecularer Form scheint nach der Aufnahme von Jodiden nur an einzelnen Localitäten des Organismus aufzutreten. Nach den Untersuchungen von Buchheim und Sartisson[2]) kann man annehmen, daß die Katarrhe der Rachen- und Nasenschleimhaut (Jodschnupfen), sowie die Hautexantheme, die öfters nach dem Gebrauch des Jodkaliums beobachtet werden, diesen Ursprung haben.

An der Schleimhaut der erstgenannten Localitäten wird das Jod aus den mit dem Speichel in reichlichen Mengen ausgeschiedenen Jodiden frei gemacht, indem durch die Massenwirkung der Kohlensäure auf die letzteren Jodwasserstoff und auf die hier niemals fehlenden Nitrite salpetrigsaure Säure entstehen. Jodkaliumkleister, welcher ein Nitrit enthält, wird sehr bald gebläut, wenn man einen Strom von Kohlensäure durchtreten läßt (Buchheim und Sartisson). Anten[3]) fand in dem bei Jodschnupfen abgesonderten Sekret der Nasenschleimhaut 0,9—1,5% der aufgenommenen Jodkaliums.

An der Haut erleiden die Jodide vermutlich durch den sauren Inhalt der Talg- und Schweißdrüsen eine Zersetzung, zunächst vielleicht nur unter Auftreten von Jodwasserstoffsäure, die dann leicht Jod abgibt, welches die Exantheme erzeugt. Diese Säure findet sich höchstwahrscheinlich auch im Magen nach dem Einnehmen von Jodkalium. Buchheim und Strauch (1852) konnten sie darin allerdings nicht nachweisen, doch hängt das wohl davon ab, daß die Jodwasserstoffsäure leicht zersetzt, und daß das dabei auftretende Jod an Eiweiß gebunden und in dieser Form dem direkten Nachweis entzogen wird. Külz[4]) gelang es in der Tat, an Hunden nach der Einführung von Jodkalium in den Magen in dem In-

1) Boehm u. Berg, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 5. 329. 1876.

2) Sartisson, Ein Beitrag zur Kenntnis der Jodkaliumwirkung. Diss. Dorpat 1866.

3) Anten, Über d. Verlauf der Ausscheidung des Jodkaliums im menschl. Harn. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 48. 331. 1902.

4) Külz, Ztschr. f. Biolog. 23. 460. 1887.

halt des letzteren kleine Mengen von Jodwasserstoffsäure nachzuweisen.

Über die Möglichkeit des Freiwerdens von Jod im Blute und den Geweben nach dem Gebrauch von Jodkalium ist viel discutiert worden. Ein positiver Beweis dafür fehlt bisher.

Die salpetrige Säure ist im Organismus sehr verbreitet. Stepanow[1]) wies an Hunden und Kaninchen die Anwesenheit von Nitriten in zahlreichen Organen und Geweben nach. Ob die Nitrite, wie an der Oberfläche der Schleimhäute, auch im Blute und den Geweben unter Mitwirkung der Kohlensäure das Jod aus den Jodiden frei zu machen vermögen, wie Stepanow annimmt, ist zweifelhaft. Deshalb darf das erwähnte Freiwerden von Jod an den Schleimhäuten des Rachens und der Nase mit diesem Vorkommen von Nitriten in den Geweben nicht unmittelbar in Zusammenhang gebracht werden. Die Nitrite entstehen anscheinend an den Schleimhäuten und gelangen von da aus erst in die Gewebe.

Buchheim[2]) hat die Ansicht ausgesprochen, daß im Blute aus dem Jodkalium Jod freigemacht werde, daß dabei die Wandungen der kleineren Arterien und Capillaren eine Reizung erfahren und daß zwischen dieser und der Heilung von Hypertrophien ein ursächlicher Zusammenhang bestehe. Die Möglichkeit von Veränderungen der Gefäßwandungen nach der Einverleibung von Jodkalium wird durch die Beoabachtungen von Hedinger und Loeb[3]) dargetan. An Kaninchen, denen sie etwa anderthalb Wochen lang Jodkalium subcutan injiciert hatten, fanden sich in zwei Fällen in der Aorta die gleichen Veränderungen, wie nach Adrenalin (vgl. oben S. 152).

Einen Anhalt für die Annahme, daß Jod im Organismus frei wird und dann auf die Gewebe, namentlich auf die Gefäßwandung (Buchheim[2])), wie bei direkter Application reizend einwirkt, scheinen die Ausscheidungsverhältnisse des Jods nach dem Gebrauch von Jodkalium zu bieten. Während die Hauptmasse des Jods durch den Harn und in geringerer Menge auch durch den Speichel, den Schweiß und andere Sekrete, z. B. die Milch (Lewald, 1857), rasch entleert wird, finden sich Spuren davon wochenlang nach der letzten Gabe des Jodkaliums noch im Speichel, nicht aber im Harn (Cl. Bernard, 1863).

Neuere Untersuchungen an Menschen über die Jodausscheidung nach Aufnahme von Jodkalium haben eine verschiedene Dauer der Ausscheidung durch den Harn ergeben. Anten fand bei einmaligen Gaben von 0,5 g Jodkalium

1) Stepanow, Über d. Zersetzung des Jodkaliums im Organismus durch Nitrite. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **47**. 411. 1902. Literatur.

2) Buchheim, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **3**. 104. 1874.

3) Hedinger und Loeb, Üb. Aortenveränderungen bei Kaninchen nach subcutaner Jodkaliumverabreichung. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **56**. 314. 1907.

nach 36—44 Stunden kein Jod mehr im Harn. Aus dem Speichel war es schon früher verschwunden. Bei größeren und bei wiederholten Gaben kann nach den Beobachtungen verschiedener Autoren die Ausscheidung tagelang dauern und unterliegt großen Schwankungen.

Niemals wurde im Harn die ganze einverleibte Jodmenge wiedergefunden, sondern durchschnittlich nur 70—80%. Der Rest wird teils im Organismus zur Bildung von Jodeiweiß in der Schilddrüse zurückgehalten, teils durch andere Wege, am wenigsten durch den Darm, ausgeschieden[1]).

Von den Jodiden wird als Arzneimittel bei weitem am häufigsten das **Jodkalium** angewendet und zwar im allgemeinen bei Gewebswucherungen infolge von Syphilis, bei exsudativen Entzündungen, rheumatischen Affectionen, Drüsenanschwellungen, namentlich bei Kropf, und bei anderen ähnlichen Zuständen.

Bei der Beurteilung der Wirkungen dieses Mittels ist vor allen Dingen daran zu erinnern, daß einerseits derartige pathologische Produkte bei seinem Gebrauch keineswegs in allen Fällen zurückgebildet werden und andererseits nicht selten auch ohne dasselbe zur Heilung gelangen. Daß das Jodkalium die letztere in vielen Fällen befördert, darf als feststehend angesehen werden. Diese Tatsachen führen zu dem Schluß, daß die Heilerfolge nach der Anwendung dieses Salzes nicht von specifischen Wirkungen desselben auf bestimmte Organe und Organbestandteile, sondern von Veränderungen des Stoffwechsels und der Ernährungsvorgänge im allgemeinen abhängen. Diese Wirkungen des Jodkaliums brauchen im gesunden Zustande des Organismus sich nicht einmal besonders bemerkbar zu machen, wenigstens nicht durch eine vermehrte oder verminderte Harnstoffausscheidung während kürzerer Zeiträume. Ihre Bedeutung besteht wahrscheinlich bloß darin, daß zunächst nur die weniger stabilen pathologischen Produkte in das Bereich des Stoffumsatzes gezogen werden.

Das Jodkalium bringt, wie kein anderes Salz, eine ganze Reihe von Wirkungen hervor. Es wird sehr rasch resorbiert,

---

1) Die Literatur bei Anten, a. a. O. oben S. 447, und Lifschitz, Sonderabdr. a. d. Arch. f. Dermatolog. 75. 2. u. 3. H. 1905.

dringt mit Leichtigkeit in alle Gewebe ein und ein Teil setzt sich mit dem Chlornatrium in Jodnatrium und Chlorkalium um. Infolgedessen muß seine Salzwirkung (vgl. S. 422 und 437) besonders stark sein. Wenn man ferner berücksichtigt, daß neben der Kalium- und einer besonderen Jodionenwirkung, die sich vielleicht auch auf die Stätten des Stoffumsatzes erstrecken, freiwerdendes Jod einen direkten Einfluß auf die Gewebe ausüben könnte, und daß der Jodeiweißgehalt der Schilddrüse vermehrt wird, so hat man in diesen Verhältnissen eine genügende Grundlage für die Erklärung der Wirksamkeit dieser Jodverbindung. Allerdings muß es vorläufig unentschieden bleiben, ob die eine oder die andere jener Wirkungen das heilsame Moment bildet, oder ob alle zusammen dabei beteiligt sind. Letzteres erscheint nicht unwahrscheinlich, weil das Jodkalium bei der Behandlung der genannten Krankheitszustände weder durch ein anderes Jodid, noch durch ein anderes Kaliumsalz, noch auch durch leicht resorbierbare Salze im allgemeinen in ausreichender Weise ersetzt werden kann. An Gesunden und Kranken haben Romberg und seine Schüler nachgewiesen, daß beim Jodkaliumgebrauch die Viscosität oder innere Reibung des Blutes vermindert und dadurch das Strömen des letzteren durch die Gefäße begünstigt wird, was bei krankhaften Veränderungen der Gefäßwandung als weitere heilsame Wirkung des Jodkaliums in Betracht kommt.

Das Jodkalium wird von Hunden und Katzen bei der innerlichen Anwendung in einer Menge von täglich 0,03 g pro Kilogramm Körpergewicht ohne Störungen des Wohlbefindens vertragen (Buchheim und Holtermann[1]); Buchheim und Strauch[2])), und kann von Menschen erfahrungsgemäß in täglichen Gaben von 2 g genommen werden, ohne daß infolge der localen Wirkungen auf den Magen eine Beeinträchtigung der Ernährung zu befürchten ist.

Nach größeren Gaben und längerem Gebrauch treten öfters schwerere, als „**Jodismus**" bezeichnete Vergiftungserscheinungen auf, die, abgesehen von den bereits erwähnten Hautexanthemen und dem mit rauschähnlichen Zuständen verbundenen Jodschnupfen, aus gastrischen Erscheinungen, Erbrechen, Durchfällen, dem Heißhunger gleichenden Sensationen im Magen, Herzklopfen, Husten mit Hypersekretion der Bronchialschleimhaut, zuweilen sogar Glottisödem, fieberartigen Zuständen, Abmagerung und Kachexie zusammengesetzt sind.

1) Holtermann, Experim. nonnulla de vi et effectu kalii jodati in digestionem et nutritionem felium. Diss. Dorpat. 1851.

2) Strauch, Meletemata de kalio jodato. Diss. Dorpat 1852.

In der Schilddrüse (Thyreoidea) findet sich **eine Verbindung von Eiweiß mit Jod.** Das von Baumann durch Kochen der Schilddrüsen mit Schwefelsäure dargestellte Jodothyrin scheint ein Spaltungsprodukt der in der Drüse vorgebildeten Jodeiweißverbindung, des von Oswald 1899 isolierten Jodthyreoglobulins, zu sein und aus diesem auch durch Trypsinverdauung zu entstehen. Über die Bedeutung dieses Jodeiweißes ist man noch nicht im klaren. Die einzige unmittelbar nachweisbare, eigenartige Wirkung nach Fütterung mit Schilddrüse und den aus ihr dargestellten jodhaltigen Präparaten besteht darin, daß am 2. oder 3. Tage nach Beginn der Fütterung eine Steigerung der Pulsfrequenz eintritt, während diese Drüsenbestandteile die Vermehrung der Stickstoffausscheidung[1]) mit anderen Jodverbindungen teilen. In den Versuchen von Hellin[2]), welcher an Hunde frische und gekochte Schilddrüsen sowie verschiedene, durch Verdauung der Drüsen gewonnene Präparate verfütterte, stieg die Pulsfrequenz in manchen Versuchen auf mehr als das Doppelte, im Durchschnitt aus allen Versuchen um 68%. Die Steigerung der Pulsfrequenz kommt auch bei subcutaner Application von Jodothyrin zustande. Das von v. Fürth und Schwarz[3]) beobachtete Absinken des Blutdrucks nach der Einspritzung einer Jodothyrinlösung in das Blut von Katzen steht in keinem Zusammenhang mit der Steigerung der Pulsfrequenz und dem Jodgehalt, da der letztere in dem angewandten Präparat nur einige Decimilligramm betrug. Schon Hellin[2]) hatte sich bemüht, Jodeiweißverbindungen, welche die Pulsfrequenz steigern, künstlich darzustellen, jedoch vergeblich. Auch die käuflichen Präparate erwiesen sich als unwirksam. Der Firma Boehringer & Söhne in Mannheim gelang es unter vielen Versuchen einmal, eine Jodalbumose darzustellen, welche auf den Puls die volle Wirkung der Schilddrüsenpräparate hatte. Die Steigerung der Pulsfrequenz wird in dieser Weise von keiner anderen Jodverbindung hervorgebracht[4]). Dabei bleiben Körpertemperatur, Respiration und das Allgemeinbefinden der Tiere völlig unverändert. Solche Jod-

1) Vgl. F. Voit, Ztschr. f. Biolog. **35.** 116. 1897.

2) Hellin, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **40.** 121. 1897.

3) v. Fürth u. Schwarz, Über d. Einwirkung des Jodothyrins auf den Circulationsapparat. Pflügers Arch. f. d. gesamte Physiol. **124.** 113. 1908.

4) Nikolajew, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **53.** 447. 1905.

eiweißverbindungen sind daher für die therapeutische Anwendung mindestens völlig unschädlich. Die Unwirksamkeit anderer künstlichen Jodeiweißverbindungen hängt vielleicht damit zusammen, daß aus ihnen schon im Darm Jod abgespalten wird[1]).

Nachdem man erkannt hatte, daß Kropf und Kretinismus die Folge von krankhaften Entartungen der Schilddrüse sind, ist es auch gelungen, an jungen Tieren, namentlich Ziegen, ähnliche kretinenhafte Veränderungen und Erscheinungen hervorzurufen wie an Menschen, namentlich allgemeine Schwäche, Hinfälligkeit und Ernährungsstörungen, ödematöse Schwellungen, Deformation des Schädels, Zwergwuchs, atheromatöse Entartungen an der Aorta. Verfütterung von Schilddrüsen bringt an Menschen und Tieren diese Folgen der Entfernung dieser Drüsen, die man als Ausfallerscheinungen zu bezeichnen pflegt, bis auf einzelne dauernde Verbildungen mit großer Sicherheit zum Schwinden. Auch das Jodthyreoglobulin scheint wirksam zu sein, nicht aber das Jodothyrin. Die früher beobachteten Erfolge bei der Anwendung von Jodkalium gegen Kropf lassen sich darauf zurückführen, daß das Jodkalium den Jodgehalt der Schilddrüse, also das Jodeiweiß, vermehrt.

5. **Die Wirkungen der Bromide.** Das Bromkalium verhält sich im Organismus in den Hauptsachen wie das Chlorkalium, die Salz- und Kaliumionenwirkungen sind die gleichen. Im Magen treten nach seiner Einverleibung größere Mengen von Bromwasserstoff auf (Külz, 1887).

Man wendet das **Bromkalium in Krankheiten des Nervensystems** an, um eine gesteigerte Erregbarkeit der sensiblen und motorischen Gebiete des Gehirns herabzustimmen und dadurch einerseits Schlaflosigkeit zu beseitigen und andererseits den Eintritt von krampfhaften Erscheinungen, namentlich von epileptischen Anfällen, zu verhindern. Die beruhigende Wirkung betrifft hauptsächlich die von den tactilen Hautreizen und von anderen Sinneserregungen abhängigen Reflexvorgänge und die Funktionsgebiete des Mittelhirns, während die der Großhirnrinde erst nach größeren, längere Zeit fortgesetzten Gaben beeinflußt werden. Dem entsprechend sind die Indicationen für die Anwendung dieses Mittels zu stellen. Gegen epilepti-

1) Vgl. v. Fürth u. Friedmann, Über d. Resorptionsweise jodierter Eiweißkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 9108. S. 214.

forme Anfälle z. B., die von der Gehirnrinde ausgehen, kann das Salz nicht so wirksam sein, wie gegen solche, die ihren Ursprung in tiefer gelegenen Gehirnabschnitten haben.

Nach den Angaben zahlreicher Beobachter ist der Nutzen des Mittels in vielen Fällen nicht zu bezweifeln. Es scheint, daß es sich dabei sowohl um eine Kaliumionen-, als auch um eine Bromionenwirkung handelt.

In Versuchen mit Bromkalium an Säugetieren hat sich bisher nur die Wirkung der Kaliumionen nachweisen lassen, während das Bromnatrium kein anderes Verhalten als das Kochsalz zeigte.

Versuche an gesunden Menschen ergaben verschiedene Resultate. Die einen beobachteten nach Bromkalium die gleichen Erscheinungen wie nach Chlorkalium (Saison), die anderen schreiben dem erstgenannten Salz besondere Wirkungen zu, die nicht vom Kalium abhängen und deshalb auch nach der Anwendung des Bromnatriums, nicht aber nach der des Chlorkaliums auftreten (Krosz) und deren Erscheinungen in Müdigkeit, Abspannung, Schläfrigkeit, Herabsetzung der Gedankenschärfe, Schwerfälligkeit der Sprache und Abstumpfung der Reflexempfindlichkeit des Gaumens bestehen.

Auch die Beobachtungen an Kranken, namentlich an Epileptikern, führten zu keinen übereinstimmenden Angaben. Das Ausbleiben epileptischer Anfälle nach dem Gebrauch des Bromkaliums wird von allen Beobachtern bestätigt. Die Anfälle kehren aber nach dem Aussetzen des Mittels meist wieder. Doch werden auch wirkliche Heilungen notiert (Begbie, Bennett, Voisin).

Was die übrigen Bromide und die Kaliumsalze im allgemeinen betrifft, so wird nach den Angaben der meisten Autoren das Bromkalium von keinem anderen Präparat übertroffen. Aber selbst das Chlorkalium hat man nicht unwirksam gefunden. Die einen schreiben ihm sogar die gleiche Bedeutung wie dem Bromkalium zu (Sander), nach anderen soll es nur einen geringen Einfluß auf die epileptischen Anfälle ausüben oder diese sogar verstärken (Stark). Inbezug auf das Bromnatrium stimmen die meisten Beobachter darin miteinander überein, daß diese Verbindung wie das Bromkalium, obgleich vielleicht in geringerem Maße, den Eintritt der Anfälle bei Epileptikern zu verhindern vermag[1]).

1) Die Literatur bei Krosz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 6. 1. 1876.

Auch die Versuche, als Ersatz des Bromkaliums organische Bromverbindungen anzuwenden, z. B. Verbindungen des Broms mit Eiweiß, Leim (Bromokoll), Sesamöl (Bromipin), organischen Basen, haben bisher trotz mancher Empfehlungen zu keinen durchschlagenden Resultaten geführt.

Annähernd das gleiche gilt von der Anwendung der einzelnen Salze bei nervöser Schlaflosigkeit und allgemeiner Reflexempfindlichkeit. Nur ist es in diesen Fällen noch schwieriger, ein sicheres Urteil zu gewinnen, weil auf den Eintritt des Schlafes die verschiedenartigsten psychischen Momente einen großen Einfluß haben und eine schlafmachende Wirkung ganz indifferenter Mittel vortäuschen können (Amburger[1]).

Wenn man das Gesagte nochmals zusammenfaßt, so ergibt sich, daß eine beruhigende Ionenwirkung des Broms nur an Menschen, besonders bei der Behandlung der Epilepsie und nervöser Erregungszustände, deutlich zutage tritt.

In einzelnen Fällen hat man nach wenigen oder sogar nach einmaligen größeren Gaben von Bromkalium und Bromnatrium schwere acute Vergiftungserscheinungen auftreten sehen, welche hauptsächlich durch intensivere Magen- und Darmreizung, aber auch durch Lähmungen im Gebiete des Centralnervensystems bedingt werden. Weit häufiger und folgenschwerer sind die mehr chronischen Vergiftungen, welche nach monatelangem Gebrauch dieser Salze auftreten und nach ihrem Aussetzen wieder aufhören. Die Symptome betreffen hauptsächlich das Gehirn und sind: Abnahme des Gedächtnisses, Schwäche des Gesichts und Gehörs, Verminderung der Hautsensibilität, schwankender Gang, Somnolenz, Delirien und selbst maniakalische Anfälle; ferner durch die locale Salzwirkung bedingte Störungen der Magen- und Darmfunktionen, namentlich verminderte Verdauung, und als Folgen der letzteren Anämie und Abmagerung, bei deren Zustandekommen vielleicht auch die allgemeine Wirkung der Salze auf den Stoffwechsel eine Rolle spielt. Die Verlangsamung der Pulsfrequenz, die nach dem Gebrauch des Bromnatriums ausbleibt, hängt wahrscheinlich von dem Kalium ab. Endlich erzeugen auch die Bromide, ähnlich wie das Jodkalium, Hautexantheme in Form von Acneknötchen und Pusteln sowie katarrhalische Zustände verschiedener Schleimhäute. Unter den letzteren scheint zuweilen die Respirationsschleimhaut der Sitz einer solchen Affection zu sein, wenigstens hat man nach

1) Amburger, Zur Kritik der schlafmachenden Wirkung des Bromkaliums. Diss. Dorpat 1872.

dem Gebrauch des Bromkaliums, besonders bei Frauen und Kindern, heftige Hustenanfälle auftreten sehen.

Nach den übereinstimmenden Resultaten zahlreicher Versuche an Menschen und Tieren seitens verschiedener Beobachter wird nach der Aufnahme von Bromkalium und Bromnatrium ein ansehnlicher Teil des aufgenommenen Broms nicht mit dem Harn ausgeschieden. Über den Verbleib dieses fehlenden Anteils geben die bisherigen Untersuchungen keinen erschöpfenden Aufschluß. v. Wyß[1]) fand beim Kaninchen nach der subcutanen Injection von 3,2 g Bromnatrium „beträchtliche Mengen vom Brom" im Kot des getöteten Tieres. Im Harn und im Magensaft läßt sich das Brom noch längere Zeit nach der letzten Verabreichung der Bromide nachweisen. Für die Annahme, daß alles im Magen und Darm ausgeschiedene Brom zurückresorbiert wird, fehlt noch die tatsächliche Grundlage. Nach den Untersuchungen von v. Wyß wird das Brom im Blute zurückgehalten, und zwar wie das Chlornatrium im Serum, und das sei als ein rein passiver Vorgang anzusehen. Dabei wird aber auch nach der Aufnahme von Bromnatrium der Chlorgehalt des Blutes vermindert, wobei Vergiftungserscheinungen auftreten, die durch Chlornatrium beseitigt werden. Auch nach organischen Bromverbindungen enthalten die chlorreichen Organe besonders viel Brom; das Gehirn unter allen Organen am wenigsten.

6. Die Wirkung der chlorsauren Salze. Die Wirkungen dieser Salze an den Applicationsstellen, auf den Stoffwechsel und die Harnsekretion entsprechen denen der Chloride und Nitrate. Die Kaliumwirkung des chlorsauren Kaliums ist bei gleichen Gewichtsmengen schwächer als die des Chlorkaliums, weil es procentisch weniger Kalium enthält als das letztere. Das Natriumchlorat wirkt auf Muskeln und Nerven nicht stärker als Kochsalz (Stokvis[2])).

Man wendet das chlorsaure Kalium als locales Mittel bei Mund- und Rachenaffectionen der verschiedensten Art an. Die unbestreitbar günstigen Erfolge dieser Anwendung sind hauptsächlich auf die local desinficierende und zum Teil vielleicht auch auf die reizende Salzwirkung zurückzuführen. Wahr-

1) v. Wyss, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 55. 263; 1906. 59. 186. 1908. Literatur. Ellinger u. Kotake, ibid. 65. 87. 1911. Literatur.
2) Stokvis, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 21. 169. 1886.

scheinlich spielt dabei auch die Chlorsäure eine Rolle, welche, wie die Jodwasserstoffsäure und das Jod aus dem Jodkalium (vgl. S. 447), in geringer Menge in der Mundhöhle durch die Massenwirkung der Kohlensäure oder durch andere hier auftretende Säuren frei gemacht werden könnte.

So wie man früher bei der Behandlung der Scabies mit Schwefel diesen nicht bloß auf die Haut, sondern auch in den Magen gebracht hat, so gab man das chlorsaure Kalium bei Mundaffectionen auch innerlich. Bei dieser Anwendung hat man nach größeren Gaben in einzelnen Fällen, namentlich bei Kindern, schwere Vergiftungserscheinungen und den Tod eintreten sehen. Dabei spielen in einzelnen Fällen wohl auch die Salz- und die Kaliumwirkung eine Rolle, die deletären Folgen werden aber nach den Untersuchungen von Marchand[1]) durch die wahrscheinlich von der Wirkung der Chlorsäure abhängige Umwandlung des Oxyhämoglobins innerhalb der Blutkörperchen in Methämoglobin herbeigeführt. Das Blut nimmt bei der Vergiftung mit Kalium- oder Natriumchlorat die Schokoladenfarbe an und verliert die Eigenschaft, Sauerstoff abzugeben. Es kann auch eine Rückbildung von Methämoglobin zu Oxyhämoglobin zustande kommen. Wenn aber mehr als die Hälfte des Blutfarbstoffs in Methämoglobin umgewandelt ist, so quellen die Blutkörperchen, geben den Farbstoff an das Plasma ab und wandeln sich schließlich in eine gallertartige Masse um. Die Zerfallsprodukte der Blutkörperchen häufen sich teilweise in der Milz an und werden teilweise durch die Nieren ausgeschieden, wobei in letzteren tiefgehende Veränderungen entstehen. In den Harn gehen Hämoglobin und Methämoglobin über, zugleich aber kommt eine hochgradige Verstopfung der geraden Harnkanälchen durch den veränderten Blutfarbstoff zustande. Von diesen Vorgängen hängen die objectiven Symptome und pathologischen Befunde ab; es sind, außer dem Auftreten von Blutfarbstoff im Harn, Verminderung oder fast Unterdrückung der Harnsekretion, Verfärbungen der Haut, auch icterische, Allgemeinleiden unter dem Bilde urämischer Erscheinungen, die unter Koma, Convulsionen und Collaps zum Tode führen können.

---

1) Marchand, Virchows Arch. **77**. 455. 1879; Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **22**. 201. 1886; **23**. 273. 1887.

Experimentell läßt sich während des Lebens die Methämoglobinbildung mit Sicherheit nur an Hunden und Katzen erzeugen. Bei der Einführung in den Magen sind dazu 1—2 g Natriumchlorat pro Kilogramm Körpergewicht erforderlich (Marchand, 1887). Dann stellen sich die gleichen Veränderungen des Blutes, der Nieren und des Harns mit ihren Folgen ein, wie bei den Vergiftungen an Menschen.

Rieß[1]) machte in tödlich verlaufenden Fällen von Vergiftungen mit chlorsaurem Kalium an Menschen die Beobachtung, daß das Hämoglobin in Form von kleinen Kugeln und Körnchen sich von dem Stroma der Blutkörperchen abgelöst hatte, und daß diese Hämoglobinpartikelchen zum Teil noch in den Blutkörperchen lagen und zum Teil frei im Serum sich fanden. Auch füllten sie einen Teil der Harnkanälchen in Form von Cylindern aus. Dabei war das Epithel gut erhalten. An Kaninchen (Rieß) und an Hunden (Winogradow, 1907) konnten diese Veränderungen an den Blutkörperchen experimentell hervorgerufen werden. Vielleicht sind diese Hämoglobinteilchen durch Rückbildung aus dem Methämoglobin entstanden.

Kaninchen sterben nach ausreichend großen Gaben von chlorsaurem Kalium bei jeglicher Art der Application und bei jeder Dauer des Verlaufs an den Kaliumionenwirkungen auf Herz und Nervensystem, nach 8—12 g Natriumchlorat an den allgemeinen Salzwirkungen. Auch bei der Einspritzung von Natriumchlorat in das Blut dieser Tiere, in Gaben von 1 g auf 1 Kilogramm Körpergewicht, tritt niemals während des Lebens Methämoglobin im Blute oder im Harn auf (Stokvis[2])). J. Cahn[3]) suchte die Methämoglobinbildung an Kaninchen dadurch herbeizuführen, daß er bei den Tieren vor der Application des Natriumchlorats krankhafte Veränderungen hervorbrachte. Aber sie bleibt auch aus, wenn durch Eingeben von Salzsäure die Alkalescenz des Blutes so weit vermindert wird, als es die Tiere eben noch vertragen (vgl. Gruppe der Säuren), oder wenn durch Einatmen von Kohlensäure die Menge der letzteren im Blute vermehrt wird, so daß Dyspnoe und Narkose entstehen. Ebensowenig veranlaßte die gleichzeitige Einspritzung von Natriumchlorat und von Blut, in welchem durch Verdünnen mit Wasser die Blutkörperchen zerstört waren, in die Venen das Auftreten von Methämoglobin. Versuche an Kaninchen, an denen durch

1) L. Rieß, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 460.

2) Stokvis, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **21.** 195. 1886.

3) Cahn, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **24.** 180. 1887.

Injection fauler Substanzen eine Steigerung der Körpertemperatur erzeugt war, fielen ebenfalls negativ aus, bis auf einen Fall, in welchem sich unmittelbar vor dem Tode schwache Spectralstreifen des Methämoglobins erkennen ließen.

Cushny[1]) untersuchte den Einfluß verschiedener Salze oxydierender Säuren auf die Methämoglobinbildung und fand, daß die Chromate, Permanganate und die Salze der Ferricyanwasserstoffsäure die Umwandlung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin unmittelbar herbeiführen, während die Chlorate und Bromate dies verhältnismäßig langsam tun, und die Jodate, wie es schon v. Mering beobachtet hatte, diese Umwandlung so gut wie gar nicht bewirken, nach Takayama anscheinend infolge der Bildung eines unlöslichen Jodhämoglobins.

Von dem in den Magen aufgenommenen chlorsauren Kalium wurden in allen bisher nach zuverlässigen Methoden ausgeführten Untersuchungen in einzelnen Fällen 96—98% und durchschnittlich 90% unverändert im Harn wiedergefunden (Isambert, 1856; Rabuteau, 1868; v. Mering, 1885; Gaehtgens, 1886; Stokvis, 1886[2])).

Das **Natriumperchlorat**[3]) bewirkt bei Fröschen in Gaben über 15 mg an den Muskeln fibrilläre und krampfhafte Zuckungen, ähnlich wie das Guanidin, ferner eine der Coffeïnstarre ähnliche Steifigkeit der Muskeln und Veränderungen der Zuckungscurve der letzteren wie das Veratrin. Zuletzt erfolgen ohne Convulsionen Lähmung und Tod.

An Mäusen, Ratten und Meerschweinchen herrschen nach 0,1—0,2 g subcutan tetanische Krämpfe vor, an Kaninchen, Katzen und Hunden ist das Salz kaum wirksam.

Die Perchlorsäure, $HClO_4$, unterscheidet sich von der Chlorsäure, $HClO_3$, dadurch, daß sie auch gegen Säuren sehr widerstandsfähig ist.

7 Die **Wirkungen des Fluornatriums,** also der Fluorionen, betreffen die Funktionsgebiete des Mittelhirns und des verlängerten Marks, die erst erregt und dann gelähmt werden. Dem entsprechend kommt es anfänglich zu Beschleunigung und Vertiefung der Atemzüge und zu convulsivischen Krämpfen, worauf Collapszustände und allgemeine Lähmung folgen und der Tod durch Respirationsstillstand verursacht wird. Früh-

1) Cushny, On the Action of oxidising Salts. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 126.

2) Literatur bei Stokvis, a. a. O. oben S. 457.

3) Kerry u. Rost, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **39**. 144. 1897.

zeitig beteiligen sich auch die Gefäßnervencentren an der Lähmung, während das Herz bis zum Tode der Tiere direkt nicht betroffen zu werden scheint, obgleich bei Fröschen die Muskulatur des Herzens und auch des Skeletts nicht unbeeinflußt von dem Fluornatrium bleibt[1]). Bemerkenswert ist, daß bei den vergifteten Tieren regelmäßig Speichelfluß auftritt. Die tödlichen Gaben des Fluornatriums betragen bei subcutaner Injection 0,10–0,15 g für jedes Kilogramm Tier.

8. Das **schwefligsaure Natrium,** $Na_2SO_3 + 7H_2O$ verursacht im wesentlichen Lähmung des Centralnervensystems und des Herzens. Pfeiffer[2]) wandte für seine Versuche aus umkristallisiertem, sulfatfreiem, neutralem Natriumsulfit frisch bereitete Lösungen an und fand, auf wasserfreies Salz, Na_2SO_3, berechnet, als tödliche Gaben für Frösche 40 mg, entsprechend 20 mg SO_2, bei subcutaner Injection für 1 Kilogramm Kaninchen 0,6 g, für 1 Kilogramm Hund und Katze 1,3—1,6 g, entsprechend 0,3 und 0,6—0,8 SO_2. An den letztgenannten Tieren tritt auch nach subcutaner Application Erbrechen ein. In den Lungen, den Nieren sowie im Magen und Darm finden sich nach dem Tode Blutaustretungen (Kionka[3]). Rost[4]) verabreichte einem nahezu 30 Kilogramm schweren Hunde mit dem Futter erst während 26 Tagen im ganzen 415 g und dann in 6 Tagen 390 g kristallisiertes Natriumsulfit, also in dieser letzteren Versuchsperiode täglich 65 g kristallisiertes oder 32,5 g wasserfreies Sulfit, ohne daß Erbrechen oder andere besondere Wirkungen auftraten (vergl. oben S. 439).

Die Verbindungen der schwefligen Säure mit Aldehyden, Aceton, Zucker wirken nach den Untersuchungen von Rost und Franz[5]) nicht anders als das Natriumsulfit, weil aus ihnen im Organismus schweflige Säure abgespalten wird. Die Giftigkeit der Natriumsalze dieser Verbindungen sowie des

1) Tappeiner, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 25. 203. 1889; 27. 108. 1890; H. Schulz, ibid. 25. 326. 1889.

2) Pfeiffer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 27. 261. 1890.

3) Kionka, Ztschr. f. Hygiene u. Infectionskrankh. 22. 351. 1896.

4) Rost, Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte. Bd. 34. S. 305. 1910.

5) Rost u. Franz, Vergleichende Untersuchungen der pharmakologischen Wirkungen der organisch gebundenen schwefligen Säure und des neutralen schwefligsauren Natriums. Sonderabdruck aus: „Arbeiten aus d. Kaiserlichen Gesundheitsamt." 21. 312. 1904.

Natriumsulfits, auch am isolierten Säugetierherzen, wächst mit ihrer Dissociationsfähigkeit in wäßriger Lösung (Rost und Jürss, 1910). Die tödlichen Gaben ihrer Natriumsalze pro Kilogramm Kaninchen betragen bei der Resorption vom Magen, auf SO_2 berechnet, für die formaldehydschweflige Säure 1,5 g SO_2, die acetaldehydschweflige 1,0, die glykoseschweflige 0,4 und für das Natriumsulfit, wie bereits angegeben, 0,6 g. Die aldehydschweflige Säure findet sich im Wein infolge des Schwefelns der Fässer.

Nach der Aufnahme von Sulfiten geht höchstens 1% der zugeführten schwefligen Säure unverändert in den Harn über. Der Rest findet sich hier in Form von Sulfaten (Franz und Sonntag[1]).

9. Die **Borsäure,** $B(OH)_3$, und der **Borax,** $Na_2B_4O_7+10H_2O$, sind die einzigen Borsäurepräparate, welche eine therapeutische Bedeutung haben und toxikologisch in Frage kommen. Abgesehen von der alkalischen Reaktion des Borax, können beide in bezug auf die Art ihrer Wirkungen als gleichartig angesehen werden, weil die Säurewirkung der freien Säure unerheblich ist und die Tetraborsäure des Borax nicht anders als die gewöhnliche Borsäure zu wirken scheint. Wir haben es daher in allen Fällen nur mit Ionenwirkungen zu tun, die im wesentlichen den Magen und Darmkanal betreffen[2]).

Kaninchen gehen nach 0,3—1,0 g Borsäure, die im freien Zustande oder in Form von Borax unter die Haut gespritzt wird, in manchen Fällen schon nach 10—20 Stunden, in anderen erst nach einigen Tagen zugrunde, bleiben aber zuweilen auch am Leben. Stets, selbst wenn die entsprechenden Erscheinungen während des Lebens ausbleiben, finden sich nach dem Tode, wenn dieser infolge der Vergiftung oder durch Tötung der Tiere herbeigeführt wird, meist tiefgreifende Veränderungen im Magen und Darmkanal, deren Schleimhaut

1) Franz u. Sonntag, Ausscheidung von schwefliger Säure beim Menschen in Versuchen mit schwefligsaurem Natrium u. mit Natriumsalzen gebundener schwefliger Säure. Sonderabdr. aus „Arbeiten aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt". Bd. 28. 225. 1908.

2) Untersuchungen und Angaben über die Wirkungen der Borsäure und des Borax sowie die ausführliche Literatur bei Rost, Sonderabdr. aus: „Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt". 19. 1. 1902; Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 7 u. 8; Arch. internat. de Pharmacodyn. 15. 291. 1905.

mehr oder weniger hochgradige hyperämische Rötung mit Blutaustretungen sowie starke Injection und Schwellung der Plaques aufweist. Auch andere Organe sind meist sehr blutreich, und es werden an ihnen ebenfalls Blutaustretungen angetroffen. Wenn größere Mengen von Borsäure in den Magen eingeführt werden, so kann es zu einem Erguß von Flüssigkeit in diesen und den Darmkanal kommen.

Während des Lebens treten unter den Erscheinungen die Durchfälle in den Vordergrund, an Hunden auch Erbrechen. Der Harn, dessen Menge zu Anfang der Vergiftung vermehrt ist, enthält bei längerer Dauer der letzteren Eiweiß. Ob die während der Vergiftung allmählich sich entwickelnden Lähmungs- und Collapserscheinungen von einer direkten Wirkung der Borsäure auf das Centralnervensystem abhängen oder Folgen der durch Hyperämien und Blutaustretungen charakterisierten Gefäßveränderungen sind, ist einstweilen mit Sicherheit nicht zu entscheiden, doch ist die letztere Art der Genese die wahrscheinlichere, da selbst größere Gaben von neutral reagierendem borsaurem Natrium an Fröschen keine Wirkungen auf das Centralnervensystem hervorbringen.

Im großen und ganzen bietet die Borsäurevergiftung, abgesehen von den graduellen Unterschieden, eine nicht zu verkennende Ähnlichkeit mit der Arsenvergiftung. Wie das Arsen bringt die Borsäure unabhängig von ätzenden und nekrotisierenden Eigenschaften Hyperämien, und zwar anscheinend Capillarhyperämien, und Blutaustretungen hervor. Auffallend ist auch die Beteiligung der Haut an solchen Vorgängen. Die Innenfläche derselben ist, wie Rost ausdrücklich hervorhebt, bei den vergifteten Kaninchen stark injiciert, und bei Menschen hat man selbst nach der arzneilichen Anwendung der Borsäure Hautexantheme beobachtet. Nach allem erscheint es nicht unwahrscheinlich, daß es sich auch bei der Borsäure wie beim Arsen um ein Capillarengift, aber um ein verhältnismäßig schwach wirkendes, handelt.

Daß andere Wirkungen nicht wesentlich in Betracht kommen, dafür spricht der Umstand, daß der Ausgang der Borsäurevergiftung innerhalb gewisser Grenzen von der Gabe unabhängig ist. Die Tiere sterben, wie bei der Arsenvergiftung, an den Folgen der Verletzung der peripheren Gefäße und der dadurch betroffenen Organe.

Die Wirkung kleiner Borsäuregaben macht sich in

Versuchen an Menschen und Tieren durch Störungen der Verdauung und Resorption und infolgedessen durch Einschränkung der Ausnutzung der Nahrungsmittel geltend. Bei der Anwendung der Borsäure in Form von Klistieren hat man das Auftreten von blutig inbibierten, pockenartigen Pusteln, Kleinheit des Pulses und Delirien beobachtet (Sanders, 1912). Laut Bekanntmachung des Bundesrates vom 18. Februar 1902 dürfen im Deutschen Reich die Borsäure und ihre Salze bei der gewerblichen Zubereitung von Fleisch nicht angewendet werden, wie es früher geschah, um das Fleisch zu conservieren. In verschiedenen Fleischconserven hat man gewöhnlich 0,3—0,5%, seltener 1,0—3,0% Borsäure gefunden. Aber selbst Concentrationen von 5% vermögen nur die Keime weniger Bakterienarten in ihrem Wachstum zu unterdrücken; zu diesen gehören die Fleischvergiftungsbacillen nicht[1]). Die Borsäure ist nicht ausreichend, um für sich allein das Fleisch vor Fäulnis zu schützen. Sie unterstützt nur die Haltbarkeit der Fleischconserven.

Die Art der Wirkung der Borsäure auf die Verdauungsorgane läßt das Verbot ihrer Anwendung für die gedachten Zwecke vollkommen gerechtfertigt erscheinen. Zwar ist nicht zu befürchten, daß durch den Genuß von borsäurehaltigem Fleisch unmittelbar eine charakteristische Vergiftung herbeigeführt werden könnte, wohl aber ist nicht ausgeschlossen, daß eine während längerer Zeit fortgesetzte oder dauernde Aufnahme selbst kleinerer Borsäuremengen zu Gesundheitsstörungen Anlaß gibt, wie sie auch aus anderen Ursachen entstehen können. Dann wird es vielleicht schwer oder unmöglich sein, zu beweisen, daß in einem solchen Falle die Erkrankung in der Tat von der Borsäure verursacht ist. Aber das ändert nichts an der Zweckmäßigkeit, diese Substanz von Nahrungs- und Genußmitteln fernzuhalten.

Nach den Untersuchungen von Franz[2]) an Kaninchen haben die **Alkalirhodanide** keine Rhodanionenwirkungen. Die Tiere gehen nach der Einspritzung größerer Mengen Natriumrhodanid an den Folgen der Salzwirkung zugrunde.

---

1) Vgl. Rost, Haltbarmachung des Fleisches. Sonderabdr. aus dem Handbuch der technischen Mykologie. Jena, Fischer, 1907. S. 415.

2) Franz, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 38. Heft 4. S. 435. 1912. Literatur.

10. Die **Phosphorsäure** hat in Form verschiedener Verbindungen eine große physiologische Bedeutung, wobei ihre Ionenwirkungen anscheinend nicht in Betracht kommen. Sie dient zum Aufbau phosphorsäurehaltiger Gewebe und Gewebsbestandteile und findet sich in den Knochen als Phosphat, in den Zellkernen als Nucleïnsäure, im Nervensystem und Eidotter als Lecithin und neben diesem im letzteren auch als Phosphorsäure-Eiweiß. Diese Verbindungen und außerdem die pflanzlichen Glykosid-Lecithine oder Phosphatide sind es auch, welche dem Organismus mit der Nahrung zugeführt werden[1]). Aus dem Lecithin und Phosphoreiweiß der Eier entstehen beim Brüten alle phosphorsäurehaltigen Bestandteile des Organismus. Im ausgebildeten Tierkörper werden diese Bestandteile wahrscheinlich durch Synthese aus den mit der Nahrung aufgenommenen Phosphaten gebildet. Vielleicht vollzieht sich dieser Aufbau noch leichter und sicherer, wenn dem Organismus ein Phosphorsäure-Eiweiß zugeführt wird, welches im Magen und Darmkanal nicht durch die Verdauung unter Auftreten von Phosphorsäure oder Phosphaten gespalten wird. Diese Fragen harren noch der Entscheidung, die eine rationelle Versorgung des Organismus mit dem Material zum Aufbau der phosphorhaltigen Gewebe ermöglichen wird.

Marfori[2]) kommt in seinen Versuchen an Hunden zu dem Resultat, daß nach der subcutanen Injection des aus Lecithin dargestellten, linksdrehenden glycerinphosphorsauren Natriums ein Teil der Phosphorsäure, wie es vom Lecithin selbst von verschiedenen Seiten festgestellt ist, im Organismus zurückgehalten, also assimiliert wird, während dagegen die unter die Haut eingespritzte synthetische, optisch inaktive Glycerinphosphorsäure vollständig im Harn zur Ausscheidung kommt.

1. Natrium chloratum, Chlornatrium, Kochsalz. In 2,9 Wasser löslich. Messerspitzen- oder teelöffelweise.

2. Solutio Natrii chlorati physiologica. Chlornatrium 8,0 g, Natriumcarbonat 0,15 g, Wasser 991,85 g. Im Dampfstrom sterilisiert.

1) Vgl. Heubner u. Reeb, Über Menge und Verteilung des Phosphors in einigen Nahrungsmitteln. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 265.

2) Marfori, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementb. 1908. S. 378.

3. Ammonium chloratum, Chlorammonium, Salmiak. In 3 Wasser löslich. Gaben 0,3—1,2.

4. **Kalium bromatum,** Bromkalium. In 1,7 Wasser löslich. Gaben 0,5—3,0, täglich bis 10,0—15,0.

5. Natrium bromatum, Bromnatrium. In 1,2 Wasser und 12 Weingeist löslich. Gaben wie beim Bromkalium.

6. Ammonium bromatum, Bromammonium. In Wasser leicht, in Weingeist schwer lösliches kristallinisches Pulver. Gaben wie beim Bromkalium.

7. **Kalium jodatum,** Jodkalium. In 0,75 Wasser und 12 Weingeist löslich. Gaben 0,1—0,6, täglich 1,5—2,0, in wäßriger Lösung. Gleichzeitiges Einnehmen von Säuren und Metallsalzen ist zu vermeiden; zweckmäßig ist ein Zusatz von Natriumcarbonat, um die Zersetzung im sauren Magensaft zu verhindern.

8. Unguentum Kalii jodati. Jodkalium 20, Wasser 15, Schweineschmalz 165, Natriumthiosulfat 0,25. Unwirksam und ganz überflüssig.

9. Natrium jodatum; Jodnatrium; weißes, an der Luft feucht werdendes Pulver. Gaben wie beim Jodkalium.

10. Kalium nitricum und Natrium nitricum, salpetersaures Kalium (Salpeter) und salpetersaures Natrium. Ersteres in 4, letzteres in 1,2 Wasser löslich. Veraltet.

11. Charta nitrata, mit Salpeter getränktes und getrocknetes weißes Fließpapier. Der übelriechende Rauch wird eingeatmet und ist geeignet, die Respirationsorgane zu schädigen.

12. **Kalium chloricum,** Kaliumchlorat, chlorsaures Kalium. In 17 Wasser und 130 Weingeist löslich. Als Gurgelwasser in 5% Lösung. Gaben innerlich 0,1—0,6, täglich bis 5,0—8,0, in wäßriger Lösung.

13. Liquor Natrii silicici, 35proc. Natronwasserglaslösung. Spec. Gew. 1,3—1,4. Zugleich ein alkalisches Mittel; wird merkwürdigerweise auch innerlich gegeben.

Die folgenden Salze können wegen ihrer Umwandlung im Blute in Carbonate auch zu den Alkalien gerechnet werden, und es wird von ihnen noch besonders die Rede sein.

14. **Liquor Kalii acetici**; aus Kaliumbicarbonat durch Neutralisieren mit Essigsäure dargestellt. Er enthält 33% Kaliumacetat. Gaben 2,0—10,0.

15. Natrium aceticum, Natriumacetat. Verwitternde Kristalle, in 1,0 Wasser und 29 Weingeist löslich; reagiert alkalisch. Gaben wie beim Kaliumacetat.

16. Potio Riverii, Rivièrescher Trank. Citronensäure 4, Wasser 190, Natriumcarbonat 9.

17. Baryum chloratum, Chlorbaryum, $BaCl_2 + 2H_2O$. In 2,5 Wasser löslich. Gaben 0,02—0,05, 2—3mal täglich.

2. Gruppe des Glaubersalzes
oder der schwer resorbierbaren, abführenden Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle.

Es gehören zu dieser Gruppe die in Wasser leicht löslichen, im Darmkanal schwer resorbierbaren und deshalb abführend wirkenden Salze der Alkalien und alkalischen Erden, deren typische Glieder das Natriumsulfat oder Glaubersalz und das Magnesiumsulfat oder Bittersalz sind. Ihnen schließen sich andere Magnesiumverbindungen, einzelne Phosphate und Tartrate und von nicht offizinellen Salzen das unterschwefligsaure Natrium, das Ferrocyankalium und Ferrocyannatrium und die äthylschwefelsauren Alkalien an.

Durch die gleichen Eigenschaften wie diese Salze wirken auch in Wasser leicht lösliche ungiftige organische Stoffe abführend, wenn sie im Darmkanal schwer resorbiert werden. Dies Verhalten zeigen einzelne Zuckerarten, unter denen indes nur der Mannit praktisch in Betracht kommt. Colloïdale organische Stoffe, die ihres hohen Moleculargewichts wegen im gelösten Zustande keine erheblichen molecular-physikalischen Eigenschaften entfalten, rufen direkt auch keine Stuhlentleerungen hervor, können aber ihr Zustandekommen in der bereits bei den einhüllenden Mitteln angegebenen Weise begünstigen.

Wegen ihrer geringen Neigung, geschlossene Membranen auf osmotischem Wege zu passieren, dringen die abführenden Salze nur schwer in die Gewebe ein und verursachen deshalb an der Haut und den Schleimhäuten keine erhebliche Reizung.

Die Ursache der abführenden Wirkung der Salze dieser Gruppe ist unzweifelhaft darin zu suchen, daß sie im Magen und Darmkanal im Gegensatz zu denen der Kochsalzgruppe nur langsam resorbiert werden, das Wasser in Form ihrer Lösungen gebunden halten und seine Aufsaugung verhindern. Infolgedessen gelangt der Dünndarminhalt nicht nur im flüssigen Zustande in den Dickdarm, sondern bleibt auch hier vor der Eindickung bewahrt und wird mit dem größten Teil des Salzes in Form von flüssigen Stühlen entleert. Obgleich diese Salze nur in geringem Grade locale Reizung bedingen, so vermögen sie doch an dem empfindlichen Darm die Peristaltik bis zu

einem gewissen Grade zu verstärken, wodurch die Entleerung der Fäces beschleunigt wird.

Trotz dieser einfachen molecular-physikalischen Verhältnisse, von welchen die Wirkung der schwer resorbierbaren Salze abhängt, gehen dennoch die Ansichten über die im Darm sich abspielenden Vorgänge noch weit auseinander. Es handelt sich dabei im wesentlichen um die eingehend untersuchte und trotzdem viel umstrittene Frage, ob und unter welchen Umständen die abführenden Salze einen Erguß von Flüssigkeit in den Darm veranlassen. Man hat zur Beantwortung dieser Frage zahlreiche Versuche am bloßgelegten oder auch am isolierten überlebenden und in seinen Lebensäußerungen sehr veränderten Darm ausgeführt und die dabei erlangten Resultate ohne weiteres auf Verhältnisse übertragen, von welchen die Wirkung dieser Salze bei ihrer Anwendung als Abführmittel, speziell beim Menschen, abhängig ist. Doch sind solche Versuche zur Erklärung der abführenden Wirkung gar nicht erforderlich.

Nachdem Poiseuille (1828) und Liebig (1839) die Ansicht ausgesprochen hatten, daß die abführenden Salze bei größerer Concentration durch eine osmotische Wasserentziehung eine Transsudation aus dem Blute in den Darm veranlassen, zeigte Aubert[1]), daß die Concentration der Salzlösungen für die Wirkung gleichgültig ist, daß demnach bei dem Zustandekommen der letzteren eine Wasserentziehung aus dem Blute nicht im Spiele sein kann. Buchheim und H. Wagner[2]) bestätigten (1853) die Unabhängigkeit der Wirkung von der Verdünnung der verabreichten Lösung und stellten fest, daß nur dann reichliche Mengen von Glaubersalz resorbiert werden, wenn die Gaben so klein sind, daß sie keine stärkeren Stuhlentleerungen hervorbringen. Während in Versuchen an Menschen nach einer Gabe von 30 g des kristallisierten Salzes nur 4—14% desselben in den Harn übergingen, wurden von 20 g rund 25—35% und von den kaum noch wirksamen Gaben von 10 g sogar 70—90% durch die Nieren entleert. Werden gleichzeitig Glaubersalz und Kochsalz eingenommen, so erreicht die Ausscheidung des teilweise resorbierten Glaubersalzes erst ihr Maximum, wenn die des Kochsalzes bereits vollständig beendet ist. Infolge dieser langsamen Resorption hält das Glaubersalz

1) Aubert, Ztschr. f. rat. Med. 2. Reihe. **2**. 225. 1852.
2) Buchheim, Arch. f. physiol. Heilkunde. **13**. 93. 1854.

sein Lösungswasser im Darm zurück und verhindert in dieser Weise die Eindickung des Darminhalts, so daß dieser im flüssigen Zustande entleert wird.

Von einem Erguß von Flüssigkeit in den Darm kann bei Anwendung ganz verdünnter, aber noch wirksamer Lösungen nicht die Rede sein. Wollte man dennoch darauf bestehen, daß auch in diesem Falle die Wirkung von einem Erguß von Flüssigkeit in den Darm abhängt, so müßte man annehmen, daß die sehr verdünnte Salzlösung durch Resorption des Wassers erst concentriert wird und dann einen Flüssigkeitserguß in den Darm herbeiführt.

Daß aber ein solcher unter besonderen Umständen in der Tat eintritt, beweisen die Versuche von Colin (1854), Moreau (1870), Brunton (1874), Leubuscher[1]) u. a. Diese Autoren injicierten an Pferden, Hunden und Kaninchen nach Eröffnung der Bauchhöhle die Lösung des abführenden Salzes in eine vom übrigen Darm durch Abklemmen oder Abbinden isolierte Darmschlinge und fanden diese nach einiger Zeit oft prall mit Flüssigkeit gefüllt. Aber auch die Salze der Kochsalzgruppe, die nicht abführend wirken, verursachen unter denselben Bedingungen einen Erguß von Flüssigkeit in alle Teile des Darms, in welche ihre concentrierteren Lösungen gelangen (A. Flemming[2]), sowie auch in den Magen an intacten Tieren (Bunge[3]).

Bei Menschen erfolgt nach dem Trinken von 5—10proc. Kochsalzlösungen die Transsudation einer serösen Flüssigkeit in den Magen, deren Alkaligehalt die Säure des Magensaftes neutralisiert (Reichmann[4]).

Zu ganz entgegengesetzten Resultaten führten die Versuche, in denen das abführende Salz nicht in eine nach Eröffnung der Bauchhöhle zugänglich gemachte Darmschlinge, sondern in ein vom übrigen Darm isoliertes, aber unter normalen Verhältnissen ernährtes Darmstück, die bekannte Thirysche Darmfistel, gebracht wurde. Eine Ansammlung von Flüssigkeit in der letzteren findet, wie Thiry (1864) selbst nachwies, nicht statt.

Falls den durch die Salze bedingten Durchfällen regel-

1) Leubuscher, Virchows Arch. **104**. 434. 1886. Literatur.
2) Flemming, s. a. O. oben S. 398.
3) Bunge, Plügers Arch. **4**. 235. 1871.
4) Reichmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **24**. 78. 1887.

mäßig ein durch osmotische Wasserentziehung oder durch Anregung von Sekretionen bedingter Flüssigkeitserguß in den Darm zugrunde läge, so müßten die abführenden Wirkungen mit der Concentration der Lösungen wachsen, und die ohne Wasser im trockenen Zustande gereichten Salze ganz besonders wirksam sein. Die Unabhängigkeit der Wirkung von dem Concentrationsgrad der Lösungen haben, wie oben erwähnt ist, Aubert und dann Buchheim erwiesen. Gibt man Tieren, deren Verdauungskanal frei von Flüssigkeit ist, statt in Lösung das Glaubersalz in Substanz, so tritt nach einer Gabe, die in Form einer Lösung sicher wirksam ist, überhaupt keine Darmentleerung ein. Das Salz wird unter diesen Umständen allmählich resorbiert (Hay[1]).

Diese Versuche wurden an Tieren ausgeführt, denen ein paar Tage lang vor der Darreichung des Salzes Wasser und flüssige Nahrung entzogen waren, um den Darm völlig frei von Flüssigkeit zu machen. Es liegt daher der Einwand nahe, daß nicht der Mangel an Flüssigkeit im Darm, sondern die Concentration des Blutes, also der Mangel des letzteren an disponiblem Wasser für einen Erguß, die Ursache des Ausbleibens der Durchfälle sei. Allein auch nach der Injection von Wasser in das Blut bleibt eine sehr concentrierte Glaubersalzlösung beim Hungertier unwirksam (Hay). Bringt man aber in den im Kochsalzbade freigelegten, völlig leeren Darm hungernder und durstender Kaninchen oder Katzen Salzlösungen, welche nur 2—3% Na_2SO_4 oder NaCl enthalten, so erfolgt ein Erguß von Flüssigkeit, deren Menge mit der Concentration der angewendeten Lösungen wächst und die nur reichliche Mengen von Schleim, aber kein Eiweiß und keine Bestandteile von Sekreten enthält, also sicher durch osmotische Wasserentziehung in den Darm gelangt ist (A. Flemming[2]).

Das Blut wird nach dem Einnehmen von Glaubersalz bei Menschen und Tieren zwar reicher an roten Blutkörperchen (Hay), doch braucht diese Concentration nicht von einer Vermehrung der Darmsekretionen (Hay) abzuhängen, sondern ist vielmehr in dem mangelhaften Ersatz des durch Haut, Lungen

1) M. Hay, An experimental investigation of the physiological action of saline cathartics. Edinburgh 1884; u. Journ. of Anat. and Physiol. vol. 16 u. 17. 1883 u. 1884. Geschichte und ausführliche Literatur.

2) Flemming, a. a. O. oben S. 398. und 467.

und Nieren ausgeschiedenen Wassers infolge der Verhinderung seiner Resorption im Darmkanal zu suchen.

Auf Grund der vorstehend mitgeteilten Tatsachen läßt sich mit Sicherheit nicht entscheiden, ob und unter welchen Umständen beim Menschen durch die abführenden Salze ein Erguß von Flüssigkeit in den Darm herbeigeführt wird. Am leichtesten könnte ein solcher eintreten, wenn in hydropischen Zuständen das Blut und die Gewebe sehr wasserreich sind und concentriertere Lösungen von Glauber- und Bittersalz verabreicht werden. Dagegen darf man mit Gewißheit annehmen, daß unter gewöhnlichen Verhältnissen bei der Anwendung verdünnterer Lösungen, z. B. in Form der Bitterwässer, die flüssigen Stuhlentleerungen lediglich dadurch zustande kommen, daß das Wasser im Darmkanal in der oben angegebenen Weise zurückgehalten wird.

Man hat auch angenommen, daß die abführende Wirkung der Salze dieser Gruppe nach ihrem Übergang in das Blut durch eine specifische Erregung der Darmnerven und Beschleunigung der Peristaltik zustande kommt (Aubert, 1852). Dieser Anschauung widerspricht aber die Tatsache, daß nach der Einspritzung von Glaubersalz in das Blut die Fäcalmassen nicht nur nicht flüssiger werden, sondern im Gegenteil wegen der verstärkten Aufsaugung im Darm als Folge der vermehrten Ausfuhr von Wasser durch die Nieren bei der Ausscheidung des Salzes eine consistentere Beschaffenheit annehmen (Buchheim[1]).

Auch das Magnesiumcarbonat und die gebrannte Magnesia wirken abführend, weil sie im Darmkanal, wie Buchheim[2]) und seine Schüler nachgewiesen haben, durch die daselbst befindliche Kohlensäure in das relativ leicht lösliche und sehr schwer resorbierbare Doppelcarbonat umgewandelt werden. Alle Magnesiumsalze gehen im Darm durch Umsetzung mit dem Natriumcarbonat in die kohlensaure Verbindung über. Bei der Resorption folgt jedes der dabei entstandenen Salze seinem eigenen Gesetze. Daher wird nach der Einverleibung von Bittersalz im Verhältnis zur Schwefelsäure mehr Magnesia mit den Fäces als mit dem Harn entleert, und umgekehrt erscheint im letzteren mehr Schwefelsäure als

1) Buchheim, a. a. O. oben S. 466. Vgl. auch Frankl, Über den Wirkungsmechanismus der salinischen Abführmittel. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 57. 386. 1907.

2) Buchheim, Arch. f. phys. Heilk. 16. 234. 1857.

der Steigerung der hier auftretenden Magnesiamenge entspricht (Aubert, 1852; Buchheim und Kerkovius, 1855[1]).

Daß die abführenden Salze schwer resorbierbar sind, beweist die Art ihres Überganges in den Harn. Je länger sie im Darmkanal verweilen, z. B. wenn man die Stuhlentleerungen durch Morphin oder Gerbsäuren unterdrückt (Buchheim[2]) oder nur kleine Mengen des Salzes mit wenig Wasser anwendet, in desto reichlicherem Maße erfolgt die Resorption und die Ausscheidung im Harn. Nur ganz verdünnte, 0,12—0,25% Glaubersalz enthaltende Lösungen werden in einem Thiry-Vellaschen Darmstück so rasch wie Wasser resorbiert (Gumilewski[3]). Daher nimmt der Harn nach kleineren Gaben von weinsaurem Kalium-Natrium (Seignettesalz) regelmäßig eine alkalische Reaktion an, nach größeren nur dann, wenn keine Durchfälle erfolgen (Laveran und Millon, 1844). Auf solchen Verhältnissen beruht es auch, daß das Kaninchen mit seinem längeren Darm zehnmal mehr Calcium- und Magnesiumphosphat resorbiert und im Harn ausscheidet als der Hund (Buchheim und Körber[4]).

Nach der Injection eines Gemisches äquimolecularer Mengen von Chlornatrium und Natriumsulfat in das Blut überwiegt im Harn auf der Höhe der Diurese das Chlornatrium, beim Abklingen der Harnabsonderung sinkt seine Ausscheidung rasch, während der Abfall der Sulfatausscheidung ein langsamer ist. Die abführenden Salze werden also nicht nur langsamer resorbiert, sondern auch langsamer durch die Nieren ausgeschieden als das Kochsalz (Cushny[5]).

Aus der Wirkungsweise der abführenden Salze ergeben sich mancherlei **Regeln für ihre praktische Anwendung.** Vor allen Dingen ist es zweckmäßig, sie nicht in großer Concentration oder gar in Pulverform, sondern in verdünnteren Lösungen zu geben. Sehr geeignet sind daher die natürlichen Bitterwässer. Doch kommt es nicht darauf an, ob das eine etwas concentrierter ist als das andere und ob es an nebensächlichen Bestandteilen, z. B. an Calciumsalzen, einen größeren oder geringeren Gehalt besitzt. Darauf pflegt aber die Reklame bei der Empfehlung der einzelnen Mineralwässer ein großes Gewicht zu legen.

Bei längerem Verweilen im Magen verursachen größere Mengen von Salzlösungen leicht Störungen der Magen-

1) Buchheim, a. a. O. oben S. 469.

2) Buchheim, a. a. O. oben S. 466.

3) Gumilewski, Pflügers Arch. **39**. 584. 1886.

4) Körber, Beiträge zur Kenntnis des Überganges der Kalk- und Magnesiasalze ins Blut. Diss. Dorpat 1861.

5) Cushny, On saline Diuresis. The American Journ. of Physiology. vol. VI. March. 1902.

funktionen. Die salinischen Abführmittel sind daher bei Kranken, welche beständig im Bette liegen, nur mit einiger Vorsicht zu gebrauchen, namentlich ist ihre öftere Anwendung während längerer Zeit zu vermeiden, weil in der Ruhe und bei horizontaler Lage der Übertritt des Mageninhalts in den Darm erschwert ist. In anderen Fällen hat man dafür Sorge zu tragen, daß die Salzlösung den Magen sobald als möglich verläßt. Diesen Sinn hat der übliche Spaziergang, den die Badeärzte bei täglichem, wochenlang fortgesetztem kurmäßigem Gebrauch der abführenden Mineralwässer den Kranken nach jedem Trinken verordnen. Der Zweck derartiger Kuren ist hauptsächlich wohl darin zu suchen, daß der Darm, in welchem Gärungs- und Fäulnisvorgänge schon unter gewöhnlichen Verhältnissen stattfinden und in Krankheiten zuweilen in verstärktem Maße auftreten, durch die reichliche Zufuhr abführender Wässer und durch die regelmäßige vollständige Entleerung seines Inhalts gleichsam ausgespült und desinficiert wird.

Da die abführenden Salze nur eine geringe Reizung verursachen, so dürfen sie auch in solchen Fällen gebraucht werden, in denen es darauf ankommt, in entzündlichen und anderen fieberhaften Krankheiten den Darm zu entleeren, ohne ihn zu reizen, weil jede Reizung das Fieber verstärken könnte. Die alte Auffassung von der „antiphlogistischen Wirkung der Mittelsalze" ist von diesen negativen Eigenschaften abzuleiten. Ein günstiger Einfluß auf die Entzündung und das Fieber läßt sich nur mit der Darmentleerung in Zusammenhang bringen. Bei diesem Vorgang entsteht ein verstärkter Blutzufluß zum Darm, durch welchen vermutlich eine Fluxion nach den erkrankten Organen, z. B. der Lunge, gemäßigt und der Ablauf der Erkrankung in günstiger Weise beeinflußt wird.

Ist aber der Darmkanal selber der Sitz einer entzündlichen Erkrankung, so genügt sogar die schwache Reizung, die das Glauber- und Bittersalz bedingen, um die Entzündung zu steigern. Man gibt in derartigen Fällen daher anderen Mitteln, z. B. dem Kalomel, den Vorzug.

Nicht ungeeignet ist die Combination der abführenden Salze mit solchen Mitteln, welche durch Verstärkung der peristaltischen Bewegungen Darmentleerungen bewirken. Unter ihnen ist die Senna besonders zweckmäßig, weil sie an-

scheinend in erster Linie die Darmganglien erregt, ohne entzündliche Reizung zu verursachen. Der Wiener Trank (oben S. 407 ist daher ein ganz rationelles Abführmittel.

1. **Natrium sulfuricum,** Glaubersalz, $Na_2SO_4 + 10H_2O$; in 3 Wasser löslich. Gaben 30,0, meist eßlöffelweise in wäßriger Lösung, am besten ohne alle Geschmackscorrigentien.

2. Natrium sulfuricum siccum, entwässertes Glaubersalz; soll mindestens 88,6% wasserfreies Natriumsulfat enthalten; zu Pulvermischungen zu verwenden.

3. Kalium sulfuricum, Kaliumsulfat, K_2SO_4; in 10 Wasser löslich.

4. **Sal Carolinum factitium,** künstliches Karlsbader Salz. Entwässertes Glaubersalz 44, Kaliumsulfat 2, Kochsalz 18, Natriumbicarbonat 36.

5. Natrium thiosulfuricum, Natriumthiosulfat, unterschwefligsaures Natrium. Große, in 1 Wasser lösliche Kristalle. Durch Säuren wird es unter Entwicklung von schwefliger Säure und Abscheidung von Schwefel zersetzt. Bindet freies Jod.

6. **Tartarus depuratus,** saures weinsaures Kalium, Weinstein; in 220 Wasser löslich. Gaben 0,5—4,0.

7. Kalium tartaricum, Kaliumtartrat; in 0,7 Wasser löslich.

8. **Tartarus natronatus,** Kalium-Natriumtartrat, Seignettesalz; in 1,4 Wasser löslich. Gaben bis 30,0.

9. Pulvis aërophorus laxans, abführendes Brausepulver. Jede Dosis besteht aus Seignettesalz 7,5 und Natriumbicarbonat 2,5 in einer gefärbten (blauen) und Weinsäure 2 in einer weißen Kapsel.

10. **Magnesium sulfuricum,** Magnesiumsulfat, Bittersalz, $MgSO_4 + 7H_2O$; in 1,0 Wasser lösliche Kristalle. Gaben wie beim Glaubersalz.

11. Magnesium sulfuricum siccum, getrocknetes Bittersalz; soll mindestens 70% wasserfreies Magnesiumsulfat enthalten; zu Pulvermischungen.

12. Magnesium citricum effervescens, Brausemagnesia. Gemenge von Natrium- und Magnesiumcarbonat und Citronensäure.

Die gebrannte Magnesia und das Magnesiumcarbonat gehören zur Gruppe der Alkalien, wirken aber ebenfalls abführend und könnten deshalb auch hier ihren Platz finden.

13. **Manna,** Manna; der durch Einschnitte in die Rinde gewonnene und an der Luft eingetrocknete Saft von Fraxinus Ornus. Wirksamer Bestandteil ist der Mannit. In der Manna erschweren vermutlich gummiartige colloïdale Substanzen seine Resorption und verstärken damit seine Wirksamkeit. Gaben 5,0—30,0.

14. **Sirupus Mannae,** Mannasirup, Kindersäftchen. Manna 10, Weingeist 2, Zucker 55 auf 100 Sirup.

Das Tamarindenmus, dem sich von nicht offizinellen Präparaten das Queckenextrakt, von Triticum repens, sowie das Pflaumen- und Hollundermus anschließen, enthält saure Alkalisalze organischer Säuren, deren abführende Wirkung wohl auch durch die Gegenwart colloïdaler Stoffe erhöht wird. Bei den

Traubenkuren ist das saure weinsaure Kalium das Wirksame. Auch die Kuhmolken gehören hierher. Sie werden mittelst Labessenz (Liquor seriparus) oder mit 1% Weinstein hergestellt (Serum Lactis dulce und acidum) und erhalten häufig einen Zusatz, z. B. von Tamarindenmus (S. Lactis tamarindinatum).

15. Pulpa Tamarindorum cruda, Tamarindenmus; das braunschwarze Fruchtfleisch von Tamarindus indica; es schmeckt sauer.

16. **Pulpa Tamarindorum depurata**; durch heißes Wasser erweichtes und durch ein Sieb geriebenes, mit 20% gepulv. Zucker vermischtes Tamarindenmus. Tee- und eßlöffelweise.

B. Alkalien, Säuren, Halogene und Oxydationsmittel.

Die Alkalien, Säuren, Halogene und die stärkeren Oxydationsmittel verursachen im Gegensatz zu den molecularen Wirkungen der bisher behandelten Agentien eigentliche chemische Veränderungen der Gewebsbestandteile, die man **Ätzung** nennt und die mit den leichtesten, nicht analysierbaren Alterationen des Protoplasmas beginnen und mit völliger Umwandlung und Spaltung aller Substanzen enden, aus denen die Gewebe zusammengesetzt sind. Die Folgen bestehen in Entzündung oder Zerstörung der Gewebe; im letzteren Falle mit entsprechendem Substanzverlust (Ätzung der Chirurgen).

Die veränderten Gewebsbestandteile, ihre Spaltungsprodukte, ferner plastische Exsudate sowie Verbindungen aller dieser Substanzen mit den Componenten des Ätzmittels bilden eine Masse, die man als Ätzschorf bezeichnet. Dieser hat entweder eine weiche Beschaffenheit und hängt nur locker mit dem darunterliegenden unzerstörten Gewebe zusammen, oder er besteht aus einer consistenten, trockenen, fest anhaftenden Masse.

Der Substanzverlust kann auch dadurch herbeigeführt werden, daß die Gewebe nicht direkt zerstört, sondern nur abgetötet und dann nekrotisch abgestoßen werden oder durch eine destructive Entzündung zugrunde gehen. Die Ätzung, welche unmittelbar zur Zerstörung führt, ist stets von einer Entzündung der benachbarten Teile begleitet. Dagegen kann die letztere auch ohne Gewebszerstörung auftreten, wenn die Menge des Ätzmittels und die Dauer seiner Einwirkung ein gewisses Maß nicht übersteigen.

Von der Ätzung werden alle Gewebselemente — das Bindegewebe, die zelligen Elementarorgane, die Gefäßwan-

dungen, das Blut, die Nerven — mehr oder weniger gleichzeitig betroffen.

In den leichteren Graden hat man es wie nach der Anwendung der molecular wirkenden Mittel, oft nur mit der sensiblen Reizung und der auf Erweiterung der Gefäße beruhenden aktiven Congestion an der Applicationsstelle zu tun. Der nächste Grad der Ätzung verursacht die verschiedenen Entzündungsvorgänge: Überfüllung der Capillaren, Exsudation mit oder ohne Blasenbildung an der Haut, Auftreten von Pseudomembranen an den serösen und Schleimhäuten, parenchymatöse Schwellung, Trübung und Wucherung der zelligen Elemente.

Auch der Verlauf und die Ausgänge der durch Ätzung bewirkten Entzündungen bieten nichts Eigenartiges. Die entzündlichen Veränderungen können in den leichteren Graden vollständig zurückgehen, in den schwereren zur Abtötung, Vereiterung, Erweichung und Schwund der Gewebe führen.

Die toxische Bedeutung vieler chemischen Verbindungen beruht bloß darauf, daß sie durch Ätzung der Magen- und Darmschleimhaut Gastroenteritis bewirken oder bei länger fortgesetzter Application kleinerer Mengen chronische katarrhalische Erkrankungen veranlassen.

Bei der therapeutischen Anwendung der ätzenden Agentien sucht man entweder durch eine gelinde nutritive Reizung Hypertrophien rückgängig zu machen und Exsudate zur Resorption zu bringen (vergl. S. 383) oder durch eine stärkere Ätzung pathologische Neubildungen und krankhaft veränderte Gewebe zu zerstören und fortzuschaffen. Die Alkalien haben außerdem die Eigenschaft, Horngebilde zu erweichen, Schleim zu lösen, Fett zu emulsionieren und Bindesubstanzen aufzulockern.

Bei den **Säuren und Alkalien** kommt die Eigenschaft, sich gegenseitig zu neutralisieren, ebenfalls in Betracht. Wo unter normalen Verhältnissen, wie im Magen, sich Säure findet oder, wie im Harn, eine saure Reaktion besteht, da läßt sich durch das Neutralisieren ein erheblicher Einfluß auf die Funktionen und den Zustand der betreffenden Organe ausüben. Die Beseitigung der normalen alkalischen Reaktion der Gewebe kann allein ausreichen, um Veränderungen der Ernährung und der Funktion der betroffenen Gebilde herbeizuführen.

Alle Organe, namentlich auch das Nervensystem, stehen

während des Lebens unter dem Einfluß einer beständigen **Alkaliwirkung,** die ausschließlich oder doch vorwiegend vom Natriumcarbonat bedingt wird. Ihre Natur ist bisher noch unbekannt; man weiß nur, daß ihr Fortfall unfehlbar den Tod verursacht. Neutralisiert man an Kaninchen vom Magen aus die Alkalien des Blutes durch Zufuhr von Salzsäure, so stirbt das Tier noch vor dem völligen Aufhören der alkalischen Reaktion des Blutes, also zu einer Zeit, wo von einer direkten Säurewirkung auf das Nervensystem oder auf andere Organe nicht die Rede sein kann. Es handelt sich daher um eine Verminderung der normalen Alkaliwirkung. Da es von vornherein möglich erscheint, die letztere durch Einverleibung von Natriumcarbonat zu verstärken, so ist der Unterschied zwischen der Wirkung der Säuren und Alkalien nach ihrer Aufnahme in das Blut und die Gewebe als ein ausschließlich quantitativer aufzufassen. Das Natriumcarbonat verstärkt im günstigsten Falle die normale Alkaliwirkung, während die Mineralsäuren sie unter gewissen Bedingungen vermindern. Es gibt daher in diesem Sinne keine selbständige Säurewirkung.

Die Wirkungen der Oxydationsmittel und freien Halogene bleiben fast ausschließlich auf die Applicationsstellen beschränkt. Die Ausnahmestellung, die in dieser Beziehung das Jod einnimmt, wird noch besonders erwähnt werden.

Bei der **Anwendung der ätzenden Substanzen** für therapeutische Zwecke kommt es nicht auf eine specifische Wirkung des Mittels, sondern auf die Beschaffenheit und den Grad der Ätzung an. Die durch die letztere verursachten Veränderungen der Ernährungsvorgänge in den Geweben sind in solchen Fällen das heilsame Moment. Die Erfahrung lehrt, daß, abgesehen von den reflectorischen Wirkungen (vergl. Hautreizmittel), unter dem Einfluß einer anhaltenden localen Reizung krankhafte Produkte in gewissen Fällen zur Resorption gebracht werden. Die Erörterung über die Natur dieser Vorgänge gehört in die allgemeine pathologische Physiologie.

Dieser Sachlage entsprechend ist es an sich gleichgültig, durch welches Mittel die heilsame Reizung hervorgerufen wird. Dagegen ist es von der größten Wichtigkeit, daß diese Wirkung für jeden Fall in der erforderlichen Stärke, Ausdehnung und Dauer zur Anwendung kommt. Diese Ver-

hältnisse richtig zu bemessen und dann zur Ausführung die passenden Mittel zu wählen, ist eine wichtige Aufgabe der ärztlichen Kunst, deren Lösung durch eine genaue Kenntnis der Eigenschaften und Wirkungen der ätzenden Agentien vermittelt wird.

Mit ähnlichen, aber einfacheren Verhältnissen hat man es bei der chemischen Zerstörung oder chirurgischen Ätzung erkrankter Gewebe und pathologischer Neubildungen zu tun. Auch hier kommt es auf den Umfang der Zerstörung und auf die Auswahl der geeigneten Mittel an.

3. Gruppe der Alkalien.

Zu dieser Gruppe gehören alle Verbindungen der Alkali- und Erdmetalle, welche basische Eigenschaften (alkalische Reaktion) besitzen und keine giftig wirkenden Componenten enthalten. Diesen Anforderungen entsprechen die Hydroxyde, die Carbonate, die basischen Phosphate, der Borax und die fettsauren Salze oder Seifen. Beim alkalisch reagierenden Cyankalium dagegen kommt nur die Blausäurewirkung in Betracht, und es bleibt daher von dieser Gruppe ausgeschlossen.

Die localen Wirkungen der Alkalien werden hauptsächlich durch Erweichung, Lockerung und Auflösung der gewebsbildenden Albumin- und Albuminoïdstoffe herbeigeführt. Die Hydroxyde der Alkalimetalle sind starke Ätzmittel. Unter ihnen wird das Kaliumhydroxyd oder Ätzkali in der bekannten Stangenform auch für chirurgische Zwecke gebraucht. Es wirkt durch Wasserentziehung sowie durch Abtötung, Auflösung und Spaltung der gewebsbildenden Körperbestandteile heftig zerstörend. Der gebildete Ätzschorf ist zerfließlich wie das Mittel selbst und setzt dem weiteren Eindringen des Kalis in die Gewebe kein Hindernis entgegen. Die Ätzung pflegt daher eine bedeutende Tiefe zu haben und greift wegen der Zerfließlichkeit des Mittels auch leicht auf die Umgebung über. Um letzteres zu verhindern, vermischt man das Kali entweder mit dem gleichen Teil Ätzkalk (Wiener Ätzpaste) oder schmilzt es mit der halben Gewichtsmenge des letzteren zusammen (Filhossches Ätzmittel).

In Form der mehr oder weniger verdünnten **Lösungen** dient das Kaliumhydroxyd bei Hautkrankheiten, um in größerer Ausdehnung Ätzungen mäßigen Grades zu erzeugen.

Der Ätzkalk eignet sich seines geringen Preises wegen

als kräftiges Desinfektionsmittel im großen zur Zerstörung organischer Substanzen, namentlich tierischer Produkte. Wenn diese sich an Orten anhäufen, von denen sie durch den Transport schwer zu entfernen sind, so ist das Vermischen und Überschichten derselben mit ausreichenden Mengen Ätzkalk oft das einzige Mittel, um den Eintritt der Fäulnis zu verhindern und einen raschen Zerfall ohne Auftreten von übelriechenden und schädlichen Produkten herbeizuführen. Massengräber bei Epidemien und nach Schlachten, Abdeckereien, Latrinengruben, Kellerräume mit Schlammablagerungen nach Überschwemmungen und andere Localitäten lassen sich in dieser Weise in der Regel am leichtesten desinficieren.

Die Seifen und die Carbonate der Alkalien, namentlich die ersteren, dienen in der bekannten Weise zur Reinigung der Haut. Sie emulsionieren das Fett der Hautschmiere und erweichen die oberflächlichen Schichten der Epidermis, die dann mit allen daran haftenden Unreinigkeiten durch Abreiben und Fortspülen entfernt werden. Einen ähnlichen Einfluß haben die alkalischen Bäder, die in Form von Mineralwässern oder Lösungen von Kalium- und Natriumcarbonat bei Hautkrankheiten in methodischer Weise angewendet werden, um pathologische Produkte und Gewebe zu lockern und aufzulösen. Sie unterscheiden sich in dieser Beziehung von den Salz- und Solbädern, welche die Epidermis weniger angreifen und deshalb in solchen Fällen gewählt werden, in denen man durch eine gleichmäßige Reizung vorzugsweise die Tätigkeiten der Haut und auf reflectorischem Wege auch die Funktionen anderer Organe anzuregen wünscht.

Das Verhalten der Alkalien im Magen und Darmkanal ist im allgemeinen leicht zu übersehen. Es handelt sich dabei, wenn die eigentlichen Ätzwirkungen außer Betracht bleiben, hauptsächlich um die Neutralisation von Säuren, um die Lösung von Schleim und vermutlich auch um die Lockerung von Epithelien. Schwerer ist die Beurteilung der Folgen dieser Veränderungen.

Die Neutralisation von Säuren im Verdauungskanal ist zunächst in solchen katarrhalischen und andersartigen Erkrankungen von Nutzen, in denen Gärungs- und Zersetzungsvorgänge eine abnorme Säurebildung verursachen. Derartige Formen des Magen- und Darmkatarrhs kommen be-

sonders häufig bei Kindern vor. Die Reizung, welche die erkrankte und deshalb empfindliche Darmschleimhaut durch die Säure erfährt, begünstigt das Auftreten der im frühesten Lebensalter so sehr gefürchteten Durchfälle. Zur Neutralisation der Säuren wendet man in solchen Fällen mit Vorliebe die gebrannte Magnesia an, weil sie den Vorteil bietet, daß die dabei gebildeten abführenden Salze (vgl. oben S. 469) eine rasche Entleerung des zersetzten und schädlichen Darminhalts herbeiführen. Man sucht diesen Erfolg außerdem durch einen Zusatz von Rhabarber zur Magnesia (Kinderpulver) zu befördern. Die Entfernung der gärenden Massen beseitigt in diesem Falle zugleich eine wesentliche Krankheitsursache.

Wenn es darauf ankommt im ganzen Verdauungskanal längere Zeit hindurch eine mäßige Alkaliwirkung ohne Stuhlentleerungen zu unterhalten, so eignet sich dazu am besten das dreibasisch phosphorsaure Calcium, welches weit in den Darm hinabgeführt wird, während die Wirkung des Natriumcarbonats sich vorzugsweise auf den Magen beschränkt. Die Bedeutung des letzteren Carbonats bei chronischen Magenkatarrhen ist weniger auf die Beseitigung der Säurewirkung als vielmehr darauf zurückzuführen, daß es den Schleim löst, welcher in solchen Fällen in vermehrter Menge gebildet und wegen seiner Unlöslichkeit im sauren Mageninhalt auf der Schleimhaut in starken Schichten abgelagert wird.

Häufig wendet man für diesen Zweck die alkalischen Mineralwässer an, bei denen dann noch wegen der Gegenwart anderer Bestandteile die locale Salzwirkung in Frage kommt (vgl. oben S. 434).

Weniger eignen sich die Carbonate, also auch das Calciumcarbonat oder die Kreide, als Neutralisationsmittel bei Vergiftungen mit Säuren, weil die sich dabei in großer Menge entwickelnde Kohlensäure den Magen stark ausdehnt und leicht eine Ruptur desselben verursacht, falls die Ätzung sich auf die tieferen Schichten der Magenwandung erstreckt.

Aber selbst wenn das nicht zu befürchten ist, muß eine stärkere Füllung des Magens mit Gas vermieden werden, weil er bei starker Ausdehnung die bei solchen Vergiftungen ohnehin in Mitleidenschaft gezogenen Nachbarorgane, insbesondere Herz und Lungen, in ihren Funktionen beeinträchtigt. Da die Hydroxyde der Alkalien für derartige Zwecke wegen ihrer ätzen-

den Wirkung von vornherein ausgeschlossen sind, und die basischen Kaliumverbindungen mit den meisten Säuren Salze liefern, welche stärkere locale Reizung verursachen, so bleiben als zweckmäßige Gegenmittel bei Vergiftungen mit Mineralsäuren nur noch die Magnesia und die Natronseifen übrig. Sie erfüllen alle Anforderungen, weil sie selbst und die aus ihnen gebildeten Salze und Neutralisationsprodukte möglichst wenig schädlich sind. Bei Vergiftungen mit Oxalsäure ist die Verbindung von Ätzkalk und Zucker (Zuckerkalk), welche als allgemeines „Antacidum" empfohlen wurde (Cleland, 1859), ein sehr geeignetes Gegenmittel (Husemann).

Die Magnesia wird bei Vergiftungen mit Arsen- und arseniger Säure empfohlen, weil sie in neutralen und alkalischen Flüssigkeiten mit diesen Säuren unlösliche Verbindungen bildet, die aber nur dann leicht entstehen, wenn die Magnesia frisch gefällt oder nicht zu stark gebrannt ist (Bussy, 1846).

Bei der Beurteilung der **Vorgänge nach der Resorption der Alkalien** kommen zunächst ihre Salzwirkungen, sodann eine Veränderung der Alkalescenz des Blutes und der Gewebe, ferner die Ionenwirkungen des Metalls, z. B. des Kaliums, und endlich eine von der Ausscheidung durch die Nieren abhängige locale Einwirkung auf die Harnorgane in Betracht.

Unter Alkalescenz verstehen wir hier das von der Gesamtmenge der Alkalien abhängige Neutralisationsvermögen des Blutes und der Gewebe für stärkere Säuren. Von Alkalien kommen im Organismus im wesentlichen Carbonate, basische Phosphate und Albuminate in Betracht. Mit dieser Alkalescenz ist der basische Zustand nicht zu verwechseln, der von den in einer Lösung durch Dissociation auftretenden freien Hydroxylionen (OH) abhängt. In einer Lösung von Natriumhydroxyd können nur OH-Ionen auftreten, nach der Gleichung $NaHO = Na - OH$. Eine Lösung von Chlornatrium enthält bei der Dissociation die gleiche Anzahl OH- und H-Ionen: $NaCl + H_2O = Na - \overset{-}{O}H$ und $Cl - \overset{+}{H}$,, sie ist daher neutral. Auch eine Natriumcarbonatlösung kann in diesem physikalisch-chemischen Sinne neutral sein, weil die Wertigkeit der bei der Dissociation entstehenden positiven Ionen die gleiche ist, wie die der negativen: $Na_2CO_3 + 2(H_2O) = N'aN'a - OH'OH'$ und $H'H - CO_3''$. Daher ist es verständlich, daß nach den Untersuchungen von Höber[1])

1) Höber, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **99**. 572. 1903. Über die Basicitäts- und Aciditätsbestimmungen nach dem Princip der Concentrationsketten vgl. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1904. 2. Bd. S. 330.

mit Hilfe der Concentrationsketten defibriniertes Rinderblut bei physiologischem Kohlensäuregehalt in diesem Sinne eine ungefähr neutrale Flüssigkeit ist. Von diesen freien Ionen hängt aber die Reaktionsgeschwindigkeit zwischen Säuren und Basen ab.

Der gesteigerten Alkalescenz, d. h. der vermehrten Alkalimenge des Blutes, hat man früher einen großen Einfluß auf die Oxydationsvorgänge im Organismus zugeschrieben, und die letzteren durch den therapeutischen Gebrauch von Alkalien in solchen Fällen zu verstärken gesucht, in denen man die Krankheit von einem Darniederliegen der physiologischen Verbrennung ableiten zu können glaubte. Zu diesen Krankheiten rechnete man namentlich den Diabetes und die Gicht und tut es, wenigstens in bezug auf die letztere, wohl auch noch gegenwärtig.

In einem Falle von Pentosurie bewirkte Natriumcarbonat eine vermehrte Ausscheidung von Pentose, während Säuren sie verminderten (Luzzatto[1]).

Es ist sicher, daß die Ursache des Diabetes nicht in einer Verminderung des Oxydationsvermögens des Organismus bestehen kann. Sie ist vielmehr darin zu suchen, daß der Traubenzucker etwa durch eine, sei es auch nur vorübergehende Anlagerung anderer Atomgruppen oder durch Verbindung mit sich selbst unverbrennlich gemacht wird, in ähnlicher Weise, wie die so überaus leicht oxydierbare Glykuronsäure infolge der Bildung gepaarter, manchmal wenig stabiler Verbindungen unverändert in den Harn übergeht.

Es entsteht daher die Frage, ob und unter welchen Bedingungen der Alkaligehalt des Blutes und der Gewebe steigt, und welchen Einfluß eine solche Steigerung auf die Funktionen und Stoffwechselvorgänge des Organismus ausübt. Von diesen Fragen läßt sich zur Zeit keine auch nur mit annähernder Sicherheit beantworten.

Die verstärkte Zufuhr von Alkalien veranlaßt unter allen Umständen eine Zunahme ihrer Menge im Gesamtorganismus, selbst wenn sie dabei von der Säure des Magensaftes neutralisiert werden, denn in diesem Falle entgehen die Alkalien der Darmsekrete, die unter gewöhnlichen Verhältnissen vom Magen her eine Neutralisation erfahren, diesem Schicksale und kehren unverändert in das Blut zurück. Der hierdurch herbeigeführte Überschuß wird dann mit dem Harn entleert und erteilt diesem eine alkalische Reaktion.

1) Luzzatto, Ricerche in un caso di Pentosuria cronica. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 366.

Dabei ist es aber, in gewissen Fällen wenigstens, nicht gleichgültig, ob die Vermehrung der Alkalien durch Natrium- oder Kaliumcarbonat hervorgebracht wird. Der Organismus steht beständig unter dem Einfluß einer Natriumcarbonatwirkung, deren Fortfall sofort den Tod herbeiführt, wie die bereits (S. 475) erwähnten und bei der Gruppe der Säuren näher angeführten Versuche mit Fütterung von Salzsäure an Kaninchen lehren. Die Tiere können in solchen Fällen noch kurz vor dem Tode durch Injection von Natriumcarbonat in die Venen gerettet werden, während Kalium- und Lithiumcarbonat diesen heilsamen Erfolg nicht haben, vielleicht weil sie in eigenartiger Weise auf das Nervensystem wirken. In neuerer Zeit hat man das Natriumcarbonat aus dem gleichen Grunde gegen das Coma diabeticum empfohlen.

Über die Neutralisationsgröße des Blutes für Säuren, Stärke der alkalischen Reaktion, nach Zufuhr von Alkalien liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor, wegen der Schwierigkeit, das Säureäquivalent des Blutalkalis mit genügender Sicherheit festzustellen. Nach vorläufigen Versuchen scheint die Kohlensäuremenge des Blutes, die von dem Alkaligehalt des letzteren abhängig ist, nach der Zufuhr von Natriumcarbonat nur um einen mäßigen Betrag zu steigen, so daß eine erhebliche Anhäufung des Carbonats im Blute nicht anzunehmen ist. Noch weniger läßt sich übersehen ob und in welchem Maße der Alkaligehalt der Gewebe unter solchen Verhältnissen vermehrt wird. Wahrscheinlich halten Resorption und Ausscheidung durch die Nieren einander derartig das Gleichgewicht, daß selbst bei starker Zufuhr eine, auch nur vorübergehende erhebliche Vermehrung der Alkalien in den Geweben ebenfalls nicht eintritt.

Welche Bedeutung eine derartige geringe Vermehrung der Alkalien des Blutes und der Gewebe nach Ausschluß aller mitwirkenden Momente für den Stoffwechsel hat, ist unbekannt. Man hat zwar Veränderungen des letzteren nach der Einverleibung von Alkalien sowohl an Tieren als auch an Menschen nachgewiesen, allein dabei kann nur der summarische Einfluß dieser Mittel auf die Stoffwechselvorgänge übersehen werden. Diese aber werden von verschiedenen Faktoren beherrscht.

Bei der Frage nach dem **Einfluß der Alkalien auf den Stoffwechsel** handelt es sich fast ausnahmslos um das Natriumcarbonat. Dabei kommen zunächst die Folgen der Einwirkung des letzteren oder der Alkalien im allgemeinen auf den Magen und Darmkanal in Betracht, die derartig sein

können, daß die Verdauung und die Aufnahme der Nahrungsmittel gestört, ein allgemeiner krankhafter Zustand des Organismus erzeugt und die Menge der Stoffwechselprodukte unabhängig von einer direkten Wirkung des Alkalis vermindert oder vermehrt wird. In den Versuchen von Rabuteau und Constant[1]) (1870) verursachten bei letzterem tägliche Gaben von 5 g Natriumbicarbonat binnen 10 Tagen Appetitlosigkeit, Anämie und Abmagerung. In noch höherem Grade trat dieser Zustand bei einer Frau ein, welche 8 Tage lang täglich 5—6 g Kaliumcarbonat nahm. Dabei verminderte sich die Harnstoffmenge im letzteren Falle um mehr als 20%, im ersteren um 8%. Lomikowsky (1873) wollte am Hunde scorbutische Erscheinungen erzeugen und beobachtete, daß täglich gereichte Mengen von 15—60 g Natriumbicarbonat unter Durchfällen und Abmagerung den Tod herbeiführten. An der Darmschleimhaut, namentlich aber in den Nieren fanden sich sehr erhebliche Veränderungen. Die Alkalien können demnach bei ihrer Ausscheidung durch die Nieren diese schädigen und dadurch Abnormitäten der Harnabsonderung bewirken. Einen weiteren Einfluß hat die Salzwirkung, die auch den alkalisch reagierenden Salzen, um die es sich hier handelt, nicht fehlt, wenn sie, wie die Carbonate der Alkalimetalle, leicht resorbierbar sind. Die Folge ist eine Steigerung der Stickstoffausscheidung. Das Zusammenwirken solcher verschiedenen, zum Teil einander entgegengesetzten Einflüsse macht es erklärlich, daß die Untersuchungen über das Verhalten des Stoffwechsels nach der Aufnahme von Alkalien bisher keine einheitlichen Resultate ergeben haben. Dazu kommt, daß die Art der Ausführung der Versuche die Beurteilung der Resultate oft sehr erschwert. Die mit der Nahrung aufgenommenen sowie die mit den Fäces entleerten Stickstoffmengen werden in der Regel nicht direkt bestimmt, sondern nach vorhandenen analytischen Daten berechnet, namentlich aber werden Doppelbestimmungen bei den Analysen unterlassen, die allein vor Irrtümern und Versehen zu sichern vermögen.

---

1) Die Literatur bei Stadelmann, Üb. d. Einfl. der Alkalien auf den menschlichen Stoffwechsel. Stuttgart 1890; enthält unter anderem die unten erwähnten Untersuchungen von Burchard, Klemptner und Kozerski.

An Hunden im Stickstoffgleichgewicht hatten tägliche Gaben von 2 g Natriumcarbonat keinen erkennbaren Einfluß auf die Stickstoffausscheidung (Severin, 1868; A. Ott, 1881), nach 4—7 g dagegen ließ sich eine nicht unbedeutende Steigerung derselben nachweisen (Severin, 1868; J. Mayer, 1881). Auch an Menschen hat man nach Gaben, welche die Verdauung nicht störten, eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung beobachtet (Rabuteau und Constant, 1870; Martin-Damourette und Hyades, 1880). Doch fand Münch (1863) beim Menschen nach 3—9 g Natriumcarbonat nur die Wasserausscheidung durch die Nieren verändert, und zwar anfangs vermindert und sodann vermehrt.

In den ausgedehnten Untersuchungen von Stadelmann[1]) und Burchard (1889) und Stadelmann und Kleptner (1890) an Menschen verursachte citronensaures Natrium, welches im Organismus zum größten Teil in das Carbonat umgewandelt wird, in täglichen Gaben, welche meist 18 g, doch auch ansteigend bis zu 30 g Natriumcarbonat entsprachen, an den einzelnen Tagen einer jeden Versuchsperiode ungewöhnlich große Schwankungen der Stickstoffausscheidung, so daß z. B. an einem Tage im Harn 14,0 g N, an einem anderen Tage derselben Versuchsreihe nicht weniger als 19,5 g gefunden wurden. Dabei war in den verschiedenen Versuchsperioden die täglich im Mittel aller Tage ausgeschiedene Stickstoffmenge entweder unverändert oder etwas vermehrt, häufiger und bedeutender indes vermindert.

Im Anschluß an die Untersuchungen von Burchard und Kleptner hat Kozerski ebenfalls unter Stadelmanns Leitung an sich selbst Versuche mit Natriumcarbonat angestellt. Die tägliche Stickstoffausscheidung im Harn und Kot war auch ohne die Aufnahme von Natriumcarbonat eine sehr schwankende. Doch sind die Mittelzahlen für die einzelnen Perioden sehr gleichmäßige. In der ersten Periode wurden von dem in der Nahrung berechneten und aufgenommenen Stickstoff (23,6 g) 92% resorbiert und 88% im Harn ausgeschieden. Während der täglichen Aufnahme von 3—11 g Natriumcarbonat und 3 Flaschen Sodawasser betrug die resorbierte Stickstoffmenge 88% und die im Harn ausgeschiedene fast genau ebensoviel; in der 3. Periode wurden bei täglich 13 g Natriumcarbonat und 3 Flaschen Sodawasser ebenfalls 88% resorbiert und wieder ausgeschieden.

Aus allen diesen Versuchen folgt auf das bestimmteste, daß bei Aufnahme von Natriumcarbonat in den Magen ein Einfluß des Salzes auf den Eiweißstoffwechsel durch Resorption nicht zustande kommt. Dieses Resultat steht völlig im Einklang mit der oben erwähnten Tatsache, daß der Alkaligehalt des Blutes durch Resorption vom Magen aus nicht wesentlich vermehrt werden kann und daß wahrscheinlich auch der Alkaligehalt der Gewebe keine Steigerung erfährt.

An tracheotomierten und mit einem Respirationsapparat verbundenen Kaninchen wurde der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäure-

1) Stadelmann, a. a. oben S. 482.

ausscheidung bei Alkalizufuhr vermehrt, bei Säurezufuhr vermindert gefunden (C. Lehmann, 1884).

Für besonders wirksam hält man die Alkalien bei der Behandlung der Gicht. Man ist dabei von der Voraussetzung ausgegangen, daß infolge der verstärkten Alkalescenz des Blutes die Verbrennung der Harnsäure zu Harnstoff begünstigt wird. In der Tat gelangte Basham (1870) bei seinen Versuchen an Kranken, welche an Harnsäuresteinen litten, zu dem Resultat, daß nach dem Gebrauch der Alkalien die Harnsäure verschwindet, während die Menge des Harnstoffes zunimmt. Meist waren jedoch die Ergebnisse solcher Untersuchungen schwankende und unsichere oder sogar völlig negative (Severin, 1868). Das gilt auch in bezug auf die Lithiumsalze, deren Einfluß auf die Harnsäureausscheidung Bosse und Buchheim (1862) an sich und an Gichtkranken untersuchten.

Man sucht nicht nur die Ablagerung der Harnsäure in den Gelenken und der Blase durch die Alkalien zu verhindern, sondern wendet die letzteren häufig auch in der Absicht an, fertig gebildete Harnsäuresteine in der Blase aufzulösen. Man hat besonders das Lithiumcarbonat für diesen Zweck empfohlen (Ure, 1844; Binswanger, 1847), weil es die Harnsäure weit leichter zu lösen vermag als andere Alkalien (Lipowitz, 1841), und zwar in der vierfachen Menge als das Natriumcarbonat (Binswanger). Allein mit so einfachen Verhältnissen hat man es in der Blase nicht zu tun, daß bei einer solchen Behandlungsweise das Lösungsvermögen der einzelnen Alkalien eine wesentliche Rolle spielen könnte. Die letzteren gehen zwar leicht in den Harn über, erteilen aber demselben beim Menschen keineswegs eine wirkliche alkalische Reaktion. Denn wie alle anderen Salze werden auch die Alkalicarbonate in den Nieren in möglichst saurem Zustande ausgeschieden und finden sich daher im Harn als Dicarbonate. Unter diesen Verhältnissen bilden sich in der Blase allenfalls nur die schwer löslichen sauren harnsauren Salze. Das harnsaure Lithium wird in seinen Lösungen durch Kohlensäure sogar vollständig zerlegt, indem die Harnsäure im freien Zustande ausgeschieden wird, während das Lithium als Carbonat in Lösung bleibt (v. Schilling[1]). Das Lithiumcarbonat ist daher für den hier

1) v. Schilling, Liebigs Ann. d. Chem. **122**. 243. 1862.

in Rede stehenden Zweck ganz unbrauchbar. Das gleiche gilt von den verschiedenen, neuerdings empfohlenen Lithiumverbindungen, z. B. dem, Urosin genannten chinasauren Lithium.

Ferner ist dabei zu berücksichtigen, daß die in den Harn übergehenden Doppelcarbonate der Alkalien stets in sehr verdünntem Zustande zur Wirkung kommen und infolgedessen größere Steine mit relativ kleiner Oberfläche überhaupt wenig angreifen können. Nimmt der Harn aber bei Zufuhr größerer Mengen solcher Mittel eine stärkere alkalische Reaktion an, so tritt die Gefahr ein, daß bei längerem Gebrauch eine Fällung von Erdphosphaten erfolgt, die eine neue Quelle der Steinbildung abgeben.

Nicht anders als die unorganischen Alkalien sind die in neuerer Zeit empfohlenen organischen Basen zu beurteilen, darunter namentlich das Piperazin, $NH<\begin{matrix}CH_2—CH_2\\CH_2—CH_2\end{matrix}>NH$, das Lysidin, $N\begin{matrix}/CH_2—CH_2\\\backslash C(CH_3)\end{matrix}>NH$ und das Hexamethylentetramin oder Urotropin, $(CH_2)_6N_4$, obgleich wenigstens die beiden erstgenannten Harnsäure im Reagensglas noch leichter lösen als das Lithiumcarbonat. Sie verlieren aber dieses Lösungsvermögen fast vollständig, wenn außer ihnen gleichzeitig auch nur 1% Chlornatrium zugegen ist[1]).

Wenn man trotzdem nach dem methodischen Gebrauch der alkalischen Mineralwässer einen Abgang von Harnsäureconcrementen beobachtet hat, so beruht dieser Erfolg darauf, daß in solchen Fällen sich in der Blase nicht ein einzelner solider Stein, sondern eine aus mehreren kleineren Stücken durch Schleim und andere Substanzen mehr oder weniger fest zusammengekittete Masse findet, die unter dem Einfluß der Alkalien durch Lockerung und Lösung des Bindemittels zum Zerfall gebracht und dann stückweise entleert wird.

Auch in anderen krankhaften Zuständen der Harnorgane kann die vorübergehende alkalische Beschaffenheit des Harns von Nutzen sein. In analogem Sinne wie im Verdauungskanal läßt sich auch in der Blase, den Nierenbecken und vielleicht schon in den Nieren ein unter Umständen heilsamer, direkter

1) Vgl. Vindevogel, Annales publiées par la Soc. Roy. des sc. médic. et natur. de Bruxelles. t. IX. fasc. 1. 1900; Travaux de l'institut de thérapeutique. Bruxelles 1901.

Einfluß auf die Schleimhaut und die Epithelien der Harnkanälchen erzielen. Selbst die Abstumpfung einer übermäßig sauren Reaktion des Harns hat zuweilen eine therapeutische oder vielmehr prophylaktische Bedeutung. Man sucht in dieser Weise in geeigneten Fällen die Ausscheidung von freier Harnsäure in der Blase und die Bildung von Blasensteinen zu verhindern oder wenigstens zu beschränken.

Wie die leicht diffundierbaren Salze im allgemeinen, veranlassen auch die Alkalien eine vermehrte Wasserausscheidung durch die Nieren und wirken deshalb diuretisch. In der Praxis räumt man ihnen in dieser Beziehung einen Vorzug vor den neutralen Salzen ein. Ob sie in der Tat die Nieren leichter passieren als die letzteren und deshalb kräftigere Diuretica sind, läßt sich aus Mangel an ausreichenden Tatsachen nicht entscheiden. Doch darf die Angabe nicht bestritten werden, daß diese Mittel bei Wassersuchten in der Regel mehr leisten als die neutralen Alkalisalze. Der günstige Erfolg braucht aber nicht mit einer stärkeren diuretischen Wirkung zusammenzuhängen, sondern läßt sich mit mehr Wahrscheinlichkeit von einem günstigen Einfluß auf den Zustand der Gewebe in dem bei der Kochsalzgruppe (oben S. 437) angegebenen Sinne ableiten.

Bei der Anwendung der Alkalien als Diuretica gibt man den Kaliumsalzen den Vorzug vor den Natriumverbindungen und wählt mit Vorliebe das Kaliumacetat. Das Kaliumcarbonat verursacht bei längerem Gebrauch infolge der wiederholten Neutralisation des Magensaftes und der direkten Einwirkung auf die Schleimhaut leicht Störungen der Magenfunktionen, während das Acetat diese Übelstände nicht hat und ohne Schaden längere Zeit gebraucht werden kann. Im Organismus wird die Essigsäure wie andere rein organische Säuren der Fettreihe verbrannt, und das Kalium tritt als Carbonat auf, welches dann die gewünschte Alkaliwirkung entfaltet. Solchen Salzen mit organischen Säuren entstammen die Carbonate, die sich beim Menschen nach dem Genuß von Obst und Früchten im Harn finden und dem letzteren bei den Herbivoren unter normalen Verhältnissen eine alkalische Reaktion erteilen.

Ob die Carbonate der Alkalien auch mit dem Schleim ausgeschieden werden und diesen dadurch flüssiger zu machen vermögen, ist ungewiß. Bei der Anwendung der warmen,

soda- und kochsalzhaltigen Mineralwässer gegen chronische Bronchialkatarrhe spielt sicherlich auch die Temperatur eine große Rolle. Bei innerlicher Einverleibung von Natriumcarbonat an Hunden mit kompletter Gallenfistel geht Natriumcarbonat nicht in die Galle über (Glass[1]) und verändert dem entsprechend weder ihre Menge noch ihre Beschaffenheit in erheblicher und constanter Weise (vgl. besonders Rutherford, 1879; Prevost und Binet, 1888; Glass). Auch das Calcium findet sich nach der Eingabe des Phosphats oder Lactats nicht in vermehrter Menge in der Galle (Jankau, 1891).

Von der Voraussetzung ausgehend, daß die Rhachitis der Kinder und die Osteomalacie von einer mangelhaften Aufnahme oder einer vermehrten Ausgabe von Kalk abhängen, hat man namentlich das Calciumphosphat bei diesen und anderen Ernährungskrankheiten empfohlen (Beneke, 1850) und angewendet und sich bis in die neueste Zeit unablässig bemüht, die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Kalkes näher zu untersuchen. Buchheim und Wagner[2]) stellten zuerst fest, daß beim Menschen nach der vermehrten Einfuhr von Kalksalzen in den Magen der Kalkgehalt des Harns nur um einen geringen Betrag vermehrt wird, und Buchheim und Körber fanden, wie bereits oben (S. 470) erwähnt ist, daß die Herbivoren mit ihrem längeren Darmkanal weit mehr Kalk und Magnesia resorbieren, als die Carnivoren. Das Gesamtresultat aller weiteren Untersuchungen[3]) bestätigt die Ansicht von Buchheim[4]), daß dem menschlichen Organismus auch in Krankheiten mit der Nahrung ausreichende Mengen von Calcium als Phosphat zugeführt und von ihm in beschränktem Maße resorbiert werden, und daß die Ausscheidung des Überschusses durch die Nieren erfolgt. Nur ein kleiner Teil des resorbierten Kalks findet seinen Weg zurück in den Darm (F. Voit, 1892). Knochenerkrankungen werden nicht durch einen Mangel an Calciumphosphat herbeigeführt, sondern be-

---

1) Glass, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **30**. 241. 1892. Literatur.

2) Wagner, Experimenta de excretione calcariae et magnesiae. Diss. Dorpat 1855.

3) Fritz Voit, Ztschr. f. Biolog. **29**. 357. 1892; Rüdel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38**. 79. 1893; Rey, ibid. **35**. 295. 1895

4) Vgl. Buchheim, Lehrbuch der Arzneimittellehre. 2. Aufl. S. 159 u. 164. Leipzig 1859.

ruhen auf Ernährungsstörungen, durch welche seine Ablagerung verhindert oder seine Abgabe und Ausfuhr gesteigert werden. Wie reichlich die Kalkaufnahme bei großem Bedarf sein kann, zeigt die Bildung der Kalkschalen der Vogeleier.

1. **Kali causticum fusum,** Kaliumhydroxyd, Ätzkali, KOH. Cylindrische, an der Luft feucht werdende und allmählich zerfließende Stäbchen.

2. **Liquor Kali caustici,** Kalilauge; Spec. Gew. 1,138—1,140, nahezu 15% KOH enthaltend.

3. Liquor Natri caustici, Natronlauge; Spec. Gew. 1,168—1,172, nahezu 15% NaOH enthaltend.

4. **Kalium carbonicum**, Kaliumcarbonat; annähernd 95% K_2CO_3 enthaltend.

5. Liquor Kalii carbonici, Kaliumcarbonatlösung. Enthält 33,3% K_2CO_3.

6. Kalium carbonicum crudum, Pottasche. Es enthält annähernd 90% K_2CO_3.

7. Kalium bicarbonicum, Kaliumbicarbonat, $KHCO_3$; in 4 Wasser lösliche Kristalle.

8. **Natrium carbonicum,** Natriumcarbonat, $Na_2CO_3 + 10H_2O$. Enthält mindestens 37,1% Na_2CO_3; in 1,6 Wasser von 15° löslich.

9. Natrium carbonicum siccum, getrocknetes Natriumcarbonat; mindestens 74,2% wasserfreies Natriumcarbonat enthaltend; für Pulvermischungen. z. B. zur Herstellung des künstlichen Karlsbader Salzes, zu verwenden.

10. Natrium carbonicum crudum, Soda. Soll mindestens 35,8% Na_2CO_3 enthalten.

11. **Natrium bicarbonicum,** Natriumbicarbonat, $NaHCO_3$; kristallwasserfreie, in 12 Wasser lösliche Kristallkrusten.

Die nicht offizinellen **Trochisci Natrii bicarbonici,** Vichy-Pastillen, enthalten jedes 0,1 Natriumcarbonat auf 0,9 Zucker.

12. Natrium phosphoricum, Natriumphosphat, $Na_2HPO_4 + 12H_2O$; in 6 Wasser lösliche, alkalisch reagierende, verwitternde Kristalle.

13. **Lithium carbonicum,** Lithiumcarbonat; weißes, kristallinisches, in 80 kaltem Wasser lösliches Pulver. Gaben 0,05—0,3, als Pulver oder in Kohlensäurewasser.

14. Sapo medicatus, medicinische Seife; Natronseife, aus Schweineschmalz und Olivenöl dargestellt. Meist nur zur Herstellung von Pillen benutzt.

15. Spiritus saponatus, Seifenspiritus; aus Olivenöl, Kalilauge und Weingeist.

16. Sapo kalinus, Kaliseife; aus Leinöl durch Verseifen mit Kalilauge dargestellt. Sapo kalinus venalis, Schmierseife, grüne Seife.

17. **Borax**, Natriumtetraborat, $Na_2B_4O_7 + 10H_2O$; in 25 Wasser von 15° und reichlich in Glycerin löslich.

19. **Magnesia usta,** gebrannte Magnesia, MgO; amorphes, leichtes, in Wasser fast unlösliches Pulver.

20. Magnesium carbonicum, Magnesia alba, Magnesiumcarbonat; meist $3(MgCO_3) + Mg(OH)_2 + 3H_2O$; in Wasser fast unlöslich, ziemlich leicht löslich in Kohlensäurewasser (Struvesches Magnesiumbicarbonatwasser).

Pulvis Magnesiae cum Rheo, vgl. oben S. 408.

21. Calcaria usta, gebrannter, ungelöschter Kalk, CaO.

22. Aqua Calcariae, Kalkwasser; gesättigte Lösung von Calciumhydroxyd; annähernd 0.15% $Ca(OH)_2$ enthaltend.

23. Calcium carbonicum praecipitatum, Calciumcarbonat; durch Fällen von $CaCl_2$ mit Na_2CO_3 dargestellt.

24. Calcium phosphoricum, Calciumphosphat, $CaHPO_4 + 2H_2O$; durch Fällen von Chlorcalcium mit Natriumphosphat dargestellt.

25. Calcium hypophosphorosum, Calciumhypophosphit, $Ca(H_2PO_2)_2$. Farblose Kristalle oder kristallinisches Pulver, in 8 Wasser löslich.

26. Hexamethylentetraminum, Urotropin. Kristallinisches Pulver. Vgl. oben S. 485.

4. Gruppe der Schwefelalkalien.

Die Schwefelverbindungen der Alkali und alkalischen Erdmetalle, die Sulfide sowohl wie die Sulfhydrate, schließen sich in bezug auf ihre localen Wirkungen der vorigen Gruppe an. Sie zeichnen sich durch ihr großes Lösungsvermögen für Horngebilde aus. Wegen dieser Eigenschaften greifen sie die Haare und die Epidermis der Haut sehr stark an und dienen deshalb im Orient als Enthaarungsmittel, und finden bei Hautkrankheiten in ähnlichem Sinne wie die verdünnte Kalilauge Anwendung, gegenwärtig indes nicht so häufig wie früher. Welches Schwefelalkali man dazu wählt, ist ziemlich gleichgültig. Eine Zeitlang war das Fünffachschwefelcalcium in Form der Solutio Vlemingx beliebt. Neuerdings wird vom Allylsulfoharnstoff, dem Thiosinamin, NH_2-CS-$NH.C_3H_5$, angegeben, daß es Narben zu erweichen imstande sei, wenn es in diese eingespritzt wird. Es hat daher bei Geschwülsten und anderen pathologischen Produkten Anwendung gefunden, wo es darauf ankommt, Bindegewebe zu erweichen und aufzulösen. Von einer specifischen Wirkung der Schwefelverbindungen auf die Haut kann nicht die Rede sein. Die Ansicht, daß der Schwefel und seine Präparate gewisse besondere Beziehungen zur Haut habe, hat sich durch die Tradition fortgepflanzt und findet noch gegenwärtig ihren Ausdruck in der Anwendung der Schwefelwässer in Form von Bädern und Trinkkuren bei Hautkrankheiten und in anderen Zuständen, in denen die Haut und die Schleimhäute beteiligt sind.

Die kleinen Mengen von Schwefelwasserstoff oder Schwefelalkalien, um welche es sich dabei handelt, machen diese Wässer sicherlich nicht zu heilsamen Agentien. Die Wirkungen des kalten und warmen Wassers, die bei solchen Kuren eingehaltene Diät und Lebensweise sind vollkommen ausreichend, um die beobachteten heilsamen Folgen zu erklären. Auch die Tatsache, daß in das Blut injiciertes Schwefelwasserstoffwasser an Katzen Veränderungen des Darmkanals hervorbringt (O. Weber, 1864), die denen bei Arsenvergiftung gleichen, sowie der Umstand, daß der Schwefelwasserstoff von der Haut resorbiert wird, genügen nicht, um den Schwefelwässern eine besondere therapeutische Bedeutung zuzuschreiben.

Der Schwefelwasserstoff ist ein reines Nervengift, welches Convulsionen und Lähmung verschiedener Gebiete des Centralnervensystems, insbesondere der Respirationscentren, hervorbringt, ohne dem Blute Sauerstoff zu entziehen, wie man früher geglaubt hat. Doch ist ein anscheinend kleiner Teil in Form von Sulfohämoglobin im Blute enthalten (E. Meyer[1]). Das Schwefelnatrium tötet, in Gaben von 6 mg pro Kilogramm Körpergewicht, bei der Einspritzung in das Blut Kaninchen unter den gleichen Erscheinungen wie der Schwefelwasserstoff, ebenfalls bevor es noch zur Reduktion des Blutes kommt (Pohl[2]). Schwefelwasserstoff- und Schwefelnatriumvergiftung sind daher in demselben Sinne identisch wie Blausäure- und Cyankaliumvergiftung. An Fröschen verursacht der Schwefelwasserstoff unter gewöhnlichen Verhältnissen eine allgemeine Lähmung. Bei niederer Temperatur dagegen kann nach einmaliger Vergiftung auf die Lähmung ein hochgradiger, bis zu 14 Tagen andauernder Tetanus folgen, ja eine Combination von Lähmung und Krämpfen hielt zuweilen sogar monatelang an (Harnack[3]).

An einem gesunden Manne, der 1—2 Stunden lang mit der Entwicklung von Schwefelwasserstoff beschäftigt war und zugleich beim Auswaschen von Niederschlägen mit Schwefelwasserstoffwasser hantiert hatte, traten die Vergiftungserscheinungen erst nach einigen Stunden auf, bestehend in Ohnmachtsanfällen, heftigen Leibschmerzen, Erbrechen, später schweren Störungen der Respirationsbewegungen, die ganz unregelmäßig erfolgten und von apnoischen Pausen unterbrochen wurden (A. Cahn[4]).

1) E. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **41**. 325. 1898.
2) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **22**. 1. 1886.
3) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **34**. 156. 1894.
4) A. Cahn, Deutsches Arch. f. klin. Medic. **34**. 121. 1883.

Zu dieser Gruppe gehört auch der Schwefel, welcher in gewissen Fällen ein sehr brauchbares Abführmittel ist. Kommt derselbe im feinverteilten Zustande in den Magen, so bleibt er ganz unverändert. Gelangt er dann weiter in den Darm, so wird er dort zum Teil in Natriumsulfhydrat umgewandelt (Buchheim und Krause[1]). Dieses verursacht wegen seiner ätzenden und reizenden Wirkungen Verstärkung der Darmperistaltik und Stuhlentleerungen. Da aber die Umwandlung des Schwefels im Darm in das Sulfhydrat sehr langsam erfolgt, so veranlaßt dieses Mittel in der Regel keine stärkeren Durchfälle. Die Entleerungen werden selten flüssig, sondern erlangen nur eine breiartige Beschaffenheit.

Der feinverteilte Schwefel läßt sich daher zweckmäßig in solchen Fällen als Abführmittel anwenden, in denen es nicht auf eine rasche und vollständige Entleerung des Darminhalts, sondern bloß darauf ankommt, daß die Fäcalmassen in weniger consistentem Zustande und daher leichter den Mastdarm und besonders den Anus passieren. Aus diesem Verhalten erklärt sich die in früheren Zeiten häufigere Anwendung des Schwefels bei Hämorrhoïdalbeschwerden. Bei diesen Zuständen ist es geboten, die Reizung durch harte Fäcalmassen, deren Entleerung außerdem sehr schmerzhaft zu sein pflegt, soviel als möglich zu vermeiden. Bei längerem Gebrauch selbst kleiner Mengen Schwefel entstehen aber chronische Darmkatarrhe[2]).

Andere Abführmittel, welche gewöhnlich flüssige Stühle bewirken, sind in diesen Fällen nicht zweckmäßig, weil sie bei längerem Gebrauch leicht die Ernährung des Kranken beeinträchtigen. Eine derartige Dosierung derselben, daß sie die Fäces nicht flüssig, sondern nur breiig machen, ist schwierig und unsicher; denn die Wirkung bleibt dabei nicht selten entweder ganz aus, oder es treten Durchfälle auf.

Da die Umwandlung des Schwefels im Darmkanal beschränkt ist, so ist die Stärke seiner Wirkung bis zu einer gewissen Grenze unabhängig von der angewandten Gabe und bleibt eine gleichmäßige, auch wenn das gewöhnliche Maximum der letzteren überschritten wird. Es lassen sich daher bei seiner Anwendung Durchfälle ziemlich sicher

1) Krause, De transitu sulfuris in urinam. Diss. Dorpat 1853.
2) H. Schulz, Studien üb. d. Pharmakodynamik des Schwefels. Greifswald 1896.

vermeiden, ohne daß man das Ausbleiben des gewünschten Erfolges zu befürchten hat.

Nur wenn die Verteilung des Schwefels, wie bei der Schwefelmilch, eine sehr feine ist und bedeutende Mengen auf einmal in den Darm gelangen, erfolgt die Bildung des Schwefelalkalis verhältnismäßig rasch; dieses wird nicht schnell genug resorbiert oder zersetzt, und es kommt infolgedessen zu heftigeren Darmerscheinungen. Dem entsprechend wirken die weniger fein verteilten Schwefelblumen bei gleicher Gabe nicht so stark wie die Schwefelmilch. Erstere sind daher für den praktischen Gebrauch der letzteren vorzuziehen.

Daß im Darm aus dem Schwefel eine resorbierbare Verbindung gebildet wird, hat man mit Sicherheit daraus gefolgert, daß nach der Aufnahme von Schwefel in den Magen und Darmkanal die Schwefelsäuremenge des Harns nicht bloß procentisch (Griffith, 1848; Bence Jones, 1849), sondern auch absolut vermehrt wird (Buchheim und Krause[1]). Weitere Versuche von Regensburger[2]) am Hunde und von Presch[3]) beim Menschen haben diese Schwefelsäurebildung aus Schwefel vollkommen bestätigt.

Buchheim und Krause nahmen an, daß unter der Einwirkung von Alkalien im Darm direkt Schwefelalkali entsteht und dieses dann resorbiert und oxydiert werde. Sie stützten diese Annahme auf die von ihnen ermittelte Tatsache, daß bei gleichzeitigem Einnehmen von Schwefel und kohlensaurem Natrium im Harn mehr Schwefelsäure erscheint, als wenn jener allein oder in Öl verteilt in den Magen gebracht wird. Gegen diese Annahme erhebt Regensburger Bedenken, weil selbst gesättigte Lösungen von kohlensaurem Natrium bei 40° aus Schwefel kein Schwefelnatrium zu bilden vermögen. Aus dem gleichen Grunde schließt sich Heffter[4]) diesen Bedenken an. In der Tat sind diese Einwände nicht unbegründet, zumal die Menge des resorbierten Schwefels eine sehr bedeutende ist. Beim Hunde fand Regensburger an den beiden Tagen der Schwefelfütterung die Gesamtmenge des Schwefels im Harn um 0,471 g vermehrt, davon 0,283 g als 0,866 g Schwefelsäure, den Rest in anderer Form. Regensburger hält es, gestützt auf entsprechende Versuche, für wahr-

1) Krause, a. a. O. oben S. 491.
2) Regensburger Ztschr. f. Biolog. 12. 479. 1876.
3) Presch, Virchows Arch. 119. 148. 1890.
4) Heffter, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 51. 175. 1904.

scheinlich, daß in Berührung mit zersetzten eiweißartigen Substanzen der Schwefel in Schwefelwasserstoff übergeht. Heffter sucht die Erklärung für die Schwefelwasserstoff- oder Schwefelalkalibildung in der vor längerer Zeit von Rey-Pailhade gemachten, von ihm und Hausmann[1]) bestätigten Tatsache, daß Eiweißstoffe und verschiedene Organe die Fähigkeit besitzen, schon bei gewöhnlicher Temperatur und unter Ausschluß von niederen Organismen Schwefelwasserstoff zu bilden. Doch ist die Menge des letzteren viel zu niedrig, um die Umwandlung der oben angeführten großen Schwefelmenge zu erklären; 100 g Lebersubstanz bildeten in den Versuchen von Heffter bei 40° in 48 Stunden nur 52,6 und 43,6 mg Schwefelwasserstoff.

Rey-Pailhade glaubte, daß an der Schwefelwasserstoffbildung durch die Eiweißstoffe ein Ferment beteiligt sei, welches er Philothion nannte. Doch verliert auch gekochtes Eiweiß diese Eigenschaft nicht. Heffter und Hausmann stellen den Vorgang in Analogie mit den durch H-Abgabe bedingten reducierenden Eigenschaften der Mercaptane. Die Eiweißstoffe beschleunigen bloß in verhältnismäßig hohem Grade den Vorgang, indem sie als Katalysatoren wirken. Im Darm finden sich vielleicht Stoffe, die noch weit kräftiger zu katalysieren vermögen, als die Eiweißstoffe in den Reagiergläsern, und die möglicherweise niederen Organismen entstammen.

Der als Schwefelwasserstoff oder Schwefelalkali resorbierte Schwefel wird zum allergrößten Teil zu Schwefelsäure oxydiert, die dann im Harn als gepaarte Verbindung enthalten sein kann. Ein kleiner Teil geht in den Harn in Form einer organischen Verbindung über, während unterschweflige Säure dabei nicht entsteht. Im normalen Harn von Hunden findet sich Äthylsulfid (John J. Abel[2]).

1. Kalium sulfuratum, Schwefelleber; Gemenge von Polysulfiden des Kaliums und dem Sulfat des letzteren; durch Zusammenschmelzen von 1 Schwefel und 2 Pottasche dargestellt.

2. Sulfur depuratum; durch Waschen mit ammoniakalischem Wasser gereinigter sublimierter Schwefel. Teelöffelweise, als Pulver.

3. Sulfur sublimatum, Flores Sulfuris, Schwefelblumen; durch Sublimation von Schwefel im sauerstofffreien Raume dargestellt.

4. Sulfur praecipitatum, Lac Sulfuris, Schwefelmilch; aus den Polysulfiden der Alkalien durch Salzsäure gefällt.

1) Heffter u. Hausmann, Beiträge z. chem. Physiol. u. Patholog. 5. 213. 1904.

2) Abel, Ztschr. f. physiolog. Chem. 20. 253. 1895.

5. Gruppe der Säuren.

Die typischen Säuren im pharmakologischen Sinne sind die Schwefelsäure und die Salzsäure, denen sich zunächst die Phosphorsäure anreiht. Von den übrigen zeichnen sich einzelne durch besondere Eigenschaften aus, welche neben der Säurewirkung in Betracht kommen. Die Jodwasserstoffsäure und die schweflige Säure sind kräftige Reduktionsmittel. Die Salpetersäure wirkt eigenartig, indem sie Eiweißstoffe in die sog. Xanthoproteïnsäure umwandelt. Oxydationen vermag sie im Organismus nicht zuwege zu bringen. Die Fluorwasserstoffsäure zeichnet sich durch ihre stark ätzenden Eigenschaften aus.

Die durch Halogene und durch die Nitro- und Sulfogruppe (SO_2OH) substituirten Fettsäuren sind in bezug auf ihre Schicksale im Organismus noch wenig untersucht. Sie dürften sich im wesentlichen wie die Mineralsäuren verhalten.

Die organischen Säuren der Fettreihe gehören ihrer localen Wirkungen wegen ebenfalls hierher. Im Organismus werden sie mehr oder weniger vollständig verbrannt. Die höheren Glieder dieser Reihe, welche als Glyceride die Tier- und Pflanzenfette bilden, sind daher Nährstoffe. Nach den Untersuchungen von Baer und Blum[1]) haben mehrere Dicarbonsäuren die Eigenschaft, beim Phloridzindiabetes an Hunden die Ausscheidung von Zucker, Aceton und Oxybuttersäure sowie des Stickstoffs stark zu vermindern. Zu diesen Säuren gehören vor allem die Glutar- oder Pentandisäure, $COOH(CH_2)_3$. COOH, und ihre Homologen, die Adipin- oder Hexandi- und die Kork- oder Oktandisäure.

Die Äthylschwefelsäure verhält sich im Organismus wie eine reine Mineralsäure (Keiji Uyeda, 1910).

Die aromatischen Säuren nehmen in mehrfacher Beziehung eine Sonderstellung ein, so daß ihre Säurewirkung bedeutend in den Hintergrund tritt.

Die **Ätzung,** welche die concentrierten Mineralsäuren hervorbringen, hängt häufig von einer Wasserentziehung ab. Die concentrierte Schwefelsäure entzieht feuchten organischen Stoffen nicht nur das fertig gebildete Wasser, sondern entreißt

1) Vgl. Baer u. Blum, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **65**. 1. 1911.

ihnen unter Wasserbildung auch sehr begierig Wasserstoff und Sauerstoff und verursacht deshalb häufig Verkohlung. Bei den übrigen unorganischen Säuren spielt die Wasserentziehung eine weit untergeordnetere Rolle.

Die Säurewirkung, die bei den meisten Mineralsäuren erst bei einer gewissen Verdünnung in reiner Form hervortritt, besteht in der Neutralisation der Alkalien und einer mehr oder weniger tiefgreifenden Umwandlung der gewebsbildenden Substanzen, namentlich des Protoplasmaeiweißes. Es ist schon in der Einleitung zu diesem Abschnitt erwähnt, daß die Beseitigung der alkalischen Reaktion der Gewebe bei localer Application der Säuren allein ausreichend erscheint, um Störungen entzündlicher und anderer Art zu verursachen. Die Hauptwirkung ist indessen auf Veränderungen der eiweißartigen und leimgebenden Substanzen zurückzuführen. Die gelösten Eiweißkörper werden durch concentrierte Säuren, besonders leicht durch die Salpetersäure, zum Gerinnen gebracht und in eine besondere Modification, das Acidalbumin, umgewandelt. Als chirurgische Ätzmittel haben die Säuren gegenwärtig keine Bedeutung mehr. Doch ist neuerdings die heftig und tief ätzende und deshalb gefährliche Trichloressigsäure für diesen Zweck empfohlen worden.

Die feineren Veränderungen des Protoplasmas, die sich als Entzündung erzeugende Reizung kund geben, lassen sich noch nicht auf greifbare chemische Vorgänge zurückführen, soweit dabei nicht Gerinnungen und Neutralisation der Alkalien im Spiele sind.

Die Bindegewebssubstanzen erfahren durch die verdünnteren Säuren, namentlich durch die Essigsäure und die übrigen flüchtigen Säuren der Fettreihe selbst bei gewöhnlicher Temperatur eine Veränderung, die sich äußerlich nur als Lockerung und Quellung kund gibt. In diesem Zustande geht aber das Collagen des Bindegewebes beim Erhitzen mit Wasser viel leichter in Leim über als vor der Säurebehandlung. Darauf beruht es, daß das während der Totenstarre gesäuerte Fleisch sich viel leichter weich kochen läßt und viel zartere Braten liefert, als das Fleisch frisch geschlachteter Tiere. Bei der Herstellung der Sauerbraten, dem sog. Beizen, beabsichtigt man, Fleisch, welches von alten Tieren mit derbem Bindegewebe stammt, durch die Einwirkung von Essig weich und mürbe zu

machen. Auch die Horngebilde werden namentlich von den concentrierten flüchtigen Fettsäuren sehr stark angegriffen, erweicht und gelöst. Der concentrierten Essig- und Monochloressigsäure widersteht selbst die härteste, zu Schwielen oder Leichdornen verdickte Epidermis nicht. Wegen der genannten Einwirkungen auf die Bestandteile organisierter Gebilde vermögen die Mineralsäuren die Entwicklung niederer Organismen zu hemmen und Fäulnisvorgänge zu unterdrücken. Diese Wirkung hat auch der salzsäurehaltige Magensaft, und man sucht sie durch Einnehmen von Salzsäure zu verstärken, um Infectionen zu verhüten. Milzbrandbacillen werden indes erst bei einer Concentration von 1,5 % HCl getötet, während ihre Sporen noch bei 2 % entwicklungsfähig bleiben (A. Dyrmont[1]).

In ziemlich zahlreichen Fällen finden die Säuren als Ätz- und Reizmittel praktische Anwendung; doch läßt sich kaum ein Fall anführen, in welchem sie unentbehrlich sind. Das gilt auch von der rauchenden Salpetersäure in bezug auf ihre Anwendung als chirurgisches Ätzmittel. Die Empfehlung des Königswassers in Form von Fußbädern bei Leberkrankheiten und anderen Leiden innerer Organe stammt aus einer Zeit, in der man die Symptome, welche bei dem Gebrauch dieses Gemisches als Folge der Einatmung von Chlor und salpetriger Säure beobachtet wurden, mit dem Übergang der Salpetersäure in das Blut in Zusammenhang brachte.

Am häufigsten dienen die Säuren im verdünnten Zustande in Form von Bädern, Waschungen und Abreibungen als gelinde Hautreizmittel. Namentlich sind die flüchtigen Fettsäuren in dieser Beziehung beliebt und reihen sich den übrigen flüchtigen Mitteln dieser Art an. Sie sind in solchen Fällen zweckmäßig, in denen es darauf ankommt, eine zwar leichte, aber doch nicht ganz oberflächliche Reizung ohne Schädigung der Epidermis zu erzielen. Die letztere wird dabei nicht erweicht und verdünnt wie bei Anwendung der Alkalien, sondern gewinnt eher eine straffere Beschaffenheit. Daher sind Waschungen und Abreibungen mit gewöhnlichem Essig zur Anregung der Hauttätigkeit in Fällen, in denen die Epidermis geschont werden muß, z. B. in fieberhaften Krankheiten, ganz empfehlenswert, auch gegenüber den ätherischen Ölen der

1) Dyrmont, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **21**. 316. 1886.

Terpentinölgruppe, welche nach der Resorption leicht Nierenaffectionen verursachen. Für Bäder bevorzugt man nach alter Gewohnheit die Ameisensäure, die früher regelmäßig den Ameisen entnommen wurde, indem man aus ihnen und zum Teil auch aus den Bestandteilen ihres Baues, welche flüchtige Produkte der Terpentinölgruppe enthalten, einen heißen wäßerigen Auszug herstellte und diesen in Form der „Ameisenbäder" verwendete.

Säuredämpfe dienen auch als Inhalations- und Riechmittel, ohne indessen einen Vorzug vor anderen flüchtigen Substanzen (vgl. oben S. 360) zu haben. Nur wenn die Inhalation in der Absicht vorgenommen wird, Blutungen in den Bronchien, in der Luftröhre oder der Nasenhöhle zu stillen, lassen sich die Säuren nicht ersetzen. Die Forderung, daß das ausfließende Blut die zu seiner Gerinnung nötige saure Beschaffenheit annimmt, ist aber schwer zu erfüllen, und der Erfolg deshalb ein unsicherer. Leicht gelingt dagegen die Blutstillung an Localitäten, an denen man die Säure unmittelbar auf die blutende Stelle zu applicieren imstande ist. Am stärksten blutstillend wirken die Mineralsäuren, selbst im verdünnten Zustande; sie werden darin aber weit übertroffen von den sauer reagierenden Metallsalzen, z. B. dem Eisenchlorid.

Bei der Anwendung der organischen Säuren in Form von Limonaden und anderen säuerlichen Getränken spielt die locale **Wirkung auf die Geschmacksorgane** die Hauptrolle. Solche Säuren sind in vielen Fällen wichtige Bestandteile von Genußmitteln. Die feineren Obstarten und Früchte schmecken fade und unangenehm, wenn ihnen das nötige Quantum an Wein-, Äpfel- oder Citronensäure fehlt. Selbst im Weine wird der Kenner einen gewissen Säuregehalt ungern vermissen. Für die Zufuhr von kaltem Wasser, z. B. in fieberhaften Krankheiten, haben die Säuren eine ähnliche Bedeutung wie die Teespecies (oben S. 359) bei der Darreichung des warmen.

Die Frage über das **Verhalten und die Wirkungen der Säuren im Magen** gewinnt ein besonderes Interesse durch die wichtige Rolle, welche die Salzsäure bei der Magenverdauung spielt.

Die von C. Schmidt sicher erwiesene Tatsache, daß im Magen freie oder locker an Pepsin gebundene Salzsäure abgesondert wird, führte von vornherein zu der Voraussetzung, daß in gewissen Fällen

Störungen der Magenfunktion von einer mangelhaften Absonderung dieser Säure abhängig seien. Man wandte sie daher bei der Behandlung von Magenkrankheiten zur Beförderung der Verdauung an. Erst in neuerer Zeit hat man angefangen, die Pathologie der Salzsäureabsonderung auf exacteren Untersuchungen zu begründen. Die Aufzählung und Kritik der bisher dabei erlangten Resultate gehören in die specielle Pathologie.

Der Magen steht unter normalen Verhältnissen fast beständig unter dem Einfluß einer Säurewirkung. Eine mäßige Verstärkung derselben durch Aufnahme von Säuren, abgesehen von der Kohlensäure, hat in therapeutischer Beziehung keine besondere Bedeutung. Nach längerem Gebrauch saurer Getränke, z. B. beim gewohnheitsmäßigen Consum saurer Weine, stellen sich leicht chronische Magenkatarrhe ein.

Ganz besonders schädlich erweist sich für die Magen- und Darmschleimhaut die abnorme Säurebildung durch Gärungsvorgänge, wie sie in typischer Weise bei den schon erwähnten Durchfällen kleiner Kinder auftritt. In diesen Fällen verursacht der saure Darminhalt die Umwandlung des Bilirubins in Biliverdin und infolgedessen die bekannte, von den Müttern gefürchtete Grünfärbung der Fäces. Die Behandlung dieser Zustände geht darauf aus, die Säuren zu neutralisieren und die gärenden und in Zersetzung begriffenen Massen zu entleeren (vgl. oben S. 477 und 478).

Die Neutralisation von Alkalien, welche bei Vergiftungen in den Magen gelangt sind, erfolgt nach denselben allgemeinen Regeln, wie die der Säuren; es dürfen in beiden Fällen weder die angewandten Mittel noch die gebildeten Produkte schädlich sein. Die unorganischen Säuren sind wegen ihrer stark ätzenden Wirkung zu vermeiden; die Salpetersäure ist ganz unbrauchbar. Dafür steht für diesen Zweck eine Anzahl organischer Säuren zur Verfügung, darunter besonders die Citronen- und Weinsäure.

Die Kohlensäure nimmt auch in pharmakologischer Hinsicht eine Sonderstellung ein. Sie dient in Form der Kohlensäurewässer nicht nur als beliebtes Genußmittel, sondern ist zugleich ein wirksames Mittel in katarrhalischen Zuständen und bei den kleinen Leiden und Verstimmungen des Magens, die sich so häufig nach Unmäßigkeiten im Essen und Trinken einstellen. Die Erklärung für die heilsamen Wirkungen dieser gasförmigen Säure ist darin zu suchen, daß sie auch bei

Gegenwart von Alkalien wirksam bleibt. Sie durchdringt die Magenwandung an allen Seiten und wird dann nicht, wie andere Säuren, in den Geweben vollständig neutralisiert, sondern ist hier bei genügender Menge gleichzeitig als Bicarbonat und im absorbierten Zustande enthalten. In dieser Weise vermag die Kohlensäure die Funktionen der Gewebe anzuregen, ohne die wesentlichen Eigenschaften der Alkalien aufzuheben. Dazu kommt als weiteres günstiges Moment, daß die Erregung stets eine mäßige bleibt und daher niemals durch ein Übermaß schaden kann.

Eine besondere Bedeutung gewinnt die Kohlensäure noch dadurch, daß sie die Resorption des Wassers im Verdauungskanal begünstigt. Ist das letztere kohlensäurehaltig, so erfolgt, von der Zeit der Aufnahme an gerechnet, eine raschere Ausscheidung desselben durch die Nieren, also ein beschleunigter Durchgang durch den Organismus (Quincke[1]). Die Kohlensäurewässer sind daher in diesem Sinne stärkere Diuretica als das gewöhnliche Wasser und verstärken vielleicht auch die Wirkung des letzteren auf den Stoffwechsel.

Im Gegensatz zum Magen steht der Darm fast beständig unter dem Einfluß eines alkalischen Inhalts. Nimmt der letztere eine saure Reaktion an, infolge abnormer Säurebildung oder nach der Entleerung des sauren Mageninhalts in den Darm, so genügt diese Veränderung allein, um eine Reizung der Schleimhaut, verstärkte peristaltische Bewegungen und Stuhlentleerungen hervorzurufen. Für therapeutische Zwecke lassen sich dem Darm direkt keine Säuren zuführen, weil mäßige Mengen derselben wegen der Neutralisation und Resorption über das Duodenum hinaus nicht vordringen, größere Quantitäten dagegen ätzend wirken.

Nur die relativ schwer resorbierbaren sauren Alkalisalze der mehrbasischen organischen Säuren, z. B. das saure weinsaure Kalium, gelangen weiter in den Darm hinunter, machen seinen Inhalt sauer regen die Peristaltik an und verursachen deshalb schon nach bedeutend kleineren Gaben Stuhlentleerungen, als die neutralen Salze der Glaubersalzgruppe. Dem Gehalt an solchen sauren Salzen verdanken auch manche Fruchtsäfte und Extracte ihre abführende Wir-

1) Quincke Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 7. 101. 1877.

kung. Unter ihnen sind besonders das Pflaumen- und Tamarindenmus sowie das Queckenwurzelextract (vgl. oben S. 472) zu nennen.

Von großem Interesse ist das **Verhalten der Säuren im Blute** sowie die Frage nach der Neutralisation der Alkalien im letzteren und im Gesamtorganismus.

Da alle Säuren leicht resorbierbar sind, so nahm man a priori an, daß nach ihrer Zufuhr die Alkalien des Blutes neutralisiert und in Form der entsprechenden Salze in den Harn übergeführt werden. Die Versuche von Miquel (1851), welche an Hunden nach Schwefelsäurezufuhr eine Vermehrung der löslichen Salze der Harnasche ergaben, schienen diese Annahme zu unterstützen. Indessen hatte schon Bence Jones (1849) nach dem Einnehmen von verdünnter Schwefelsäure eine Zunahme der sauren Reaktion des Harns beobachtet und Eylandt[1]) dieses Resultat für die unorganischen und eine Anzahl organischer Säuren bestätigt. Gleichzeitig fand Ph. Wilde[2]) in Versuchen, die er ebenfalls an sich selbst ausführte, nach dem Einnehmen von Schwefel- und Phosphorsäure die Menge des Kalis und Natrons im Harn nicht erheblich vermehrt. Fr. Hofmann[3]) fütterte eine Taube 39 Tage lang mit Eidotter, weil dieser beim Verbrennen wegen des Phosphorgehalts des Lecithins eine saure Asche liefert. Die Menge der Gesamtasche und der analysierten Salze war im Harn und Kot genau dieselbe wie in der Nahrung. Demnach war eine Entziehung von Basen nicht eingetreten. Am Hunde zeigte zuerst Gaehtgens[4]), daß nach der Aufnahme von Schwefelsäure die Vermehrung der fixen Basen im Harn nur eine geringe ist und zur Neutralisation der in den letzteren übergegangenen Schwefelsäure bei weitem nicht ausreicht, daß also eine Entziehung von Basen in nennenswertem Maße durch Säurezufuhr nicht zu erzielen ist. Dagegen fand Salkowski[5]), daß nach Fütterung mit Schwefelsäure und mit Taurin, welches bei seiner Verbrennung im Organismus freie Schwefelsäure liefert, an Kaninchen im Harn fixe Basen in vermehrter Menge auftreten.

Das Verhalten der Säuren gegen die Alkalien des Blutes läßt sich am sichersten aus den Veränderungen erschließen, welche die Menge der Blutkohlensäure erleidet. Es gelingt nach den Untersuchungen von Walter[6]) an Kaninchen bei Salzsäurefütterung durch Neutralisation eine tödliche Alkalientziehung ohne alle Nebenwirkungen herbeizuführen. Der Tod erfolgt unfehlbar, und zwar infolge von

1) Eylandt, De acidorum sumptorum vi in urinae acorem. Diss. Dorpat 1854.

2) Wilde, Disquisitiones quaedam de alcalibus per urinam excretis. Diss. Dorpat 1855.

3) Hofmann, Ztschr. f. Biolog. 7. 338. 1871.

4) Gaehtgens, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1872. 833.

5) Salkowski, Virchows Arch. 58. 1. 1873.

6) Walter, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 7. 148. 1877.

Lähmung der Respirations- und Gefäßnervencentren, wenn die alkalische Reaktion des Blutes in die neutrale übergeht und der Kohlensäuregehalt des letzteren von 24—28 Vol.-Proc. normal auf 2,9—2,5 Vol.-Proc. gesunken ist. Diese hochgradige auf Neutralisation der Blutalkalien beruhende Kohlensäureverminderung kommt zustande, wenn den Tieren, sei es bei gewöhnlicher Fütterung und alkalischem Harn, sei es bei Ernährung mit Weizengraupen und bei sauer reagierendem Harn, innerhalb 1—2 Tagen auf jedes Kilogramm Körpergewicht 1,0 g HCl in verdünnter Lösung in den Magen gebracht wird. Der Tod tritt meist ganz plötzlich ohne besondere Erscheinungen ein. Aber ebenso sicher erfolgt selbst in der Agonie fast sofortige Erholung des Tieres, wenn ihm, wie bereits (oben S. 481) erwähnt ist, eine Lösung von Natriumcarbonat in das Blut eingespritzt wird.

An Hunden läßt sich nach Säurezufuhr eine erhebliche Neutralisation der Alkalien des Blutes unter keinen Umständen hervorrufen, selbst dann nicht, wenn die Säuregaben so hoch genommen werden, daß sie durch Ätzung des Magens das Tier krank machen. Im Harn findet sich neben der Säure Ammoniak in vermehrter Menge, so daß etwa Dreiviertel der zugeführten Säure an diese Base gebunden zur Ausscheidung gelangen und infolgedessen die Hauptmasse der fixen Alkalien des Blutes vor der Neutralisation bewahrt bleibt (Walter).

Auch in der durch starke künstliche Respiration herbeigeführten Apnoe ist die Kohlensäuremenge des Blutes, wie P. Hering[1]) zuerst nachgewiesen hat, erheblich vermindert, aber im Durchschnitt nur auf die Hälfte, d. h. wohl um so viel, daß im Blute aus dem doppelten einfaches Carbonat gebildet wird. Daher kann die enorme Kohlensäureverminderung bei der Säurevergiftung nicht von verstärkten Respirationsbewegungen abhängig sein.

Auch bei längere Zeit fortgesetzter Fütterung von Kaninchen mit nicht tödlichen Mengen Salzsäure findet eine Neutralisation der letzteren durch Ammoniak, also eine Anpassung der Tiere der Säurewirkung gegenüber, nicht statt. Die im Harn ausgeschiedene Menge des Ammoniaks erfährt bei dieser fortgesetzten Säurezufuhr keine Vermehrung. Die Tiere sterben, wenn die mit den Nahrungsmitteln aufgenommene, zur Neutralisation verfügbare Alkalimenge nicht mehr ausreichend ist (Kettner[2]).

1) P. Hering, Einige Unters. üb. d. Zusammensetzung. der Blutgase während der Apnoe. Diss. Dorpat 1867.

2) Kettner, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 47. 178. 1902.

Da das Ammoniak unter gewöhnlichen Verhältnissen im Organismus leicht und vollständig in Harnstoff umgewandelt wird, so muß dieser Vorgang bei der Säurezufuhr eine Hemmung erfahren, wahrscheinlich in der Leber, welcher die Säure nach ihrer Resorption von der Pfortader zunächst zugeführt wird.

Wie beim Hunde erscheint auch beim Menschen der größte Teil der resorbierten Mineralsäuren im Harn an Ammoniak gebunden (Coranda[1]). Daher hängen die pathologischen Veränderungen und die Krankheitserscheinungen bei Vergiftungen mit Säuren in der Regel nur von der Ätzung der Verdauungswege vom Munde bis hinunter in den Darm ab. In verschiedenen acuten fieberhaften sowie in chronischen Krankheiten, namentlich im Diabetes, tritt ebenfalls Ammoniak in vermehrter Menge im Harn auf (Boussingault; Duchek; Koppe, 1868; Hallervorden[2]). Im Diabetes ist es die Oxybuttersäure, welche die oft außerordentlich starke Ammoniakausscheidung veranlaßt. Wie oben erwähnt, wird beim Hunde die aufgenommene Säure nicht ausschließlich durch Ammoniak, sondern zu einem kleinen Teil auch durch die fixen Alkalien des Blutes neutralisiert. Bei der andauernden Bildung der Oxybuttersäure im Diabetes wird ebenfalls ein an sich geringer Anteil des Natriumcarbonats stetig neutralisiert, so daß allmählich eine Verarmung des Blutes an diesem notwendigen Alkali mit dem durch das Coma charakterisierten Folgen entsteht, wenn kein Ersatz erfolgt.

Bei Vergiftungen mit Säuren kann es in manchen Fällen ebenfalls zu einer solchen „Acidose" kommen. Wenn die Verätzung des Magens und Darmkanals eine mäßige ist und eine rasche Resorption reichlicher Säuremengen gestattet, so reicht in diesen Fällen das momentan verfügbare Ammoniak zur Neutralisation der ganzen Säuremenge nicht aus und es entstehen die gleichen Folgen wie beim Diabetes. F. Marchand[3]) berichtet von einem derartigen Fall von Schwefelsäurevergiftung, in welchem die vollständige Bewußtlosigkeit durch Einspritzung von Natriumcarbonatlösung sofort beseitigt und der Patient geheilt wurde. An Hunden verursacht auch die aus dem Methylalkohol im Organismus entstehende Ameisensäure eine

1) Coranda, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **12**. 76. 1879.
2) Hallervorden, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **12**. 237. 1880.
3) Marchand, Münch. medic. Wochenschr. Nr. 4. 1912.

vermehrte Ausscheidung von Ammoniak. Über die Methylalkoholvergiftung an Menschen (vgl. oben S. 42).

So wichtig auch das geschilderte Verhalten der Säuren zu den fixen Basen des Organismus und zum Ammoniak und die sich daraus ergebenden Beziehungen zur Harnstoffbildung sind, so wenig läßt sich aus diesen Tatsachen ein Schluß über den Einfluß jener Vorgänge auf den Gesamtstoffwechsel ziehen. Daher ist es vorläufig nicht möglich, rationelle Indicationen für die Anwendung der Säuren in Krankheiten aufzustellen. Sicher ist, daß diese Mittel bei der Behandlung von acuten fieberhaften Krankheiten im wesentlichen die Bedeutung von Genuß- und Erfrischungsmitteln haben. Ob dabei außerdem eine Neutralisation von Alkalien im Bereich der Pfortader und der Leber in irgendeiner Weise in Betracht kommt, läßt sich vorläufig nicht entscheiden. Wirkungen in diesem Gebiete würden sich voraussichtlich nicht nur durch die unorganischen und die aromatischen Säuren, sondern auch durch die rein organischen Säuren der Fettreihe hervorbringen lassen, obgleich diese, wie bereits angegeben ist, im Organismus fast vollständig verbrannt werden.

Die **schweflige Säure**, H_2SO_3, deren gasförmiges Anhydrid, das Schwefeldioxyd, SO_2, bei der Verbrennung von Schwefel entsteht und bei Berührung mit Wasser in die Säure übergeht, ist ein kräftiges Reduktionsmittel und findet deshalb als Bleichmittel Anwendung. In pharmakologischer Hinsicht kommt außer der Säurewirkung noch eine specifische Giftigkeit namentlich für niedere pflanzliche und tierische Organismen und ihre Keime in Betracht. Doch darf man die Wirkungen der freien schwefligen Säure nicht mit den Wirkungen ihrer Salze verwechseln. In diesen kommt nur die Ionenwirkung der Säure in Betracht, von der oben (S. 459) die Rede war.

Wenn es sich um die Zerstörung von Gärungs-, Fäulnis- und Krankheitserregern und ihrer Keime handelt, so ist die schweflige Säure wirksamer als das Chlor, welches keine specifische Giftigkeit besitzt und außerdem bald an die verschiedensten organischen Substanzen gebunden und dadurch unwirksam gemacht wird, während die schweflige Säure viel länger unverändert bleibt. Sehr wirksam ist die schweflige Säure gegen Gärungs- und Schimmelpilze

und wird deshalb mit nie ausbleibendem Erfolg in ausgedehntem Maße zum „Schwefeln" namentlich der Weinfässer benutzt, und dieses fast ausschließlich durch Verbrennen von Schwefel ausgeführt. Der Gesamtgehalt der in solchen Fässern aufbewahrten Weine an schwefliger Säure beträgt nach den Angaben von Kerp[1]) meist 50—100 mg, seltener 100—200 mg im Liter. Die höchste gefundene Menge war 466 mg. Von der Gesamtmenge ist nur ein Teil, nicht über 20 mg im Liter, im freien Zustande oder an Basen, bei übermäßigem Schwefeln auch wohl an Zucker gebunden, der Rest als aldehydschweflige Säure im Weine enthalten.

Weniger stark werden Bakterien durch die schweflige Säure beeinflußt, und Dauersporen sind, wie gegen Carbol, heiße Luft und andere Desinfectionsmittel, auch gegen die schweflige Säure sehr widerstandsfähig.

Zur Zerstörung von Infectionsstoffen in Wohnräumen wird die schweflige Säure gegenwärtig kaum mehr angewendet. Sehr geeignet dagegen ist sie, wenn es darauf ankommt, Kellerräume und andere Localitäten von Schimmel und Moder zu befreien. Man verbrennt zu diesem Zwecke etwa 15 g Schwefel auf jeden Kubikmeter des Raumes (Hoppe-Seyler) und hält letzteren einige Stunden oder besser 1—2 Tage geschlossen. Hernach ist es zweckmäßig, zur Neutralisation der schwefligen Säure und der gebildeten Schwefelsäure, welche an allen Gegenständen haften, in dem Raume ein wenig Ammoniakflüssigkeit auszugießen. Vor allen Dingen muß dafür gesorgt werden, daß die schweflige Säure mit den zu desinficierenden Gegenständen direkt in Berührung kommt, und zwar in Gegenwart von Feuchtigkeit.

Beim Menschen und an höheren Tieren hängt die Giftigkeit der schwefligen Säure lediglich von der local ätzenden Wirkung ab. Schon kleine Mengen schädigen den Magen und Darmkanal. Jacobj und Walbaum[2]) stellten 34 Versuche an gesunden Menschen an mit Lösungen von schwefliger Säure, welche gleichzeitig 0,2—0,3% HCl enthielten, um die Neutralisation der schwefligen Säure durch den Mundspeichel zu verhüten. Nach Mengen von 50 mg, und selbst von 25 mg in 0,05 procentigen Lösungen stellten sich in den meisten Fällen unangenehme Gefühle im Magen ein, wie Druck und

1) Kerp, Über d. schweflige Säure im Wein. Sonderabdrücke aus „Arbeiten aus d. Kaiserlichen Gesundheitsamte". **21.** 141. 1904. u. **21.** 156. 1904.

2) Jacobj und Walbaum, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **54.** 421. 1906.

wirkliches Schmerzgefühl, ferner Aufstoßen sowie Durchfälle. Schon 10—20 mg in 0,04 procentiger Lösung vermochten bei manchen Personen Übelkeit und Durchfälle hervorzurufen. Geschwefelte Nahrungsmittel, z. B. Früchte, können daher schädlich werden, selbst wenn sie auf 100 g Ware nur die gesetzlich zulässige Menge von 120 mg gebundener schwefliger Säure enthalten, da diese im Magen zu einem größeren Teil frei wird.

Bei der Resorption der schwefligen Säure könnte allenfalls noch in Frage kommen, ob bei der Einatmung des Dioxyds so viel Säure in das Blut gelangen kann, daß ihre Ionenwirkungen zustande kommen (vgl. oben S. 459). Eine Neutralisation von Alkalien im Blute an Menschen erscheint von vornherein ausgeschlossen (vgl. oben S. 502), so daß die schädlichen Wirkungen beim Einatmen des Schwefeldioxyds nur von der localen Ätzung abhängig gemacht werden müssen. In dieser Beziehung wirkt es sehr stark, so daß durch die heftige Reizung Glottiskrampf entstehen kann. Wenn der letztere nicht eintritt, so sind nach Versuchen an Tieren sehr große Mengen erforderlich, um bei der Einatmung den Tod herbeizuführen. Nach den Versuchen von Ogata sterben Kaninchen erst, wenn die Atmungsluft etwa 0,25% Schwefeldioxyd enthält. Hirt meint, daß sogar 1—4% SO_2 in der Atmungsluft für den Menschen noch erträglich seien. Das macht für einen Wohnraum von 100 Kubikmeter 1000—4000 Liter, entsprechend 1,45—5,8 Kilogramm Schwefel.

Von den organischen Säuren wirkt die Oxalsäure nach ihrer Resorption lähmend auf das Centralnervensystem und auf das Herz. Die Ölsäure ruft bei der Einverleibung durch den Magen und bei subcutaner Einspritzung an Hunden und Kaninchen eine Abnahme des Hämoglobingehalts und eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen hervor[1]).

1. Acidum hydrochloricum, Salzsäure; spec. Gew. 1,126 bis 1,127; 24,8—25,2% HCl enthaltend.

2. **Acidum hydrochloricum dilutum,** verdünnte Salzsäure; spec. Gew. 1,061—1,063, mit 12,4—12,6% HCl. Gaben 5—10 Tropfen, in Verdünnung.

3. Acidum sulfuricum, Schwefelsäure; spec. Gew. 1,836—1,841, 94—98% H_2SO_4 enthaltend.

4. **Acidum sulfuricum dilutum,** verdünnte Schwefelsäure. Wasser 5.

1) Vgl. Faust, Über chronische Ölsäurevergiftung. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 171.

Schwefelsäure 1; spec. Gew. 1,109—1,114, entsprechend 15,6—16,3%. Gaben 5—20 Tropfen, in Verdünnung.

5. Acidum sulfuricum crudum; 91% H_2SO_4 enthaltend.

6. Mixtura sulfurica acida, Hallersches Sauer. Schwefelsäure 1, Weingeist 3. Gaben 5—10 Tropfen.

7. Acidum nitricum, Salpetersäure; spec. Gew. 1,149—1,152, mit 24,8—25,2% HNO_3. Acidum nitricum crudum. Die rohe Salpetersäure enthält 61—65% HNO_3. Acidum nitricum fumans, rauchende Salpetersäure; spec. Gew. 1,48—1,50, mit 86% HNO_3.

8. **Acidum phosphoricum,** Phosphorsäure; spec. Gew. 1,153—1,155, entsprechend 25% H_3PO_4. Gaben 5—20 Tropfen, täglich bis 10,0, in Verdünnung.

9. **Acidum boricum,** Borsäure. Schuppenförmige, in 25 Wasser und in 25 Weingeist, auch in Glycerin lösliche Kristalle. Gaben 0,2—1,0, täglich bis 5,0 in Lösung.

10. Unguentum acidi borici, Borsalbe. Borsäure 1, weißes Vaselin 9.

11. Acidum formicicum, Ameisensäure; spec. Gew. 1,061—1,064, 24 bis 25% wasserfreie Säure enthaltend.

12. Spiritus Formicarum. Lösung von 1,25% wasserfreier Ameisensäure in wäßrigem Weingeist.

13. Acidum aceticum, Essigsäure, Eisessig; spec. Gew. 1,064, 96% wasserfreie Säure enthaltend.

14. Acidum aceticum dilutum; spec. Gew. 1,041, 30% wasserfreie Essigsäure enthaltend.

15. Acidum trichloraceticum, Trichloressigsäure. Zerfließliche Kristalle.

16. **Acetum,** Essig; 6% wasserfreie Essigsäure enthaltend.

17. Acetum aromaticum. Lavendel-, Pfefferminz-, Rosmarin-, Wacholder- und Zimtöl je 1, Citronen- und Nelkenöl je 2, Weingeist 441, verd. Essigsäure 650, Wasser 1900. Veraltetes Desinfectionsmittel.

19. Acetum pyrolignosum crudum, roher Holzessig; nach Teer und Essigsäure riechende, braune, mindestens 6% Essigsäure enthaltende Flüssigkeit. Veraltetes Desinfectionsmittel.

20. Acetum pyrolignosum rectificatum; gelbliche Flüssigkeit von brenzlichem und saurem Geruch, welche 5,0 bis 5,4% Essigsäure enthalten soll. Wurde auch innerlich gegeben.

21. Acidum lacticum, Gärungsmilchsäure; sirupdicke, ca. 75% Milchsäure und 15% Milchsäureanhydrid, berechnet auf Milchsäure, enthaltende Flüssigkeit.

22. **Acidum tartaricum,** Weinsäure; in 1 Wasser und in 4 Weingeist löslich. Zu Limonaden (1 : 200—300 Flüssigkeit) und Brausepulvern.

23. **Acidum citricum,** Citronensäure; in 0,6 Wasser, 1,5 Weingeist und 50 Äther löslich. Zu Limonaden 1—2 : 1000 Flüssigkeit.

24. **Pulvis aërophorus,** Brausepulver. Natriumbicarbonat 13, Weinsäure 12, Zucker 25, in gelinder Wärme getrocknet und gemischt. Teelöffelweise in einem Glase Wasser.

25. **Pulvis aërophorus anglicus,** englisches Brausepulver. Natriumbicarbonat 2,0 g, Weinsäure 1,5 g, ersteres in gefärbter, letztere in weißer Papierkapsel zu dispensieren.

Die Mineralwässer.

Mineralwasser nennt man jedes Quellwasser, welches für therapeutische Zwecke Verwendung findet. Die Mineralwässer gehören als Gemenge zu keiner bestimmten pharmakologischen Gruppe sondern vereinigen in sich mehr oder weniger vollständig die Wirkungen des warmen und kalten Wassers, der leicht und schwer resorbierbaren Salze, der Alkalien und der Kohlensäure. Daß die in solchen Wässern meist in verschwindend kleiner Menge enthaltenen besonderen Bestandteile, z. B. Jodide, Bromide, Lithiumsalze und Gips, oder die neuentdeckten, auch in „Mineralquellen" vorkommenden Elemente Argon und Helium und andere dieser Edelgase oder gar unbekannte Stoffe und Kräfte keine wichtige selbständige Rolle spielen, braucht bei einer wissenschaftlichen Betrachtung gegenwärtig nicht mehr ausdrücklich betont zu werden.

Specifische Ionenwirkungen in dem oben (S. 423 u. 442) dargelegten Sinne kommen bei der Wirkung der Mineralwässer nicht in Betracht. Man hat es nur mit den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Molecüle und, soweit diese dissociiert sind, ihrer Ionen zu tun. Da aus dem Glaubersalz im vollständig dissociierten Zustande 3, aus dem Bittersalz nur 2 Ionen entstehen und da bei der Concentration, in der diese Salze in den abführenden Mineralwässern enthalten sind, die Dissociation nur eine geringe ist, so würde man zu einer ganz unzutreffenden Vorstellung über die Wirksamkeit dieser Mineralwässer kommen, wenn man der Beurteilung dieser Verhältnisse die Ionenzahl bei vollständiger Dissociation zugrunde legen wollte. Daher ist es nicht zweckmäßig, die Bestandteile eines Mineralwassers auf Ionen berechnet aufzuführen.

Die Wirkungen einer Heilquelle sind demnach lediglich nach ihren Hauptbestandteilen zu beurteilen, zu denen das Wasser die Chloride des Natriums und Kaliums, die Carbonate und Sulfate des Natriums und Magnesiums und die Kohlensäure gehören.

Je vollständiger und gleichmäßiger diese verschiedenen Gruppen von Bestandteilen in einem Wasser vertreten sind, desto mannigfaltiger sind seine Wirkungen und desto zahlreicher die Fälle, in denen es nützlich zu werden verspricht. Daher gehört

der Karlsbader Sprudel, der nichts Außergewöhnliches, sondern nur die genannten Substanzen in sehr gleichmäßiger Mischung enthält; zu den wirksamsten Mineralwässern, die es gibt. Dieses Wasser beeinflußt gleichzeitig den Magen, den Darm, den Stoffwechsel und die Nierensekretion in jeder unter solchen Verhältnissen überhaupt möglichen Weise. Daß die Wirkungen der leicht resorbierbaren und der abführenden Salze einander nicht ausschließen, sondern nebeneinander auftreten können, ergibt sich aus der Tatsache, daß das Glaubersalz die Resorption und den Durchgang des Kochsalzes durch den Organismus nicht stört (Buchheim, 1854).

Es liegen auch keinerlei objective Erfahrungen vor, welche die Annahme rechtfertigen könnten, daß die natürlichen Mineralwässer anders, und zwar günstiger wirken als die künstlichen, falls die Zusammensetzung beider im wesentlichen die gleiche ist. Man kann sich bei der Begründung einer solchen Annahme auch nicht auf das Vorkommen der Edelgase, Argon und Helium, sowie von Radium in den Heilquellen berufen, weil die ersteren auch in der atmosphärischen Luft enthalten sind und das letztere in nicht geringerer Menge nicht selten auch in gewöhnlichem Quell- und Wasserleitungswasser vorkommt. Auch hat man mit der Radiumbehandlung bisher keine erheblichen Erfolge erzielt. Außerdem läßt sich stark radioaktives Wasser leicht künstlich herstellen. Poulsson[1]) erhielt mittelst Radiumbaryumbromid ein solches Wasser, dessen Radioaktivität die der radioaktivsten Quellen in Gastein um mehr als das 1000fache übertraf. Die künstlichen Mineralwässer könnten auch solchen Kranken aus verschiedenen Volkskreisen zugängig gemacht werden, die nicht in der Lage sind, teuere Bade- und Kurorte aufzusuchen Das Bestreben, den künstlichen Mineralwässern eine größere Verbreitung zu verschaffen, muß daher als sehr verdienstlich anerkannt werden. Die Erfolge nach ihrer Anwendung werden aber allerdings nur unter der Voraussetzung mit denen der natürlichen Übereinstimmung zeigen, daß die Bedingungen, unter denen der kurgemäße Gebrauch stattfindet, in beiden Fällen die gleichen sind. Diese Forderung ist keineswegs so leicht zu erfüllen, als es den Anschein hat, weil die dabei in Frage kommenden complicierten

1) Poulsson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 443.

Verhältnisse weder leicht zu übersehen noch sicher zu beurteilen sind.

Die geographische und topographische Lage eines Badeortes, seine Höhe über dem Meere, die Temperatur und ihre Schwankungen, die Luftfeuchtigkeit und mancherlei andere klimatischen Verhältnisse bilden im Verein mit den Wirkungen der Quellenbestandteile und mit der Beschaffenheit der Diät und der übrigen Lebensweise eine Summe von wirksamen Faktoren, deren Bedeutung sich zwar im allgemeinen begreifen, im concreten Falle aber nicht zergliedern läßt und die man deshalb nicht überall leicht herbeizuführen und zu beherrschen imstande ist.

Die Balneologie ist daher eine rein empirische Wissenschaft und Gegenstand einer hohen ärztlichen Kunst. Nur muß sie auf rein wissenschaftlicher Basis erwachsen und sich noch mehr von den Schlacken befreien, die ihr teils von alters her, teils aus anderen Gründen auch gegenwärtig noch anhaften. Wer an einen Unterschied zwischen „künstlicher" und „tellurischer" Wärme glaubt, wer ein großes Gewicht auf das spurenhafte Vorkommen einzelner seltener Bestandteile in einer Quelle legt oder gar elektrische Ströme in derselben wirksam sein läßt und überhaupt in den Mineralwässern etwas anderes erblickt als physikalische Agentien und Lösungen der oben genannten Substanzen, der verläßt den Boden der Wissenschaft, auch den der rein empirischen, und begibt sich auf das Gebiet des Glaubens und der populären medicinischen Dogmatik, und keine Dialektik vermag ihn vor dem Vorwurf der Unwissenschaftlichkeit zu schützen[1]).

6. Gruppe der Halogene.

(Gruppe des Chlors.)

Diese Gruppe umfaßt außer den freien Halogenen — Chlor Brom, Jod — auch die unterchlorigsauren Salze. Einzelne andere Verbindungen, z. B. das Phosphorchlorid, haben keine praktische Bedeutung.

1) Eine Darstellung der Wirkungen der Mineralwässer gibt C. Jacobj in der pharmakologischen Einleitung zu dem Deutschen Bäderbuch. Als Manuskript gedruckt Januar 1906; in gekürzter Form in „Deutsches Bäderbuch", bearbeitet unter Mitwirkung des Kaiserlichen Gesundheitsamts. Leipzig, J. J. Weber 1907. S. LXVIII.

Die Halogene verursachen durch die gleichen Eigenschaften, denen sie ihren zerstörenden Einfluß auf organische Stoffe im allgemeinen verdanken, an den Geweben des lebenden Körpers Ätzungen jeder Art und jeden Grades mit den verschiedensten oben (S. 473) geschilderten Folgen und Ausgängen.

Die zunächst auftretenden Veränderungen des Protoplasmas gestalten sich dabei in ähnlicher Weise wie nach der entsprechenden Einwirkung der Säuren. Ob bloß die verschiedenen Formen der Entzündung oder eine völlige Zerstörung (chirurgische Ätzung) eintreten, hängt im wesentlichen von der Menge des Chlors, Broms oder Jods und von der Dauer der Einwirkung ab. Doch ätzt das Jod unter den gleichen Bedingungen weit weniger stark, aber anhaltender als die beiden anderen Halogene.

Die zerstörenden Wirkungen des Chlors haben es in den Ruf eines unfehlbaren Desinfectionsmittels gebracht. Es gelingt in der Tat verhältnismäßig leicht, durch seine Anwendung übelriechende Substanzen, namentlich Schwefelwasserstoff und Schwefelammonium, in faulenden Massen zu zerstören und diesen den Schein der Unschädlichkeit zu erteilen. Man darf ferner mit Sicherheit annehmen, daß auch kein Ansteckungsstoff seinem zerstörenden Einflusse entgeht, wenn letzterer in genügendem Maße sich geltend machen kann. Aber gerade diese Bedingung ist in vielen Fällen nur schwierig, in anderen gar nicht zu erfüllen. Das Chlor wirkt nicht in specifischer Weise giftig auf das Protoplasma der Organismen ein, sondern zerstört diese durch Spaltung oder Umwandlung der organischen Substrate.

Wenn daher Ansteckungsstoffe durch dieses Mittel unschädlich gemacht werden sollen, so kann das mit Erfolg nur in der Weise geschehen, daß man alle Medien, in denen jene sich befinden, und alle Gegenstände, an denen sie haften, in mehr oder weniger bedeutendem Umfange mit zerstört, also die Haut und ihre Anhänge oder einzelne Teile anderer Organe, wenn es sich um die Abtötung niederer Organismen oder um die Zerstörung anderer Infectionsstoffe handelt, sowie Tapeten, Kleider und ähnliche Gegenstände, wenn man diese von Ansteckungsstoffen zu befreien wünscht. Erfolgt die Anwendung des Chlors nicht in dieser ausgiebigen Weise, so läuft man Gefahr, daß es von gleichgültigen Substanzen ge-

bunden wird, bevor es die schädlichen zu zerstören vermochte. Die ehemals so gerühmten Chlorräucherungen, die man oft in komischer Weise bei Epidemien auch zum Desinficieren von Personen benutzte, sind deshalb mit Recht außer Credit gekommen.

Mit mehr Erfolg dient der Chlorkalk im großen Maßstabe zur Desinfektion von Latrinen und anderen Fäulnisstätten, bei denen die Umgebung nicht geschont zu werden braucht. Doch ist es zweckmäßig, vorher ihre Entleerung vorzunehmen, weil selbst die größten anwendbaren Chlorkalkmengen nicht genügend sind, um den ganzen Inhalt einer Latrine auch nur vorübergehend zu desinficieren. In solchen Fällen ist der Chlorkalk weniger wirksam als der Ätzkalk (vgl. oben S. 476 und 377); doch hat er den Vorteil, daß das Chlor auch an solche Stellen des zu desinficierenden Raumes gelangt, die mit dem Ätzkalk nicht in Berührung kommen. Die Entwicklung des Chlors kann dabei durch verdünnte rohe Schwefel- oder Salzsäure beschleunigt werden.

Das Chlorwasser, welches früher äußerlich als Desinfections- und Ätzmittel, innerlich bei Infectionskrankheiten vielfache Anwendung fand, ist gegenwärtig, und zwar mit Recht, veraltet. Von einer Wirkung des Chlors nach der Resorption kann nicht die Rede sein, weil die kleinen Mengen, um die es sich bei der arzneilichen Anwendung handelt, bereits im Mageninhalt von eiweißartigen und anderen Substanzen gebunden werden und deshalb im freien Zustande gar nicht in das Blut, geschweige denn in den Harn gelangen, wie letzteres sich irrtümlicherweise angegeben findet.

Die Verbindungen des Jods mit den eiweißartigen Stoffen sind sehr locker und werden schon durch Dialyse und durch Coagulation des Eiweißes zersetzt (Boehm und Berg[1]). Feste Verbindungen des Jods mit Eiweißstoffen finden sich unter normalen Verhältnissen in der Schilddrüse (vergl. oben S. 451).

Bestreicht man die Haut mit einer Jodlösung, so färbt sich die Epidermis entsprechend der Menge des angelagerten Jods entweder gelb oder mehr oder weniger dunkelbraun. Infolge der Reizung, die das Mittel verursacht, entsteht an der Applicationsstelle in mäßigem Grade eine chronisch verlaufende

1) Boehm u. Berg, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 5. 329. 1876.

Entzündung oder auch nur eine Steigerung der gewöhnlichen Ernährungsvorgänge, unter deren Einfluß, wie bereits im allgemeinen angegeben ist (oben S. 475), pathologische Produkte häufig zur Resorption gelangen.

Die Bedeutung und der Vorzug, den das Jod vor anderen Reizmitteln dieser Art beanspruchen darf, besteht darin, daß es längere Zeit an der Applicationsstelle haften bleibt, daß die Wirkung sich von da aus wegen der Flüchtigkeit der Substanz bis zu einer ansehnlichen Tiefe erstreckt, und daß man es bei einiger Übung in der Hand hat, durch wiederholtes Auftragen größerer oder kleinerer Mengen des Mittels der Reizung und Ätzung jeden gewünschten Grad zu erteilen und diesen während längerer Zeit in sehr gleichmäßiger Weise zu unterhalten. Außerdem kommt dann auch die antiseptische und desinficierende Wirkung des Jods in Betracht. Auf solche Verhältnisse und nicht auf specifische Wirkungen sind die Heilerfolge zurückzuführen, die man bei der Behandlung von Exsudaten und Gewebswucherungen mit den sogen. Jodbepinselungen oft rascher und sicherer als mit anderen Reizmitteln erzielt. Die Erfahrung lehrt, wie die Wirkung in jedem Falle nach Stärke und Dauer beschaffen sein muß, um den günstigsten Erfolg zu verbürgen.

Die innerliche Anwendung des Jods als locales Mittel bei dem habituellen Erbrechen Schwangerer, bei der Seekrankheit und in ähnlichen Zuständen oder an Stelle des Jodkaliums bei Syphilis hat man gegenwärtig wohl so ziemlich aufgegeben. Es dient dagegen in Form seiner Lösungen (Jodtinctur und Jodjodkaliumlösung) als Ätzmittel zur Hervorrufung einer sogen. adhäsiven Entzündung, um nach der Entleerung von Ovarialcysten und Hydrocelen die Innenwandungen derselben zur Verwachsung zu bringen. Auch in diesem Falle bietet das Jod den Vorteil, daß es lange haftet und daher die heilsame Entzündung die nötige Zeit unterhält ohne durch seine Verbindung mit den Gewebsbildnern Schorfbildung herbeizuführen.

Nach der Einspritzung solcher Jodlösungen in punktierte Eierstockscysten traten Vergiftungserscheinungen auf, bestehend in soporösen Zuständen, Schmerzhaftigkeit der Magengegend und heftigem Erbrechen, Cyanose der Wangen und Extremitäten und Exanthemen der Haut. Die erbrochenen

Massen enthielten losgeschälte Labdrüsen und in reichlicher Menge gebundenes und anfangs auch etwas freies Jod (E. Rose[1]).

An Hunden ließen sich nach der Einspritzung von tödlichen Gaben von Jodnatrium und Jodjodnatrium nur Nierenblutungen, aber keine Veränderungen der Magenschleimhaut constatieren (Boehm und Berg), während die letztere an Kaninchen nach subcutaner Application des Jodjodnatriums Lockerung, Hyperämie und Ekchymosen aufwies (Binz[2]). In jenen Vergiftungsfällen beim Menschen hat das Jod wahrscheinlich als Jodid den Organismus durchwandert und ist dann im Magen analog der Salzsäure in Form von Jodwasserstoffsäure ausgeschieden und diese unter Auftreten von freiem Jod und organischen Jodverbindungen zersetzt worden (vgl. oben S. 447 u. 448).

Unter den Symptomen der Vergiftung beobachtete Rose an Menschen Schwinden des Arterienpulses sowie Blässe und Kälte der Haut bei gleichzeitiger kräftiger Herzaktion. Er leitet diese Erscheinungen von einer durch Arterienkrampf verursachten Verengerung der Gefäßlumina her. Doch tritt an Tieren nach der Injection von Jodjodnatrium keine Blutdrucksteigerung ein, die auf eine solche Verengerung der Gefäßweite hindeuten könnte (Boehm und Berg).

Hunde, denen man auf jedes Kilogramm Körpergewicht 40 mg in Natriumjodid gelöstes Jod in das Blut einspritzt, sterben unter den gleichen Erscheinungen und in derselben Zeit wie nach der Injection von Jodnatrium (Boehm und Berg). Doch darf man daraus nicht den Schluß ziehen, daß es sich in beiden Fällen um eine Wirkung freien Jods handelt.

1. **Aqua chlorata**, richtiger **Aq. Chlori**, Chlorwasser; 0,4—0,5% Cl enthaltend.

2. **Calcaria chlorata**, Chlorkalk. Soll 25% wirksames Chlor enthalten. Gemenge von unterchlorigsaurem Calcium, Chlorcalcium und Calciumhydroxyd. Verdünnte Salz- oder Schwefelsäure entwickelt doppelt soviel freies Chlor, als im unterchlorigsauren Calcium enthalten ist, nach der Formelgleichung: $Ca(ClO)_2 + CaCl_2 + 2H_2SO_4 = 4Cl + 2CaSO_4 + 2H_2O$.

3. **Bromum**, Brom. Dunkelbraune, in 30 Wasser lösliche, sehr flüchtige Flüssigkeit.

4. **Jodum**, Jod. Schwarzgraue, metallisch glänzende Tafeln; löslich in 4500 Wasser, in 10 Weingeist, leicht in Jodkalium- und Jodnatriumlösung. Gaben 0,010—0,02!, täglich bis 0,06!, in Jodkalium gelöst.

5. **Tinctura Jodi**, Jodtinctur. Jod 1, Weingeist 9. Gaben innerlich bis 0,2!, täglich 0,6!

Jodoformium, Jodoform (vgl. oben S. 69 u. 72).

1) E. Rose, Virchows Arch. 35. 12. 1866.

2) Binz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 13. 119. 1880.

7. Gruppe der Oxydationsmittel.

(Gruppe des Sauerstoffs.)

Die physiologischen Oxydationen im Organismus sind ausschließlich von dem Blutsauerstoff abhängig, der auf die durch das Oxydationsenzym[1]) oxydationsfähig gemachten wasserstoffhaltigen Stoffe übertragen wird, so daß die Oxydation als eine Synthese unter Wasseraustritt angesehen werden kann. Die Blaufärbung des Guajakharzes durch Oxydation, die sogenannte Guajakreaktion, beweist nicht die Gegenwart jenes Oxydationsferments, vielleicht überhaupt keines Ferments oder Enzyms[2]). Ob das Einatmen von reinem Sauerstoff oder einer sauerstoffreicheren Luft als die atmosphärische einen besonderen Einfluß auf den Organismus ausübt, läßt sich auf Grund der bisherigen Untersuchungen nicht sicher beurteilen. Nur längere Zeit fortgesetzte Versuche könnten darüber Aufschluß geben. Die gewöhnlichen Oxydationsmittel wirken nur auf die Applicationsstellen. Sie bringen die verschiedenen Formen und Grade der Ätzung und Zerstörung hervor und finden in dieser Richtung auch praktische Anwendung.

Das **übermangansaure Kalium**, $KMnO_4$, ist ein energisches Desinfectionsmittel, welches besonders zur Zerstörung von übelriechenden und schädlichen Zersetzungsprodukten an der unversehrten Haut, an Wunden, Geschwüren und in leicht zugänglichen Körperhöhlen dient. Da es aber schon von kleinen Mengen zahlloser organischer Substanzen sehr rasch völlig zersetzt wird, indem es diese oxydiert, so bleibt die Wirkung entweder auf die oberflächlichen Teile beschränkt oder betrifft nur solche Stoffe, welche leicht oxydierbar, aber nicht zugleich schädlich sind. Man kann daher das Mittel mit Vorteil bloß zur Befreiung der äußeren Haut von anhaftenden Infectionsstoffen und allenfalls noch als Mundspülwasser benutzen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die betreffenden Hautpartien durch abgeschiedenes Mangansuperoxyd vorübergehend braun gefärbt werden.

Aus denselben Gründen wie die Desinfection bleibt auch die Ätzung, die das übermangansaure Kalium verursacht, auf die oberflächlichen Gewebsschichten beschränkt. Als

1) Vgl. Jaquet, Über die Bedingungen der Oxydationsvorgänge in den Geweben. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 29. 386. 1892.

2) Vgl. Alsberg, Beiträge zur Kenntnis der Guajakreaktion. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 39. Literatur.

Ätzmittel für chirurgische Zwecke eignet es sich außerdem auch deshalb nicht, weil es bei gewöhnlicher Temperatur die Eiweißstoffe nur schwer angreift.

Zu Desinfectionen in großem Maßstabe wird dieses Mittel seines hohen Preises wegen nur wenig gebraucht.

Die **Chromsäure**, H_2CrO_4, die im festen Zustande nur als Anhydrid, CrO_3, bekannt ist, kann in pharmakologischer Beziehung kaum zu den Oxydationsmitteln gerechnet werden, weil bei ihr die Säurewirkung in den Vordergrund tritt. Sie dient in beschränktem Maße in der Chirurgie als Ätzmittel. Die Zerstörung läßt sich aber nach Ausdehnung und Tiefe schwer localisieren, weil die Säure zerfließlich ist und keinen festen, die angrenzenden Teile schützenden Schorf bildet.

Die **sauren chromsauren Salze** sind schwache Ätzmittel. In Form dieser Salze wird die Chromsäure, die nach Versuchen an Tieren auch von Wundflächen zur Resorption gelangt, durch die Nieren ausgeschieden und verursacht parenchymatöse Nephritis (Gergens, 1876).

Zu den stärksten Oxydationsmitteln gehört der dreiatomige Sauerstoff oder das **Ozon**, O_3, welches jetzt im großen Maßstabe zum Sterilisieren von Wasserleitungswasser gebraucht wird. Am lebenden Organismus wirkt es nur local und verursacht beim Einatmen heftige Reizung der Respirationswege (Häcker und Al. Schmidt[1]). Nach wiederholter Einwirkung im Laufe mehrerer Tage finden sich in den Lungen Bronchitis, Lungenödem und Blutaustretungen (H. Schulz[2]).

Das **Wasserstoffsuperoxyd**, H_2O_2, wirkt nur auf leicht oxydierbare Verbindungen ein. Es wird von verschiedenen Protoplasmaformen, wie Blutkörperchen, Leukocyten, Hefezellen in Wasser und gewöhnlichen Sauerstoff (O_2) zersetzt oder „katalysiert". Sehr energisch katalysierend wirkt das Stroma der roten Blutkörperchen, nicht aber das reine Hämoglobin (Bergengruen und Alex. Schmidt[3]). Nach Schoenlein katalysieren auch alle chemischen Fermente oder Enzyme sehr stark. Diese können dabei zerstört werden, aber, wie es scheint, nur dann,

1) Häcker, Über d. Einfl. ozonisierter Luft auf die Atmung warmblütiger Tiere. Diss. Dorpat 1863.

2) H. Schulz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29**. 364. 1892.

3) Bergengruen, Üb. d. Wechselwirkung zwischen Wasserstoffsuperoxyd und verschiedenen Protoplasmaformen. Diss. Dorpat 1888.

wenn der frei werdende Sauerstoff nicht durch leicht oxydierbare, in den Fermentlösungen enthaltene Stoffe gebunden wird. Die Resultate von Versuchen über den Einfluß des Wasserstoffsuperoxyds auf Fermente lassen daher keine unmittelbaren Schlußfolgerungen zu. Das gleiche gilt von Infectionsstoffen. Pockenlymphe, Trippersekret und die Produkte von Geschwüren sollen katalysierend wirken, wenn sie Infectionsstoffe enthalten (Schoenlein). Man hat deshalb das Wasserstoffsuperoxyd schon früher in derartigen Fällen als Desinfectionsmittel empfohlen und wendet es neuerdings wieder für diesen Zweck an, seit es technisch leicht dargestellt werden kann und in reinem Zustande als Lösung mit 30% H_2O_2 unter dem Namen Perhydrol in den Handel kommt.

Von unorganischen Superoxyden hat man das Natrium-, Magnesium- und Zinksuperoxyd, von organischen, abgesehen von dem superoxydhaltigen Terpentinöl (vgl. oben S. 389), das Benzoylsuperoxyd als antiseptische und desinficierende Mittel anzuwenden versucht.

Es läßt sich zwar nicht annehmen, daß die Infectionsstoffe, wenn sie auch katalysierend wirken mögen, dabei selbst zerstört werden, indes scheint Wasserstoffsuperoxyd und überhaupt sauerstoffhaltiges Wasser auf viele Mikroorganismen sehr deletär zu wirken. Man kann sich leicht davon überzeugen, wenn man faulende Flüssigkeiten in einem geeigneten Behälter unter Zutritt von Luft wie bei der Schnellessigfabrikation über Hobelspäne herabrieseln läßt. Nach einigen Tagen werden derartige Flüssigkeiten völlig geruchlos und sind jetzt frei von Fäulnisorganismen. Zucker wird bei Gegenwart von Natriumcarbonat unter diesen Bedingungen völlig verbrannt. Darauf beruht die desinficierende Wirkung der feuchten Luft und die Bedeutung des längere Zeit fortgesetzten Lüftens von Räumen.

1. **Kalium permanganicum**, Kaliumpermanganat, übermangansaures Kalium; in 16 Wasser löslich. Äußerlich in 0,1—0,5% Lösung; innerlich 0,05—0,1.

2. Acidum chromicum, Chromsäureanhydrid, CrO_3. Lockere, braunrote, leicht lösliche Kristallmasse.

3. Kalium dichromicum, saures chromsaures Kalium; in 10 Wasser löslich. Äußerlich wie Chromsäure als Ätzmittel; innerlich früher bei Syphilis.

4. Hydrogenium peroxydatum solutum, Wasserstoffsuperoxydlösung. Gehalt mindestens 3 Gewichtsprocente Wasserstoffsuperoxyd, H_2O_2. Klare Flüssigkeit.

C. Die Verbindungen der schweren Metalle und der Tonerde.

1. Abhängigkeit der Wirkungen von der Natur der Metallverbindungen.

Bei den schweren Metallen muß man zunächst die locale nutritiven Veränderungen der Gewebe und die nach der Resorption, d. h. nach der allgemeinen Verbreitung im Organismus, auftretenden Wirkungen scharf auseinanderhalten. Die ersteren werden bei den Salzen nicht ausschließlich von dem Metall, sondern mehr oder weniger auch von der frei werdenden Säure bedingt. Der Charakter der sogenannten allgemeinen oder resorptiven Wirkungen hängt von den in Lösungen sowie im Organismus durch Dissociation gebildeten Ionen ab. Die jedem Metall eigenartige oder „specifische" Wirkung wird nur von den freien oder an Sauerstoff gebundenen Metallionen hervorgebracht, während die Ionen oder Molecüle, in denen das Metall, wie in den metallorganischen Verbindungen, z. B. des Arsens und Bleis, an Kohlenstoff oder, wie in den Ammoniakderivaten des Platins und Kobalts, an Stickstoff gebunden ist, jene charakteristischen Metallionenwirkungen nicht aufweisen, solange sie im Organismus unverändert bleiben.

2. Die locale Wirkungsweise der Metallsalze.

Die localen Wirkungen der schweren Metalle beruhen hauptsächlich auf den chemischen Beziehungen der letzteren zu den eiweißartigen Gewebsbestandteilen. Die Metalloxyde verbinden sich unter gewissen Bedingungen mit den Eiweißstoffen zu salzartigen Metallalbuminaten, die auch bei der Einwirkung von Metallsalzen auf lebende Gewebe entstehen können, und zwar an den Applicationsstellen, welche dadurch Veränderungen erleiden, die bei allen Metallen den gleichen Grundcharakter haben.

Die localen Wirkungen, die von solchen chemischen Vorgängen abhangen, können mehr oder weniger vollständig ausbleiben, wenn von vornherein solche Präparate appliciert werden, in denen das Metall mit Eiweiß oder anderen organischen Substanzen bereits derartig verbunden ist, daß die Gewebe nicht das Material zur Bildung solcher Verbindungen herzugeben brauchen und deshalb verschont bleiben.

Die Metallalbuminate sind salzartige in Wasser lösliche Verbindungen, welche aus neutralen Eiweißlösungen

durch Zusatz einfacher Metallsalze niedergeschlagen werden. Dabei wird die Säure der letzteren zum Teil wenigstens in Freiheit gesetzt und kann daher in selbständiger Weise auf das Eiweiß einwirken.

Während es früher nicht gelungen war, Metallalbuminate von constanter Zusammensetzung zu erhalten, sind in neuerer Zeit säurefreie Verbindungen von Eiweiß mit Kupferoxyd dargestellt, welche von den beiden Componenten nach multiplen, aber festen Verhältnissen gebildet werden (Harnack[1]).

3. Die Ätzung und Adstringierung.

Der gleiche Vorgang wie bei der Einwirkung der einfachen Metallsalze auf Eiweißlösungen erfolgt bei ihrem Zusammentreffen mit den Geweben des lebenden Organismus. Das Metalloxyd und die Säure können jedes für sich auf die Eiweißstoffe des lebenden Protoplasmas einwirken, die Säure wie in den Fällen, in welchen sie von vornherein getrennt zur Anwendung kommt. Infolge dieser Vorgänge entsteht eine **Ätzung,** die zum Teil von dem Metalloxyd, zum Teil von der Säure abhängig ist.

Die Intensität und der Charakter der Ätzung werden einerseits von der Beschaffenheit des entstandenen Metallalbuminats, andererseits von der Menge und den Eigenschaften der bei dem Vorgang beteiligten Säure bedingt. Ist die letztere an sich nur wenig ätzend und befindet sie sich in relativ geringer Menge in einem basischen Salze, dessen Metalloxyd mit den stickstoffhaltigen Gewebsbestandteilen eine unlösliche, derbe, den darunterliegenden Körperteilen fest anhaftende Masse bildet, wie z. B. das Bleioxyd, so verhindert dieser Ätzschorf (vgl. oben S. 473) das tiefere Eindringen des Mittels, und die Ätzung bleibt auf die oberflächlichen Teile beschränkt. Die entzündliche Reizung geht in solchen Fällen bald vorüber, weil die Säure resorbiert oder einfach fortgespült wird, während der Ätzschorf längere Zeit an der Stelle haftet und Folgen veranlaßt, die man, wie es bei den Gerbsäuren (vgl. oben S. 417) bereits erwähnt ist, als adstringierende Wirkung bezeichnet, oder auch kurz Adstringierung nennt und in ausgedehnter Weise für therapeutische Zwecke verwendet.

1) Harnack, Ztschr. f. physiol. Chem. 5. 198. 1881.

Das Wesen der **Adstringierung** besteht in praktischer Beziehung darin, daß die Intensität der Vorgänge vermindert wird, welche bei der Entzündung Platz greifen. Sie mäßigt oder beseitigt die Schwellung und Wucherung der zelligen Gewebselemente, unterdrückt eine übermäßige Schleimsekretion und hemmt die Exsudat- und Eiterbildung.

Adstringierend können alle Substanzen wirken, welche mit den eiweißartigen und leimgebenden Gewebsbildnern feste, in Wasser und wäßrigen Organflüssigkeiten unlösliche Verbindungen bilden. Von dem Auftreten der letzteren an der Oberfläche der Gewebselemente, in der Zwischensubstanz und der Intercellularflüssigkeit hängt jedenfalls die adstringierende Wirkung ab. Doch lassen sich die Vorgänge, die sich dabei abspielen, nicht näher definieren. Wenn man bei der Entzündung die Vorstellung von einer Lockerung und größeren Durchlässigkeit der Gewebe hat, so darf die Adstringierung als das Gegenteil, als eine Verdichtung derselben, aufgefaßt werden.

Wahrscheinlich handelt es sich tatsächlich um eine solche. Ihre Entstehung hat man sich in der Weise zu denken, daß die zelligen Organelemente sowie die Wandungen und Mündungen der verschiedenen Ernährungskanäle — Saftkanälchen, Stomata, Lymphräume, capillare Blut- und Lymphgefäße — von einer dünnen Schicht solcher Verbindungen bedeckt werden, aber nur in dem Maße, daß zwar die krankhaft verstärkte Fortbewegung und Anhäufung von Ernährungsmaterial vermindert, die normale Ernährung aber nicht gehemmt wird.

Diese Veränderung der Gewebe ist anfänglich stets von einer entzündlichen Reizung begleitet, auch dann, wenn das Freiwerden von Säure aus den Metallsalzen nicht mitwirkt; denn es handelt sich dabei ebenfalls um eine Ätzung, die nur in ihren Folgen von der gewöhnlichen verschieden ist. Daher bringen alle Adstringentien, auch die Gerbsäuren, die am wenigsten Reizwirkungen aufweisen, stärkere acute und chronische Entzündungen hervor, wenn sie in größeren Mengen oder längere Zeit hindurch angewendet werden. Obgleich die Reizung in der Regel gering ist und bald vorübergeht, so ist die Anwendung der Adstringentien bei sehr acut verlaufenden Entzündungen dennoch zu vermeiden.

Da ferner die Veränderung, welche der Adstringierung zugrunde liegt, das tiefere Eindringen der angewendeten Substanzen verhindert so pflegt der heilsame Erfolg nur in solchen Fällen mit größerer Sicherheit einzutreten, in denen der Sitz der Erkrankung ein oberflächlicher ist; tiefer gelegene

Teile werden höchstens indirekt beeinflußt. Daher bilden die chronischen Katarrhe der Schleimhäute das eigentliche Gebiet, auf welchem die Adstringentien den größten therapeutischen Wert haben.

4. Verhalten der einzelnen Metalle bei der Ätzung und Adstringierung.

Was die Abhängigkeit der Ätzung und Adstringierung von der Natur der einzelnen Metalle betrifft, so wirken die Quecksilberverbindungen rein ätzend, die Bleisalze dagegen, soweit die Säure bei ihnen nicht in Betracht kommt, fast nur adstringierend, falls sie nicht in übermäßigen Quantitäten zur Anwendung kommen. Zu diesen Bleisalzen gehört vor allem das basisch essigsaure Blei, in welchem die Essigsäure als ätzender Bestandteil keine große Bedeutung hat, während die festen, schwer löslichen Verbindungen des Bleioxyds mit den eiweißartigen Substanzen im hohen Grade jene Verdichtung der Gewebe herbeiführen.

Hat das Metalloxyd zwar eine große Neigung, sich mit den stickstoffhaltigen Gewebsbestandteilen zu verbinden, sind aber die entstandenen Produkte, insbesondere die Albuminate, von lockerer Beschaffenheit, werden ferner die morphologischen Elemente dabei so weit zerstört, daß sie den Zusammenhang untereinander verlieren, gesellt sich endlich infolge einer stärkeren entzündlichen Reizung die Absonderung flüssiger Exsudate hinzu, so besteht der Ätzschorf aus einer weichen, breiartigen Masse, die leicht abgestoßen wird und daher kein Hindernis für das tiefere Eindringen des Metallsalzes bildet. Es kommt in diesem Falle zu keiner Adstringierung, und die Ätzung ist eine intensive, selbst wenn eine Säurewirkung dazu nicht beiträgt.

Diesen Anforderungen entspricht am vollkommensten das Quecksilberoxyd, das einen weichen, wenig festhaftenden Ätzschorf bildet und nicht nur in Form seiner Salze, sondern auch unmittelbar als solches sich mit dem Eiweiß zu verbinden vermag. Außerdem vergiftet das Quecksilber die Gewebe auch direkt, so daß diese nekrotisiert werden. Seine Salze wirken daher nicht nennenswert adstringierend.

Alle übrigen wichtigen Metalloxyde nehmen in bezug auf die Ätzung und Adstringierung, abgesehen von der Säure-

wirkung ihrer Salze, eine Stellung zwischen dem Blei und dem Quecksilber ein. Doch läßt sich eine bestimmte Reihenfolge mit einiger Sicherheit kaum schätzungsweise angeben, zumal es in den meisten Fällen gar nicht möglich ist, die reine Metalloxydwirkung ohne gleichzeitige Säureätzung zu erzielen, weil die Oxyde sich mit dem Eiweiß nicht direkt verbinden und häufig auch keine Salze geben, in denen die Säure bei der Ätzung eine unwesentliche Rolle spielt. Im allgemeinen folgt auf das Blei zunächst das Eisen, dann ohne scharf bestimmbare Reihenfolge das Zink, Kupfer Silber und Zinn. Sie stehen aber alle dem Blei näher als dem Quecksilber.

Meist ist die Säure bei der Ätzwirkung der löslichen Metallsalze die Hauptsache. Obenan stehen in dieser Beziehung die Metallchloride. Wenn ein solches in Wasser leicht löslich ist, so wirkt es unter allen normalen Salzen desselben Metalls am stärksten ätzend. Es braucht in dieser Beziehung nur auf das Quecksilber-, Zink- und Eisenchlorid hingewiesen zu werden, im Vergleich zu den übrigen Salzen dieser Metalle. Bei den Chloriden kommt nicht nur die Salzsäurewirkung in Frage, sondern es scheint auch freies Chlor in Tätigkeit zu treten, denn Bryk (1860) fand nach der Anwendung von Zinkchlorid in den Schorfmassen gechlorte organische Verbindungen. Wir hätten es in diesem Falle im kleinen mit einem ähnlichen Vorgange zu tun, wie bei der Chlorierung organischer Substanzen unter der Einwirkung von Phosphorchlorid.

Die Metallchloride, welche in Wasser wenig oder gar nicht löslich sind, z. B. das Silber- und Bleichlorid und das Quecksilberchlorür verhalten sich dagegen ziemlich indifferent. Aus dem gleichen Grunde sind die Bromide und Jodide wenig wirksam. Doch kann bei den letzteren, z. B. beim Eisenjodür, das Jod an den Applicationsstellen in Freiheit gesetzt werden und Ätzung verursachen.

Das Quecksilberjodid wirkt trotz seiner Unlöslichkeit in Wasser in bedeutendem Grade ätzend, weil es sich gegen das Eiweiß ähnlich wie das Oxyd verhält (vgl. S. 520).

Auf die Chloride folgen hinsichtlich der Stärke der Ätzwirkung die Nitrate. Da das salpetersaure Silber in Wasser leicht löslich ist, das Chlorsilber dagegen nicht, so ist das erstere das wirksamste Salz dieses Metalls. Eine ähnliche Stellung nimmt das Bleinitrat unter den Bleisalzen ein. Bei

den Nitraten des Quecksilbers kommt noch der Umstand in Betracht, daß sie mit großer Leichtigkeit unter Bildung basischer Salze Salpetersäure abgeben. Sie wirken deshalb nicht weniger ätzend als das Chlorid, nur bleibt die Veränderung mehr auf die Oberfläche beschränkt, weil die mitwirkende Salpetersäure das Eiweiß zum Gerinnen bringt und das tiefere Eindringen des Mittels erschwert.

Den Nitraten schließen sich in der Reihenfolge der ätzenden Metallsalze die Sulfate an. Das schwefelsaure Zink z. B. ist ein bedeutend schwächeres Ätzmittel als das Chlorid dieses Metalls.

Bei den Salzen mit organischen Säuren ist im wesentlichen das Metall für die Intensität und Beschaffenheit der Wirkung maßgebend. Am besten läßt sich, dem oben (S. 520) Gesagten entsprechend, das Verhalten der einzelnen Metalle in dieser Richtung an ihren essigsauren Salzen übersehen. Das Bleiacetat ist ein Adstringens, das Quecksilberacetat ein Ätzmittel.

5. Die therapeutische Verwertung der Ätzung und Adstringierung.

Die therapeutische Bedeutung der einfachen Metallsalze bei ihrer localen Anwendung ist nicht nur darin zu suchen, daß man durch die einen ausschließlich die verschiedenen Grade der Ätzung und durch die anderen bloß eine mehr oder weniger starke Adstringierung hervorbringen kann, sondern beruht besonders darauf, daß man diese Wirkungen auch bei Anwendung nur eines Präparates derartig zu combinieren vermag, daß auf eine anfängliche Ätzung, welche Entzündung oder Zerstörung der Gewebe bedingt, eine mehr oder weniger starke Adstringierung folgt. Unter allen Metallsalzen nimmt in letzterer Beziehung das salpetersaure Silber die erste Stelle ein. Es führt zunächst eine intensive Zerstörung herbei, die aber aus den oben (S. 518) angegebenen Gründen auf die oberflächlichsten Gewebsschichten beschränkt bleibt. Dann macht sich nach kurzer Zeit die Adstringierung geltend, die zum Teil von dem fest anhaftenden Ätzschorf abhängig ist.

Ähnliche combinierte Wirkungen wie durch das salpetersaure Silber lassen sich auch durch andere Metallsalze hervorbringen. Am häufigsten werden für praktische Zwecke die Sulfate des Kupfers und Zinks gebraucht. Bei ihnen tritt die Adstringierung gegenüber der Ätzung, welche hauptsächlich

eine entzündliche Reizung setzt, etwas mehr in den Hintergrund, namentlich wohl deshalb, weil keine fest anhaftenden, trockenen Ätzschorfe entstehen.

In bezug auf die therapeutische Bedeutung kann man die als locale Mittel gebräuchlichen Metallpräparate in drei Gruppen einteilen. Von diesen umfaßt die erste die reinen Ätzmittel, die zweite solche Präparate, die zugleich ätzend und adstringierend wirken können, und die dritte Gruppe die metallischen Adstringentien mit Einschluß der Tonerdesalze. Indessen hat diese Gruppierung nur ganz im allgemeinen Geltung, da die Natur der localen Wirkung nicht nur von dem angewendeten Präparat, sondern noch von mancherlei anderen Umständen abhängig ist. Zu diesen gehören die Menge des Mittels und die Concentration seiner Lösungen, die Beschaffenheit der Applicationsstelle, die Zeit der Einwirkung und die Art und Weise der Anwendung. Es läßt sich z. B. ein Überschuß des Ätzmittels und ein Teil der Säure durch Abwaschen mit Wasser oder mit einer schwach alkalischen Flüssigkeit mittelst eines Pinsels leicht fortschaffen und die ätzende Wirkung gegenüber der adstringierenden in verschiedenen Graden abschwächen.

Die Doppelverbindungen der Metalle, z. B. der Brechweinstein, wirken nur an solchen Localitäten stärker ätzend, an denen sich, wie im Magen und in den Hautdrüsen, freie Säure findet, durch welche jene in die einfachen Salze umgewandelt werden.

Zu den **reinen Ätzmitteln** gehören die folgenden Metallverbindungen: 1. Quecksilberchlorid. 2. Salpetersaures Quecksilberoxydul, in der als Liquor Bellostii bekannten Lösung. 3. Rotes und gelbes Quecksilberoxyd. 4. Quecksilberjodid. 5. Zinkchlorid. 6. Zinnchlorid, $SnCl_4$, früher als Spiritus fumans Libavii berühmt. 7. Antimonchlorür, $SbCl_3$, Butyrum Antimonii. 8. Brechweinstein.

Ätzung und Adstringierung verursachen die nachstehenden Salze und Präparate:

1. Eisenchlorid und Eisenoxychlorid. 2. Schwefelsaures Eisen (Oxydul- und Oxydsalz). 3. Schwefelsaures Mangan. 4. Schwefelsaures Kupfer und Zink. 5. Essigsaures Zink. 6. Liquor corrosivus, Ätzflüssigkeit. 7. Cuprum aluminatum. 8. Normal und basisch essigsaures Kupfer. 9. Salpetersaures Silber. 10. Bleinitrat. 11. Jodblei. 12. Äthylschwefelsaures Blei.

Vorwiegend adstringierend wirken die folgenden Salze:

1. Kalialaun und andere Aluminiumsalze. 2. Neutrales und basisch essigsaures Blei. 3. Zinkoxyd, in Salben als fettsaures Zink. 4. Basisch salpetersaures Wismut. 5. Weißes Quecksilberpräcipitat.

6. Die Metallsalze als Desinfectionsmittel.

Die Anwendung der Metallsalze als Desinfectionsmittel im großen ist eine beschränkte. Ihre zerstörende Wirkung auf niedere Organismen kommt ebenfalls nur durch Ätzung zustande. Eine Ausnahme bilden die Quecksilberverbindungen, welche direkt vergiftend wirken. In faulenden tierischen Substanzen können die Metallsalze diese Wirkungen nur entfalten, wenn sie in ausreichenden Mengen zur Anwendung kommen, weil das Metall von dem als Fäulnisprodukt auftretenden Schwefelwasserstoff, die Säure von dem Ammoniak gebunden wird, so daß aus dem Metallsalz unwirksame Verbindungen entstehen. Doch läßt sich in dieser Weise der üble Geruch der genannten Fäulnisprodukte beseitigen. Früher wurde dazu das rohe schwefelsaure Eisenoxydul gebraucht, aber zugleich in der Annahme, daß es Infectionsstoffe zu zerstören vermag.

7. Die Resorption der schweren Metalle.

In das Blut und die Gewebe gelangen die Metalle nur in Form ihrer in alkalisch reagierenden, eiweißhaltigen Flüssigkeiten löslichen Doppelverbindungen, weil diese an den Applicationsstellen nicht fixiert werden. Indessen vollzieht sich der Übergang von den letzteren in die Körperflüssigkeiten und aus diesen in die Elementarorgane, z. B. die Nervenzellen, in der Regel sehr langsam. (Vgl. Zinn.) Nur die Säuren des Arsens werden im freien Zustande und in Form ihrer Alkalisalze sehr leicht resorbiert und verbreiten sich sehr rasch im Organismus.

Am schwierigsten erfolgt die Resorption der Metalle vom gesunden Magen und Darm aus. Einzelne werden bei der innerlichen Darreichung gar nicht oder nur in so geringen Mengen in das Blut aufgenommen, daß sie bei dieser Applicationsweise überhaupt keine sicher nachweisbaren allgemeinen Wirkungen hervorbringen, selbst wenn die Einverleibung längere Zeit hindurch fortgesetzt wird. Zu diesen Metallen gehören das Mangan, Eisen, Kobalt, Nickel, Cer, das Kupfer, Zink, Silber und das Zinn.

Nur wenn die Metallverbindungen gleich das erste Mal in größerer Gabe in den Magen gebracht werden und durch Ätzung einen acuten Katarrh des Verdauungskanals verursachen, erfolgt

die Resorption des Metalls mit einiger Leichtigkeit, und es tritt in reichlicheren Mengen im Harn auf. Dagegen geschieht das nicht, wenn solche Gaben bei fortgesetzter Darreichung steigender Quantitäten nur allmählich erreicht werden. Auch die Katarrhe bleiben in diesen Fällen aus. Es handelt sich dabei offenbar um eine, durch Gewöhnung erworbene größere Widerstandsfähigkeit der Schleimhaut gegen die Ätzung.

Diese Verhältnisse haben bisher keine genügende Berücksichtigung gefunden. Deshalb ist es nicht immer leicht zu entscheiden, wie weit in den Fällen, in denen die Metalle nach der innerlichen Darreichung nicht bloß in Spuren im Harn auftraten, die Resorption von der intacten Schleimhaut stattgefunden hat.

Abgesehen vom Arsen sind das Quecksilber und das Blei die einzigen Metalle, welche auch bei ihrer innerlichen Darreichung in anscheinend nicht ätzenden Mengen allmählich allgemeine Wirkungen hervorbringen. Das Quecksilber wird selbst bei Anwendung vieler seiner unlöslichen Verbindungen in so erheblichen Mengen resorbiert, daß die Vergiftungserscheinungen zuweilen schon in wenigen Tagen auftreten, und das Metall sich sowohl in den Organen wie auch im Harn findet. Weniger leicht erzeugt das Blei die ihm eigentümliche Wirkung. Meist erst nach wochen- und monatelanger Zufuhr seiner Verbindungen stellen sich die Erscheinungen ein, die man als chronische Bleivergiftung bezeichnet. Rasch eintretende, nicht auf bloßer Ätzung beruhende Wirkungen dieses Metalls lassen sich durch seine Salze bei keiner Art der localen Application hervorrufen.

8. Ausscheidung der Metalle durch den Darm und durch die Nieren.

Die Ausscheidung der Metalle aus dem Organismus erfolgt in Form ihrer Doppelverbindungen mit eiweißartigen und anderen organischen Stoffen der Hauptmasse nach in den Darm. Sie gelangen in den letzteren direkt aus der Darmschleimhaut und werden mit den Fäces entleert. Nach der Einspritzung von Eisen in das Blut wurde es indes auf der Schleimhaut einer Thiryschen Darmfistel nicht ausgeschieden (Quincke 1868). Die Galle enthält nur wenig von dem Metall. Es kann hier ganz fehlen, selbst wenn es gleichzeitig in der Leber gefunden wird. In den Harn geht nur ein kleiner Teil über. Man

darf wohl annehmen, daß diese Ausscheidungswege für alle Metalle die gleiche Geltung haben, doch ist das noch nicht mit Sicherheit festgestellt.

Bei ihrem Übergang in den Harn verursachen alle Metalle ohne Ausnahme eine Nierenerkrankung, welche darin besteht, daß die Epithelien der gewundenen und auch der geraden Harnkanälchen das Metall aufnehmen, dann allmählich zerfallen und zum Teil als Epithelialschläuche ausgestoßen werden, worauf die Kanälchen veröden. Die Glomeruli bleiben anfangs intact; später unterliegen sie analogen Veränderungen. In den schwächsten Graden dieser Wirkung, besonders der des Quecksilbers, aber auch des Platins und Silbers und wahrscheinlich auch anderer Metalle auf die Nieren tritt eine Vermehrung der Harnsekretion ein, anscheinend infolge einer Wirkung auf die Epithelien der Harnkanälchen, während das Coffeïn auch die Glomeruli beeinflußt.

Ähnliche Nierenentzündungen werden durch zahlreiche ätzend und reizend wirkende Substanzen bei der Ausscheidung mit dem Harn hervorgebracht.

8. Gruppe des Arsens.

Die Wirkungen des Arsens hängen von der arsenigen Säure, H_3AsO_3, und der Arsensäure, H_3AsO_4, ab. Ob das Dissociationsprodukt, von welchem die specifischen Wirkungen bedingt werden, die elementaren Kationen, $\dddot{As}$ und $\ddddot{As}$, oder die sauerstoffhaftigen Anionen, $(\dddot{As}O_3)'''$ und $(\ddddot{As}O_4)'''$, sind, läßt sich mit Sicherheit nicht übersehen. Da die letzteren sich bei der Dissociation der Salze der beiden Säuren des Arsens bilden, so erscheint es wahrscheinlich, daß von ihnen die Wirkung abhängt, die man in diesem Falle statt als Arsenwirkung zutreffender als Arsenikwirkung bezeichnen kann.

Die wichtigsten Arsenverbindungen in toxikologischer Hinsicht sind die Salze der arsenigen Säure und das Anhydrid der letzteren, das unter dem Namen weißer Arsenik bekannt ist und aus einem in Wasser ziemlich schwer zu arseniger Säure löslichen Hexoxyd, As_4O_6, besteht, von dem es zwei Modificationen gibt.

Das sog. Giftmehl, wie es namentlich in den Hüttenwerken gewonnen wird, bildet ein fein kristallinisches, weißes Pulver. Beim Erhitzen schmilzt es vor der Sublimation zu einer durchsichtigen glasigen Masse, der amorphen Modification des Arseniks oder Arsenhexoxyds. Diese nimmt allmählich eine kristallinische Beschaffenheit an, wird infolgedessen undurchsichtig und erhält ein porzellan- oder

milchglasartiges Aussehen. Dieser milchglasartige Arsenik bildet auf dem Bruch wachsglänzende, sehr harte und schwer zu pulverisierende Stücke. Das gröbliche Pulver löst sich äußerst langsam in Wasser und findet sich daher öfters bei tödlich verlaufenen Vergiftungen zum Teil unverändert im Mageninhalt.

Ungiftige Arsenverbindungen gibt es nicht, da das Metall und der Arsenwasserstoff leicht oxydiert und die Schwefelverbindungen, von denen das Realgar, AsS, und das Auripigment, As_2S_3, als Mineralien vorkommen, im Darm in lösliche Sulfarseniate umgewandelt werden können, wodurch die Bedingungen für ihre Wirksamkeit gegeben sind. Der Arsenwasserstoff wirkt vor seiner Zersetzung im Organismus auch als solcher. Es stellen sich Gehirnerscheinungen, namentlich heftiger Kopfschmerz ein, gleichzeitig findet eine tiefgehende Veränderung und Auflösung der roten Blutkörperchen statt und es kommt zu Icterus und Entleerung blutigen Harns.[1])

Das Kakodyloxyd $[(CH_3)_2As]_2O$, und die Kakodylsäure, $(CH_3)_2AsO.OH$, in denen das Arsen zum Teil an Kohlenstoff gebunden ist, wirken in unverändertem Zustande nicht wie der Arsenik (Bunsen). Das Einatmen von Kakodyloxyddämpfen bewirkte an einer Katze nur Betäubung ohne anderweitige Erscheinungen. Beim Einführen in den Magen verursachten das Oxyd und die Säure anscheinend infolge einer localen Reizung Erbrechen, Durchfälle und entzündliche Veränderungen im Magen und Darm (C. Schmidt und Chomse, 1859). Bei längerer Dauer der Vergiftung erfahren sie im Organismus wie andere metallorganische Verbindungen vermutlich unter Auftreten der arsenigen Säure allmählich eine Zersetzung. Daher fanden Lebahn (1868) und H. Schulz[2]), daß die Kakodylsäure die gleichen Symptome und pathologischen Veränderungen hervorruft, wie die arsenige Säure, nur ist sie weniger giftig als diese, offenbar weil sie zum größeren Teil unverändert im Harn ausgeschieden wird (Heffter[3])).

Das Tetramethylarsoniumjodid, $(CH_3)_4AsJ$, welches farblose, in Wasser leicht lösliche Kristalle bildet und am Frosch Curarinwirkung hervorbringt, wird im Organismus nur zu einem geringen Teil zersetzt, der größere Teil geht unverändert in den Harn über. Der zersetzte Teil genügt nicht, um eine Arsenikvergiftung zu erzeugen[4]). Das Tetraäthylarsoniumjodid hat weder am Frosch noch am Kaninchen curarinartige Wirkung. Eine nachweisbare Abspaltung von Arsen findet nicht statt[4]).

Auch das **Atoxyl**, welches das Mononatriumsalz der p-Aminophenylarsinsäure, $C_6H_4{<}^{NH_2}_{AsO}{<}_{OH}^{ONa}$, ist, und das Acetylatoxyl oder Arsacetin gehören zu den im Organismus schwer zersetzlichen metallorganischen Arsenverbindungen.

---

1) Stadelmann, Die Arsenwasserstoffvergiftung. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **16**. 221. 1882.

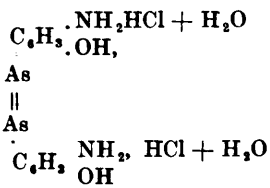
2) Schulz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **11**. 131. 1879. Literatur.

3) Heffter, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **46**. 230. 1901.

4) Vgl. Bürgi, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **56**. 101. 1906, und Sosja Gorkaja (Bürgi), ibid. **61**. 76. 1909.

Dem Atoxyl reihen sich andere, ähnlich zusammengesetzte Verbindungen des Arsens mit den Stoffen der aromatischen Reihe an, darunter das Dioxydiamino-Arsenobenzol, dessen salzsaures Salz unter dem Namen **Salvarsan** gegenwärtig bei der Behandlung der Syphilis eine so große Rolle spielt, wovon weiter unten die Rede sein wird.

Das Salvarsan enthält 2 Atome dreiwertiges Arsen, die nur unter sich und an Kohlenstoff gebunden sind, nicht aber zugleich an Sauerstoff, wie in dem Atoxyl. Seine Zusammensetzung ist:



Es ist im freien oder neutralen Zustande in Wasser unlöslich. Die Lösung des salzsauren Salzes reagiert stark sauer, die Lösung in Natronlauge alkalisch.

Das **Neosalvarsan**, welches neuerdings an Stelle des Salvarsans angewendet wird, ist das Monoprodukt der Condensation des letzteren mit formaldehydsulfoxylsaurem Natrium $CH_2(OH).O.SO.Na$. Es ist auch im freien oder neutralen Zustande in Wasser löslich.

Die beiden Säuren des Arsens verursachen bei Menschen und Säugetieren heftige Magen- und Darmerscheinungen, die denen einer acuten Gastroenteritis vollkommen gleichen und die man deshalb früher von einer direkten Ätzung der Intestinalschleimhaut abgeleitet hat.

Die arsenige Säure, um welche es sich bei solchen Vergiftungen meist handelt, ist in der Tat ein Ätzmittel und wird als solches noch gegenwärtig in der Zahnheilkunde gebraucht. Aber die Ätzung kommt an allen Applicationsstellen nur sehr langsam zustande. Damit steht das rapide Auftreten der Magen- und Darmerscheinungen nicht in Einklang. Diese sind vielmehr auf die durch das Arsen verursachten intensiven Kreislaufstörungen zu beziehen.

Bei der acuten Arsenikvergiftung treten die Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut völlig in den Vordergrund und beginnen mit einer hochgradigen Erweiterung und Hyperämie der Gefäße, in denen sich dabei große Mengen von Blut ansammeln. Infolgedessen erfährt der Blutdruck in Versuchen an Tieren eine sehr starke Herabsetzung und gelangt schließlich auf eine so geringe Höhe, daß von

einer ausreichenden Circulation nicht mehr die Rede sein kann (Boehm und Unterberger[1]).

Neben der Gefäßerweiterung bewirkt der Arsenik auch Herzlähmung (Brodie, 1811; Blake, 1839; Sklarek[2]); Cunze[3]), besonders leicht an Fröschen, und zwar in derselben Weise wie die Blausäure und das Emetin.

An Säugetieren tritt die Herzlähmung nur bei plötzlicher Aufnahme größerer Arsenikmengen in das Blut etwas mehr in den Vordergrund. Aber selbst bei weit vorgeschrittener Vergiftung und sehr niederem Blutdruck arbeitet das Herz noch so weit kräftig, daß es bei Aortencompression eine ganz ansehnliche Druckhöhe zu unterhalten vermag (Boehm und Unterberger).

Den Magen- und Darmerscheinungen, welche die wesentlichen direkten Symptome der acuten Arsenikvergiftung bilden und in Brechdurchfall mit Leibschmerzen und einfachen und blutigen Darmentleerungen bestehen, liegen tiefgreifende Veränderungen der Schleimhaut des Verdauungskanals zugrunde. Es handelt sich dabei hauptsächlich um Hyperämien und Blutungen in der Schleimhaut und um eine Degeneration und Abstoßung der Darmepithelien (Boehm und Pistorius[4]).

Beim Menschen sind Hyperämien, Blutungen und Ekchymosen, Schwellung der Peyerschen und der solitären Drüsen, seröse und croupöse Exsudation und als weitere Folgen Geschwürsbildungen die gewöhnlichen Befunde an der Darmschleimhaut. Ähnliche Veränderungen zeigt die Magenschleimhaut. Grohe und Mosler[5]) haben bei einem Kinde auch Adenitis der Magendrüsen wie bei Phosphorvergiftung beobachtet.

Wenn die Hyperämie der Zottencapillaren die Transsudation einer gerinnbaren statt einer serösen Flüssigkeit herbeiführt, welche bei der Gerinnung die abgelösten Epithelien der Zotten einschließt, so entstehen Pseudomembranen (Boehm und Pistorius).

An Hunden und Katzen sind die Pseudomembranen aus verfetteten, in hyaline Kugeln umgewandelten oder zu Schläuchen ausgezogenen Darmepithelien, aus Rundzellen und Detritusmassen zusammengesetzt. Nach Entfernung dieser Belagmassen erscheint die Schleimhautoberfläche infolge einer hochgradigen Capillarhyperämie der Zotten tief purpurrot gefärbt.

1) Boehm u. Unterberger, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 2. 89. 1874.
2) Sklarek, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1866. 481.
3) Cunze, Ztschr. f. rat. Med. 3. Reihe 28. 33. 1866.
4) Pistorius, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 16. 188. 1882.
5) Grohe u. Mosler, Virchows Arch. 34. 208. 1865.

Es darf wohl nicht bezweifelt werden, daß diese Veränderungen der Darmschleimhaut von der Gefäßerweiterung abhängig sind.

Die kleineren arteriellen Gefäße, die den Übergang zu den Capillaren bilden, scheinen zwar ebenfalls ihren Tonus zu verlieren, jedoch ohne daß die motorischen Nerven der Gefäßmuskeln ihren Einfluß einbüßen, denn refectorische Erregung und direkte Halsmarkreizung bringen den Blutdruck wieder in die Höhe, selbst dann noch, wenn die Erstickung ihren drucksteigernden Einfluß bereits verloren hat (Boehm und Pistorius). Auch die Reizung des Halssympathicus behält ihre Wirkung auf die Ohrgefäße des Kaninchens in allen Stadien der Arsenikvergiftung. Nur bei der direkten Splanchnicusreizung gelingt es schließlich nicht, eine Steigerung des arteriellen Druckes zu erzielen (Boehm und Unterberger).

Die durch Lähmung der centralen Gefäßnervenursprünge, z. B. in der tiefsten Chloralhydratnarkose, herbeigeführte Erweiterung der Darmgefäße hat niemals ähnliche Veränderungen der Schleimhaut zur Folge, wie die Hyperämie bei der Arsenikvergiftung. Dieser Umstand, sowie die Beschaffenheit der Hyperämie, welche im wesentlichen die Capillaren betrifft, und das Verhalten der arteriellen Gefäße sprechen für die Annahme, daß der Arsenik in eigenartiger Weise die Wandungen der Capillaren vergiftet und daß von dieser Wirkung, die zunächst in einer Erweiterung der arteriellen Capillaren und einer tiefgreifenden Störung des Stoffaustausches zwischen ihnen und den Geweben besteht, alle weiteren Folgen der acuten und chronischen Arsenikvergiftung abhängig sind. Die Vergiftung betrifft alle Capillargebiete des Organismus, tritt aber zunächst nur an den empfindlichen Capillaren der Darmschleimhaut scharf in den Vordergrund.

Die gewöhnliche acute Arsenikvergiftung verläuft unter den heftigsten Magen- und Darmerscheinungen. In sehr acuten Fällen tritt der Tod bei Menschen zuweilen unter Koma, Delirien und eklamptischen Anfällen ein, ohne daß pathologische Befunde und entsprechende Symptome auf eine Affection des Verdauungskanals hinweisen. In solchen Fällen ist die von der hochgradigen Blutdruckerniedrigung abhängige Circulationsstörung als unmittelbare Todesursache anzusehen. Die Insufficienz der Circulation unterdrückt die Funktionen des Gehirns und des verlängerten Marks so rasch, daß die Darmerscheinungen nicht Zeit haben, sich zu entwickeln, obgleich an Tieren nach der Injection des Giftes in das Blut zuweilen schon 40 Minuten genügen, sie auf ihre volle Höhe

zu bringen. Den Tod ohne Darmerscheinungen hat an Tieren schon W. Heberden (1749) beobachtet und er wirft die Frage auf, ob der Arsenik bloß als Ätzgift und auf keine andere Weise Schaden anrichte.

Eine direkte Wirkung des Arseniks auf das Centralnervensystem kommt an Menschen und Säugetieren anscheinend nicht in Frage, da die Lähmungserscheinungen in den sehr acuten Fällen indirekt durch die veränderte Blutverteilung, in den mehr protrahierten und chronischen durch die multiple Neuritis bedingt werden.

Über die kleinste tödliche Gabe der arsenigen Säure für Menschen läßt sich keine bestimmte Angabe machen. Schon die Verschiedenheit der Präparate bedingt eine Ungleichheit der Resorptionsgeschwindigkeit und damit der tödlichen Gaben. Im Vergleich z. B. zu den Salzen der arsenigen Säure wird das porzellanartige sich äußerst träge lösende meist als grobes Pulver in den Magen gelangende Arsenigsäureanhydrid nur langsam resorbiert. Dazu kommt, daß der Tod nicht unmittelbar von der Giftwirkung abhängt, sondern eine Folge der Schädigung oder Verletzung des Darmkanals ist. Diese Verletzungen aber können, selbst wenn sie gleicher Art sind, einen verschiedenen Ausgang haben, das eine Mal mit Genesung enden, ein anderes Mal zum Tode führen. Deshalb läßt sich der Ausgang nicht direkt von der Größe der Gabe abhängig machen. Man kann aber im allgemeinen annehmen, daß die tödliche Gabe in der Regel nicht unter 0,10—0,12 g beträgt.

Das gleiche gilt im wesentlichen auch hinsichtlich der tödlichen Gaben für Tiere. Von 5 Kaninchen, denen Morishima[1]) je 8 mg As_4O_6 pro Kilogramm Körpergewicht subcutan beigebracht hatte, blieben 2 am Leben, während von den 3 übrigen eines nach 6 Stunden, ein anderes frühestens nach 10 Stunden und das dritte erst nach 4 Tagen zugrunde ging. Bei der Einspritzung von je 7 mg As_4O_6 pro Kilogramm Körpergewicht bei 4 Kaninchen trat der Tod nach $\frac{1}{2}$—3½ Tagen ein. Dabei handelt es sich nicht um individuelle Verschiedenheiten von Menschen oder Tieren, sondern sehr wahrscheinlich um die gleichen Umstände, welche in den unten (S. 534) erwähnten Versuchen über die Gewöhnung von Arsenik schließlich die Resorption und auch die direkte locale Wirkung beeinträchtigen und der Hauptsache nach verhindern.

1) Morishima, Giftigkeitsgrad, Absorptionsgeschwindigkeit, Immunisierungsvermögen des Arseniks. Arch. internat. de Pharmacodynam. vol. VII. p. 65. 1900.

Die **chronische Form der Arsenikvergiftung,** die sich nach längere Zeit fortgesetzter Einwirkung kleiner Mengen des Giftes allmählich entwickelt, kennzeichnet sich durch das Auftreten mannigfacher allgemeiner und localisierter Ernährungsstörungen. An Stelle der tiefgreifenden Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut in den acuten Fällen treten hier mehr oder weniger schwere Katarrhe der Schleimhäute auf, nicht nur des Verdauungskanals mit Einschluß des Rachens, sondern auch des Kehlkopfs, der Bronchien und insbesondere auch der Conjunctiva. Stark beteiligt ist die Haut mit ihren Anhängen. Verfettungen der parenchymatösen Organe, chronische Nierenentzündung, motorische Lähmungen und mancherlei Gehirnsymptome sind die weiteren Folgen der chronischen Arsenikvergiftung. Anämie und Abmagerung begleiten diese Localerkrankungen.

Die Magen- und Darmerkrankungen, die die gleiche Genese wie die acuten Veränderungen haben, bieten die Symptome gewöhnlicher Katarrhe.

Die Haut nimmt eine „kachektische" Färbung an und erscheint trocken. Es entwickeln sich an ihr Eruptionen und Geschwürsbildungen, die man der localen Ätzung durch den verstäubten Arsenik zuschreibt, weil sie bei Hüttenarbeitern vorkommen. Viel wahrscheinlicher ist es, daß auch diese sowie alle übrigen Veränderungen der Haut, die Keratosen, die als Melanose bezeichneten Pigmentierungen, das Ausfallen der Haare und die zuweilen vorkommende Abstoßung der Nägel, analog den Darmerscheinungen durch Störungen der Capillartätigkeit bedingt werden.

Daß diese Hauterkrankungen nicht die Folgen der allgemeinen Ernährungsstörung, sondern von einer localen Arsenwirkung abhängig sind, dafür spricht auch die Tatsache, daß bei chronischen Vergiftungen an Menschen und Tieren sowie nach arzneilichem Gebrauch von Arsen dieses in Hautschuppen, Haaren, Nägeln und in der Hornsubstanz der Keratosen enthalten ist[1]).

Unter den Ernährungsstörungen der parenchymatösen Organe spielen die Verfettungen der Leber, Milz, des Herzmuskels und der Nieren eine hervorragende Rolle. An Tieren läßt sich auch die oben (S. 526) beschriebene Form der Nephritis hervorrufen, die in ihren Anfängen mit Vermehrung, im späteren Verlauf mit Verminderung der Harnsekretion verbunden sein kann. Aus der Leber schwindet bei Tieren das Glykogen (Saikowsky, 1865).

Die Gehirnsymptome bei der chronischen Arsenikvergiftung bestehen in psychischer Depression, Kopfschmerz, Neuralgien, Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen verschiedener Art. Über ihre Genese läßt sich nichts Sicheres angeben. Vielleicht sind sie nicht bloß

1) Vgl. Heffter Studien über das Verhalten des Arsens im Organismus. Arch. internat. de Pharmacodynam. vol. XV. 404. 1905. Literatur.

Folgen des allgemeinen Ernährungszustandes, der Anämie und Abmagerung, sondern hängen ebenfalls von nutritiven, durch die Capillaren vermittelten Vorgängen in den betroffenen Organgebieten ab. Aus den Erscheinungen, welche die bei chronischen sowie nach acuten Arsenikvergiftungen vorkommenden motorischen Lähmungen begleiten, hat man den Schluß gezogen, daß den letzteren eine multiple Neuritis der peripheren Nerven zugrunde liegt, die sich schon nach einer einmaligen Vergiftung entwickeln kann[1]).

Den deletären Folgen der chronischen Arsenikvergiftung für den Ernährungszustand des Organismus stehen solche Wirkungen dieses Metalls gegenüber, die unter besonderen Bedingungen **die Ernährungsverhältnisse** in einer gewissen Richtung **günstig beeinflussen.** In dieser Beziehung sind zunächst die Angaben von großem Interesse, die über die Arsenikesser in Steiermark vorliegen. Infolge einer Aufforderung liefen im Jahre 1861 bei dem Landesmedicinalrat 17 ärztliche Berichte aus allen Teilen Steiermarks ein, die Schäfer[2]) zusammengestellt hat. In diesem Lande nehmen Männer, selten auch Frauen, vom früheren Lebensalter an in allmählich steigenden Dosen Arsenik in der Absicht, sich „gesund und stark" zu erhalten und für die Anstrengungen beim Bergsteigen zu kräftigen. Sie beginnen mit Gaben von der Größe eines Hirsekorns und steigern diese dann allmählich. Die gewöhnlichen Mengen, die von den Ärzten gewogen waren und vor ihren Augen verzehrt wurden, betrugen 0,1—0,3 g. Ein Holzknecht aber nahm in Gegenwart von Dr. Knappe ein Stück Arsenik von 0,28 g, zerknirschte es mit den Zähnen und verzehrte es, ebenso am folgenden Tage ein Stück von 0,34 g, er hatte also an beiden Tagen ohne Schaden 0,62 g (10 Gran) zu sich genommen. Ein ähnlicher Versuch, bei welchem ein Mann 0,4 g Arsenik verzehrte, wurde auf der Naturforscherversammlung in Graz von Knappe[3]) vorgeführt. Sicher wären in diesen Fällen ohne die Gewöhnung

1) Vgl. Conrad Alexander, Klin. u. experim. Beiträge zur Kenntn. d. Lähmungen nach Arsenikvergiftung. Habilit.-Schrift. Breslau 1889; Falkenheim, Mitteil. a. d. med. Klin. zu Königsberg, herausg. v. Naunyn. S. 114. Leipzig 1888; Jolly, Deutsch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 5.

2) Schäfer, Sitzungsber. d. Wien. Acad. math.-nat. Kl. **41.** 573. 1861.

3) Knappe, Allgem. Wien. med. Zeitg. **20.** 355. 1875. Weitere Literatur bei S. Alexander Über d. Wirkung kleiner Gaben Arsenik. Diss. Berlin 1873. S. 11; Hausmann, Arch. internat. de Pharmacodynam. vol. XI. 433. 1903.

schwere Vergiftungen eingetreten, deren Ausgang allerdings nicht notwendig ein tödlicher zu sein brauchte, wie sich aus dem ergibt, was oben (S. 531) über die Unsicherheit der Beurteilung der tödlichen Gaben gesagt ist.

Auch den Haustieren wird der Arsenik in jenen Gegenden in der gleichen Absicht mit dem Futter gereicht. Pferde sollen davon ein glänzenderes Aussehen und eine größere Rundung erlangen.

Die Versuche von Cloetta[1]) über die Angewöhnung von Tieren an Arsenik haben zu dem Resultat geführt, daß bei der Aufnahme von ungelöstem Arsenik (As_4O_6) in den Magen schließlich ungewöhnlich große Mengen ohne Schaden ertragen werden, während dabei eine Angewöhnung gegen subcutan applicierte arsenige Säure nicht zustande kommt. Cloetta verabreichte einem Hunde von 7 Kilogramm Körpergewicht täglich Arsenik in Form des „reinen kristallinischen Pulvers" in Fleisch eingerollt und stieg allmählich mit den Gaben, bis er nach einundreiviertel Jahren dem Hunde, dessen Körpergewicht um 1 Kilogramm zugenommen hatte, 10 Tage lang täglich 2,5 g auf einmal verabreichen konnte, ohne jede Störung im Befinden des Tieres. Von den 2,5 g wurden täglich nur 0,0062 g im Harn ausgeschieden. Nachdem der Hund den Tag vorher noch die Gabe von 2,5 g Arsenik erhalten hatte, wurden ihm 0,040 g arsenige Säure subcutan beigebracht, worauf er nach 5 Stunden zugrunde ging. Im Dickdarm fanden sich die entsprechenden Veränderungen. Die Ungiftigkeit der so überaus großen täglichen Arsenikgaben beruht also in diesem Versuche darauf, daß sie vom Magen und Darmkanal nicht resorbiert wurden. Ob dabei in diesen Organen eine Umwandlung in eine unresorbierbare Verbindung stattfand oder ob die resorbierenden Schleimhäute eine Veränderung erfahren hatten, bleibt zunächst unentschieden. Zu berücksichtigen ist auch, daß die Lösung des Arseniks nur verhältnismäßig langsam erfolgt. Hausmann[2]) gibt an, daß Arsenikmengen, die am „ungewöhnten" Tier an Schleimhäuten locale Ätzungen „auslösen würden", am „gewöhnten" Tier solche nicht erzeugen.

1) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 54. 196. 1906.

2) W. Hausmann, Zur Kenntnis der Arsengewöhnung. Pflügers Arch. 113. 327. 1906.

Seit dem Anfang des 19. Jahrhunderts liegen auch zahlreiche Untersuchungen über den Einfluß kleiner Arsenikmengen auf Menschen und Tiere vor. Doch beziehen sich die Angaben im wesentlichen auf das Verhalten der Respirations- und Pulsfrequenz, auf die Beschaffenheit der Herztätigkeit, der Muskelenergie, des Appetits u. dgl. Im allgemeinen sollen alle Tätigkeiten, auch die der Drüsen, eine Steigerung erfahren.

Exactere experimentelle Untersuchungen haben als Folgen der Arsenikwirkung eine vermehrte Fettablagerung (Roussin, 1864; Gies[1])) und an jungen Kaninchen und Schweinen eine bedeutende Steigerung des Längen- und Dickenwachstums der Knochen mit Verringerung der Knochenkörperchen, Verkleinerung der Haversschen Kanäle und Zunahme der compacten Knochenmasse ergeben (Gies).

Die schädlichen sowohl als die günstigen Folgen des Arsenikgebrauchs deuten auf **Veränderungen der Stoffwechselvorgänge** hin. Worin diese ihrem Wesen nach bestehen, läßt sich nach den bisherigen Untersuchungen nicht mit voller Sicherheit beurteilen.

An Hühnern und Tauben erhielten C. Schmidt und Stuerzwage[2]) eine Verminderung der Kohlensäureausscheidung und an Katzen zugleich eine Abnahme der Harnstoffmenge. Lolliot[3]) fand die Harnstoffmenge in 1 Liter Harn um 5—12 g vermindert. Versuche an Hammeln ergaben das gleiche Resultat (Weiske[4])).

Vaudrey[5]) nahm 6 Wochen lang Arsenik, mit täglich 10 mg beginnend und allmählich die Gabe steigernd, bis er in der letzten Woche auf täglich 24 mg kam. Er erzeugte dadurch an sich eine chronische Vergiftung, deren wesentliche Symptome in Mundkatarrh, Verdauungsstörungen, entzündlichen Zuständen an den Augen, Eiweißharn und allgemeiner Hinfälligkeit bestanden. Dabei war, nach den Bestimmungen von Ritter, der Harnstoff vermindert, die Harnsäure vermehrt.

Kleine, nicht giftige Gaben arseniger Säure hatten am Hunde keinen merklichen Einfluß auf den Eiweißumsatz (v. Boeck[6])). Das gleiche Resultat gaben Versuche von Fokker (1872) an einem im Stickstoffgleichgewicht befindlichen Hunde.

Etwas größere Mengen arsensauren Natriums, und zwar bis zu 10 mg auf 1 Kilogramm Körpergewicht, verursachten dagegen an hungernden Hunden eine vermehrte Stickstoffausscheidung (Gaehtgens und

---

1) Gies, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 8. 175. 1877.

2) Stuerzwage, Quaedam de acidi arsenicosi ad corpus vivum effectu experimenta. Diss. Dorpat 1859.

3) Lolliot, Bull. génér. de thérapeutique. t. 75. 489. 1868.

4) Weiske, Chem. Centralbl. 1875. S. 777.

5) Vaudrey, Rech. expér. sur la physiol. de l'acide arsénieux. Thèse. Straßburg 1870.

6) v. Boeck, Ztschr. f. Biolog. 7. 418. 1871.

Kossel[1])). Dabei geht die letztere noch während der fortdauernden Nahrungsentziehung wieder herab, d. h. der verstärkte Eiweißzerfall wird wieder vermindert, wenn die Arsenzufuhr aufhört, zum Beweis dafür, daß diese Stoffwechselveränderung tatsächlich eine Arsenwirkung ist (Gaehtgens[2])).

H. Meyer[3]) fand im Blute mit Arsen vergifteter Hunde die inaktive Gärungsmilchsäure, Morishima[4]) bei vergifteten Katzen im Blute, in der Leber und in anderen Organen Fleischmilchsäure. Es scheint, daß die Katzen weit schwerer vergiftet waren als die Hunde in den Versuchen von H. Meyer und daß die Milchsäure bei jenen vielleicht aus Gewebsbestandteilen, bei diesen aus dem Glykogen stammte.

Als Grundwirkung des Arseniks ist die Capillargefäßerweiterung anzusehen, die nicht bloß auf den Darm beschränkt bleibt. Wenn eine solche in den Geweben Platz greift, so könnte der vermehrte Blutreichtum der letzteren, der wahrscheinlich mit Verlangsamung der Circulation verbunden ist, die Ursache des verstärkten Eiweißzerfalls sein. Dagegen darf man annehmen, daß die Congestion des Verdauungskanals, auch wenn sie nicht zu schwereren Erkrankungen der Schleimhäute führt, Funktionsstörungen verursacht und an nicht hungernden Versuchstieren zur Beeinträchtigung der normalen Verdauung der Nährungsstoffe Veranlassung gibt.

Wenn die Resorption im Darmkanal infolge einer veränderten Beschaffenheit der Schleimhaut verzögert ist, so kann die Verdauung der Eiweißstoffe durch das Pankreassekret weiter gehen, als gewöhnlich, und dabei Produkte erzeugen, die zwar schließlich resorbiert werden und deren Stickstoff im Harn zur Ausscheidung gelangt, die aber die Beurteilung des Eiweißstoffwechsels unsicher machen.

Außer von einer Gefäßerweiterung könnte der vermehrte Eiweißzerfall in den Geweben auch von einer direkten Erregung der Stätten des Stoffwechsels durch den Arsenik abhängig sein. Ein vermehrter Eiweißzerfall in dem einen Organ kann mit einem verstärkten Aufbau und einer vermehrten Ablagerung von Gewebsmaterial in einem andern ursächlich verbunden sein (Miescher-Ruesch, 1880). Vielleicht sind daher die Fettablagerungen bloß Folgen des verstärkten Umsatzes der stickstoffhaltigen Körperbestandteile. Daß der Arsenik Temperatursteigerung verursacht, ist oben (S. 250) erwähnt.

Bei der Beurteilung derartiger Stoffwechseluntersuchungen ist ein Umstand noch besonders zu beachten, auf den Voit[5]) zuerst hingewiesen

1) Kossel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **5**. 128. 1875.
2) Gaehtgens, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1876. 833.
3) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **17**. 312. 1883.
4) Morishima, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **43**. 233. 1899.
5) Voit, Ztschr. f. Biolog. **2**. 326. 1866.

hat. Bei hungernden Tieren geht die Stickstoffausscheidung gleichmäßig herunter, solange im Organismus noch ein Fettvorrat vorhanden ist. Sie wird aber stark gesteigert, sobald dieser Vorrat verbraucht ist. In einem Versuche von F. A. Falck[1]) war die Harnstoffausscheidung bei einem hungernden Hunde in 7 Tagen auf 82% des anfänglichen Betrages heruntergegangen, stieg dann aber in 6 weiteren Tagen auf 138% des letzteren.

Bei der Anwendung des Arseniks, der Arsenite und Arseniate für therapeutische Zwecke kommt sicherlich die oben beschriebene Wirkung auf die Capillarwandungen wesentlich oder ausschließlich in Betracht. Es wird dadurch wahrscheinlich ein gesteigerter Übergang von Ernährungsmaterial aus dem Blute in die Gewebe herbeigeführt. Doch darf diese Wirkung niemals einen bestimmten Grad überschreiten, weil sich andernfalls namentlich bei längerem Gebrauch, regelmäßig die schlimmen Folgen einer acuten oder chronischen Vergiftung einstellen, wobei vor allem der Magen und Darmkanal geschädigt werden. Aber gerade die Vorgänge bei diesen allein zulässigen Graden der Arsenikwirkung, sowie ihre therapeutische Bedeutung sind zum großen Teil noch in Dunkel gehüllt.

Der Arsenik scheint zuerst als Volksmittel gegen Wechselfieber innerliche Anwendung gefunden zu haben. Seit dem 17. Jahrhundert gewann sein Gebrauch in verschiedenen Krankheiten gegen den lebhaftesten Widerspruch der angesehensten Ärzte, z. B. Stahls (1715), immer größere Verbreitung, und gegenwärtig spielt er eine bedeutende Rolle bei der Behandlung zahlreicher chronischer Krankheiten und kann inbezug auf die letzteren beinahe als modernes Universalmittel betrachtet werden. Die Empfehlung gegen Syphilis stammt schon aus dem Jahre 1623.

Gegen „dyskrasische" Zustände wird der Arsenik in demselben Sinne wie das Jodkalium gebraucht. Unter den bösartigen Neubildungen sollen besonders die Lymphosarkome gebessert oder sogar geheilt werden. Sehr ausgedehnt ist seine Anwendung gegen Kachexien, z. B. infolge von Wechselfieber, Lungenschwindsucht und Diabetes, und gegen verschiedene Formen von Anämie, mit Einschluß der Chlorose. Auch Dyspepsien sucht man durch das Mittel zu beseitigen. Sicher ist, daß durch dasselbe bei vorsichtiger Handhabung nicht selten in entsprechender Weise wie bei Pferden (vgl. oben S. 534) ein vielleicht auf vermehrter Fettablagerung im Unterhautzellgewebe beruhendes, besseres Aussehen der Kranken erzielt wird. Andauernd scheint dieser Erfolg nicht zu sein.

1) Falck, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 7. 369. 1877.

Abgesehen von diesen Fällen, in denen der allgemeine Ernährungszustand gebessert werden soll, sind es hauptsächlich einzelne Hautkrankheiten, namentlich Psoriasis, sowie Neuralgien und Neurosen allerart, die man wenigstens gelegentlich mit dem Arsenik zu bekämpfen sucht. Selbst bei einer sorgfältigen Sichtung der Angaben bleiben Fälle solcher Krankheiten übrig, in denen eine heilsame Wirkung dieses Mittels nicht in Abrede gestellt werden darf.

In betreff der Erklärung der heilsamen Folgen bei der Anwendung des Arseniks in allen solchen Krankheiten kann nur im allgemeinen darauf hingewiesen werden, daß auch in diesen Fällen ein Zusammenhang zwischen der Veränderung der Capillargefäße und der heilsamen Beeinflussung des Stoffwechsels und der Ernährungsvorgänge zu suchen ist, wobei in manchen Fällen vielleicht nur einzelne Organgebiete betroffen werden.

In letzterer Hinsicht weist das bei Arsenikgebrauch zuweilen beobachtete Auftreten eines scharlachartigen Exanthems direkt darauf hin, daß die Gefäße der Haut in ähnlicher Weise, wenn auch in weit geringerem Maße, eine Erweiterung erfahren, wie die des Darms, und daß infolge einer äußerlich nicht auffälligen vermehrten Blutzufuhr die Ernährung dieses Organs das eine Mal in günstigem, ein anderes Mal, wie bei der chronischen Vergiftung, in ungünstigem Sinne beeinflußt wird.

Auch bei Wechselfieber wird die arsenige Säure angewendet, namentlich in solchen Fällen, die der Chininbehandlung widerstehen. Wahrscheinlich handelt es sich dabei ebenfalls nur um eine Besserung der Ernährungsvorgänge und damit der Folgezustände des Wechselfiebers. Der gebesserte Ernährungszustand begünstigt dann auch sicherlich die Bekämpfung der Malariaparasiten. Eine direkte Wirkung auf diese erscheint mindestens unwahrscheinlich.

Schon vor längerer Zeit hat man an Stelle der arsenigen Säure die Kakodylsäure besonders gegen Hautkrankheiten anzuwenden versucht, in der Erwartung, daß diese metallorganische Arsenverbindung ebenso heilsam wie die arsenige Säure, aber weniger giftig als diese wirken werde. Doch scheint man mit ihr nicht die gewünschten Erfolge erzielt zu haben und ihre Anwendung hat keine allgemeinere Verbreitung gefunden.

Große Erwartungen knüpfen sich in neuester Zeit an das **Atoxyl** (vgl. oben S. 527) bei der Behandlung von Anämien, Nervenkrankheiten und Syphilis besonders aber der **Schlafkrankheit** und anderer Trypanosomenerkrankungen. Die Trypanosomen verschwinden unter dem Einfluß des Mittels aus dem Blute, obgleich sie außerhalb des Organismus durch dasselbe nicht abgetötet werden. Es scheint, daß die Parasiten nur für eine Zeitlang aus dem Blute verschwinden, so daß es sich nicht um eine dauernde Heilung handelt. Sicher wird aber das Leben bei dieser Behandlung verlängert. R. Koch begann mit Gaben von 0,06 g Atoxyl, stieg dann auf 0,08 g, 0,10 g und schließlich auf 0,5 g, die er jeden 10. oder 11. Tag subcutan injicierte. Andere Ärzte gaben kleineren Gaben, in kürzeren Zeiträumen verabreicht, den Vorzug.

Doch hat man schon nach 0,6—0,8 g Atoxyl vorübergehende **Vergiftungserscheinungen** beobachtet. In schwereren Fällen bestanden diese in Trockenheit im Halse, Erbrechen, kolikartigen Schmerzen, Durchfall, Hautexanthemen, Albuminurie und Hämaturie, Sehstörungen und Fieber, die also vollständig mit den Symptomen der Arsenikvergiftung übereinstimmen[1]).

An Tieren verursacht das **Atoxyl**, anscheinend als unverändertes Molecül, **zunächst Lähmungszustände des Centralnervensystems** und nach längerer Zeit fortgesetzter Anwendung Arsenikwirkungen[2]).

Im Anschluß an die experimentellen Untersuchungen über die Heilung von Trypanosomenkrankheiten mit Atoxyl versuchte **Uhlenhuth**[3]) dieses Mittel auch gegen die **Spirillose der Hühner** anzuwenden und fand, daß die Spirochäten in 8—12 Stunden aus dem Blute verschwanden, und daß die Tiere nicht nur geheilt, sondern gegen die Parasiten auch immun wurden. Diese günstigen Resultate veranlaßten **Uhlenhuth** in Gemeinschaft mit mehreren Mitarbeitern, das Atoxyl auch gegen andere Spirillenkrankheiten, besonders gegen die experimentell erzeugte **Syphilis an Kaninchen und Affen** anzuwenden. Auf

1) Die Literatur der Behandlung der Trypanosomenkrankheiten mit Arsenik und Atoxyl (1858—1908) im Bulletin des „Sleeping Sickness Bureau" der Royal Society in London. Nr. 1. Oktober 1908.

2) Vgl. **Igersheimer**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 282.

3) **Uhlenhuth**, Deutsche medicin. Wochenschr. 1910. Nr. 41.

Grund der günstigen Resultate dieser Versuche regte Uhlenhuth die Anwendung des Mittels gegen die Syphilis bei Menschen an. Die syphilitischen Erkrankungen konnten zwar mit „frappanter Schnelligkeit" geheilt werden, es traten dabei aber leicht Vergiftungserscheinungen, namentlich Sehstörungen und selbst Erblindungen auf. Günstigere Resultate ergaben Versuche mit atoxylsaurem Quecksilber (1908). Ehrlich stellte dann aus dem Atoxyl das Salvarsan dar (vgl. oben S. 528), welches weniger giftig als das Atoxyl ist, d. h. die Parasiten aus dem Blute und die syphilitische Erkrankung zum Schwinden bringt, bevor so schädliche Wirkungen wie nach dem Atoxyl auftreten. Wir haben es hier mit einem ähnlichen Verhältnis zu tun, wie bei den Fiebermitteln im Vergleich zu ihren Muttersubstanzen (vgl. oben S. 259).

Die Anwendung des Salvarsans erfolgt in verschiedener Weise. Gewöhnlich wird eine sehr verdünnte Lösung von 0,3—0,6 g Salvarsan in möglichst wenig Natronlauge (vgl. oben S. 528) in das Blut oder in einen Muskel, seltener unter die Haut eingespritzt. Danach verschwinden die Spirochäten aus dem Blute und die krankhaften Veränderungen gehen zurück.

Es fragt sich nun, von welcher Wirkung des Mittels dieser Erfolg abhängig ist. Dabei kommt besonders in Betracht, daß das Salvarsan die Spirochäten in Culturen außerhalb des Organismus ebensowenig zum Absterben bringt, wie das Atoxyl. Das steht in Einklang mit dem Verhalten niederer Organismen gegen Arsenverbindungen im allgemeinen. Von dem Verhalten der Schimmelpilze gegen arsenige Säure wird weiter unten die Rede sein. Auch Bakterien erfahren durch geringere Mengen arseniger Säure, die nicht ätzend und nekrotisierend wirken, keine Schädigung, die Entwicklung von Fäulnisbakterien wird durch solche Mengen sogar begünstigt (Johannsohn und Boehm[1])). Die Bedingungen für das Verschwinden der Spirochäten aus dem Blute bei der Behandlung der Syphilis mit Salvarsan werden daher erst im Organismus geschaffen. Für die Beurteilung, worin diese Bedingungen bestehen, reichen unsere Kenntnisse der pharmakologischen Wirkungen des Salvarsans noch nicht aus. Vor allen Dingen ist es erforderlich, die Schicksale dieser Arsenverbindung im Organismus kennen zu lernen, namentlich festzustellen,

1) Boehm u. Johannsohn, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 2. 113. 1874.

in welchem Maße durch Oxydation und hydrolytische Spaltung aus ihr Arsen in Form von arseniger Säure abgespalten wird. Ferner müßten die von der letzteren unabhängigen Wirkungen des unveränderten Salvarsans ermittelt werden.

Soweit sich das übersehen läßt, sind alle Arsenverbindungen imstande, die Spirochäten aus dem Blute zu entfernen, falls diese Verbindungen in den dazu erforderlichen Mengen angewendet werden können, ohne den Spirochätenträger zu vergiften. Daher läßt sich nicht annehmen, daß gerade aus dem Salvarsan im Organismus eine Verbindung entsteht, die nur für die Spirochäten in spezifischer Weise schädlich ist. An eine Bildung von Spirochätenantitoxin ist auch nicht zu denken.

Nach allem erscheint es wahrscheinlich, daß die Wirkung der Arsenverbindungen auf die Spirochäten eine indirekte ist, indem bei ihrer Anwendung Bedingungen herbeigeführt werden, unter deren Einfluß die Parasiten sich nicht weiter entwickeln und nicht bestehen können. Man muß dabei besonders an die Begünstigung der Ernährungsvorgänge durch die arsenige Säure denken (vgl. oben S. 533). Die Steigerung dieser Vorgänge könnte den Nährboden für solche, an eng umgrenzte Existenzbedingungen gebundene Organismen unbrauchbar machen. Da die arsenige Säure aus dem Salvarsan nur im lebenden Organismus abgespalten wird und nur in diesem den Anlaß für das Verschwinden der Spirochäten aus dem Blute gibt, so ist es erklärlich, daß das Mittel auf die Spirochäten in Kulturen ohne Wirkung bleibt. Wenn wir annehmen, daß das Salvarsan lange im Organismus zurückgehalten wird und daß aus ihm langsam, aber kontinuierlich therapeutisch wirksame, aber in den meisten Fällen unschädliche Mengen arseniger Säure abgespalten werden, so haben wir es mit einer Selbstregulierung der Stärke der Wirkung der letzteren zu tun, die durch ihre direkte Anwendung nicht erreicht werden kann. Selbst in den oben erwähnten Versuchen von Uhlenhuth an spirillosekranken Hühnern wäre es bei der Anwendung von arseniger Säure statt des Atoxyls nicht zu erreichen gewesen, daß ihre Wirkung während 9—12 Stunden in gleichbleibender Stärke angehalten hätte.

Solange die pharmakologischen Wirkungen des Salvarsans nicht genauer bekannt sind, läßt sich auch nicht angeben, wie die ziemlich zahlreichen, nach der Anwendung des Mittels beob-

achteten sogenannten Nebenwirkungen zu erklären sind. Im pharmakologischen Sinne sind es meist Hauptwirkungen, ob des Salvarsans oder abgespaltener arseniger Säure läßt sich nicht sicher entscheiden. Die Nekrosen an den Injectionsstellen, besonders in den Muskeln, sind Folgen der Ätzung durch das Salvarsan. Die Temperatursteigerungen nach Einspritzung des letzteren in das Blut sind nicht, wenigstens nicht in allen Fällen, Folgen von Verunreinigungen des zur Herstellung der Lösungen verwendeten Wassers, sondern lassen sich in derselben Weise erklären, wie die Fiebererscheinungen nach den oben (S. 250) genannten Stoffen, unter denen auch der Arsenik sich findet. Die Hautexantheme, die Magenstörungen, das Erbrechen, die Durchfälle und ödematösen Schwellungen des Gesichts lassen sich als Arsenikwirkungen deuten, ebenso der in Versuchen an Katzen beobachtete Haarausfall. Weiter hat man Herzklopfen, Icterus, Schädigung des Sehvermögens, epileptiforme Anfälle beobachtet und in einer Anzahl von Fällen unter Coma den Tod eintreten sehen. Manche Nebenwirkungen mögen mit den Einspritzungen in das Blut, für welche bis zu 200 ccm Flüssigkeit verwendet werden, andere indirekt mit den syphilitischen Erkrankungen zusammenhängen.

Das **Neosalvarsan** (vgl. oben S. 528) läßt sich, da es auch im freien oder neutralen Zustande in Wasser löslich ist, sicherer und bequemer in Form von Einspritzungen anwenden als das Salvarsan. Es verursacht die gleichen Vergiftungserscheinungen wie das letztere, namentlich sind schwere Formen von Lähmung vorgekommen.

Eine gewisse Unsicherheit bei der Anwendung der organischen Arsenverbindungen in bezug auf die Größe und Aufeinanderfolge der Gaben wird nicht leicht zu überwinden sein, weil die, erst im Organismus zustande kommenden Bedingungen für ihre Wirksamkeit gegen die Parasiten schwer zu übersehen und ihrer Stärke nach abzustufen sind. Es steht zu erwarten, daß es gelingen werde, Arsenverbindungen darzustellen, die dieser Forderung in vollkommenerer Weise entsprechen werden, als die gegenwärtig zur Verfügung stehenden Präparate. Es ist auch nicht ausgeschlossen, daß sich Antimonverbindungen als brauchbar erweisen werden, da, wie S. 544 angegeben ist, das Antimon ganz ähnliche Wirkungen wie das Arsen hat.

Die arsenige Säure ist ein **Conservierungsmittel gegen Insekten und Würmer**, die sie mit Leichtigkeit tötet, vermag aber nicht

Fäulnisvorgänge zu hemmen und zu unterdrücken, sondern wird bei denselben von Bakterien zu Arsenwasserstoff reduciert (Boehm und Johannsohn[1]). Verschiedene Schimmelpilze, darunter ganz besonders Penicillium brevicaule, haben das Vermögen, Arsenverbindungen in flüchtige oder gasförmige Körper hauptsächlich wohl Arsenwasserstoff, umzuwandeln (Gosio, 1892). Unter den von Penicillium brevicaule gebildeten gasförmigen Produkten fand Biginelli[2]) eine Alkylarsenverbindung, die er für Diäthylarsin hält. Er meint, daß nicht Arsenwasserstoff, sondern diese Verbindung es sei, welche sich in feuchten, arsenhaltigen Tapeten bildet und zu Vergiftungen Anlaß gibt. Man hat diese Einwirkung von Schimmelpilzen zum Nachweis von Arsen benutzt. Selbst bei Gegenwart der kleinsten Mengen des letzteren in dem Nährboden des genannten Pilzes tritt ein knoblauchartiger Geruch auf[3]). Für den objectiven Nachweis kann man die Gase in geeigneter Weise durch Flüssigkeiten leiten, welche das Arsen fixieren.

Mäuse, die W. Hausmann[4]) zwei Monate lang in Glascylindern über arsenhaltigen Kulturen von Penicillium brevicaule hielt, blieben ganz gesund und warfen Junge, obgleich die Luft in den Glascylindern die ganze Zeit intensiv nach Arsinen roch. Wahrscheinlich wurden die letzteren im Organismus der Mäuse nicht unter Bildung der wirksamen Ionen zersetzt.

1. Acidum arsenicosum, Arsenicum album, weißer Arsenik, Arsenigsäureanhydrid (arsenige Säure). Weiße, porzellanartige Stücke oder ein daraus bereitetes Pulver. In 65 kaltem und 15 siedendem Wasser löslich. Gaben 0,0005—**0,005**!, täglich 0,01—**0,015**!

2. Liquor Kalii arsenicosi, Liquor arsenicalis Fowleri, Fowlersche Lösung. Wäßrige, Lavendelspiritus und Weingeist enthaltende Lösung von 1% arseniger Säure, As_4O_6, in Form des Kaliumsalzes. Gaben 0,05—**0,5**!, täglich 1,0—1,5!

3. Natrium arsanilicum, Atoxyl, p-aminophenylarsinsaures Natrium. Weißes, kristallinisches, in 6 Wasser lösliches Pulver. Größte Einzelgabe **0,2**!, entsprechend 0,13 As_4O_6.

4. Natrium acetylarsanilicum, Arsacetin. Die Acetylverbindung des Atoxyls. Weißes, kristallinisches, in 10 Wasser lösliches Pulver. Größte Einzelgabe **0,2**!, entsprechend 0,11 As_4O_6.

5. Salvarsan und Neosalvarsan vgl. oben S. 528 u. 540.

---

1) Boehm u. Johannsohn, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 2. 1874.

2) Biginelli, Atti della R. Accademia dei Lincei, classe di sc. fisiche [illegible] Vol. IX. 2° sem. p. 210 u. 242. 1900.

3) Vgl. Abel u. Buttenberg, Chem. Centralbl. 1900. I. 428.

4) Hausmann, Zur Kenntnis der von Schimmelpilzen gebildeten gasförmigen Arsenverbindungen. Sep.-Abdr. a. d. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 53. 509. 1906.

9. Gruppe des Antimons.

Das Antimon gehört mit dem Arsen eigentlich in eine Gruppe, weil seine Wirkungen, wie sie an Tieren nach der Injection der Doppelsalze, z. B. des Brechweinsteins, in das Blut oder unter die Haut zustande kommen, fast genau denen des Arseniks gleichen und wie bei diesem von den sauerstoffhaltigen Anionen in Form des Antimonyls, SbO, abzuhängen scheinen. Selbst die vermehrte Eiweißzersetzung bei hungernden Hunden fehlt nicht (Gaethgens[1]). Der Antimonwasserstoff wirkt nach Versuchen von Kubeler[2]) an Kaninchen beim Einatmen wie andere Antimonverbindungen, weil er sicherlich im Organismus durch Oxydation in eine Sauerstoffverbindung umgewandelt wird.

Die einfachen Antimonsalze, namentlich das Chlorid, sind starke **Ätzmittel.** Reibt man den Brechweinstein in Form einer Salbe in die äußere Haut ein, so entsteht keine diffuse Entzündung, sondern es bilden sich Pusteln. Dies beruht darauf, daß der Brechweinstein als Doppelsalz wenig ätzend wirkt. Gelangt er aber von der Haut in die Follikel, so wird er, wie bereits im allgemeinen (oben S. 523) angegeben, durch den sauren Inhalt der Follikel in ein einfaches, ätzendes Salz übergeführt, welches die Pusteln erzeugt. Wendet man bei diesem Versuch statt des Brechweinsteins das Natriumsulfantimoniat oder Schlippesche Salz, $Na_3SbS_4 + 9H_2O$, an, so ist die Spitze der Pustel rot gefärbt, weil dieses Salz durch Säuren unter Abscheidung von Fünffachschwefelantimon (Goldschwefel) zersetzt wird (Buchheim und Zimmermann[3]).

Die **Wirkung des Antimons nach seiner Aufnahme in das Blut,** die, wie erwähnt, wahrscheinlich von einer Sauerstoffverbindung in Ionenform abhängt, betrifft, wie die des Arseniks, in erster Linie die Gefäße und anscheinend ebenfalls speziell die Capillaren.

Bei der Injection von Kalium- oder Natriumbrechweinstein in das Blut oder unter die Haut von Säugetieren geht der Blutdruck in den Arterien, genau wie bei der Arsenik-

1) Gaehtgens, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1876. 321.

2) Kubeler Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 27. 451. 1890.

3) Zimmermann, Meletemata de Antimonio. Diss. Dorpat 1849. Enthält auch die medicinische Geschichte des Antimons.

vergiftung, infolge von Gefäßerweiterung auf einen sehr geringen Betrag herab. Dabei verliert die Reizung der Gefäßnerven vom Rückenmark aus allmählich allen Einfluß, während das Herz noch kräftig fortarbeitet, so daß durch Aortencompression und durch Digitalin noch ein ansehnlicher Druck in den Arterien hervorgerufen werden kann (Soloweitschyk[1]).

An Kaninchen erfolgt der Tod bei subcutaner Injection von 5 mg Antimonoxyd in Form jener Doppelsalze in 15—18 Stunden unter Convulsionen, bisweilen erst nach einigen Tagen, im wesentlichen wohl durch Herzlähmung. Bei langsamerem Verlauf stellen sich auch heftige Durchfälle ein.

An Hunden entwickeln sich die Vergiftungserscheinungen erst längere Zeit nach der Injection von 30—50 mg Antimonoxyd (Sb_2O_3) in Form des Natriumbrechweinsteins in das Blut; es treten Erbrechen, flüssigen blutige Darmentleerungen, krampfhafte Zuckungen und Tod unter den Erscheinungen von Respirations- und Herzlähmung ein. Bei langsamem Verlauf nach subcutaner Application bilden profuse flüssige und blutige Durchfälle die wesentlichen Symptome. Die Schleimhaut des Verdauungskanals ist der Sitz einer hochgradigen Hyperämie und zeigt Ekchymosen und Erweichung des Epithels. Hyperämien und Blutaustretungen finden sich auch in anderen Organen, namentlich nach der Einatmung von Antimonwasserstoff.

An Fröschen wird durch das Antimon in erster Linie das Herz gelähmt, zuerst die motorischen Nervenapparate und dann der Herzmuskel, wobei gleichzeitig die Funktionen des centralen Nervensystems aufhören (Soloweitschyk).

Auf die Skelettmuskeln wirkt das Antimon nur wie eine ermüdende Substanz (Kobert[2]).

Ein Unterschied zwischen den Wirkungen des Arseniks und der Antimonverbindungen tritt nur bei der Application der letzteren in den Magen schärfer hervor. Sie verursachen in kleineren Gaben nur Erbrechen, in größeren zugleich locale Ätzung. Diese bleibt nach Arsenpräparaten aus, und das Erbrechen combiniert sich mit den bald eintretenden Darmerscheinungen. Obgleich bei Menschen der Harn selbst nach dem Einnehmen von Goldschwefel (Sb_2S_5) antimonhaltig wird (M. Solon; Schäfer, 1858), so sind doch die bei Antimonvergiftungen beobachteten Erscheinungen — Erbrechen, Leibschmerzen, blutige Stühle — von einer localen Ätzung abzuleiten.

Der Grund für diese Verschiedenheit in dem Verhalten der beiden Metalle ist lediglich darin zu suchen, daß die Sauerstoffverbindungen

1) Soloweitschyk, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 12. 438. 1880.
2) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 15. 36. 1881.

des Arsens sehr leicht, die Salze des Antimons sehr schwer resorbiert werden. Selbst nach der Einspritzung der letzteren in das Blut vergehen bis zum Eintritt der Vergiftungserscheinungen viele Stunden, falls nicht sehr große Mengen zur Anwendung kommen. Es vollzieht sich also der Übergang des Antimons auch aus dem Blute in die Gewebe nur langsam.

Cloetta[1]) verabreichte Hunden täglich mit dem Futter Brechweinstein oder Kaliumpyroantimoniat in allmählich steigenden, aber nicht brechenerregenden Mengen und fand, daß mit der Dauer der Darreichung und der Größe der Gabe die resorbierte Menge des Antimons steigt. Diese Steigerung der Resorption ist, wie auch bei länger dauernder Verfütterung von anderen Metallsalzen, namentlich des Kupfers, als Folge einer allmählich zunehmenden, von der ätzenden Wirkung dieser Salze abhängigen Veränderung der Schleimhäute des Verdauungskanals aufzufassen, wodurch die Epithelienschicht für die Metallverbindungen durchlässiger wird.

An einem Hunde, der in derselben Weise 4 Monate lang täglich anfangs 0,005 g, dann steigend bis 0,07 g Brechweinstein erhielt, beobachtete Cloetta keinerlei Vergiftung. Erst nach Verabreichung von 0,08 und 0,1 g ging das Tier nach der zweiten Gabe zugrunde. Während des ganzen Versuchs war kein Erbrechen aufgetreten.

Brunner[2]) untersuchte 11 verschiedene Antimonpräparate und kam zu dem Resultat, daß alle stark wirkenden Verbindungen dreiwertiges, alle schwach wirkenden fünfwertiges Antimon enthielten. Eine Angewöhnung konnte in mäßigem Grade nur an die mit fünfwertigem erreicht werden.

Schrumpf und Zabel[3]) beobachteten bei Schriftsetzern neben Nervosität, neuralgischen Schmerzen und Magen- und Darmstörungen eine auffällige Verminderung der Zahl der Leukocyten; auch eosinophile Zellen fanden sich in beachtenswerter Menge. Bleivergiftung konnte ausgeschlossen werden. Da das Letternmetall neben Spuren von Arsen 15—20 % Antimon enthält, so konnte an dieses Metall als Ursache der Vergiftungserscheinungen, namentlich der Verminderung der Leukocyten gedacht werden. Versuche an Kaninchen bestätigten diese Vermutung. Nach Verabreichung von Fünffachschwefelantimon

1) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **64**. 352. 1911.
2) Brunner, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **68**. 186. 1912.
3) Schrumpf u. Zabel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **63**. 292. 1910.

(Goldschwefel) und Antimonoxyd verminderte sich die Zahl der Leukocyten in beiden angestellten Versuchen um 35 und 43 %. In gleicher Weise wirkt das Arsen an diesen Tieren.

Die Antimonverbindungen rufen bei der Aufnahme in den Magen unabhängig von der ätzenden Wirkung regelmäßig Erbrechen hervor, aber anscheinend in anderer Weise als das Arsen. Die kleinsten Mengen des letzteren werden von den Applicationsstellen durch Resorption fortgeführt und im Organismus verteilt, während das Antimon längere Zeit im Magen verweilt. In einem Falle wurden bei einem Patienten nach der Anwendung von 0,12 g Brechweinstein 0,11 g desselben im Erbrochenen wiedergefunden (Radziejewski[1]). Man muß daher annehmen, daß die Antimonverbindungen im Magen zunächst nur in eigenartiger Weise die Endigungen centripetalleitender Nerven erregen und dadurch auf reflectorischem Wege Erbrechen hervorrufen. Letzteres entsteht zwar auch sehr leicht nach der Einspritzung von Brechweinstein in das Blut, z. B. an einem Hunde nach 0,18 g in 10 Minuten (Scheel[2]), 1822). Sogar bei Menschen hat man früher diese Applicationsweise angewendet, um durch Erbrechen Fremdkörper aus dem Rachen zu entfernen[2]). Allein, daß das Erbrechen auch bei dieser Anwendungsweise weder durch eine Wirkung der Antimonionen auf die Capillaren noch auf Teile des Centralnervensystems bedingt wird, folgt aus der Tatsache, daß bei der Einspritzung von Brechweinstein in das Blut oder unter die Haut weit größere Mengen des Mittels erforderlich sind, um Erbrechen hervorzurufen, als bei der Application in den Magen (L. Hermann und seine Schüler[3])). Auch vergeht bis zum Eintritt des Brechaktes im ersteren Falle eine weit längere Zeit als im letzteren. Aus dem Blute muß das Antimon erst auf der Magenschleimhaut ausgeschieden werden, bevor es Erbrechen hervorrufen kann. Das erfordert aber eine gewisse Zeit und die Anwendung größerer Mengen. Wenn bei dieser Applicationsweise Erbrechen entsteht, so findet sich im Erbrochenen stets auch Antimon, wie es von

1) Radziejewski, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1871. 472.

2) Vgl. Mayerhofer, Hellers Arch. f. physiol. u. path. Chem. 3. Jahrg. S. 97. 227. 321. 1846.

3) L. Hermann, Pflügers Arch. 5. 280. 1872.

verschiedenen Seiten in älterer und neuerer Zeit nachgewiesen ist.

Therapeutisch werden die Antimonverbindungen, von ihrer Ätzwirkung abgesehen, nur **als Brechmittel und als Expectorantien** in demselben Sinne wie Apomorphin und Ipecacuanha angewendet. Das wichtigste Präparat ist der Brechweinstein. In solchen Fällen, in denen es darauf ankommt, zur Erzielung einer expectorierenden Wirkung einen gelinden Grad von Nausea (vgl. oben S. 211 u. 214) längere Zeit gleichmäßig zu unterhalten, ist der Goldschwefel vielleicht noch zweckmäßiger als der Brechweinstein. Er enthält in geringer Menge Antimonoxyd, welches in der Säure des Magensaftes nur wenig löslich ist. Daher kann die Wirkung einen gewissen gelinden Grad nicht übersteigen. Im Darm findet durch die Einwirkung von Alkalien wahrscheinlich auch eine Bildung von Natriumsulfantimoniat und Natriumantimoniat statt.

Wie beim Goldschwefel hängt die Wirkung einer Reihe anderer unlöslicher, jetzt fast in allen Ländern außer Gebrauch gekommener Antimonpräparate, z. B. des Mineralkermes und des natürlich vorkommenden Dreifachschwefelantimons (Spießglanz), von der Gegenwart kleiner Mengen Antimonoxyd ab.

Da das Antimon nach seiner Resorption in Ionenform dem Wesen nach in derselben Weise wirkt wie das Arsen, so lag der Gedanke nahe, seine Verbindungen in den gleichen Krankheiten anzuwenden wie die des Arsens. Sie haben auch wie das letztere bei Hautkrankheiten Anwendung gefunden. Von dem gleichen Gesichtspunkt ausgehend untersuchten Thomson und Cushny[1]) verschiedene Antimonverbindungen an Ratten, die mit Trypanosomen inficiert waren. Sie fanden, daß das Diphenylstibinchlorid $(C_6H_5)_2SbCl_3$, unwirksam ist, weil aus ihm im Organismus kein Antimon in Ionenform frei wird, während die dem Brechweinstein entsprechenden Salze des Antimons mit den Säuren der Fettreihe sich als wirksam erweisen. Die Salze mit aromatischen Säuren seien ihrer Unlöslichkeit wegen für die Anwendung weniger geeignet. Die besten Resultate wurden mit dem äthylweinsauren Antimonyl, $COO(C_2H_5)$-$(CH\ OH)_2$-$COO(SbO)$, er-

1) Thomson u. Cushny, Proceedings of the Royal Society, B., vol. 82 p. 249. 1910. Bericht an einen Ausschuß der Commission für Tropenkrankheiten bei der Royal Society.

halten. Die Trypanosomen verschwinden schon sehr bald nach seiner subcutanen Einspritzung aus dem Blute. Aber auch nach der Anwendung dieser wie aller übrigen Antimonverbindungen traten nach 2—4 Wochen Recidive ein. Zu ähnlichen günstigen Resultaten gelangten Rowntree und Abel[1]) bei der Anwendung von Antimonthioglykolsäureamid, $Sb(SCH_2\text{-}CO.NH_2)_3$, an Ratten und an einem Esel. Sie empfehlen die Anwendung dieser Verbindung auch bei den Trypanosomenkrankheiten von Menschen und als prophylaktisches Mittel bei Pferden und Rindern.

Von besonderem Interesse ist, daß die Wirkungen dieser Verbindungen auf die Trypanosomen von dem Antimon in Ionenform abhängt und nicht von solchen Verbindungen, in welchen das Metall an Kohlenstoff gebunden ist. Wie bereits oben (S. 542) angedeutet ist, darf man erwarten, daß auch bei Spirillenkrankheiten, speziell bei der Syphilis mit der Anwendung von Antimonverbindungen günstige Resultate erhalten werden.

1. **Tartarus stibiatus,** $C_4H_4O_6(SbO)K + \frac{1}{2}H_2O$, Brechweinstein, weinsaures Antimonylkalium; in 17 Wasser löslich. Brechenerregende Gaben 0,1—**0,1**!, täglich bis **0,3**! Als Expectorans: 0,005—0,02, in Lösungen. Der gleichzeitige Gebrauch von stärkeren Säuren und Basen, von Gerbstoffen, Leim und Schwefelmetallen ist zu vermeiden.

2. **Vinum stibiatum,** Brechwein. Brechweinstein 1, Xereswein 249. Als Brechmittel bei Kindern alle 10—15 Minuten einen Teelöffel bis zum Eintritt der Wirkung. Als Expectorans 10—40 Tropfen.

3. Unguentum Tartari stibiati. Brechweinstein 1, weisses Vaselin 4.

4. **Stibium sulfuratum aurantiacum,** Sb_2S_5, Fünffachschwefelantimon, Goldschwefel. Gaben 0,03—0,20, in Pulvern.

5. Stibium sulfuratum nigrum, Sb_2S_3, Spießglanz.

10. Gruppe des Eisens.

Wie kein anderes Schwermetall hat das Eisen eine hervorragende **physiologische Bedeutung,** nicht nur weil es an dem Aufbau des Hämoglobins der höheren Tiere beteiligt ist, sondern auch wegen seines allgemeinen Einflusses auf die Ernährungsvorgänge in den Geweben aller Organismen, der tierischen sowohl wie der pflanzlichen. Für diese Vorgänge scheint es ebenso unentbehrlich zu sein, wie für die Blutbildung.

1) Rowntree u. John J. Abel, Journ. of Pharmacology and experimental Therapeutics. vol. II. Nr. 2. 101. 1910.

Die Unentbehrlichkeit des Eisens für pflanzliche Organismen ist durch zahlreiche Tatsachen erwiesen[1]). Eisenmangel bei Phanerogamen bewirkt die sogenannte Chlorose, die darin besteht, daß bei eisenfreier Ernährung den Blättern von Keimpflanzen der grüne Chlorophyllfarbstoff fehlt, so daß sie gelb oder weiß aussehen, nach Zufuhr von Eisen aber wieder ergrünen. Ein geringer Zusatz eines Eisensalzes zu der Nährlösung ist für das Gedeihen von Aspergillus niger sehr förderlich (Raulin, 1869), während ein völliger Ausschluß des Metalls von dem Nährboden das Wachstum dieses Pilzes gänzlich verhindert (Molisch[2]). Dabei hat das Eisen mit dem Chlorophyll nichts zu tun, weil es in demselben gar nicht vorkommt.

In keinem tierischen Gewebe fehlt das Eisen. Es findet sich in der blutlosen Cornea, in der Linse und im Glaskörper des Auges[3]). Auch die Organe hämoglobinfreier Tiere enthalten Eisen, das in der Leber und den Muskeln des Flußkrebses von Baldoni nachgewiesen ist.

Das Eisen hat daher die **Bedeutung eines Nährstoffes,** ist aber kein eigentliches Arzneimittel. Wenn das Kochsalz in reichlicherer Menge aufgenommen wird, als der Bedarf des Organismus erfordert, so kann der Überschuß heilsam wirken, und man darf das Kochsalz in diesem Falle als Arzneimittel bezeichnen. Das Eisen ist es nicht einmal in diesem Sinne. Es muß dem Organismus wie jeder andere Nährstoff in der nötigen Menge zugeführt werden, aber von einer besonderen anderweitigen heilsamen Wirkung desselben wissen wir nichts. Daher kann es sich auch in Krankheiten nur darum handeln, das Eisen in analoger Weise anzuwenden, wie die übrigen Nährstoffe, d. h. es mit den Nahrungsmitteln oder in der Form, in welcher es in diesen vorkommt, dem Organismus zuzuführen.

Diese Sachlage führt unmittelbar zu der Frage, **in welcher Form das Eisen in den Nahrungsmitteln enthalten ist** und wie es am zweckmäßigsten anzufangen ist, wenn es nötig wird, die Versorgung des gesunden und kranken Körpers mit Eisen nicht bloß dem Zufall zu überlassen, sondern sie in zweckmäßiger Weise zu regeln. Man nahm gewöhnlich an, daß das Eisen in tierischen Organen an Phosphorsäure und Milchsäure oder, nach v. Gorup-Besanez, in der Milz zum Teil auch an einen Eiweißstoff gebunden sei. Kletzinsky[4]) scheint der

1) Vgl. Jost, Vorlesungen über Pflanzenphysiologie. Jena 1904. S. 104.

2) Molisch, Die Pflanze in ihren Beziehungen zum Eisen. Jena 1892.

3) Baldoni, a. a. O. oben S. 355.

4) Kletzinsky, Ztschr. d. Gesellsch. der Ärzte zu Wien. 10. Jahrg. 2. 288. 1854.

erste gewesen zu sein, welcher den Unterschied des organischen Nahrungseisens von den gewöhnlichen Eisensalzen scharf betont, und Bunge[1]) versuchte zuerst, eine solche Verbindung aus dem Eidotter zu isolieren.

Das von Bunge Hämatogen genannte, nur 0,29% Eisen enthaltende Präparat war ein, in dem künstlichen Magensaft, den Bunge zur Darstellung anwandte, unverdaut gebliebener, zum Teil eisenhaltiger Rest des phosphorhaltigen Vitellins. Sein Phosphorgehalt betrug 5,19%. Nach diesen Zahlen enthält das Hämatogen auf 1 Atom Eisen nicht weniger als 33 Atome Phosphor. Das erscheint für eine einheitliche chemische Verbindung unwahrscheinlich, und man muß daher annehmen, daß das Hämatogen aus einem Gemenge von eisenfreien und eisenhaltigen Substanzen besteht. Bunge hat überhaupt nur ein Präparat analysiert. Sicher hätten von einer größeren Anzahl nicht zwei die gleiche Zusammensetzung gehabt.

Zu erwähnen ist noch die von Zaleski (1886) Hepatin genannte Substanz, welche er aus dem Verdauungsrückstand der vorher mit Wasser und Kochsalzlösung ausgewaschenen Lebersubstanz darstellte und welche in 100 g nur 0,0176 g Eisen enthielt, das demnach nur als eine Verunreinigung zu betrachten ist.

In tierischen Organen, namentlich reichlich in der Leber, findet sich eine Eisenverbindung, das **Ferratin**[2]), in welcher das Eisen an Eiweißstoffe, die den Charakter von Säuren haben, nicht salzartig, sondern in eigenartiger Weise, man könnte sagen, organisch gebunden ist.

Das Ferratin läßt sich in höchst einfacher Weise aus Schweinsleber darstellen. Man zerhackt die letztere zu einem Brei, vermischt diesen mit dem mehrfachen Volum Wasser, erhitzt die Mischung unter stetigem Umrühren allmählich zum Sieden und unterhält das letztere so lange, bis die Flüssigkeit völlig klar erscheint, was meist schon nach wenigen Minuten der Fall ist. Dann trennt man die Brühe mittelst Filtrierens oder Durchseihens durch ein dichtes Tuch von den geronnenen Leberteilchen. Nach dem Abkühlen fügt man zu der gelblich gefärbten Brühe, die völlig klar sein soll, so lange tropfenweise verdünnte Weinsäurelösung oder auch gewöhnlichen Essig hinzu, bis der gebildete Niederschlag nicht mehr merklich zunimmt und die Flüssigkeit nach dem Umrühren und Absitzen des Niederschlages wieder klar erscheint. Der Niederschlag ist das Ferratin, das auf einem Filter gesammelt und getrocknet wird.

Das Ferratin bildet eine lichtbraune, fast geschmacklose Masse, die 6% Eisen enthält und sich in frisch bereitetem Zustande äußerst leicht, nach dem Trocknen und Aufbewahren aber nur beim Erwärmen allmählich in Alkalien löst.

1) Bunge, Ztschr. f. physiol. Chem. **9**. 49. 1885.
2) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **33**. 101. 1894.

Es ist eine Säure und bildet mit Erdalkalien und Schwermetallen, auch mit Eisen, unlösliche Salze.

Das Ferratin kann auch künstlich dargestellt werden. Durch die Einwirkung von Alkalien in der Wärme werden die gewöhnlichen Eiweißstoffe, z. B. Globuline und Albumine, wie Säureanhydride zu Säuren aufgeschlossen, die man zusammenfassend als Albuminsäuren bezeichnen kann. Diese verbinden sich mit den Basen der Alkali-, Erdalkali- und Schwermetalle zu albuminsauren Salzen oder Albuminaten. Erhitzt man albuminsaures Eisenoxyd in passender Weise in alkalischer Lösung, so wandelt es sich in Ferratin um, das jetzt nicht mehr ein Eisenalbuminat ist, sondern als Ferrialbuminsäure aufgefaßt werden muß. Man kann dieses künstliche Ferratin aus verschiedenen, auch phosphorhaltigen Eiweißstoffen darstellen.

Auch andere, nicht saure Stoffe bilden ähnliche Verbindungen, wenn in ihnen die Hydroxylgruppe (OH) mehrfach vertreten ist. Vielleicht entstehen sie in der Weise, daß unter der Einwirkung von Alkalien ein einwertiger Rest des Eisenoxyds (FeO) entsteht, der an die Stelle des Wasserstoffs der Hydroxyle tritt.

Das in dem Ferratin und in allen übrigen entsprechenden Verbindungen enthaltene Eisen verhält sich gegen Reagentien anders als das salzartig gebundene. Fügt man zu einer ammoniakalischen Lösung von Ferratin so viel Schwefelammonium hinzu, daß seine Menge ausreichend wäre, um alles in der Ferratinlösung enthaltene Eisen sofort in die Schwefelverbindung überzuführen, wenn es darin als Salz vorkäme, so tritt zunächst gar keine Reaktion ein. Allmählich färbt sich die Flüssigkeit infolge der Bildung von Schwefeleisen dunkler, und es können bei gewöhnlicher Temperatur nach Zusatz der angegebenen Menge Schwefelammonium viele Stunden vergehen, bis das sämtliche Ferratineisen in Schwefeleisen übergeführt ist. Das Eisen ist also in der Ferratinbindung nicht dissocierbar, was man auch daran erkennt, daß bei der Elektrolyse einer alkalischen Ferratinlösung das Ferratin oder die Ferrialbuminsäure sich an der positiven Elektrode abscheidet. Nur wenn bei längerer Einwirkung des elektrischen Stromes, infolge von Verunreinigungen der Lösung mit verschiedenen Salzen, am positiven Pol vorübergehend Chlor oder Säuren frei werden und eine Zersetzung eines kleinen Teiles des

Ferratins bewirken, scheidet sich schließlich auch metallisches Eisen an der negativen Elektrode ab. Das Ferratin bildet dem entsprechend im Organismus keine Eisenionen und ist nicht giftig, wie die Salze und die Albuminate des Eisens.

Die Unterschiede zwischen Ferratin und Eisenalbuminat müssen besonders betont werden, weil von manchen Autoren, die sich mit der Beurteilung des Ferratins beschäftigt haben, das letztere consequent als Eisenalbuminat bezeichnet wird.

Das aus der Leber in der oben angegebenen Weise dargestellte Ferratin enthält Calciumphosphat, phosphorhaltige und phosphorfreie Eiweißstoffe sowie Phosphorferratin, in welchem die Albuminsäure mit Phosphorsäure esterartig verbunden zu sein scheint. Durch längeres Erhitzen der stark ammoniakalischen Lösung auf 80—90° kann die Phosphorsäure vollständig abgespalten werden. Da das Leberferratin kein direkter Gewebsbildner, sondern ein Reservestoff ist und das Eisen weder im Blute noch in den Geweben in einer phosphorhaltigen Verbindung enthalten ist, so steht der Phosphorsäuregehalt des Leberferratins in keinem Zusammenhang mit den Aufgaben, die das Eisen zu erfüllen hat. Doch kann dieses Phosphorferratin auch leicht aus Phosphoralbuminsäure dargestellt werden. Eine geringe Menge davon findet sich auch in dem aus Eieralbumin dargestellten Ferratin.

Das mit der Nahrung aufgenommene **Ferratin wird** nach der Resorption zunächst **in den Organen als Reservestoff abgelagert,** um dann nach Maßgabe des Bedarfs des Blutes und der Gewebe verbraucht zu werden. Dieses Verhalten läßt sich durch sehr einfache Versuche erweisen. Wenn man an Hunden wiederholte Blutentziehungen macht, so verschwindet das unter gewöhnlichen Verhältnissen auch bei diesen Tieren in reichlicher Menge in der Leber aufgespeicherte Ferratin fast vollständig, weil es zur Blutbildung verbraucht wird. Die quantitativen Bestimmungen von Vay[1]) unter Quinckes Leitung ergaben, daß der Ferratingehalt der menschlichen Leber im großen und ganzen dem allgemeinen Ernährungszustand parallel geht. Über die Bedeutung des Ferratins kann also kein Zweifel bestehen.

Ob das Ferratin, wie es in den tierischen Organen vorkommt, die einzige als Nährstoff verwertbare Eisenverbindung der Nahrungsmittel tierischen und pflanzlichen Ursprungs ist, läßt sich vorläufig nicht entscheiden. Sicher ist, daß das Eisen in allen Nahrungsmitteln in derselben Weise gebunden vorkommt wie im Ferratin.

1) Vay, Ztschr. f. physiol. Chem. 20. 377. 1895.

Wenn demnach unter normalen Verhältnissen die Versorgung des Organismus mit dem notwendigen Eisen nur in Form von Ferratin erfolgt, so pflegt man dagegen in Krankheiten auch jetzt noch fast ausschließlich **die gewöhnlichen Eisensalze** anzuwenden. Es fragt sich daher, ob diese letzteren das Ferratin als Nährstoff zu ersetzen imstande sind. Bei der Beantwortung dieser Frage kommt es zunächst darauf an, zu untersuchen, ob diese Eisensalze vom Magen-Darmkanal resorbiert werden. In früheren Zeiten nahm man das als selbstverständlich an. Allmählich tauchten aber Zweifel an ihrer Resorbierbarkeit auf, ohne daß die Sache viel Beachtung gefunden hätte. Erst nach der Entdeckung des Ferratins fanden die lebhaftesten Erörterungen über die Frage der Resorbierbarkeit der verschiedensten Eisenpräparate statt und zahlreiche Versuche wurden zu ihrer Entscheidung unternommen.

Das Eisen wirkt sehr giftig, wenn schwach alkalisch reagierende Lösungen seiner Doppelsalze unter die Haut oder in das Blut eingespritzt werden. Bei der ersteren Applicationsweise stellen sich an Hunden die ersten Vergiftungserscheinungen zuweilen schon nach Gaben von 1—2 mg Eisen pro Kilogramm Körpergewicht ein (Jacobj[1]). Diese Ionenwirkungen des Eisens, von denen sein physiologisches Verhalten ganz unabhängig ist, bleiben vollständig aus, wenn die Eisenverbindungen in den Magen eingeführt werden. Ein Hund von 2,5 Kilogramm Körpergewicht, welchem H. Meyer und Williams[2]) 5 Wochen lang täglich 0,68 g Eisen als weinsaures Natriumdoppelsalz verabreichten, blieb bis auf eine geringe Darmreizung die ganze Zeit hindurch vollständig gesund. Dabei kommt in Betracht, daß wahrscheinlich auch in diesem Falle durch die andauernde mäßige Reizung die Bindegewebssubstanzen der Magenschleimhaut verstärkt wurden (vergl. oben S. 67) und die Resorption des Eisensalzes erschwerten. Werden von vornherein sehr große Gaben auf einmal gegeben, so erfolgt durch Ätzung eine Magen-Darmentzündung, und jetzt wird das Metall auch resorbiert und findet sich hernach in vermehrter Menge im

1) Jacobj, Über Eisenausscheidung aus dem Tierkörper nach subc. und intravenös. Injection. Diss. Straßburg 1887.

2) H. Meyer u. Williams, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **13**. 82. 1880.

Harn[1]). Aber zu Vergiftungen infolge von Resorption kommt es auch in solchen Fällen nicht.

Weit wichtiger aber, als die Giftigkeit bei einer derartigen Application zu ermitteln, ist es, festzustellen, ob die gewöhnlichen, arzneilich angewendeten Eisenpräparate vom Magen-Darmkanal wenigstens in solchen Mengen resorbiert werden, als es die Erfüllung nutritiver Zwecke erfordert. Unter den zahlreichen, zur Entscheidung dieser Frage in der verschiedensten Weise ausgeführten Versuchen, gibt es auch solche, in denen sicherlich eine Resorption solcher Eisenpräparate angenommen werden darf, aber immer ist dabei eine Ätzung der Schleimhäute des Verdauungskanals im Spiele gewesen.

Man leugnet vielfach, daß bei der Anwendung kleiner Mengen von gewöhnlichen Eisensalzen, mit Einschluß des Eisenchlorids, für therapeutische Zwecke und bei Versuchen an Tieren, eine Ätzung, d. h. eine nutritive Veränderung der Magen-Darmschleimhaut zustande kommen könne. Diese Ansicht wird von seiten der Praktiker damit begründet, daß keinerlei Symptome auf solche Veränderungen der Schleimhäute hindeuten. Gewöhnlich schließt die Begründung mit dem Zusatz: „wenn man das Eisen vorsichtig anwendet" Zuweilen muß man sich mit der Versicherung begnügen, daß bei den kleinen Mengen und der großen Verdünnung der angewandten Eisensalze von einer Ätzung „nicht die Rede" sein könne Es kommt aber bei solchen Erörterungen vor allen Dingen darauf an, was man unter einer die Resorption begünstigenden Ätzung zu verstehen hat.

Das Hindernis für die Resorption vieler Stoffe im Magen und Darmkanal bilden die Epithelien, wie an der Haut die Epidermis. Wird dieses Hindernis z. B. durch subcutane oder submucöse Injection, umgangen oder beseitigt, so erfolgt die Resorption. Diese kann aber auch ohne Beseitigung der Epithelien durch bloße nutritive Veränderung der letzteren zustande kommen. Nehmen wir eine Eisenchloridlosung, so kommt es zunächst auf ihre Verdünnung gar nicht an. Das Wasser oder was sonst zu ihrer Verdünnung gedient

1) Vgl. Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **16**. 380. 1883.

hat, wird verhältnismäßig rasch resorbiert und das Eisenchlorid dabei concentriert. Hat es sich mit Eiweißstoffen des Magen- oder Darminhalts salzartig verbunden, so findet an der resorbierenden Epithelialschicht der Schleimhaut gleichsam ein Austausch statt. Die Eiweißstoffe der gebildeten lockeren Eisenverbindung werden resorbiert und das Eisen bleibt zunächst an den Epithelien haften, die dadurch in geringerem oder höherem Grade in demselben Sinne erkranken, wie die Epithelien der Harnkanälchen in der Niere, wenn ihnen die Ausscheidung von Eisen oder anderen Metallverbindungen aus dem Blute zugemutet wird. Wie hier infolge einer derartigen Ätzung das Auftreten von Eiweiß im Harn und der Übergang des Metalls in den letzteren vermittelt wird, so im Darm die Resorption. Das ist der Vorgang, den man in diesem Falle im pharmakologischen Sinne als Ätzung bezeichnen muß.

Das Ferratin dagegen wirkt nicht ätzend, weil in ihm das Eisen derartig an Eiweißstoffe gebunden ist, daß es mit diesen zusammen die Epithelialschicht passieren kann, ohne an ihr, wie das Eisen der Salze, haften zu bleiben und die Veränderungen hervorzubringen, die man als Ätzung bezeichnet. Der Einwirkung des sauren Magensaftes widersteht das Ferratin nicht vollkommen. Aber während der Zeit, die es nach den erforderlichen Gaben im Magen verweilt, ist die unter der Einwirkung des Magensaftes zustande kommende Salzbildung, besonders wenn man statt des freien Ferratins seine Natriumverbindung anwendet, so gering, daß eine Ätzung dadurch in keinem Falle zu befürchten ist. Daher kann das Ferratin, im Gegensatz zu anderen Eisenpräparaten, wie die Erfahrung gelehrt hat, beliebig lange in mehr als ausreichenden Gaben gebraucht werden, ohne Störungen der Magenfunktionen zu veranlassen.

Nach dem Übergang des Mageninhalts in den Darm ist die Menge des hier nie fehlenden Schwefelwasserstoffs ausreichend, um diese kleinen Mengen der gebildeten Eisensalze sofort in Schwefeleisen überzuführen.

Wäre das Eisen in dem Ferratin ebenso fest gebunden wie in dem Ferrocyankalium, so würde das Ferratin für die physiologischen Zwecke im Organismus ebenso unbrauchbar sein wie das letztere. Seine charakteristische Eigenschaft besteht eben darin, daß es, ohne ätzend zu wirken, die Darmwand passieren kann und als Reservestoff sein Eisen für alle erforderlichen Umsetzungen

leicht herzugeben imstande ist. Dieser Charakter des Ferratins ist bei seiner Beurteilung oft mißverstanden worden.

Was die Versuche betrifft, welche die **Resorption der Eisensalze,** d. h. der „medicinisch" angewendeten Eisenpräparate, erweisen sollen, so deuten ihre große Anzahl und ihre fortdauernde Wiederholung schon von vornherein darauf hin, daß ihnen im allgemeinen kein großes Vertrauen entgegengebracht wird. So erklären Abderhalden[1]) und Bunge die Versuche von Woltering, Kunkel, Gaule, Hall, Hochhaus und Quincke zur Beantwortung der Frage über die Resorption des „unorganischen" Eisens für nicht entscheidend. Sie selbst stellten unter anderem Versuche an verschiedenen Tierarten mit Eisenchlorid an. In derartigen Versuchen erhielten z. B. Ratten täglich 29 und 54 Tage lang pro Tier 0,5 mg Eisen als Eisenchlorid, was auf einen Menschen von 70 Kilogramm Körpergewicht übertragen einer Menge von durchschnittlich täglich 10 g Liquor Ferri sesquichlorati entspricht. Schon ein kleiner Teil davon wäre ausreichend gewesen, bei wochenlanger Anwendung eine gründliche Ätzung herbeizuführen.

Hall[2]) bestimmte das gesamte Körpereisen von weißen Mäusen, die entweder in der gewöhnlichen, „normalen" Weise ernährt waren oder „eisenfreies" oder „eisenreiches" Futter erhalten hatten. Er fand

bei 4	normal ernährten	Mäusen	durchschnittlich	0,94	mg	Eisen	pro Maus
„ 6	„ „	alten „	„	1,81	„	„	„ „
„ 7	Mäusen nach	eisenfreiem Futter	„	0,84	„	„	„ „
„ 10	„ „	eisenreichem „	„	1,97	„	„	„ „

Das eisenfreie Futter bestand in „eisenfreiem" Caseïn. Das Eisen wurde in Form von Phosphorsäure-Eisenantipeptonat (Carniferin) verabreicht. Nimmt man an, daß in diesen Versuchen bei wochenlanger Fütterung mit eisenreicher Nahrung in der Tat von jeder der Mäuse einige Decimilligramm Eisen resorbiert wurden, so bleibt doch über die Ursache dieser Resorption nach Halls eigenen Angaben nicht der geringste Zweifel bestehen. Er sagt: „die rasche Gewichtsabnahme tritt bald nach dem 21. Tage der Eisenfütterung ein. Um die gleiche Zeit bemerkt man die Anhäufung des Metalls in der Leber. Man kann diese Erscheinung in eine gewisse Analogie mit anderen Metallver-

1) Abderhalden, Ztschr. f. Biolog. 39. 113. 1900.
2) Hall, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtl. 1896. 49.

giftungen bringen." Die Resorption ist also hier die Folge einer Vergiftung, d. h. einer Ätzung.

Ebenso unsicher wie solche quantitativen Bestimmungen, in denen es sich nur um Differenzen von Decimilligrammen handelt, sind die bloßen Schätzungen des Eisengehalts der Gewebe auf Grund der Dunkelfärbung der letzteren mittelst Schwefelammonium. Alle Versuche über die Resorption des Eisens auf Grund von quantitativen Bestimmungen desselben in den Geweben normaler Tiere einerseits und solcher andererseits, denen Eisen beigebracht war, sind wegen des wechselnden Blutgehalts der Gewebe mit zu großen Fehlerquellen verbunden, um Vertrauen erweckende Resultate zu liefern. Wird das Blut vorher aus den Organen mittelst Durchspülung der letzteren entfernt, so wird auch Ferratin fortgewaschen und die Versuche gewinnen nicht an Zuverlässigkeit.

Wegen der Unsicherheit solcher Untersuchungen hat man die Resorption der Eisenpräparate in indirekter Weise durch ihren Einfluß auf die Blutbildung und Ernährung zu ermitteln gesucht. Bunge und Abderhalden[1]) kommen auf Grund zahlreicher derartiger Versuche zu dem folgenden Schluß: „Wenn also auch die Assimilation des anorganischen Eisens stattfände, dürfte dennoch dasselbe neben dem in der Normalnahrung enthaltenen Eisen als Material zur Hämoglobinbildung nicht in Betracht kommen." Außerdem sind Ernährung und Wachstum keineswegs immer von der Hämoglobinbildung im direkten Verhältnis abhängig. Cloetta[2]) fütterte von 9 jungen Hunden aus zwei Würfen je drei mit Milch allein und je drei mit Milch nach Zusatz von Ferratin und ebenso viele nach Zusatz von milchsaurem Eisen. Der Procentgehalt des Blutes an Hämoglobin war bei den Tieren, welche bloß Milch erhalten hatten, durchschnittlich um mehr als die Hälfte geringer als bei denen, welchen gleichzeitig Eisen verabreicht worden war, das Körpergewicht dagegen hatte seit 33 Tagen bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Hämoglobinbestimmungen ausgeführt wurden, bei jenen um 20% des ursprünglichen Körpergewichts mehr zugenommen, als bei den Eisenhunden.

Der einzige sichere Weg, um über die Resorptionsverhältnisse der verschiedenen Eisenpräparate ins

1) Bunge u. Abderhalden, Ztschr. f. Biolog. 39. 246. 1900.
2) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 38. 161. 1897.

klare zu kommen, besteht darin, daß man bei größeren Tieren die mit den Fäces entleerten und im Darmkanal zurückgebliebenen Eisenmengen mit den in den Magen eingeführten vergleicht. Nur müssen solche Versuche, für welche Hunde sehr geeignet sind in einer ganz bestimmten Weise und mit den nötigen Vorsichtsmaßregeln ausgeführt werden, wenn sie zum Ziele führen sollen. Das Verfahren selbst ist ein höchst einfaches. Man setzt die Tiere einige Zeit auf eisenarme Nahrung, z. B. auf reine Milchdiät, wobei man den Darm vorher durch Abführmittel entleeren kann. Doch kommt es auf diese Entleerung nicht wesentlich an. Bei Milchdiät entleeren die Tiere mit den Fäces schließlich täglich nur 1—2 mg, bei Ernährung mit feinstem Weizenbrot 3—4 mg Eisen. Wenn diese Constanz eingetreten ist, so wird das zu untersuchende Eisenpräparat ohne Änderung der übrigen Versuchsbedingungen verabreicht und der Eisengehalt der Fäces fortdauernd bestimmt. Meist wurde aber so verfahren, daß das Tier 12—24 Stunden nach der Einverleibung des Eisenpräparats getötet und das Eisen in dem sorgfältig gesammelten Magen- und Darminhalt sowie in den Fäces bestimmt wurde.

Werden solche Versuche bei Fütterung der Tiere mit Fleisch oder anderen eisenreichen Nahrungsmitteln ausgeführt und wird nicht alles Eisen von den Käfigen und von allem, was mit den Tieren in Berührung kommt, sorgfältig ferngehalten, so gelangt man zuweilen zu scheinbar ganz unmöglichen Resultaten.

So z. B. nahm in einem Versuche von Forster (1873) ein Hund mit salzarmen Fleischrückständen während 38 Tagen 0,93 g Eisen auf. In den Fäces von dieser Zeit wurden zusammen 3,59 g Eisen gefunden, also 2,66 g mehr, als mit dem Futter zugeführt war. Socin fütterte in drei Versuchen Hunde bei „gewöhnlicher Kost", der noch Knochen hinzugefügt waren, mit Eidotter, und fand in den Fäces in einem Versuche 0,1790 g, in einem anderen 0,270 g Eisen mehr als mit den Eidottern aufgenommen war.

Die Resultate der unter den erwähnten Vorsichtsmaßregeln ausgeführten Versuche über die Resorption des Eisens in Form verschiedener Verbindungen sind in der umstehenden Tabelle zusammengestellt [1]). Vom Ferratin sind in allen Fällen künstlich dargestellte Präparate zur Anwendung gekommen.

Die nachstehenden Zahlen beweisen, daß von allen diesen Eisenverbindungen das Ferratin allein, und zwar in reichlichen Mengen resorbiert wird. Namentlich bleibt auch

1) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 37. 73. 1895.

Präparat	Eingeführte Eisenmenge in mg	Im Magen- und Darminhalt u. d. Fäces wiedergefunden in mg	Differenz in mg	Resorbiert in Proc.	Autor
Liquor ferri albuminati	115,2	121,6	+6,4	0	F. Voit 1892
Oxyhämoglobin	19,4	25,9	+6,5	0	„ „
Ferrum citricum	231,6	213,2	—18,4	7,9	„ „
Ferratin	175,0	78,4	—96,6	55,2	P. Marfori 1892
Ferratin	65,0	28,0	—37,0	56,8	„ „
Ferratin	434,0	374,3	—59,7	13,7	P. Marfori 1894
Ferratin	249,6	168,1	—81,5	39,9	„ „
Ferratin	204,0	120,0	—84,0	41,1	„ „
Ferratin	226,2	147,9	—78,3	34,6	„ „
Ferratin	215,0	125,0	—90,0	41,6	„ „
Ferrum lacticum	200,0	219,0	+19,0	0	„ „
Ferrum lacticum	220,0	229,0	+9,0	0	„ „
Ferratin	140,0	104,0	—36,0	25,0	P. Marfori 1895
Ferratin	91,0	81,0	—10,0	10,9	„ „
Ferratin	135,0	94,0	—41,0	30,3	„ „
Ferratin	165,9	103,0	—62,9	37,9	Jaquet u. Kündig 1895
Salzsaures Hämin	49,5	50,0	+0,5	0	Cloetta 1895
Salzsaures Hämin	82,2	84,3	+2,1	0	„ „
Salzsaures Hämin	83,0	79,5	—3,5	4,2	„ „
Blut	168,0	169,3	+1,3	0	„ „
Blut	120,0	123,5	+3,5	0	„ „

das mit dem offizinellen Liquor ferri albuminati sowie als Blut oder Hämatin in den Magen eingeführte Eisen vollständig im Verdauungskanal zurück. Man hat gegen dieses Resultat eingewendet, daß solche Verbindungen, insbesondere das Hämatin, erst resorbiert und dann wieder in den Darm ausgeschieden werden könnten. Nach den oben erwähnten Tatsachen ist eine rasche Resorption und Wiederausscheidung ausgeschlossen. Nimmt man aber dennoch an, daß jener Einwand begründet sei, so folgt daraus mit Notwendigkeit, daß die therapeutische Anwendung solcher Eisenpräparate nutzlos ist, weil sie den Organismus nur rasch passieren, ohne ihm zugute zu kommen.

Wenn es sich um die **Anwendung für diätetische und therapeutische Zwecke** handelt, so ist gegen das in den Organen vorkommende Ferratin ein ernstlicher Einwand wohl kaum möglich, denn bei seiner oben angegebenen Darstellung ist die einzige eingreifendere Operation das Kochen, also das Erhitzen

des Leberbreis. Da wir aber unsere Nahrungsmittel vorher kochen oder braten, also ebenfalls erhitzen, so ist das aus den Organen dargestellte Ferratin die Form, in der wir es mit den Nahrungsmitteln aufnehmen.

Aus den Organen, besonders aus der Leber, läßt sich das Ferratin zwar leicht gewinnen, aber wegen der geringen Ausbeute nicht ausreichend praktisch verwerten. Dagegen kann es von derselben Beschaffenheit wie das natürliche mit oder ohne Phosphorsäuregehalt in unbeschränkten Mengen aus Eiweiß und Eisen künstlich dargestellt werden. Die Vorteile, welche es gegenüber den Präparaten mit nicht organisch gebundenem Eisen, also auch gegenüber den gewöhnlichen Albuminaten, bietet, bestehen in seiner Bedeutung als fertiger Reservestoff, seiner Resorbierbarkeit und gänzlichen Unschädlichkeit für die Verdauungsorgane, für die es unter Umständen sogar nützlich werden kann, indem es einerseits mäßig adstringierend wirkt, ohne eine Ätzung zu verursachen, und andererseits im Darm den schädlichen Schwefelwasserstoff bindet, durch den es bei Gegenwart von Alkalien allmählich zersetzt wird, was sich an der Dunkelfärbung der Fäces durch Schwefeleisen erkennen läßt. Es muß daher ein Überschuß von Ferratin gegeben werden, damit ein genügender Teil für die Resorption unzersetzt übrig bleibt.

Nach der Resorption vom Magen- und Darmkanal findet sich das Ferratin in verschiedenen Organen, am reichlichsten jedoch in der Milz und im Knochenmark, also in den blutbildenden Organen, und hier vorzugsweise in den Leukocyten; dagegen sind die Nieren ganz frei davon (De Filippi[1]).

Gegen das künstliche Ferratin ist der Einwand erhoben worden, daß es etwas Eisen enthält, welches nicht wie im Ferratin gebunden ist. Es handelt sich um eine äußerst geringe Menge von albuminsaurem oder ferrialbuminsaurem Eisen, das bei der technischen Darstellung des Ferratins ohne große Kosten nicht entfernt werden kann, dessen Anwesenheit für die praktische Anwendung des Ferratins aber völlig gleichgültig ist, weil es sich um so geringe Mengen handelt, daß sie durch Schwefelammonium nicht mehr nachgewiesen werden können, sondern daß dazu die äußerst empfindliche Reaktion mit Hämatoxylin erforderlich ist. Es kann daher das künstliche Ferratin als durchaus gleichwertig mit dem natürlichen bezeichnet werden, wofür auch alle Erfahrungen sprechen.

Das Ferratin kann sowohl unter normalen Verhältnissen als auch in Krankheiten von Nutzen sein.

1) De Filippi, Beiträge zur path. Anat. und zur allgem. Patholog., herausg. von Ziegler 16. 462. 1894.

Gewöhnlich wird dem Organismus mit der Nahrung weit mehr Eisen zugeführt, als er unter allen Umständen, auch bei gesteigerter Blutbildung nach Blutverlusten und während des raschen Wachstums im jugendlichen Alter braucht. Bei einem Kinde wurde von dem mit der Milch aufgenommenen Eisen kaum die Hälfte für den Körper verwendet (Hösslin, 1882). Ein erwachsener Mensch enthält in seinem ganzen Körper etwa 3 g Eisen, während ihm täglich mit der Nahrung 0,06—0,09 g (Boussingault), also ein sehr beträchtlicher Teil jener Menge zugeführt wird. Daher erholt sich ein im übrigen gesunder Mensch auch nach den stärksten nicht tödlichen Blutverlusten ohne jeden Eisengebrauch, wenn nur die Ernährung eine ausreichende ist.

Indessen gibt es auch Fälle, in denen ohne ausgesprochene Erkrankung eine **Erhöhung des Eisengehalts der Nahrungsmittel** nützlich, ja sogar notwendig ist. Eine wenig befriedigende Ernährung und Blutbildung bei sonst anscheinend gesunden Personen kann es zweckmäßig erscheinen lassen, die Versorgung des Organismus mit dieser physiologischen Eisenverbindung nicht bloß dem Zufall anheim zu geben, sondern sie, wie die mit anderen Nährstoffen, methodisch durchzuführen. Die teilweise Zersetzung des in den Nahrungsmitteln enthaltenen Ferratins durch den Schwefelwasserstoff im Darm und durch die Magen- und Pankreasverdauung ist ohne andere Veranlassung allein imstande Eisenmangel und die entsprechenden Krankheitszustände zu verursachen. Die Gelegenheit zu einer unzureichenden Aufnahme von Eisen ist besonders bei Kindern gegeben. Die Milch enthält in einem Liter höchstens 0,003 g Eisen, von welcher Menge kaum die Hälfte zur Resorption gelangt. Dennoch genügt diese stetige geringe Zufuhr, um unter normalen Verhältnissen selbst den Bedarf des rasch wachsenden Säuglings zu decken, weil derselbe einen schon vor der Geburt in seinen Organen aufgespeicherten Eisenvorrat besitzt (Bunge, 1892). Ist dieser aber einmal infolge eines zufälligen stärkeren Consums erschöpft, erleidet außerdem die Aufnahme der geringen Menge aus der Milch durch die schon erwähnten Umstände eine Störung, so muß unfehlbar Eisenmangel eintreten.

An Tieren lassen sich die Folgen des Eisenhungers experimentell nachweisen. Ein kräftiger, lebhafter Hund, welcher

nach einem mäßigen Aderlaß fünf Monate lang nur reine Milch als Nahrung erhielt, kam dabei allmählich so herunter, daß er die Milch nicht mehr zu sich nehmen wollte, stark an Körpergewicht verlor, beim Gehen hin- und herschwankte und schließlich dem Verenden nahe war. Als aber der Milch täglich 1 g Ferratin zugesetzt wurde, fraß der Hund sie mit großem Appetit und erholte sich binnen 14 Tagen unter Zunahme des Körpergewichts derartig, daß er so kräftig und lebhaft wurde wie vor Beginn des Versuchs.

Bei der **Anwendung des Ferratins an Kranken** hat sich, abgesehen von der Versorgung des Organismus mit Eisen in chlorotischen und anämischen Zuständen, als regelmäßige Folge der günstigen Wirkungen des Mittels auf die Verdauungsorgane eine auffällige Besserung des Appetits ergeben, geradeso wie bei dem eben erwähnten Hunde. Wahrscheinlich handelt es sich dabei nicht bloß um eine locale, z. B. adstringierende Wirkung, sondern um einen eigenartigen nutritiven Einfluß des Ferratins auf das Gewebe des Verdauungskanals.

Es läßt sich ein eisenreicheres Ferratin darstellen, dessen Natriumverbindung in Wasser völlig klar löslich ist, und dauernd löslich bleibt, namentlich leicht und rasch in warmem Wasser. Solche Lösungen eignen sich ganz besonders als Zusatz zur Milch bei der Kinderernährung, sowie auch in allen anderen Fällen, in denen es bequem ist, das Eisenpräparat als Zusatz zu Nahrungsmitteln und Getränken anzuwenden.

Wenn **die gewöhnlichen Eisenpräparate,** mit Einschluß der beliebten Blaudschen Pillen und des Liquor ferri albuminati, in manchen Fällen von Chlorose vielleicht nicht ohne Einfluß auf die Blutbildung sind, so hängt das nicht von ihrer Resorption, sondern lediglich von ihrem localen Verhalten im Magen und Darmkanal ab. Zunächst ist die schon von Kletzinsky ausgesprochene und später von Bunge vertretene Ansicht durchaus nicht von der Hand zu weisen, daß die gewöhnlichen Eisenpräparate eine vollständigere Resorption des Nahrungsmitteleisens vermitteln, indem sie den Schwefelwasserstoff im Darm binden und jene vor der Zersetzung durch denselben schützen. Dafür spricht auch die Beobachtung von Bunge und Abderhalden[1]), daß das Eisen in „anorganischer" Form als Zusatz zu einer eisenreicheren Nahrung (Milch) eine

1) Abderhalden, Ztschr. f. Biolog. **39**. 518. 1900.

größere Wirkung entfaltet, als wenn es dem eisenärmeren Reis beigegeben wird.

Auch die gelindesten Grade der Ätzung, Reizung und Adstringierung, welche diese Eisenpräparate an der Magenschleimhaut hervorrufen, können zuweilen indirekt einen günstigen Einfluß auf die Ernährung ausüben, indem sie wie andere ähnlich wirkende Mittel, z. B. die Gewürze, zur Besserung von Verdauungsstörungen und anderer kleinerer Leiden der Magenschleimhaut beitragen. Darauf beruht es vielleicht zum Teil, daß manche Praktiker gerade die am stärksten ätzenden Eisenpräparate, z. B. den Liquor ferri oxychlorati, vor den weniger ätzenden bevorzugen. Doch kann die Anwendung solcher Präparate auch die Bedeutung haben, daß sie durch Ätzung die Resorption erst ermöglichen. Wenn aber die Stärke dieser localen Wirkung nicht richtig getroffen wird, was häufig vorkommt, oder wenn die Anwendung zu lange dauert, so ist die Schädigung der Magen- und häufig auch der Darmfunktionen die unausbleibliche Folge davon. Eine sichere Handhabung gestatten diese Mittel nicht.

Die **pharmakologischen Ionenwirkungen** des Eisens, die in physiologischer und therapeutischer Beziehung keine Bedeutung haben, kommen den vorstehend mitgeteilten Tatsachen entsprechend nur zustande, wenn dissocierbare Eisenverbindungen unter die Haut oder direkt in das Blut eingespritzt werden. Daß unter diesen Bedingungen auch dieses Metall sehr giftig ist, so daß schon sehr kleine Gaben ausreichend sind, um die ersten Vergiftungserscheinungen eintreten zu lassen, ist oben (S. 554) bereits angegeben. Eine tödliche Vergiftung bringt es in Gaben von 20—50 mg pro Kilogramm Körpergewicht hervor, wenn seine schwach alkalisch reagierenden Doppelverbindungen in das Blut eingespritzt werden (H. Meyer und Williams[1]).

An Hunden treten zuerst Erbrechen und einfache oder blutige Durchfälle auf, und es stellen sich Störungen der willkürlichen Bewegungen ein, die von einer Lähmung des Centralnervensystems abhängig sind. Den Darmerscheinungen geht starkes Sinken des Blutdrucks voraus, so daß sie wahrscheinlich die gleiche Genese haben, wie jene bei der Arsenik- und Antimon-

1) Meyer u. Williams, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 13. 70. 1880.

vergiftung. Die Blutungen deuten auf eine Wirkung auf die Capillaren hin. Unter zunehmender Schwäche gehen die Tiere schließlich an allgemeiner Lähmung zugrunde. Vor dem Tode kommt es an Kaninchen zu kurz dauernden Krämpfen. Bei langsamem Verlauf einer solchen Vergiftung entwickelt sich außerdem parenchymatöse Nephritis. Wie nach anderen Mitteln, welche einige Zeit vor dem Tode die Circulation unter starker Erniedrigung des Blutdrucks beeinträchtigen, ist auch bei der Eisenvergiftung die Menge der Blutkohlensäure zuletzt auf einen äußerst geringen Betrag herabgesetzt, die Menge der Blutalkalien demnach vermindert (vgl. oben S. 500 u. 501).

An Fröschen erfolgt nach kurz dauernder, geringer Erregung allgemeine Lähmung des Centralnervensystems, ohne daß Herz und Muskeln direkt von einer Wirkung betroffen werden.

Alle diese Wirkungen bleiben, wie erwähnt, vollständig aus, wenn das Eisen statt in das Blut oder unter die Haut in den Magen eingeführt wird. Größere Mengen verursachen an der Schleimhaut des letzteren und des Darms eine toxische Ätzung. An Menschen hat man den Tod unter den localen und allgemeinen Erscheinungen einer Gastroenteritis nach 4—8 g Eisenchlorid eintreten sehen (Béranger-Féraud und Porte, 1879).

Von dem in Form von Salzen in das Blut gelangten Eisen gehen nur 2—5% in den Harn über (Jacobj[1]).

Reichlichere Mengen fanden Buchheim und Mayer[2]) in den Fäces wieder, als sie Eisensalze in das Blut injicierten. Daß im Darm unter solchen Bedingungen Schwefeleisen auftritt, ist seitdem von verschiedenen Seiten bestätigt worden. Für die Ausscheidung in den Magen und Darmkanal spricht auch das analoge Verhalten des Mangans, welches an Kaninchen in dem Inhalt und den Wandungen dieser Organe in ansehnlichen Mengen enthalten ist, wenn es unter die Haut oder direkt in das Blut gespritzt wird. Wenn dagegen unter Vermeidung jeglicher Ätzung die Manganverbindung innerlich gegeben wird, so lassen sich in der gut abgespülten Magen- und Darmwand kaum Spuren des Metalls nachweisen, während alle

1) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 28. 256. 1891.

2) Mayer, De ratione qua ferrum mutetur in corpore. Diss. Dorpat 1850.

übrigen Organe völlig manganfrei sind[1]). Für das Eisen gilt wohl das gleiche Verhalten. Doch wird innerhalb der nächsten Stunden nach der Injection von Eisensalzen in das Blut nur ein kleiner Teil ausgeschieden, der größte wahrscheinlich in der Leber abgelagert; in welcher Form das geschieht, läßt sich vorläufig noch nicht übersehen.

Die Angaben über die Ausscheidung des Eisens durch die Galle nach den hier in Rede stehenden Applicationsweisen sind noch sehr schwankende. Buchheim und Mayer fanden den Eisengehalt derselben vermehrt, Hamburger (1878), Novi (1889) und Jacobj (1891) unverändert.

Die angeblichen Veränderungen des Stoffwechsels, die beim Gebrauch der gewöhnlichen Eisensalze eintreten und in einer vermehrten Harnstoff- oder Stickstoffausscheidung bestehen sollen (Pokrowski, 1861; Rabuteau, 1878) sind auf alle anderen Ursachen zurückzuführen, nur nicht auf eine allgemeine Eisenwirkung. Ähnlich verhält es sich mit der beim Eisengebrauch gefürchteten „Aufregung des Gefäßsystems" und der zuweilen, wie nach dem Mißbrauch von Säuren, eintretenden Neigung zu Blutungen. Die Annahme, daß diesen Erscheinungen unter anderem eine Steigerung des Blutdrucks zugrunde liegt, ist eine völlig willkürliche.

Dagegen können die localen Veränderungen, welche die Eisenverbindungen infolge einer Ätzung und Adstringierung an der Magenschleimhaut hervorrufen, indirekt auch einen erheblichen Einfluß auf die Ernährung ausüben, indem sie je nach der Stärke und Dauer der Einwirkung das eine Mal die Verdauungs- und Resorptionsvorgänge beeinträchtigen und die allgemeine Ernährung stören, das andere Mal, wie bereits oben erwähnt, auch für diese nützlich werden.

Als **local wirkendes Eisenmittel** kommt hauptsächlich das **Eisenchlorid** in Betracht. Es dient als ein energisches blutstillendes Mittel bei oberflächlichen Blutungen, bei denen eine Unterbindung der Gefäße nicht ausführbar ist. Es verdankt diese Anwendung seiner Eigenschaft, frisches, nicht defibriniertes Blut mit Leichtigkeit zum Gerinnen zu bringen, wobei die Säure und das Metalloxyd gleichzeitig mitwirken. Man muß aber nicht glauben, weil es Magenblutungen zu stillen vermag, mit ihm auch Blutungen im unteren Teil des Darms mit Erfolg behandeln zu können; denn dahin gelangt es gar nicht, sondern wird schon vorher in Eisenoxydalbuminat und Schwefeleisen umgewandelt, die selbstverständlich

1) Vgl. J. Cahn, Üb. die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Mangans im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 18. 129. 1884. Literatur

in dieser Beziehung ganz unwirksam sind. In früherer Zeit hat man der Application des Eisenchlorids in den Magen sogar einen Einfluß auf die Blutungen innerer Organe, z. B. des Uterus, zugeschrieben.

a) Unorganische Eisensalze und metallisches Eisen.

1. **Liquor ferri sesquichlorati,** Eisenchloridlösung. Enthält 10% Eisen = 29% $FeCl_3$.

2. Liquor ferri oxychlorati, dialysierte Eisenoxychloridlösung. 3,3—3,6% Eisen enthaltend; basischer als das Eisenchlorid.

3. Tinctura ferri chlorati aetherea. Eisenchloridlösung 1, Äther 2, Weingeist 7, den Sonnenstrahlen bis zur Entfärbung ausgesetzt; enthält 1% Eisen.

4. Liquor Ferri jodati, Eisenjodürlösung; enthält 50% Eisenjodür, FeJ_2.

5. Ferrum sulfuricum, $FeSO_4 + 7H_2O$, Ferrosulfat, schwefelsaures Eisenoxydul; in 1,8 Wasser löslich.

6. Ferrum sulfuricum siccum, entwässertes Ferrosulfat. Mit Kaliumcarbonat und Magnesia zur Herstellung der Blaudschen Pillen. Gaben 0,05—0,2.

7. Pilulae ferri carbonici Blaudii, Blaudsche Pillen. Aus trockenem Ferrosulfat, Kaliumcarbonat, Magnesia, Zucker, Eibischwurzel und Glycerin dargestellt. Jede Pille enthält 0,028 g Eisen. Sie wirken wie Eisenchlorid, da ihr Ferrocarbonat im Magen in letzteres umgewandelt wird.

8. Ferrum sulfuricum crudum, Eisenvitriol. Desinfectionsmittel (vgl. oben S. 524).

9. Ferrum pulveratum, gepulvertes Eisen. Gaben 0,1—0,5.

10. Ferrum reductum, reduciertes Eisen. Gaben 0,05—0,3. Das feinverteilte metallische Eisen ist im sauren Magensaft löslich und wirkt deshalb ätzend wie die Eisensalze.

b) Eisensalze mit organischen Säuren.

11. **Ferrum lacticum,** Ferrolactat, milchsaures Eisenoxydul. Grünlichweiße Krusten, in 40 Wasser löslich, 18,9% Eisen enthaltend. Gaben 0,05—0,3.

12. Extractum ferri pomati, eisenhaltiges Apfelextract. Aus gepulvertem Eisen und dem ausgepreßten Saft saurer Äpfel hergestellt; enthält 5% Eisen. Gaben 0,2—0,5.

13. Tinctura ferri pomati, apfelsaure Eisentinctur. Eisenhaltiges Apfelextract 1, Zimtwasser 9, filtriert. Gaben 20—50 Tropfen.

c) Eisensaccharate.

14. Ferrum oxydatum saccharatum, Eisenzucker. Aus Eisenchlorid mit Hilfe von Natriumcarbonat, Natronlauge und Zucker dargestellt; enthält 2,8—3% Eisen. Gaben 1,5—3,0.

15. Sirupus ferri oxydati, Eisenzuckersirup. Eisenzucker, Wasser und Sirup je 1 Teil. Gaben teelöffelweise.

16. Sirupus ferri jodati, eisenjodürhaltiger Zuckersirup. Er enthält 5% Eisenjodür.

17. Ferrum carbonicum saccharatum, zuckerhaltiges Ferrocarbonat. Aus Ferrosulfat mit Hilfe von Natriumcarbonat; mit 9,5—10% Eisen. Gaben 0,5—1,5.

d) Eisenalbuminsäure.

*18. **Ferratinum**, Ferratin, Eisenalbuminsäure. In Wasser unlösliches, in Alkalien lösliches, braunes Pulver. Die ammoniakalische Lösung soll auf Zusatz eines Tropfens verdünnter Schwefelammoniumlösung nicht sofort eine dunkle Färbung annehmen, sondern erst nach 3—5 Minuten. Gaben 0,5—1,0, 1—2 mal täglich; ohne jeden Zusatz in Pulverform.

*19. **Natrium ferratinicum**, Natrium-Ferratin; in Wasser teilweise lösliche Natriumverbindung des Ferratins. Rotbraunes Pulver. Gaben 0,5, 2—3 mal täglich; bei Kindern 0,1—0,5.

Natrium ferratinicum solubile, lösliches Natrium-Ferratin. Braunes, lockeres, in Wasser klar lösliches Pulver; enthält 11—12% Eisen. Eignet sich besonders als Zusatz zur Milch. Gaben 0,2—0,3, 2 mal täglich; bei Kindern 0,1—0,2.

e) Eisenalbuminat, salzartige Eiweißeisenverbindung.

20. Liquor ferri albuminati, Eisenalbuminatlösung. Bräunliche, alkalisch reagierende Flüssigkeit; 0,4% Eisen enthaltend. Gaben 10,0—15,0.

11. Gruppe des Platins und Nickels.

Platin, Gold, Nickel, Kobalt und Mangan können vorläufig zu einer Gruppe vereinigt werden, bis weitere, namentlich vergleichende Untersuchungen ihre Stellung im pharmakologischen System näher begründet haben werden. Sie schließen sich in bezug auf ihre Wirkungen auf den Magen und Darmkanal dem Arsen und Eisen an, haben aber nicht die biologische Bedeutung des letzteren. Die Salze des Nickels, Kobalts und Mangans werden von der unversehrten Magen- und Darmschleimhaut ebensowenig resorbiert, wie die des Eisens.

Diese Metalle wirken nach der Resorption in Form ihrer elementaren Kationen.

Das **Platin**[1]), das zweckmäßig in Form des Natriumplatinchlorids zu den Versuchen in Anwendung kommt, verursacht an Fröschen mit zunehmender allgemeiner Lähmung krampfhafte Zuckungen und selbst Convulsionen, Wirkungen,

1) Kobler Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 9. 137. 1878.

die denen des Digitaliresins gleichen, welches zur Pikrotoxingruppe gehört und erst Lähmung und dann Krämpfe hervorruft (vgl. oben S. 300).

Beim Eintritt des Todes lassen die Muskeln und das Herz keine nennenswerten Veränderungen erkennen.

An Hunden ist hauptsächlich der Darmkanal der Sitz der Platinwirkung. Es stellt sich erst Erbrechen ein, dann folgen Durchfälle, mit denen auch Blut entleert wird. Der Blutdruck sinkt continuierlich und läßt sich schließlich an curarisierten Tieren mit durchschnittenen Vagi durch Halsmarkreizung nicht wieder in die Höhe bringen. Die Ursache dieser Erscheinungen ist, wie beim Arsen, in einer direkten Lähmung der Gefäßwandung, wahrscheinlich ebenfalls der Capillaren, zu suchen. Nach dem Tode, der nach kleineren Gaben erst in 3—4 Tagen erfolgt, erscheint die Darmschleimhaut hyperämisch, gelockert und mit Blutaustretungen bedeckt. Ob an Hunden auch eine direkte Wirkung auf das Centralnervensystem zustande kommt oder ob alle Erscheinungen seitens des letzteren, die in Apathie, großer Schwäche und schließlich in völliger Bewußtlosigkeit bestehen, von den Veränderungen des Kreislaufs abhängen, ist nicht sicher zu entscheiden.

Bei Kaninchen kommt es nur zu unblutigen, aber reichlichen Durchfällen, und an der Todesursache ist augenscheinlich eine direkte Lähmung des Centralnervensystems beteiligt. Dafür spricht auch das Auftreten krampfhafter Zuckungen kurz vor dem Tode.

Die kleinsten tödlichen Gaben betragen bei der Einspritzung in das Blut für 1 Kilogramm Körpergewicht an Hunden 5—6 mg, bei Kaninchen nicht unter 11 mg Platin.

Es könnte vielleicht wegen der Wirkung des Platins auf die Gefäße seine Anwendung an Stelle des Arsens bei Ernährungsstörungen in Frage kommen.

Die zahlreichen Platinammoniak- und Platinammoniumbasen[1]) bewirken einerseits mehr oder weniger leicht Erregungszustände derselben Funktionsgebiete des Centralnervensystems wie das Ammoniak und andererseits curarinartige Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven wie andere Ammoniumbasen.

Ein besonderes Interesse beansprucht das **Platomonodiammonium**, dessen Salze an Kaninchen typische epileptische Anfälle hervor-

1) F. Hofmeister, Über d. physiol. Wirkung der Platinbasen. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **16**. 393. 1883.

rufen. Nach der subcutanen Einspritzung von 20—50 mg des Chlorids, $Pt(NH_3)_2Cl_2$, stellen sich zunächst allgemeine Aufregung, Unruhe und Zwangsbewegungen ein, die aber zuweilen nur wenige Minuten dauern oder auch ganz fehlen können. Dann stürzen die Tiere, etwa ½—1 Stunde nach der Einverleibung des Giftes, ganz plötzlich, zuweilen während des Fressens, mit einem Reflexschrei bewußtlos zusammen, und es folgen die heftigsten convulsivischen Krämpfe, die in wenigen Minuten mit tiefem Schlaf oder eigentlich mit tiefer Narkose endigen, da in diesem Zustande auch die Reflexbewegungen aufgehoben sind. Die Anfälle wiederholen sich in Pausen von durchschnittlich 20 Minuten. Während der Pausen zeigen die Tiere durchaus nichts Krankhaftes und erholen sich nach kleinen Gaben vollständig. Es handelt sich also hier nicht bloß um epileptiforme Krämpfe, sondern um richtige epileptische Anfälle, die wahrscheinlich ihren Ausgang nicht von den Funktionsgebieten des verlängerten Marks, wie die epileptiformen Krämpfe, sondern von dem Großgehirn nehmen.

Eingehendere Untersuchungen über die Wirkungen des **Goldes** auf die Capillaren hat Heubner[1]) mit dem Goldsalz $AuNaCl_4 + 2H_2O$ ausgeführt, welches 49,54% Gold enthält und sich für solche Versuche gut eignet.

Die tödlichen Gaben betragen, auf metallisches Gold berechnet, für Kaninchen 7 mg, für Hunde 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Es tritt Sinken des Blutdrucks, Atemstillstand und dann Herzlähmung ein. Bei der Sektion zeigt der Darm Hyperämie und Blutaustretungen, wie bei der Sepsinvergiftung (vgl oben S. 218), zuweilen enthält auch die Bauchhöhle Blutergüsse. In den Lungen, der Leber und den Nieren finden sich ebenfalls Hyperämie und Blutaustretungen in die Gewebe. Während die Capillaren und Venen stark erweitert sind, erscheinen die kleinen Arterien zusammengezogen, meist ohne Lumen.

Besonders eigenartig gestalten sich die Veränderungen und Erscheinungen an den Capillaren des Froschmesenteriums. Während der Einspritzung von 0,5 ccm einer Goldsalzlösung, entsprechend 0,25 mg Gold, in eine Unterschenkelvene ist keine Veränderung an den Gefäßen wahrzunehmen, nach ½—1 Minute aber öffnen sich plötzlich massenhaft neue Capillaren, so daß das Netz der letzteren 3—4 mal so dicht erscheint als vorher. Wenige Minuten darauf erfolgt Herzstillstand. Das Gold bewirkt also eine völlige Erschlaffung der contractilen Elemente in der Capillarwandung.

1) Heubner, Über die Vergiftung der Blutcapillaren. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 56. 370. 1907.

Wenn die Einspritzung des Goldsalzes in das Blut von Hunden nicht rasch, sondern allmählich, etwa im Laufe einer halben Stunde erfolgt, so kann weit mehr Goldsalz einverleibt werden, als die tödliche Vergiftung erfordert, ohne daß die Tiere zugrunde gehen. In solchen Fällen treten Mattigkeit, Erbrechen, Kotentleerung mit und ohne Blutbeimischung und Eiweiß im Harn auf. Bei Tieren, welche nach dieser Art der Vergiftung später sterben oder getötet werden, finden sich in den Nieren und Lungen tiefgehende Folgen der Veränderung der Capillaren, ohne daß diese jetzt erschlafft erscheinen. Die Nieren zeigen das Bild der „Metallniere": Hyperämie, Degeneration der Epithelien, Fettcylinder in den Kanälchen; die Lungen befinden sich im Zustand der Hepatisation und enthalten hyaline Massen in den Bronchien.

Bemerkenswert ist, daß in den Geweben kein reduciertes Gold wahrnehmbar ist, auch nicht in Form der Violettfärbung, während es sich auf chemischem Wege nach wiederholter Injection kleinerer Mengen in allen untersuchten Geweben nachweisen ließ. Damit steht in Einklang, daß in einer glykosehaltigen Flüssigkeit eine Reduction von Gold nicht stattfindet, solange lebende Hefe zugegen ist.

Das Goldsalz tötet in einer Concentration von 1 : 800 bis 1 : 10000 verschiedene Bakterienkulturen in 2 Stunden (Behring, 1894; Paul und Krönig, 1896).

Das Nickel wirkt wie das Eisen sowohl auf den Magen und Darmkanal als auch auf das Centralnervensystem.

Anderson Stuart[1]) wandte das Nickel in Form des nicht ätzenden citronensauren Oxydul-Natriums an. Für Versuche an Fröschen ist diese Verbindung weniger geeignet, weil die Citronensäure als Natriumsalz in Gaben von 30—40 mg an diesen Tieren Krämpfe und Lähmung verursacht, und schon bei 8 mg Wirkungen beobachtet werden[2]). Nach kleineren Gaben dieser Verbindung, entsprechend 4—5 mg NiO, sowie in den Versuchen von Coppola[3]) mit Gaben von 30 und 50 mg Nickelchlorid blieben die Krämpfe aus. Sie treten niemals auf, wenn die Gaben des citronensauren Doppelsalzes unterhalb der für die Citronensäure wirksamen Grenzen bleiben (Wohlwill).

1) Anderson Stuart, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **18**. 151. 1884; Journ. of Anat. and Physiol. Oct. 1882.

2) Wohlwill, Üb. d. Wirkungen der Metalle der Nickelgruppe. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **56**. 403. 1907.

3) Coppola, Sull'azione fisiologica del nichel e del cobalto. Lo Sperimentale. April 1884 u. Jan. 1886.

Kaninchen, Katzen und Hunde gehen nach der Einspritzung der kleinsten tödlichen Gaben in das Blut oder unter die Haut, die 8—10 mg NiO pro Kilogramm Körpergewicht betragen, meist erst in einigen Tagen zugrunde. Nur nach großen Gaben erfolgt der Tod unter Krämpfen und allgemeiner Lähmung und Herzstillstand in wenigen Stunden. Bei langsamem Verlauf treten an Hunden Erbrechen, andauernde Durchfälle, oft mit Entleerung seröser, nicht blutiger Flüssigkeit auf, mit fortschreitender Vergiftung erfolgt Sinken des Blutdrucks. In den entleerten Massen findet sich Nickel. Auch eine Stomatitis mit gangränösem Charakter kann sich entwickeln. In einem der Versuche von Anderson Stuart erfolgte der Tod eines 9,5 Kilogramm schweren Hundes nach einmaliger subcutaner Einspritzung von 0,72 g NiO erst am 18. Tage, nachdem die erwähnten Magen- und Darmerscheinungen vorausgegangen und unmittelbar vor dem Tode heftige convulsivische und tetanische Krämpfe aufgetreten waren.

Ähnlich gestalten sich die Vergiftungserscheinungen an Katzen und Kaninchen, an letzteren natürlich ohne Erbrechen.

Nach dem Tode finden sich in allen Versuchen an der Schleimhaut des Verdauungskanals Lockerung oder Abstoßung der Epithelien sowie diffuse Capillarhyperämie, auch Blutaustretungen, am Dünndarm Schwellung der Plaques und strotzende Füllung der Zottencapillaren, auch kommt Pseudomembranbildung wie bei der Arsenikvergiftung vor. Hyperämien und Ekchymosen fehlen auch in anderen Organen nicht.

Das Kohlenoxydnickel, $Ni(CO)_4$, ist eine bei 43° siedende Flüssigkeit, welche Kaninchen in Gaben von 0,1—0,2 g bei subcutaner Einspritzung in einigen Stunden unter den Erscheinungen centraler Lähmung tötet. Magen und Darmkanal zeigen keine wesentlichen Veränderungen. Es wird schon an den Applicationsstellen unter Abspaltung von Kohlenoxyd zerlegt, ebenso, zum Teil wenigstens, in den Lungen bei der Einatmung seiner Dämpfe (Vahlen[1]).

Die Benutzung von Kochgeschirren aus Nickel ist anscheinend unschädlich, trotzdem die Speisen nickelhaltig werden können. Daß auch dieses Metall nicht resorbiert wird, ist bereits oben erwähnt.

1) Vahlen, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 48. 117. 1902.

Die Wirkungen des **Kobalts**[1]) stimmen mit denen des Nickels fast vollständig überein, nur sind die kleinsten tödlichen Gaben um $^1/_3$ höher als beim Nickel.

Unter den Kobaltammoniakverbindungen zeichne sich das **Kobalthexammin** durch seine eigenartigen, einstweilen einzig dastehenden Wirkungen auf die peripheren motorischen Nervenstämme aus[2]).

An Fröschen lähmt das gelbbraune Kristalle bildende Chlorid, $Co(NH_3)_6Cl_3$, in Gaben von 10 mg für 50 g Körpergewicht die Endplatten der motorischen Nerven so vollständig wie das Curarin. Nach Gaben von 0,5—1,0 mg, die keine oder nur eine unvollständige Curarinwirkung hervorbringen, treten nach einigen Stunden an allen quergestreiften Muskeln Zuckungen auf, am heftigsten an den Extremitäten. Auch bei eintretender Erholung der vollständig durch Curarinwirkung gelähmten Tiere stellen sich diese Muskelzuckungen ein, deren Ursache keine centrale ist, sondern in einer Erregung der motorischen Nervenstämme selbst besteht, nicht aber ihrer Endigungen im Muskel, wie es das Guanidin tut, denn die Zuckungen am Unterschenkel bleiben nicht aus, wenn vor der Vergiftung die Nervenstämme des einen Beins am Plexus lumbo-sacralis vom Centralnervensystem abgetrennt und, nach Unterbindung der Gefäße dicht oberhalb des Knies, die Weichteile des Unterschenkels bis auf den Nerv durchschnitten werden, so daß das Gift an diesem Bein nur mit dem Nervus ischiadicus oberhalb des Knies in Berührung kommen kann.

In dem Kobalthexammin können ein oder zwei NH_3-Gruppen durch je eine oder zwei andere Atomgruppen oder Atome, wie Cl, H_2O, C_2O_3, NO_2, ersetzt werden. Es entstehen dabei Chloro-, Aquo-, Oxalato- und Nitrocobaltpenta- und tetrammine. Diese Verbindungen wirken nicht auf die Stämme der motorischen Nerven[3]).

Das **Mangan**[4]) findet sich häufig in kleinen Mengen in pflanzlichen und tierischen Geweben, anscheinend als zufälliger Bestandteil ohne biologische Bedeutung, im Gegensatz zum Eisen. Man hat es auch wie das Eisen bei Blutarmut und dyskrasischen Krankheiten anzuwenden versucht, aber ohne nachweisbaren Nutzen.

Wegen Anwendung des citronensauren Manganoxydul-Natriums ergibt sich für die Beurteilung der Wirkungen an Fröschen die gleiche

1) Anderson Stuart a. a. O.; Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 4. 1904.

2) Bock, Üb. d. Wirkung des Hexamminkobaltchlorids auf die motorischen Nerven. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 30. 1904.

3) Bock, Über d. Wirkung der Kobalt-, Rhodium- und Chromammoniakverbindungen auf d. tier. Organism. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 1. 1904.

4) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **16**. 361. 1883.

Unsicherheit wie beim Nickel. Es scheint aber, daß das Mangan an diesen Tieren Lähmung des Centralnervensystems ohne Krämpfe und Herzstillstand durch Lähmung der motorischen Herznerven bewirkt.

Daß das Mangan von der unversehrten Magen- und Darmschleimhaut nicht resorbiert wird, ist oben (S. 565) beim Eisen näher begründet. Bei der Einspritzung in das Blut oder unter die Haut stellen sich bei Hunden und Katzen anhaltendes Erbrechen und Durchfall ein und der Tod erfolgt unter Abschwächung aller Funktionen des Centralnervensystems ohne Krämpfe. Bei rasch eintretender Wirkung nach der Einspritzung größerer Gaben in das Blut oder unter die Haut gehen alle Tierarten innerhalb weniger Stunden unter convulsivischen Krämpfen zugrunde, die wahrscheinlich von der Beeinträchtigung des Kreislaufs durch Lähmung der Gefäße abhängen, während das Herz erst später gelähmt wird. Wie bei anderen Metallvergiftungen (vergl. oben S. 526) fehlt auch hier die Erkrankung der Nieren nicht.

Die kleinsten tödlichen Gaben, nach welchen der Tod erst nach 1—3 Tagen eintritt, betragen auf das Metall berechnet pro Kilogramm Körpergewicht für Hunde 6—8 mg, für Kaninchen 12—14 mg.

12. Gruppe des Silbers.

Die Silberverbindungen sind bei ihrer Anwendung in der Therapie lediglich als **local wirkende Mittel** zu betrachten, obgleich sie in nicht ätzender Form, z. B. als Lösungen von Chlorsilber in unterschwefligsaurem Natrium, unter die Haut oder in das Blut gebracht sehr wirksam sind.

Das salpetersaure Silber verursacht, wie oben (S. 522) bereits auseinandergesetzt ist, zunächst eine heftige, aber oberflächliche Ätzung und Zerstörung der Gewebe, auf die eine ebenso starke Adstringierung folgt. Die Indicationen für seine Anwendung ergeben sich auf Grund dieses Verhaltens von selbst. Das Mittel ist in allen Fällen am Platze, in denen bei oberflächlichen, chronischen Entzündungen die Gewebe bereits so weit verändert sind, daß ihre Restitution nicht mehr möglich erscheint. Hier kommt es darauf an, die kranken Teile durch Zerstörung zu entfernen und in den noch lebensfähigen Geweben die Ernährungsvorgänge entweder durch die Reizung anzuregen oder durch die Adstringierung zu mäßigen.

Nach den Untersuchungen von Bogoslowski (1869), Ball (1865), Rouget (1873), Curci (1875), Jacobi[1]) und Gaehtgens[2]) scheinen die **nach der Einführung in das Blut von den elementaren Kationen abhängigen Wirkungen** vorwiegend in einer Lähmung des Centralnervensystems zu bestehen, von der in erster Linie die hintere Körperhälfte betroffen wird, so daß die Tiere die Hinterbeine nachschleppen (Ball). Auffallend ist das Auftreten einer profusen Sekretion der Bronchialschleimhaut (Orfila; Ball; Rouget), besonders an Katzen (Gaehtgens). Die Tiere gehen zuweilen unter Convulsionen an Insufficienz der Atmung zugrunde. Lösungen von Chlorsilber in Natriumthiosulfat in das Blut injiciert, töten bei einer Gabe von 0,02 g Silber Kaninchen in wenigen Minuten. Aber schon nach 0,01 g Silber tritt Dyspnoe auf und die Respiration kommt durch Lähmung der Innervationscentren zum Stillstand (Gaehtgens). Der Blutdruck wird erst gesteigert und dann herabgesetzt infolge einer anfänglichen Erregung und darauffolgenden Lähmung der centralen Ursprünge der Gefäßnerven (Gaehtgens). An Fröschen stellen sich vor der allgemeinen Lähmung Krämpfe ein, es treten Muskelzuckungen auf, und das Herz kommt in Diastole zum Stillstand (Curci).

Nach der Einspritzung tödlicher Gaben einer Lösung von Chlorsilber in Natriumthiosulfat in das Blut von Kaninchen sahen Heubner und Tölken[3]) die gleichen hyperämischen Erscheinungen im Darmkanal auftreten, wie bei der acuten Goldsalzvergiftung (vergl. oben S. 570).

Daß die **Silberverbindungen auch aus dem Magen- und Darmkanal** wenigstens in kleinen Mengen **resorbiert** werden, beweisen die an Menschen nach längerem Gebrauch von Silbernitrat vielfach beobachteten und auch an Tieren unter ähnlichen Bedingungen experimentell erzeugten Ablagerungen von fein verteiltem metallischem Silber in der Haut und in zahlreichen inneren Organen. Infolgedessen zeigen diese Teile die unter dem Namen Argyrie bekannte dunkle Färbung.

---

1) Jacobi, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 8. 198. 1877. Literatur.

2) Gaehtgens, Über d. Wirkungen des Silbers auf die Atmung und den Kreislauf. Gießen 1890.

3) Heubner u. Tölken, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 56. 392. 1907.

An der Haut finden sich die Silberkörnchen in der oberen Schicht des Coriums (Frommann[1]); Riemer[2])), in den Schweißdrüsen und den glatten Muskelfasern (Riemer). An Tieren, und zwar speciell an Ratten (Huet[3])) und an Hunden (Ball und Charcot[4])), bleibt die Hautfärbung aus.

Im Darmkanal ist das Metall in dem Gewebe der Schleimhaut, besonders aber in den Zotten des Dünndarms abgelagert. Die Epithelien sind allenthalben, auch an der Haut, völlig frei. An den übrigen Organen zeichnen sich die folgenden Teile durch reichliche Ablagerungen aus: die Mesenterialdrüsen, die Plexus chorioïdei des Gehirns (Frommann, Riemer), die Gelenkzotten (Riemer), an Ratten der Duodenalteil des Mesenteriums (Huet), die Intima der Aorta (Riemer), die Leber und die Nieren. In der Leber durchsetzen reichliche Silberausscheidungen die Wandungen der feineren Pfortaderäste und der kleineren Lebervenen (Frommann), die Umgebung der Gallengänge und Arterien sowie auch die Grundsubstanz des Bindegewebes zwischen den Acini (Riemer). In den Nieren sind die Glomeruli der hauptsächlichste Sitz der Ablagerungen, auch an Ratten. Doch fehlen sie auch in den Pyramiden und besonders an den Papillen nicht und sind hier an und zwischen den Wandungen der geraden Harnkanälchen eingebettet (Frommann, Riemer, Huet). In der Substanz des Gehirns und Rückenmarks fand sich keine Silberablagerung (Riemer). Bei der Injection von Silberlösungen in das Blut hat man auch eine Schwarzfärbung der Leukocyten beobachtet (Kobert und Sámojloff, 1893).

Silberwirkungen infolge der Resorption des Silbers sind an Menschen nicht bekannt. Auch zwei Ratten, die länger als ein Jahr täglich 5—6 mg Silbernitrat erhielten, zeigten keinerlei Störung ihres Befindens und die Nieren keine Zeichen von Nephritis (Huet). Dagegen traten an Kaninchen nach 40—50 Tage lang fortgesetzter Fütterung mit insgesamt 2—3 g unterschwefligsaurem Silbernatrium, entsprechend 0,8—1,2 g Silber, und von 4 g Silberpepton Lähmungserscheinungen an den hinteren Extremitäten auf (Bogoslowski[5])). Bei der Anwendung des salpetersauren Silbers unter ähnlichen Bedingungen gingen die Kaninchen unter Abmagerung zugrunde, anscheinend infolge verminderter Nahrungsaufnahme, und neben Verfettungen in verschiedenen Organen fanden sich in den Nieren trübe Schwellung, Verfettung, und Zerfall von Epithelien der Harnkanälchen (v. Rózsahegzi[6])).

1) Frommann, Virchows Arch. **17.** 135. 1859.
2) Riemer, Arch. d. Heilk. **16.** 296 u. 385. 1875; **17.** 330. 1876.
3) Huet, Journ. d. l'Anat. et de la Physiol. **9.** 408. 1873.
4) Ball u. Charcot, Gaz. méd. de Paris. 1865. 620.
5) Bogoslowski, Virchows Arch. **46.** 409. 1869.
6) v. Rózsahegzi, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **9.** 289. 1878.

Über das Auftreten von Silber im Harn nach innerlichem Gebrauch seiner Präparate sind die Angaben geteilt. Abgesehen von einigen älteren positiven Resultaten wollen in späterer Zeit Mayençon und Bergeret (1873) es auf elektrolytischem Wege nachgewiesen haben. Jacobi[1]) dagegen konnte das Metall im Harn von Kaninchen selbst nach längere Zeit fortgesetzter subcutaner Application nicht finden.

Der Grund der geringen Wirksamkeit der Silberverbindungen bei arzneilichem Gebrauch oder bei Fütterung an Tieren ist hauptsächlich darin zu suchen, daß die kleinen Mengen, die resorbiert werden, sehr bald nach dem Durchgang durch die Wandungen des Verdauungskanals zum großen Teil zu Metall reduciert und dann abgelagert werden (Jacobi).

Wenn man an Menschen nach dem **innerlichen Gebrauch des salpetersauren Silbers** niemals andere als locale Veränderungen beobachtet hat, so darf man von vornherein auch keine therapeutischen Erfolge erwarten, welche von einer Wirkung auf das Nervensystem abhängen.

Man gebraucht das Silber wohl noch gegenwärtig in verschiedenen Nervenkrankheiten, insbesondere bei Epilepsie und progressiver Rückenmarksparalyse, früher häufig auch bei Veitstanz, Manie und Hysterie. Dieser Gebrauch, aber in Form des metallischen Silbers, stammt nach Libavius aus den Zeiten der Kaballah, in denen man annahm, daß sich das Silber zum Morbus cerebri lunaticus wie die Luna zum Cerebrum verhalte[2]).

Dieses Nervenmittel hat im Laufe der Zeiten wechselnde Schicksale durchzumachen gehabt. Während es von einzelnen Ärzten auf das wärmste empfohlen wurde, verwarfen es andere ebenso entschieden; zeitweilig geriet es sogar ganz in Vergessenheit, um dann später wieder aufzutauchen. Gegenwärtig ist sein Gebrauch als Nervenmittel in Abnahme begriffen, wird aber voraussichtlich, wie es bisher immer geschehen ist, nach einiger Zeit wieder zunehmen.

Ein Teil des resorbierten Silbers wird schon in der Magen- und Darmwand reduciert und auf der Schleimhaut unmittelbar unter der Epithelialschicht in Form schwarzer Körnchen abgelagert. In dieser Weise entsteht eine ausgebreitete Argyrose des Verdauungskanals (Jacobi).

Das salpetersaure Silber wird häufig als locales Mittel bei katarrhalischen Erkrankungen der Schleimhäute angewendet, besonders auch bei chronischen Magen- und Darmkatarrhen. Da es schon im Magen in Chlorsilber und Albuminate übergeführt werden muß, die dann in den alkalischen Darm-

1) Jacobi, a. a. O. oben S. 575.

2) Kahmer, das Silber als Arzneimittel betrachtet. Halle 1845. S. 6.

inhalt gelangen, so erscheint es unwahrscheinlich, daß die guten Erfolge, die man nach der Anwendung dieses Mittels beobachtet hat, von den gleichen ätzenden und adstringierenden Wirkungen abhängen, wie sie die Silbersalze an den Applicationsstellen hervorbringen. In diesem Falle kommen auch die desinficierenden Wirkungen der Silberverbindungen in Betracht.

Eine ausgedehntere Anwendung als Desinfectionsmittel hat das sogenannte colloïdale Silber besonders in Form des Collargols und Protargols gefunden.

Man muß colloïdale Metalle und colloïdale Metallverbindungen unterscheiden. Von den ersteren besteht die eine Art von Präparaten nur aus dem Metall in feinster Verteilung ohne andere Beimengungen und wird durch Verstäuben des Metalls mittelst einer Funkenstrecke zwischen Elektroden dargestellt, die aus dem betreffenden Metall bestehen. Die andere Art wird dadurch erhalten, daß das Metallsalz in Gegenwart organischer Verbindungen reduciert wird und das Metall sich in der organischen Substanz auf das feinste verteilt. Diese Art von colloïdalen Metallpräparaten ist am haltbarsten, wenn die organische Substanz selbst colloïdal ist und eine reichlichere Anzahl von HO-Gruppen enthält. Diesen Anforderungen entsprechen am vollkommensten eiweißartige Stoffe. Es scheint, daß die Metallteilchen in verschiedenen Mengen an den HO-Gruppen haften und dadurch dauernd getrennt gehalten werden.

Die Metallteilchen der colloïdalen Metalle wirken nach Gros und O'Connor[1]) wie „Fremdkörper" d. h. nicht chemisch. Daß sie Temperatursteigerung hervorbringen, ist bereits oben (S. 251) erwähnt. Sie verursachen auch eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen, namentlich der polynucleären Leukocyten[1]).

Zu den colloïdalen Metallverbindungen gehört vor allem das colloïdale Chlorsilber. Wenn man zu einer klaren Eiweißlösung ein Silbersalz in solcher Menge zusetzt, daß kein Niederschlag entsteht, so wird das Chlorsilber auch nach dem Zusatz von Salzsäure nicht gefällt. Weder bei saurer noch bei alkalischer Reaktion der Lösung wird das Silber durch Schwefelwasserstoff in Schwefelsilber übergeführt oder durch Hydrazin zu Metall reduciert, selbst beim Erhitzen nicht. Wie das Chlorsilber bildet auch das Schwefeleisen mit Eiweißstoffen colloïdale Lösungen. Versetzt man eine klare Eiweißlösung mit einer sehr geringen Menge eines Eisensalzes und leitet in die durch Ammoniak alkalisch gemachte Flüssigkeit Schwefelwasserstoff ein, so erhält man eine völlig klare, mehr oder weniger tief smaragdgrün gefärbte Flüssigkeit, in welcher das Schwefeleisen in gelöstem Zustande enthalten ist.

1) Gros u. O'Connor, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **64**. 456. 1911.

Man darf annehmen, daß das Silber in Form einer solchen Chlorsilber-Eiweißlösung bei Magen- und Darmkatarrhen die Wirkung auf die Schleimhäute ausübt und auch in geringer Menge resorbiert wird. Daß es im Magen und Darm bloß desinficierend wirkt, erscheint nicht wahrscheinlich. Ob die Wirkungen solcher Silberverbindungen nach der Einspritzung in das Blut von eigenartigen Ionen oder von den Molecülen der Verbindung abhängen oder ob infolge von Zersetzung der letzteren Metallionen entstehen, läßt sich vorläufig nicht entscheiden.

1. **Argentum nitricum,** Silbernitrat, Höllenstein; in Stäbchenform. Löslich in 0,6 Wasser und 10 Weingeist. Gaben 0,005—**0,03**!, täglich bis **0,1**!

2. Argentum nitricum cum Kalio nitrico, **Lapis mitigatus,** salpeterhaltiges Silbernitrat. Silbernitrat 1, Kaliumnitrat 2 zusammengeschmolzen und in Stäbchenform gegossen.

3. **Argentum colloïdale,** colloïdales Silber, Collargol. Grün- oder schwarzblaue Blättchen, die sich in Wasser „colloïdal" lösen. Die Darstellung ist nicht bekannt. Beim Erhitzen verkohlt es, wobei der Geruch nach verbrannten Federn auftritt.

4. **Unguentum Argenti colloïdalis,** Silbersalbe. Colloïdales Silber 15, Wasser 5, Benzoëschmalz 73, gelbes Wachs 7. Von schwarzer Farbe.

5. Argentum proteïnicum, Albumosesilber, Protargol. Feines, braungelbes, in Wasser lösliches Pulver.

13. Gruppe des Quecksilbers.

Das in sauren, neutralen oder alkalischen Flüssigkeiten gelöste Quecksilber ist **für jede Art von lebendem Protoplasma,** für selbständige Organismen wie für Gewebselemente, **ein heftiges Gift.** An den Applicationsstellen verursacht es daher außer der typischen Ätzung (vgl. oben S. 518 u. 520) auch in Form seiner Doppelverbindungen entzündliche Reizung und gangränöses Absterben der Gewebe. Aus dem gleichen Grunde tötet es niedere Organismen und deren Keime und ist deshalb ein kräftiges Antisepticum und Desinfectionsmittel, das gegenwärtig in Form der Sublimatlösungen eine ausgedehnte Anwendung bei der chirurgischen Wundbehandlung findet. Selbst die widerstandsfähigsten Keime, z. B. die Dauersporen des Milzbrandbacillus, werden schon durch verdünnte Lösungen von Quecksilberchlorid in der Regel allerdings erst nach längerer Einwirkung getötet und wenige Centigramm des letzteren genügen, um in einem ganzen Liter flüssigen oder anderen Nährmaterials jede Entwickelung niederer Organismen

zu unterdrücken. Nur wenn sich in den zu desinficierenden Massen viel Eiweißstoffe, Ammoniak oder andere stickstoffhaltige Substanzen sowie Schwefelwasserstoff finden, mit denen das Sublimat unlösliche Verbindungen eingeht oder Schwefelquecksilber bildet, wird seine Wirksamkeit eingeschränkt oder aufgehoben.

Die **Resorption des Quecksilbers** erfolgt in Form seiner löslichen Verbindungen mit eiweißartigen oder anderen stickstoffhaltigen Substanzen. Solche Verbindungen bilden sich an den Applicationsstellen, können aber auch von vornherein zur Anwendung kommen, wenn man eine locale chemische Ätzung möglichst zu vermeiden wünscht (vgl. oben S. 517 u. 525). Für subcutane Injection an Menschen eignen sich alle in alkalischen Flüssigkeiten löslichen Verbindungen des Quecksilberoxyds mit stickstoffhaltigen organischen Stoffen, z. B. mit Peptonen und mit Amiden oder Aminosäuren der Fettreihe, wie Acetamid, Glykokoll, Asparagin, Harnstoff u. dergl. mehr.

Wegen des oben (S. 520) erwähnten eigenartigen Verhaltens des Quecksilberoxyds zu den eiweißartigen Substanzen werden auch ganz unlösliche Verbindungen dieses Metalls zur Resorption gebracht. Zu den wichtigsten derselben gehört der Kalomel, welcher weder im Magen in Sublimat noch im Darmkanal in Quecksilberoxydul umgewandelt, sondern einfach von den Eiweißstoffen, allerdings nur langsam und in geringer Menge, gelöst wird (Buchheim und v. Oettingen[1]). Diese Rolle kann auch das Pepsin übernehmen, ohne daß dabei seine Fermentwirkung in Frage kommt. Selbst im Unterhautzellgewebe erfolgt die Lösung des Kalomels, denn in dem Eiter der Abscesse, die nach seiner subcutanen Injection entstehen, findet sich eine gelöste Quecksilberverbindung (R. Bellini[2]). Bei dieser Applicationsweise tritt vermehrte Harnabsonderung ein und das Metall ist im Harn nachzuweisen.

Das Quecksilber bringt die charakteristischen Wirkungen auch dann hervor, wenn es in Form der sog. grauen Salbe in die Haut eingerieben wird.

Die Frage, in welcher Weise von der Haut aus die Aufnahme des Quecksilbers erfolgt, ließ sich lange Zeit hindurch nicht

1) v. Oettingen, De ratione qua calomelas mutetur in tractu intestinali. Diss. Dorpat 1848.

2) Bellini, Lo sperimentale. 1873. 634.

mit Sicherheit beantworten. Die Salbe enthält sehr fein verteiltes metallisches Quecksilber und daneben in der Regel das Oxydul, d. h. einwertiges Quecksilber, als fettsaures Salz. Es lag daher die Vermutung nahe, daß nur das letztere durch die Vermittelung der Hautfollikel in den Organismus übergeht. Aber dieser Annahme schien die Tatsache zu widersprechen, daß die Quecksilberwirkungen auch nach dem Einreiben der aus chemisch reinem oxydulfreiem Quecksilber dargestellten grauen Salbe auftreten (Overbeck, 1861). Daher behielt die ältere Erklärung dieses Vorganges ihre Geltung, daß die feinen Kügelchen des Metalls durch die Haut in die Gewebe und das Blut eindringen und hier in eine wirksame Verbindung übergeführt werden. Man bemühte sich an Tieren, denen man graue Salbe in die Haut eingerieben hatte, das regulinische Metall im Blute und in den Geweben nachzuweisen. Einzelne Beobachter erhielten dabei ein positives Resultat (Eberhard, 1847; Landerer, 1847; van Hasselt, 1849; Overbeck, 1861), andere ein völlig negatives (v. Bärensprung, 1847; Donders, 1848; Hoffmann, 1854; Rindfleisch, 1870). Aber selbst wenn die Aufnahme dieser Kügelchen von der Haut aus völlig sichergestellt wäre, so könnte dennoch die Umwandlung des metallischen Quecksilbers in die wirksame Oxydverbindung weder im Blute noch in den Geweben erfolgen, weil hier nicht einmal der Phosphor, geschweige denn das Quecksilber einer Oxydation unterliegt. Die letztere vollzieht sich vielmehr schon an der Oberfläche der Haut durch den Luftsauerstoff unter dem gleichzeitigen Einfluß von Feuchtigkeit und von den Fettsäuren der Hautschmiere. So erklärt es sich, daß aus reinem Quecksilber bereitete, oxydulfreie graue Salbe beim Einreiben in die Haut nicht schwächer wirkt, als fettsaures Quecksilberoxydul in Salbenform, wie sie v. Bärensprung (1856) statt der gewöhnlichen grauen Salbe empfohlen hat.

Die **Wirkungen des Quecksilbers nach seiner Resorption** betreffen zahlreiche Organe, in erster Linie den Verdauungskanal und die Nieren, aber auch die Kreislaufsorgane und das Centralnervensystem werden stark beeinflußt, und selbst die äußere Haut bleibt nicht verschont. Dazu gesellen sich die allgemeinen Störungen der Ernährung, so daß die Quecksilbervergiftung eine sehr große Mannigfaltigkeit von Symptomen und pathologischen Veränderungen aufweist. Die Wirkungen auf den Verdauungskanal und die Nieren sind mit der Ausscheidung des Metalls in diesen Organen in Zusammenhang zu bringen. Die Mund- und Darmschleimhaut sowie die Epithelien der Nieren, in denen das Metall bei seiner Ausscheidung gleichsam concentriert oder angehäuft wird, werden direkt vergiftet und erleiden schließlich eine Nekrose.

Diese eigentliche Quecksilbervergiftung, die von den Wirkungen der elementaren Kationen abhängt, darf nicht mit der sogenannten acuten Quecksilbervergiftung verwechselt werden, welche in einer durch locale Ätzung und nekrotisierende Vergiftung verursachten Gastro-

enteritis besteht. Doch kommt die nekrotisierende Wirkung auch nach der Resorption an den Nieren und im Darmkanal bei der Ausscheidung des Quecksilbers zustande.

Eine große Rolle spielen bei der Quecksilbervergiftung die **Veränderungen des Verdauungskanals,** die sich von der Mundhöhle bis tief hinunter in den Dickdarm erstrecken.

Dem Quecksilber eigentümlich sind die stark in den Vordergrund tretenden Wirkungen auf die Gewebe und Organe der Mundhöhle. Unter allen Erscheinungen der Quecksilberwirkung stellt sich regelmäßig bei Menschen, seltener an Tieren Speichelfluß ein, der zuweilen einen hohen Grad erreicht. Er wird wenigstens in einzelnen Fällen durch Atropin unterdrückt, kommt also unter dem Einfluß der Speichelnerven zustande Bei fortschreitendem Gebrauch von Quecksilberpräparaten entwickelt sich an Menschen und Tieren eine Stomatitis mit üblem Geruch aus dem Munde, wobei es namentlich an Menschen leicht zur Verschwärung der Schleimhaut und des Zahnfleisches, zu nekrotischer Zerstörung der Weichteile und des Kiefers, Ausfallen der Zähne und Schwellung der Speicheldrüsen kommt.

An Tieren lassen sich bei jeder Art der Application von der Ätzung unabhängige acute Darmerscheinungen hervorrufen, welche in Tenesmen, wäßrigen oder blutigen, dysenterieartigen Durchfällen bestehen. Bei mehr chronischem Verlauf der Vergiftung finden sich besonders im Dickdarm Hyperämien, hämorrhagische Erosionen und diphtheritische Geschwüre.

In Vergiftungsfällen an Menschen infolge von Resorption von Quecksilber bestehen die Symptome der acutesten Form, die aber immerhin im Vergleich zu anderen acuten Vergiftungen einen chronischen Charakter hat, außer den bereits genannten Erscheinungen seitens der Mundorgane, in Magenkatarrh, Kolikschmerzen, einfachen und blutigen, unter Tenesmen erfolgenden Darmentleerungen, die von Geschwürsbildungen und dysenterieartigen Schleimhautaffectionen des Dickdarms abhängen. Solche Darmerscheinungen hat man neben den Veränderungen der Mundhöhle und der Nieren auch bei den nicht seltenen Vergiftungen infolge der antiseptischen Wundbehandlung mit Quecksilberchlorid auftreten sehen.

Manche Personen sind sehr empfindlich gegen das Quecksilber. In einem Falle bekam ein Laborant beim Arbeiten an der Quecksilberblutgaspumpe und bei der Ausführung von Gasanalysen meist schon am dritten

Tage Speichelfluß, was sich jedesmal nach dem Aussetzen und Wiederaufnehmen der Beschäftigungen wiederholte.

Einfache Stuhlentleerungen und Durchfälle ohne Schleimhautaffectionen stellen sich regelmäßig bei der innerlichen Anwendung nicht zu kleiner Gaben von Kalomel und Quecksilberbromür ein. Da wegen der bald eintretenden Durchfälle der Kalomel wieder entleert wird, bevor noch erhebliche Mengen von Quecksilber zur Resorption gelangen, so folgt daraus, daß die Wirkung eine locale ist und wahrscheinlich in einer Erregung der Darmganglien besteht. Jedenfalls bleibt eine stärkere entzündliche Reizung des Darmkanals aus, und deshalb ist der Kalomel ein vortreffliches Abführmittel, das sich besonders für solche Fälle eignet, in denen, wie im Abdominaltyphus, der Darm selbst der Sitz der Infection und Erkrankung ist. Auch bei Kinderdurchfällen erwartet man von diesem Mittel außer der Entleerung des in Zersetzung begriffenen Darminhalts eine antiseptische Wirkung In der Tat verhindert die Anwesenheit von Kalomel bei der künstlichen Verdauung den Eintritt der Fäulnis, ohne die Wirkung der Verdauungsfermente zu beeinträchtigen (Wassilieff[1]).

Man hat dem Kalomel einen begünstigenden **Einfluß auf die Gallensekretion** zugeschrieben. Allerdings rührt die zuweilen beobachtete, eigentümlich grüne Färbung der „Kalomelstühle" von einem reichlichen Gehalt derselben an Gallenfarbstoff her (Simon; Buchheim und v. Oettingen[2]). Indessen fand man in Versuchen an Tieren mit temporären und permanenten Gallenfisteln nach der Application von Kalomel nur selten eine Vermehrung oder Beschleunigung der Gallensekretion (Nasse 1858; Röhrig), in der Regel erfuhr sie vielmehr eine Verminderung (Kölliker und Müller 1855; Scott; Bennett; Rutherford). Dagegen steigert das Quecksilberchlorid zwar nicht bei subcutaner Injection (Bennett), wohl aber bei der Application in den Magen wahrscheinlich auf reflectorischem Wege in bedeutendem Maße die Gallenabsonderung[3]).

1) Wassilieff, Ztschr. f. physiol. Chem. **6**. 112. 1881.

2) v. Oettingen, s. a. O. oben S. 580.

3) Die Literatur bei Rutherford, On the physiol. action of drugs on the secretion of bile. Transact. of the R. soc. of Edinburgh **29**. 133. 1879.

Wie die Schleimhaut der Mundhöhle und des Verdauungskanals ist auch die **äußere Haut** häufig der Sitz mercurieller Affectionen, die in Roseola, Exanthemen und Ekzemen bestehen.

Auch die **Kreislaufsorgane** werden von dem Quecksilber stark afficiert. Bei acuten Vergiftungen erfolgt Sinken des Blutdrucks, das hauptsächlich durch die lähmende Wirkung auf das Herz bedingt wird, die hier weit mehr in den Vordergrund tritt, als bei der Arsenik- und Antimonvergiftung. Außerdem scheint daran auch Gefäßlähmung einen gewissen Anteil zu haben. Aber nur nach der Injection etwas größerer Mengen der oben genannten Verbindungen des Quecksilberoxyds mit Aminosäuren sterben die Tiere unmittelbar an den Folgen der Herzlähmung, die sich auch an Fröschen gut demonstrieren läßt. In den Versuchen, die v. Mering[1]) an Katzen mit subcutaner Injection von Glykokollquecksilber anstellte, traten die Wirkungen, namentlich die Durchfälle, spätestens in 20—40 Minuten ein. In einzelnen Fällen erfolgte sogar der Tod schon in 6—14 Minuten.

Endlich verursacht das Quecksilber bei der chronischen Vergiftung an Menschen, abgesehen von den als Complicationen auftretenden Erkrankungen, eine Reihe von Erscheinungen, welche das **Centralnervensystem** betreffen. Zu diesen gehört vor allen Dingen das Mercurialzittern, der Tremor mercurialis, der sich bis zu krampfartigen Bewegungen in einzelnen Gliedern steigern kann. Sehr eigenartig ist die als Erethismus mercurialis bezeichnete psychische Erregbarkeit, welche oft durch die geringfügigsten Gemütsbewegungen verstärkt oder hervorgerufen wird und mit Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Herzklopfen verbunden ist.

Der Tremor hört im Schlaf auf. Daher beruht er auf einer gesteigerten Erregbarkeit motorischer Gebiete, die in wachem Zustande durch unwillkürliche, continuierliche Erregungen in mäßige Tätigkeit versetzt werden. Auch der Erethismus und die verbreiteten, sowie die in verschiedenen Teilen des Organismus, z. B. in der Nähe der Gelenke, localisierten Schmerzen sind auf eine gesteigerte Erregbarkeit psychischer und sensibler Funktionsgebiete zurückzuführen.

An Tieren sind diese Gehirnerscheinungen wenig ausgebildet. Doch kommen an Hunden und Katzen Zittern und Andeutungen des Erethismus in Form von Schreckhaftigkeit vor, aber durchaus nicht constant, so

1) v. Mering, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 13. 86. 1880.

daß es schwer zu entscheiden ist, ob es sich um primäre, specifische Quecksilberwirkungen oder um die Folgen abnormer nutritiver Vorgänge handelt.

Eine besondere Beachtung verdienen die **Veränderungen in den Nieren,** die nicht nur regelmäßig bei schwereren Vergiftungen vorkommen, sondern auch bei der therapeutischen Anwendung des Quecksilbers ohne erhebliche andere Erscheinungen der Quecksilberwirkung beobachtet werden. Auch hierbei handelt es sich schließlich um die energisch nekrotisierende Wirkung dieses Metalls. Der Sitz der Wirkung sind hauptsächlich die Epithelien der Harnkanälchen, aber auch der Glomeruli. Nach kleineren Gaben erfahren diese Organgebilde nur einen mäßigen Grad von Reizung, wodurch eine Steigerung ihrer Funktion und infolgedessen eine vermehrte Harnabsonderung herbeigeführt wird. Als Cohnstein[1]) in einem seiner Versuche einem Kaninchen in das Blut 10 mg Kalomel einspritzte, das mit Hilfe von unterschwefligsaurem Natrium gelöst war, stieg die Harnmenge reichlich auf das 60 fache. Nach größeren Gaben ist diese diuretische Wirkung nur ganz unbedeutend und von kurzer Dauer; darauf werden die Nieren in einen hyperämischen und entzündlichen Zustand versetzt und im Harn treten Eiweiß und Cylinder, auch wohl Blut auf. Man hat es mit einer mehr oder weniger acuten Nephritis zu tun. Allmählich entwickelt sich eine Nekrose der Harnkanälchen, erst in einzelnen Gruppen derselben, dann in weiterer Ausdehnung; jene atrophieren und veröden schließlich vollständig, wenn die Zufuhr von Quecksilber nicht frühzeitig unterbrochen wird. Die diuretische Wirkung der Quecksilberionen ist demnach nicht die Folge einer eigenartigen funktionellen Steigerung der Tätigkeit der harnabsondernden Elemente der Nieren wie beim Coffeïn, sondern hängt von der dem Absterben vorausgehenden allgemeinen Reizung des Nierengewebes ab.

Mit dieser Nierenentzündung sind reichliche Kalkablagerungen in den Harnkanälchen der Nierenrinde verbunden (Pavy, 1860; Saikowski[2])), die sowohl an Menschen wie bei Tieren, besonders leicht und rasch. bei Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten, seltener bei Hunden,

1) Cohnstein, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **30**. 126. 1892.
2) Saikowski, Virchows Arch. **37**. 346. 1866.

auftreten. Die Verkalkung findet sich in der Rinde, bei Menschen in den gewundenen, bei Kaninchen in den geraden Harnkanälchen. Sie beginnt in den Epithelien und bildet schließlich förmliche Kalkcylinder.

Man hat diese Verkalkung mit einer Entkalkung der Knochen in Zusammenhang gebracht (Prevost, 1883). Doch ist der Kalkgehalt des Blutes bei der Quecksilbervergiftung nicht vermehrt (Königer, 1888; Klemperer, 1889) und die Kalkausscheidung im Harn unverändert oder vermindert (Königer; Klemperer; Binet, 1891) und nur zuweilen gesteigert (Jablonowki, 1849; G. Hoppe-Seyler, 1891)[1]).

Es kann darüber kaum ein Zweifel bestehen, daß die Ursache der Kalkablagerung in einem verminderten Funktionsvermögen der vergifteten Nierenepithelien zu suchen ist. Bemerkenswert ist, daß solche Kalkablagerungen, die im wesentlichen aus Calciumphosphat zu bestehen scheinen, auch bei Nierenentzündungen vorkommen, die durch andere Gifte, namentlich Aloïn und Wismut, hervorgerufen werden[2]). Diese Tatsache spricht ebenfalls dafür, daß die Ursache der Verkalkung nicht außerhalb der Nieren zu suchen ist.

Über das **Verhalten des Stoffwechsels** unter dem Einfluß des Quecksilbers ist wenig bekannt. Bei einem an Syphilis leidenden, im Stickstoffgleichgewicht befindlichen Manne wurde nach der Einreibung von grauer Salbe bis zum Eintritt des Speichelflusses die Stickstoffausscheidung weder vermehrt noch vermindert gefunden (v. Boeck[3]). Die Veränderungen des Stoffwechsels, die man in Versuchen an Tieren beobachtet hat und die das eine Mal in einer Vermehrung, ein anderes Mal in einer Verminderung der Stickstoffmenge des Harns bestanden, sind als Folgen der Localerkrankungen, namentlich des Darmkanals und der Nieren, der allgemeinen Ernährungsstörungen und der zuweilen vorkommenden fieberhaften Zustände aufzufassen.

Eine besondere Beachtung verdient die zuerst an Menschen gemachte und durch Versuche an Tieren bestätigte Beobachtung, daß unter dem Gebrauch kleiner Gaben von Quecksilber

1) Vgl. die ausführliche Literatur in der Monographie von Karvonen, Über d. Einfl. des Quecksilbers auf die Nieren. Berlin 1898.

2) Vgl. Neuberger, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 27. 39. 1890.

3) v. Boeck, Ztschr. f. Biolog. 5. 393. 1869.

das Körpergewicht zunimmt und die **Zahl der roten Blutkörperchen vermehrt** wird (Liegèois, 1869; Bennett, 1874; Keyes, 1876; Schlesinger[1]). Die Vermehrung der Blutkörperchen steht vielleicht mit Hyperämien des Knochenmarks in Zusammenhang, wie sie Heilborn[2]) nach subcutanen Sublimatinjectionen bei Kaninchen beobachtet hat. Wir haben es also hier mit einem ähnlichen, anscheinend günstigen Einfluß auf die Ernährungsverhältnisse zu tun, wie unter gewissen Bedingungen nach dem Gebrauch kleiner Arsenikmengen.

Als Folgen der Quecksilbervergiftung verdienen noch genannt zu werden **Verfettungen** in den Organen, die mit einem raschen Schwund des normalen Fettgewebes, auch der Fettzellen des Knochenmarks (Heilborn[2]) verbunden sind, und der **Diabetes,** der an Kaninchen und Hunden nach subcutaner Injection von Sublimat meist erst nach einiger Zeit auftritt, zuweilen 4—8 Tage anhält (Saikowski[3]) und auch an Menschen beim chronischen Mercurialismus beobachtet ist.

Die sogenannte **Mercurialkachexie,** die sich bei der chronischen Quecksilbervergiftung an Menschen neben den zahlreichen Localerkrankungen in Form von Anämie, Abmagerung und mancherlei Allgemeinleiden entwickelt, darf wohl keine selbständige Bedeutung beanspruchen, sondern ist im wesentlichen auf die Erkrankung des Verdauungskanals zurückzuführen, durch welche die Verdauung und Ernährung auf die Dauer eine starke Beeinträchtigung erfahren müssen. Auf die zur Erklärung dieser und der übrigen Ernährungsstörungen ausgeführten Blutanalysen ist kein großes Gewicht zu legen.

Von den im vorstehenden skizzierten Quecksilberwirkungen und ihren Folgen läßt sich die **therapeutische Bedeutung** dieses Metalls nicht ableiten, denn abgesehen von der Anwendung des Kalomels als Abführmittel sucht man alle jene Wirkungen, selbst den als eine der ersten Erscheinungen auftretenden Speichelfluß auf das sorgfältigste zu vermeiden.

Man ist daher gezwungen, auf Veränderungen des Stoffwechsels und der Ernährung zurückzugreifen.

1) Schlesinger, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **13.** 317. 1881. Literatur.

2) Heilborn, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 8. 361. 1878.

3) Saikowski, a. a. O. oben S. 385.

Die hervorragendste Rolle spielt das Quecksilber bei der Behandlung der secundären syphilitischen Localerkrankungen, der Condylome, indurierten Geschwüre, der Haut- und Rachenaffectionen. Über den Nutzen und die Zweckmäßigkeit dieser Behandlungsweise sind die Ansichten seit dem 16. Jahrhundert bis auf die Gegenwart zwar geteilt geblieben, doch darf man auf Grund zahlreicher übereinstimmender Angaben annehmen, daß die genannten syphilitischen Affectionen unter dem Gebrauch des Quecksilbers sicherer und rascher schwinden, als bei anderen Behandlungsweisen.

Den Vorgang der Heilung der Syphilis hat man sich wohl in derselben Weise zu denken, wie den bei der Anwendung der Arsenverbindungen (vgl. oben S. 540). Daß die Spirochäten direkt getötet werden, erscheint auch in diesem Falle außerhalb des Bereiches der Wahrscheinlichkeit zu liegen.

Das Quecksilber wird außerdem, hauptsächlich in Form der Einreibungen von grauer Salbe, bei Entzündungen der serösen Häute, der Drüsen und des Unterhautzellgewebes gebraucht. Auch in diesem Falle kann das durch die Haut in die unterliegenden Gewebe gelangende fettsaure Quecksilber desinficierend wirken.

Ein eingehendes Studium hat die Verteilung des resorbierten Quecksilbers in den Organen und seine Ausscheidung aus dem Organismus erfahren und bildet ein unerschöpfliches Thema der Bearbeitung seitens der Syphilispraktiker. Die Ausscheidung erfolgt zum Teil mit dem Harn, hauptsächlich aber wohl durch die Darmschleimhaut mit dem Kot, hält längere Zeit nach der letzten Aufnahme an und ist großen Unregelmäßigkeiten unterworfen. Das meiste Quecksilber findet sich in der Leber und in den Nieren, nächstdem in der Wandung des Dickdarms (E. Ludwig und Zillner[1]); E. Ludwig und Ullmann[2])). Der Gebrauch von Jodkalium scheint nach neueren Untersuchungen auf die Ausscheidung keinen Einfluß zu haben (Vajda und Paschkis).

Die Auswahl der einzelnen Quecksilberpräparate zur Erzielung einer „constitutionellen" Wirkung für therapeutische Zwecke richtet sich im wesentlichen nach der gewünschten Applicationsweise. Der Kalomel dient für den innerlichen Gebrauch. Er bleibt aber längere Zeit im Ver-

1) E. Ludwig u. Zillner Wien. klin. Wochenschr. 1889. Nr. 45. 1890. Nr. 28—32.

2) E. Ludwig u. Ullmann, Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1893. Suppl. 220.

daungskanal liegen und erzeugt daher leicht Durchfälle und andere Magen- und Darmerscheinungen. Für die Anwendung in Form der subcutanen Injectionen eigenen sich die oben (S. 580) erwähnten Amid-, Amino- und Peptonverbindungen des Quecksilberoxyds, die aus dem Sublimat durch Vermischen seiner Lösung mit den entsprechenden stickstoffhaltigen Verbindungen und Neutralisieren der Flüssigkeit mit Natriumcarbonat hergestellt werden. Doch kann selbst durch solche Verbindungen wegen der Vergiftung der Gewebe (vgl. oben S. 579) eine locale Wirkung nicht vermieden werden. An Tieren entsteht nach der Einspritzung von Sublimat unter die Haut die oben (S. 585) beschriebene Form der Nierenentzündung und im Harn erscheint Eiweiß (Saikowski). Bei der subcutanen und intravenösen Injection der Quecksilberverbindungen gegen Syphilis an Menschen ist daher auf die Möglichkeit der Entstehung von Nierenerkrankungen Rücksicht zu nehmen.

Dem früher (oben S. 517) Gesagten entsprechend wirken die metallorganischen Verbindungen des Quecksilbers in selbständiger Weise. Das Quecksilberäthylchlorid, C_2H_5HgCl, und das Quecksilberdiäthyl, $Hg(C_2H_5)_2$, verursachen zunächst nur eine Lähmung des Centralnervensystems, dann treten infolge der allmählichen Zersetzung der Verbindungen die gewöhnlichen Quecksilberwirkungen hinzu, und schließlich hat man es mit diesen allein zu tun (Hepp[1]). Nach kleineren Gaben bleiben die Wirkungen der Äthylverbindungen aus und dann tritt unvermittelt mit unberechenbarer Intensität die Quecksilbervergiftung ein. Deshalb sind diese Präparate für praktische Zwecke unbrauchbar. Auch in dem Kaliumquecksilberhyposulfit ist das Quecksilber nicht als Metall-Ion, sondern in Form der quecksilberunterschwefligen Säure enthalten, die aber im Organismus der Warmblüter sehr rasch unter Abspaltung von Quecksilber zersetzt wird und infolgedessen ebenso giftig wie der Sublimat ist (Dreser[2]). In den Versuchen von Franz Müller, Schoeller und Schrauth[3]) war das quecksilberdiphenylbenzoësaure Natrium fast vollkommen unwirksam, das Salz der Oxyquecksilberpropionsäure dagegen „höchst giftig". Die Wirkungen bestehen in Blutdrucksenkung und schließlichem Herzstillstand. Durchfälle, die für die Ionenwirkung des Quecksilbers charakteristisch sind, traten nicht auf.

Die graue Salbe wird für die Schmierkuren benutzt. Ihr Ersatz durch ein Lösung von ölsaurem Quecksilber in Öl oder Salbenmasse ist nicht zweckmäßig, weil durch dieses Präparat leicht Hautentzündungen verursacht werden, während

1) Hepp, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **23**. 91. 1887.
2) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **32**. 456. 1893.
3) F. Müller, Schoeller u. Schrauth, Biochem. Zeitschr. **33**. 381. 1911.

bei der frisch bereiteten grauen Salbe die Bildung des ätzenden fettsauren Quecksilbers an der Haut (vgl. oben S. 581) nur allmählich erfolgt, so daß seine Menge hier immer eine beschränkte bleibt und eine Ätzung vermieden wird Die neuerdings versuchte subcutane Injection von Kalomel und von anderen unlöslichen Quecksilberverbindungen ist ganz irrationell.

Eine ausgedehntere Anwendung fand, wie schon vielfach in früherer Zeit, seit dem Jahre 1886 der Kalomel als Diureticum bei Wassersuchten und soll namentlich bei solchen erfolgreich sein, die von Störungen der Herztätigkeit abhängen. Falls die letztere Angabe sich als Tatsache erweist, so könnte man annehmen, daß die Diurese die Folge einer Einwirkung des Oxydulquecksilbers auf die Circulationsorgane sei. Indessen erscheint es sicher, daß es sich um eine direkte Wirkung auf die Nierenepithelien, und zwar vorzugsweise auf die Epithelien der Kanälchen der Rinde handelt, in welchen auch die Kalkablagerungen auftreten. Die Verstärkung der Harnabsonderung ist, wie oben (S. 585) erwähnt, die Folge des Reizungszustandes der Nieren, welcher der Nekrotisierung vorausgeht. Nicht immer gelingt es, an Kranken die Wirkung auf einen unschädlichen Grad zu beschränken. Zuweilen werden wirkliche entzündliche Zustände herbeigeführt, es treten Eiweiß und Cylinder im Harn auf und die Menge des letzteren wird statt vermehrt, in erheblichem Maße vermindert. Auch andere Erscheinungen von Quecksilbervergiftung, Speichelfluß, Mundentzündung und Durchfälle, hat man dabei auftreten sehen.

Wenn die als colloïdales oder lösliches metallisches Quecksilber[1]) bezeichneten Präparate die gleichen Wirkungen hervorbringen, wie die Quecksilberverbindungen, so darf man annehmen, daß sie Beimengungen von letzteren enthalten. (Vgl. Collargol, oben S. 578.)

1. Hydrargyrum, Quecksilber; dient zur Herstellung der grauen Salbe.

2. **Unguentum Hydrargyri cinereum,** graue Quecksilbersalbe. Schweineschmalz 40, Wollfett 5, Erdnußöl 1, Hammeltalg 24, Quecksilber 30.

3. **Hydrargyrum chloratum,** HgCl, Quecksilberchlorür, Kalomel. Durch Sublimation hergestelltes, fein geschlämmtes Pulver. In Wasser ganz unlöslich. Gaben als Abführmittel 0,1—0,5, bei Kindern 0,01—0,02,

1) Vgl. Werler, Das lösliche metallische Quecksilber als Heilmittel. Berlin 1899. Literatur.

täglich 2—3 mal, in Pulvern. Der gleichzeitige Gebrauch von Alkalien oder von Brom- und Jodkalium ist zu vermeiden.

4. Hydrargyrum chloratum vapore paratum. Durch schnelles Abkühlen des Kalomeldampfes hergestelltes, weißes Pulver.

5. **Hydrargyrum bichloratum,** $HgCl_2$, Quecksilberchlorid, Sublimat. In 16 Wasser, 3 Weingeist und 17 Äther lösliche Kristalle. Gaben 0,005 bis **0,02**!, täglich bis **0,06**!

6. **Pastilli Hydrargyri bichlorati**; sie bestehen aus gleichen Teilen Sublimat und Kochsalz, sind rot gefärbt und 1 oder 2 g schwer.

7. Hydrargyrum bijodatum, Quecksilberjodid; durch Fällung von $HgCl_2$ mit KJ. In Wasser kaum, in 250 Weingeist löslich. Gaben **0,02**!, täglich bis **0,06**!

8. Hydrargyrum cyanatum, Quecksilbercyanid, $Hg(CN)_2$. Gaben **0,01**!, täglich bis **0,03**!

9. Hydrargyrum oxydatum, rotes Quecksilberoxyd. Gelblich rotes Pulver. Gaben **0,02**!, täglich bis **0,06**!

10. Hydrargyrum oxydatum via humida paratum, gelbes Quecksilberoxyd; durch Fällen von Quecksilberchlorid mit Natronlauge dargestellt. Gaben **0,02**!, täglich bis **0,06**!

11. **Unguentum Hydrargyri rubrum,** rote Quecksilberoxydsalbe. Quecksilberoxyd 1, weißes Vaselin 9.

12. Hydrargyrum praecipitatum album, weißes Quecksilberpräcipitat; durch Fällen von Quecksilberchlorid mit Ammoniakflüssigkeit. Gemenge der Amino- $(NH_2Hg)Cl$, und Diammoniumverbindung, $(N_2H_6Hg)Cl_2$; weißes, in Wasser unlösliches Pulver.

13. **Unguentum Hydrargyri album,** weiße Quecksilberpräcipitatsalbe. Weißes Quecksilberpräcipitat 1, weißes Vaselin 9.

14. Hydrargyrum salicylicum, Quecksilbersalicylat. Weißes, in Wasser fast unlösliches Pulver. Gabe: **0,020**!

15. Hydrargyrum sulfuratum rubrum, rotes Quecksilbersulfid, Zinnober.

14. Gruppe des Kupfers und Zinks.

Die pharmakologische Zusammengehörigkeit des Kupfers und Zinks ergibt sich nicht nur aus dem gleichartigen Verhalten ihrer leicht löslichen Salze an den Applikationsstellen, sondern beruht vor allen Dingen auf den ähnlichen Wirkungen, die sie nach der Injection ihrer neutralen oder schwach alkalischen Doppelverbindungen in das Blut oder unter die Haut hervorbringen.

Die Wirkungen der elementaren Kationen des **Kupfers** bestehen in einer Lähmung der Muskeln sowohl des Skeletts als auch des Herzens, und führen an Warmblütern durch Lähmung des letzteren zum Tode (Harnack[1]). Eine direkte Wirkung auf das Centralnervensystem läßt sich nicht nachweisen.

1) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **3**. 44. 1874.

An Fröschen genügen 0,5—0,7 mg CuO, das zweckmäßig als neutrale weinsaure Natriumdoppelverbindung angewendet wird, um in einigen Stunden die Muskellähmung herbeizuführen. Tödliche Gaben sind bei der Einspritzung unter die Haut für Kaninchen 50 mg, für kleinere Hunde 0,5 g CuO, bei der Injection in das Blut für erstere 10—15 mg, für letztere 0,25 g CuO (Harnack).

Weit schwächer als die Kupfersalze wirkt die Cuprialbuminsäure, in welcher das Kupfer, wie das Eisen in dem Ferratin, in nicht dissocierbarer Bindung enthalten ist. Allmählich aber wird die Verbindung im Organismus zersetzt und schließlich erfolgt der Tod unter den Erscheinungen der Wirkung der Kupferionen (Schwarz[1]).

Kupfersalze sollen an Menschen durch Ätzung schwere Vergiftungen und selbst den Tod herbeigeführt haben. Eine Ätzung des Magens und Darmkanals durch diese Salze ist von vornherein nicht ausgeschlossen. Sie wird aber nur dann zustande kommen, wenn das Erbrechen, welches der Aufnahme der Kupfersalze regelmäßig folgt, erst eintritt, nachdem von den letzteren bereits eine reichliche Menge in den Darm übergegangen ist.

Das metallische Kupfer wird ziemlich leicht gelöst, wenn es gleichzeitig mit Säuren und mit Luft in Berührung kommt. Speisen, die unter solchen Bedingungen in unverzinnten kupfernen Küchengeschirren zubereitet, namentlich aber aufbewahrt werden, können reichliche Mengen von dem Metall aufnehmen und zu derartigen Vergiftungen Veranlassung geben. In den meisten Fällen werden die Vergiftungserscheinungen auf Erbrechen und andere leichtere Magen- und Darmbeschwerden beschränkt bleiben. Von den in der Literatur verzeichneten Fällen von acuter Kupfervergiftung ist sicher ein Teil auf Rechnung verdorbener Nahrungsmittel zu setzen.

Eine der chronischen Bleivergiftung entsprechende **chronische Kupfervergiftung ist nicht bekannt.** Es ist seit dem 18. Jahrhundert durch zahlreiche übereinstimmende Beobachtungen sicher festgestellt, daß das Kupfer bei seiner hüttenmäßigen Gewinnung und weiteren Verarbeitung zu Gesundheitsstörungen keinen Anlaß gibt. Unter vielen Kupfer- und Messingarbeitern fand L. Lewin[2]) keinen, der irgendwelche Allgemeinstörungen

1) Schwarz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **35.** 437. 1895.

2) Lewin, Untersuchungen an Kupferarbeitern. Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 43.

aufwies, geschweige denn an Kupfervergiftung litt. Es liegen auch zahlreiche Versuche vor, in denen von Gesunden und Kranken metallisches Kupfer, Kupferoxyd und verschiedene Kupfersalze längere Zeit hindurch in größeren Gaben genommen wurden. Außer gelegentlich auftretendem Erbrechen wurden dabei keinerlei Vergiftungserscheinungen beobachtet[1]). Es ist daher in hohem Grade unwahrscheinlich, vielleicht ganz ausgeschlossen, daß die durch das bekannte Verfahren der Kupferung schön grün gefärbten Gemüse- und Obstkonserven gesundheitsschädlich wirken könnten.

Grünes Gemüse und Obst, hauptsächlich Erbsen, Bohnen, grüne Pflaumen, nehmen bei der Verarbeitung zu Conserven ein schmutzig gelbliches Aussehen an, bleiben aber lebhaft grün gefärbt, wenn sie Kupfer enthalten, dessen Menge in 1 Kilogramm solcher Conserven zwischen 0,01 und 0,27 g schwankt, in der Regel aber 0,01—0,02 g beträgt. Das Kupfer ist nach Tschirch[2]) an Chlorophyll und seine Zersetzungsprodukte so wie an Eiweißstoffe gebunden.

Fast unübersehbar ist die Zahl der **Fütterungsversuche mit Kupfersalzen an Tieren**, und solche Versuche bildeten namentlich beliebte Dissertationsthemata. Die Resultate sind im großen und ganzen in allen Fällen die gleichen gewesen. Das Kupfer schadete nicht, bis schließlich infolge einer allmählich zustande kommenden chronischen Ätzung des Verdauungskanals Abmagerung eintrat und die Tiere schließlich an allgemeiner Schwäche zugrunde gingen.

Daletzki (1857) stellte unter Pelikans Leitung mit verschiedenen Kupfersalzen 36 Versuche an Hunden, Katzen und Kaninchen an. Nach kleineren, längere Zeit fortgesetzten Gaben trat der Tod unter Abmagerung ein, und an der Magen- und Darmschleimhaut fanden sich Erweichungen und hämorrhagische Erosionen. Zu dem Resultate, daß die Kupfersalze in dem hier in Rede stehenden Sinne nicht giftig sind, kamen zahlreiche Forscher, namentlich Danger und Flandin (1844), Galippe (1875), Burcq und Ducom (1877).

Baum und Seeliger[1]) fütterten in 22 Versuchen Hunde, Katzen, zwei Ziegen und ein Schaf längere Zeit hindurch — in einem Versuche fast ein Jahr lang — hauptsächlich mit schwefelsaurem, essigsaurem und ölsaurem Kupfer. Die „chronische Kupfervergiftung", die sie dabei erzielten, bestand in Abmagerung, Schwäche, Aufhören des Appetits, vereinzelt „Haarausfall", Krämpfe, chronischem, mehr oder weniger

---

1) Literatur bei Lewin, a. a. O., und bei Baum und Seeliger, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. 24. 1. u. 2. Hft. 1898.

2) Tschirch, Das Kupfer vom Standpunkte der gerichtl. Chem., Toxikol. u. Hygiene. Stuttgart 1893.

heftigem Darmkatarrh; in Leber und Nieren fand sich parenchymatöse Trübung und fettige Degeneration der Epithelzellen. Aber auch diese Erscheinungen traten nicht in allen Versuchen ein.

Krankhafte Veränderungen in der Leber und den Nieren waren neben Abmagerung, Schwäche, Anämie und Darmerscheinungen auch in den Versuchen von Ellenberger und Hofmeister (1883), Filehne (1895) und Brandl[1]) vorhanden. Wenn Falck und Neebe (1857) nach größeren innerlichen Gaben des Acetats und anderer Kupfersalze der Fettsäuren die Tiere unter Respirationsstörungen an Herzlähmung zugrunde gehen sahen, so kann die letztere ebensogut eine Teilerscheinung allgemeiner Schwäche, wie eine Folge der Ätzung der Schleimhäute des Verdauungskanals gewesen sein, durch welche die Resorption ermöglicht wurde. Feltz und Ritter (1877) fanden im Harn viel Kupfer, als sie durch das Sulfat und Acetat dieses Metalls an Hunden Magen- und Darmentzündung erzeugten. Hier besteht über den Zusammenhang der Resorption mit der Ätzung der Schleimhaut kein Zweifel.

Das Zink wirkt muskellähmend wie das Kupfer, nur schwächer. Ob es außerdem eine direkte Wirkung auf das Nervensystem ausübt, ist vorläufig noch unentschieden. Die einzigen Erscheinungen, die auf eine solche Wirkung hindeuten, sind bei Kaninchen Unruhe, Schreckhaftigkeit, Sucht zum Nagen. Sie treten auch bei längere Zeit fortgesetzter Fütterung verschiedener Säugetierarten mit Zinkoxyd neben Erbrechen und Durchfällen auf und sind von Zuckungen in den Gliedern und zuweilen von Krämpfen begleitet (Michaelis[2])).

Die Zinkverbindungen wurden in ähnlichen Fällen wie das Silber gegen Nervenkrankheiten, besonders bei Epilepsie und neuralgischen Leiden, gebraucht. Obgleich nach den Versuchen an Tieren die Möglichkeit einer Wirkung dieses Metalls auf das Nervensystem selbst nach innerlicher Darreichung nicht ohne weiteres in Abrede gestellt werden darf, so fehlt es doch sowohl an einer rationellen als auch an einer ausreichenden empirischen Grundlage für eine derartige Anwendung.

Eine chronische Zinkvergiftung ist ebensowenig bekannt wie eine chronische Kupfervergiftung. Auch an Tieren gehen vom Magen aus, falls eine Ätzung ausgeschlossen bleibt, erhebliche Mengen, die eine Vergiftung hervorrufen könnten, nicht in das Blut und die Gewebe über (vgl. Brandl und Scherpe[3]) und Jacobj[4]).

1) Brandl, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte 13. 104. 1896.
2) Michaelis, Arch. f. physiol. Heilk. 10. 109. 1851.
3) Brandl u. Scherpe, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte. 15. 185. 1899.
4) Jacobj, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte. 15. 204. 1899.

Die Kupfer- und Zinksalze rufen in derselben Weise wie die Antimonverbindungen (oben S. 547) **Erbrechen** hervor, das von einer localen Einwirkung auf die Magenschleimhaut abhängt, da es ausbleibt, wenn das Kupfer in Form der weinsauren Natriumdoppelverbindung in das Blut eingespritzt wird. Eine ausgedehnte praktische Anwendung findet in dieser Richtung nur das Kupfersulfat. Wenn das letztere in den Magen gelangt, so tritt das Erbrechen früher ein als die Ätzung und bewirkt zugleich die Entleerung des Salzes. Man darf daher größere, den Erfolg sichernde Gaben anwenden, ohne befürchten zu müssen, daß eine schädliche Ätzung entsteht. Da außerdem bei intacter Schleimhaut von der Resorption abhängige, unerwünschte Wirkungen nicht in Frage kommen, so behauptet das Kupfersulfat seinen Platz als Brechmittel neben dem Apomorphin.

Als Expectorans eignet sich das Kupfersulfat dagegen nicht, weil durch dasselbe die ohnehin kurz dauernde Nausea und die übrigen zu ihr gehörenden Erscheinungen (vgl. oben S. 214 u. 548) ohne darauf folgendes Erbrechen nicht leicht hervorzurufen sind.

Verschiedene Verbindungen der beiden Metalle finden eine ausgedehnte **Anwendung als locale Mittel.** Das Zinkoxyd ist in Form einer Fettsalbe, in der es in geringer Menge an Fettsäuren gebunden vorkommt, ein gelindes Adstringens. Zweckmäßiger wäre voraussichtlich ölsaures Zink mit Fett vermischt.

Das Zinkchlorid ist ein reines Ätzmittel (vgl. oben S. 521 u. 523) und bildet einen weichen Ätzschorf. Es kann für chirurgische Zwecke daher in solchen Fällen angewendet werden, in denen ein fester Ätzschorf vermieden werden soll, welcher das tiefere Eindringen des Mittels verhindert und die Wirkung auf die Oberfläche beschränkt (vgl. oben S. 520). Auch bei der Anwendung der zerstörenden Ätzmittel zur Desinfection von Wunden darf ein fester, oberflächlicher Schorf sich nicht bilden, weil unter ihm leicht Infectionsstoffe zurückbleiben könnten. Ein solcher Schorf läßt sich durch das Zinkchlorid unter allen Metallsalzen am besten vermeiden.

Die Sulfate der beiden Metalle dienen bei solchen äußerlichen Erkrankungen, in denen man zugleich eine oberfläch-

liche zerstörende Ätzung und eine vorübergehende Reizung und darauf eine Adstringierung hervorzubringen wünscht (vgl. oben S. 523).

1. Zincum oxydatum, Zinkoxyd. Gelblich weißes Pulver. Gaben 0,05—0,3, täglich bis 2,0, in Pulvern.

2. Zincum oxydatum crudum, rohes Zinkoxyd.

3. **Unguentum Zinci,** Zinksalbe. Rohes Zinkoxyd 1, Schweineschmalz 9.

4. Pasta zinci, Zinkpaste. Rohes Zinkoxyd 1, Weizenstärke 1, Vaselin 2.

5. Pasta zinci salicylata, Zinksalicylsäurepaste. Salicylsäure 1, rohes Zinkoxyd 12, Weizenstärke 12, Vaselin 25.

6. Zincum aceticum, Zinkacetat, $Zn(C_2H_3O_2)2 + 2H_2O$; in 3 Wasser und 36 Weingeist löslich. Gaben 0,03—0,1, täglich bis 0,3, in Lösungen.

7. **Zincum sulfuricum,** Zinksulfat, $ZnSO_4 + 7H_2O$; in Wasser sehr leicht löslich. Gaben **1,0**!, täglich auch **1,0.**

8. **Zincum chloratum,** Zinkchlorid. Weiße Stangen oder kristallinisches Pulver; zerfließt leicht an feuchter Luft. Als Ätzmittel wird es mit dem gleichen Teile Stärkemehl vermischt (Canquoins Paste).

9. **Cuprum sulfuricum,** Kupfersulfat, schwefelsaures Kupfer, $CuSO_4 + 5H_2O$; in 3,5 Wasser löslich. Gaben als Brechmittel **1,0** in 30 Wasser, alle 5 Minuten 1 Teelöffel. Größte Tagesgabe **1,0**!

10. Cuprum sulfuricum crudum, Kupfervitriol. Kann als Desinfectionsmittel gebraucht werden (vgl. oben S. 524).

11. Cuprum aluminatum. Im wesentlichen geschmolzenes Gemenge von gleichen Teilen Alaun, Kupfersulfat und Kaliumnitrat.

15. Gruppe des Bleis.

Das Blei wird anscheinend auch von der gesunden, unversehrten Schleimhaut der Verdauungsorgane resorbiert, aber nur sehr langsam und in kleinen Mengen. Daher entwickelt sich die charakteristische **chronische oder eigentliche Bleivergiftung** nur allmählich bei Personen, die längere Zeit hindurch in Bleihütten, Bleiweiß- und Bleioxydfabriken beschäftigt sind oder mit Bleipräparaten, besonders mit den Bleifarben, aber auch mit dem metallischen Blei zu hantieren haben. Über Bleivergiftungen in hüttenmännischen und gewerblichen Betrieben liegen ausführliche Veröffentlichungen seitens des k. k. arbeitsstatistischen Amtes des österreichischen Handelsministeriums vor, die auf Grund eingehender, auf das sorgfältigste durchgeführter Untersuchungen der Verhältnisse der betreffenden Betriebe, Anlagen, Arbeitsproceduren sowie unter Benutzung statistischen und anderen Materials über Bleivergiftungen be-

arbeitet und mit Illustrationen der Betriebe nach photographischen Aufnahmen versehen sind[1]).

Die Resorption des Bleis kommt dadurch zustande, daß es in verschiedener Weise, namentlich von den mit dem Metall selbst oder seinen Verbindungen verunreinigten Händen, aber auch beim Einatmen von bleihaltigem Staub, in den Mund und von da weiter in den Magen und Darmkanal gelangt. Vergiftungen durch Resorption von der Haut aus, wie beim Quecksilber, sind nicht bekannt und erscheinen von vornherein unwahrscheinlich.

Mit Ausnahme des kieselsauren Bleies, wie es in guten Bleigläsern und Glasuren enthalten ist, sind alle Bleiverbindungen giftig, auch die in Wasser unlöslichen, wie das Bleisulfat und Bleioxyd, und auch das Schwefelblei und das metallische Blei, da diese an der Luft leicht oxydiert werden.

Die Erscheinungen der durch Resorption zustande kommenden chronischen **Bleivergiftung** betreffen hauptsächlich den Darm, die Muskeln, die Gelenke und das Centralnervensystem. Am Zahnfleisch macht sich gleich anfangs der bläulichgraue Bleisaum bemerkbar, dann folgen die Bleikolik, die Bleilähmung, die Erkrankung an den Gelenken (Arthralgia saturnina) und die Gehirnerscheinungen (Encephalopathia saturnina) und außerdem Blutarmut, Nierenleiden und gichtische Zustände.

Eine acute Bleivergiftung durch Resorption könnte an Menschen nur zustande kommen, wenn bei der Aufnahme großer Mengen löslicher Bleipräparate eine Ätzung der Schleimhäute des Verdauungskanals hervorgerufen und dadurch das Hindernis für die Resorption weggeräumt wird. Doch handelt es sich bei solchen acuten Vergiftungen, mindestens in der Regel, nur um eine Ätzung, also um eine Gastroenteritis toxica ohne gleichzeitige Resorption von Blei.

Die eigentliche, durch die Wirkungen der Bleikationen zustande kommende Bleivergiftung darf nicht mit dieser Gastroenteritis toxica verwechselt werden, welche auf Ätzung des Magens und Darmkanals durch lösliche Bleisalze, wie z. B. Bleinitrat und Bleiacetat, beruht und als acute Bleivergiftung bezeichnet wird. Sie unterscheidet sich ihrem Wesen nach nicht von gastroenteritischen Vergiftungen durch andere ätzende Stoffe und ist daher in diesem Sinne keine Bleivergiftung.

1) Vgl. das ausführliche Referat über diese Veröffentlichungen von W. Heubner in: Therapeutische Monatshefte 1908. S. 159.

Die Wirkungen des Bleis nach seiner Resorption lassen sich an Tieren in der acutesten Form nur mit Hilfe der metallorganischen Verbindungen sicher hervorrufen.

Das Blei ist in Form seiner Salze in allen alkalischen Flüssigkeiten unlöslich und kann daher in solchen Lösungen nicht in das Blut eingespritzt werden. Man gelangt aber auf einem Umwege leicht zum Ziele, wenn man geeignete metallorganische Bleiverbindungen anwendet. In den Versuchen von Harnack[1]) diente dazu das essigsaure Bleitriäthyl, das im Organismus zersetzt und in gewöhnliche dissociirbare Verbindungen übergeführt wird. Die unzersetzte Base bewirkt bei der Injection in das Blut Somnolenz und, ähnlich wie das Cholin (vgl. oben S. 91), Stocken der Respiration. Allmählich treten dann die Ionenwirkungen des Bleis auf.

An Fröschen bewirken 2—5 mg Bleitriäthyl narkoseartige Lähmungen. Dann werden binnen einigen Stunden die Muskeln durch die Bleijonen in einen Zustand versetzt, in welchem sie bei andauernder Arbeitsleistung rasch ermüden, ohne eine Abnahme der Erregbarkeit zu zeigen. Allmählich geht auch die letztere verloren, und der Muskel stirbt in den stärksten Graden der Wirkung völlig ab und fällt dann einer nur mäßigen Totenstarre anheim. Schon vorher kommt das Herz infolge der Lähmung seines Muskels zum Stillstand.

Cash[2]) konnte diese Wirkung auch durch Bleiacetat hervorrufen, das er den Fröschen in einmaligen Gaben von 0,04—0,80 mg pro 1 g Körpergewicht einige Tage bis Wochen vor der Untersuchung in die Lymphsäcke, den Magen oder die Peritonealhöhle eingespritzt hatte. Er fand, daß die Muskeln bei gewöhnlicher Temperatur die charakteristische Bleicurve nicht gaben, wohl aber beim Erwärmen, am günstigsten auf 28—29° C, und daß sowohl beim Abkühlen als auch bei weiterem Erwärmen auf 33—34° C wieder die normale Zuckungscurve erhalten wurde. Von den verschiedenen Muskeln ist der Hyoglossus und von den beiden Froscharten die R. temporaria am empfänglichsten gegen diese Bleiwirkung. Das Curarisieren beeinträchtigt nicht, sondern begünstigt eher das Zustandekommen der Bleicurve. Gegen Dehnung durch Belastung sind die mit Blei vergifteten Muskeln sehr resistent.

An Kaninchen tritt unter den Ionenwirkungen ebenfalls die Muskellähmung in den Vordergrund und erstreckt sich

1) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **9**, 152. 1878.

2) Cash, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Supplementband 1908. S. 93.

auch auf das Herz. Die Tiere gehen an den Folgen dieser Wirkung zugrunde. An Katzen stellen sich bei langsamer Vergiftung Lähmungserscheinungen ein, die vielleicht von einer Muskelaffection abhängen. An Hunden ist von der letzteren nichts nachzuweisen.

Es darf wohl nicht bezweifelt werden, daß die Bleilähmung beim Menschen als eine direkte Bleiwirkung auf die Muskeln aufzufassen ist, nur tritt zu der anfänglichen einfachen Giftwirkung allmählich die Entartung der letzteren hinzu. Ihre Erregbarkeit für den Inductionsstrom erlischt oder ist wenigstens vermindert, während sie für den constanten Strom und für mechanische Reize erhalten bleibt oder sogar zunimmt. Die Anschauung, daß die Bleilähmung von einer „primären Rückenmarksaffection" abhänge, steht weder mit den pharmakologischen Tatsachen noch mit den Sektionsbefunden bei Menschen in Einklang.

An Kaninchen, welche nach täglicher, innerlicher Verabreichung von 4 g Bleisulfat innerhalb 3—4 Wochen zugrunde gegangen waren, fand sich das Blei am überwiegendsten und constantesten in den Muskeln, während es im Centralnervensystem fast nie oder nur spurenweise anzutreffen war (Gusserow, 1861).

Die Gehirnerscheinungen lassen sich experimentell leicht an Hunden hervorrufen. Es sind eigentümliche, choreaartige, bis zu förmlichen Convulsionen sich steigernde Bewegungen, die ohne Beeinträchtigung der Sensibilität und des Bewußtseins auftreten. Die Tiere gehen schließlich an den Folgen einer Lähmung der motorischen Gebiete des Centralnervensystems zugrunde. Die genannten Erregungssymptome werden auch an Katzen und Tauben beobachtet. Ein Teil der Erscheinungen, welche die Encephalopathia saturnina bei Menschen bilden, darunter die epileptiformen, mit Koma gepaarten Krämpfe, sind unzweifelhaft direkte Bleiwirkungen, während ein anderer Teil derselben, namentlich die psychischen Exaltations- und Depressionszustände, der Kopfschmerz und die Amaurose, ähnlich wie die Symptome der chronischen Alkoholvergiftung, als Folgen einer längere Zeit anhaltenden primären Wirkung aufzufassen sind.

Die Arthralgia saturnina, welche an Menschen eine häufige Erkrankungsform der chronischen Bleivergiftung bildet, ist an Tieren nicht beobachtet worden. Heftige Schmerzen

in den Gelenken und den zunächst liegenden Muskeln, sowie krampfhafte Contractionen der letzteren, welche an den Extremitäten häufig die Flexoren, am Rumpf die Extensoren des Rückens, am Thorax alle Muskeln befallen, sind die Symptome der Arthralgie, über deren Genese sich nichts Sicheres angeben läßt.

Durch die acute Bleiwirkung auf den Darm werden an Hunden und Katzen verstärkte peristaltische Bewegungen und krampfartige Contractionen des Darmrohres mit heftigen Kolikschmerzen, an Kaninchen bloß einfache Durchfälle hervorgerufen. Da der Darm durch Atropin wieder in Ruhe versetzt wird, so hängen die Contractionen von einer Erregung der motorishen Darmnerven ab.

Bei der Bleikolik, welche an Menschen die häufigste Krankheitsform der chronischen Bleivergiftung ist, spielen die anfallsweise auftretenden Darmcontractionen die Hauptrolle. Indessen scheinen auch in anderen Unterleibsorganen direkt von der Bleiwirkung abhängige krampfhafte Zustände vorzukommen. An benachbarten Organen können letztere auf reflektorischem Wege entstehen. Die Beschaffenheit des Pulses, welcher verlangsamt, voll und hart ist, hängt anscheinend von der durch die Compression der Darmgefäße bedingten Anhäufung des Blutes in den übrigen Organen ab.

Die **Ausscheidung des Bleis** findet mit dem Harn und auch in den Darm statt. Der Gebrauch von Jodkalium begünstigt den Übergang des Bleis in den Harn (Melsens, 1849; Öttinger; Annuschat[1]). Bei gleichzeitiger Verabreichung von Bleipräparaten und Jodkalium kommt auch eine verstärkte Resorption von Blei als Folge einer Ätzung der Schleimhäute durch das im Magen gebildete Jodblei in Frage. Die vermehrte Resorption kann dann die Veranlassung einer gesteigerten Ausscheidung sein.

Die Galle enthält nur dann Blei, wenn die Zufuhr des letzteren in den Magen eine reichliche ist. Bei Verabreichung geringerer Mengen ist die Galle frei davon, selbst wenn die Leber sich noch bleihaltig erweist (Annuschat[2]).

Die geschilderten Bleiwirkungen haben nur eine toxikologische Bedeutung; für therapeutische Zwecke werden sie nicht verwendet.

1) Annuschat, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **10**. 261. 1879.
2) Annuschat, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **7**. 45. 1877.

Die Bleiverbindungen dienen gegenwärtig lediglich als **local wirkende Adstringentien,** über deren Bedeutung oben (S. 519 u. 520) das Nötige gesagt ist. Doch muß noch bemerkt werden, daß die innerliche Anwendung besonders bei Magen- und Darmerkrankungen zu vermeiden ist, weil infolge der Resorption die chronische Bleivergiftung entstehen kann.

Vor nicht sehr langer Zeit glaubte man bei innerlicher Darreichung von essigsaurem Blei auch auf entferntere Organe, z. B. auf die Lunge, bei Blutungen derselben blutstillend und bei Entzündungen adstringierend wirken zu können.

1. **Plumbum aceticum,** Bleiacetat, Bleizucker, $Pb(C_2H_3O_2)_2 + 3H_2O$; in 2,3 Wasser löslich. Gaben 0,05—**0,1**!, täglich bis **0,3**!

2. **Liquor Plumbi subacetici,** Acetum Plumbi, Bleiessig. Bleiacetat 3, Bleiglätte 1, Wasser 10. Klare, durch die Kohlensäure der Luft sich trübende Flüssigkeit.

3. **Aqua Plumbi,** Bleiwasser. Bleiessig 1, destill. Wasser 49. Es darf etwas trübe sein.

4. **Unguentum Plumbi,** Bleisalbe. Bleiessig 1, Paraffinsalbe 9.

5. Unguentum Plumbi tannici, Tannin-Bleisalbe. Gerbsäure 1, Bleiessig 2, Schweineschmalz 17.

Bleiglätte, Mennige und Bleiweiß dienen als Pflasterbestandteile und sind als solche ganz indifferent.

16. Gruppe des Zinns.

Das **Zinn** gehört zu den Metallen, deren Salze von der unversehrten Schleimhaut des Magens und Darmkanals nicht resorbiert werden. Doch kann bei längerer Aufnahme größerer Mengen allmählich Ätzung und Resorption eintreten, was aber nur bei Versuchen an Tieren in Betracht kommt. Vergiftungen an Menschen durch Resorption von Zinn sind nicht bekannt, und deshalb pflegt man die kupfernen Kochgeschirre und andere zur Aufnahme von Nahrungsmitteln dienende Geräte zu verzinnen. Die hier in Betracht kommenden „Zinnwirkungen" hängen wahrscheinlich von den elementaren Kationen ab und nicht von den sauerstoffhaltigen Anionen.

Bei der Einspritzung des Zinns in das Blut in Form des weinsauren Zinnoxydulnatriums oder des dem Bleitriäthyl entsprechenden essigsauren Zinntriäthyls (vgl. oben S. 598) kann der Tod in wenigen Stunden durch Lähmung des Centralnervensystems erfolgen. Nach der Injection der kleinsten tödlichen Gaben des Doppelsalzes in das Blut von Kaninchen verhalten sich die Tiere 2—3 Tage lang meist völlig normal oder

bieten nur die Erscheinungen von Mattigkeit und Trägheit; dann erst stellen sich Vergiftungserscheinungen ein: allgemeine Schwäche und Abnahme der Bewegungsfähigkeit, erst Muskelzuckungen und dann Krämpfe, Durchfälle, aber nie blutige, bei Hunden auch Erbrechen. Der Tod erfolgt erst am 5. oder 6. Tage durch allgemeine Lähmung des Centralnervensystems. Bei der Sektion zeigt sich die Darmschleimhaut stark hyperämisch und katarrhalisch afficiert[1]).

Bemerkenswert ist, daß nach der Einspritzung kleinerer Gaben der Metalllösung in das Blut bis zum Eintritt der Vergiftung mehrere Tage vergehen können, daß also erst in dieser Zeit die zur Vergiftung erforderlichen Mengen von Zinn aus dem Blute in die Gewebe resorbiert werden.

17. Gruppe des Wismuts.

Als **locale Mittel** werden in Wasser unlösliche Wismutpräparate bei Magen- und Darmerkrankungen, bei Hautkrankheiten und als Antiseptica bei der Wundbehandlung angewendet.

Das basisch salpetersaure Wismut ist in Wasser unlöslich und deshalb unter gewöhnlichen Verhältnissen unwirksam. Selbst in den Magen kann das völlig arsenfreie Präparat in größeren Mengen gebracht werden, ohne Schaden zu verursachen. Doch wird dabei ein kleiner Teil in der sauren Magenflüssigkeit gelöst und wirkt dann adstringierend und antiseptisch.

Da die Lösung, d. h. die Umwandlung in die wirksame Verbindung in der verdünnten Magensäure beschränkt ist, so kann man dieses Präparat in solchen Fällen mit Vorteil anwenden, in denen es darauf ankommt, einen gleichmäßigen gelinden Grad jener Wirkung längere Zeit, wochen- und selbst monatelang, zu unterhalten. Wismutvergiftungen sind darnach nicht beobachtet worden, weil die Schleimhaut dabei nicht soweit verändert wird, daß eine Resorption eintreten kann (vgl. oben S. 524 u. 555).

Bei der Darreichung größerer Mengen von Wismutsubnitrat, Bismutum subnitricum, zum Zweck der Untersuchung mit Röntgenstrahlen hat man bei Kindern in zwei Fällen tödlich verlaufene Vergiftungen beobachtet, die dadurch hervorgerufen

1) White, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 18. 53. 1880.

waren, daß aus der Salpetersäure des Wismutsubnitrats salpetrige Säure entstanden war, und daß diese dann eine Methämoglobinbildung im Blute verursacht hatte. Die Bildung und Resorption von Nitriten aus Wismutsubnitrat ließ sich auch an Kaninchen nachweisen[1]).

Statt des basischen Wismutnitrats werden in neuester Zeit für die gleichen Zwecke, auch innerlich bei Durchfällen und anderen Darmerkrankungen, zahlreiche andere Wismutverbindungen in den Handel gebracht und angewendet, darunter das basisch gallussaure Wismut unter dem Namen Dermatol, das gallussaure Wismutoxyjodid als Airol, das basische Salicylat und Carbonat, sowie verschiedene Wismuteiweißverbindungen, darunter die Bismutose.

Allgemeine Wismutwirkungen lassen sich an Tieren durch Einspritzen von weinsaurem Wismutoxydnatrium unter die Haut oder in das Blut hervorrufen (vgl. H. Meyer und Steinfeld[2])). Bei der acuten Vergiftung bilden anfallsweise auftretende klonische und tonische Krämpfe das Hauptsymptom, und der Tod erfolgt während eines solchen Anfalls. An curarisierten Tieren sinkt der Blutdruck infolge centraler Lähmung der Gefäßnerven und gleichzeitiger Abschwächung der Herztätigkeit, die durch einen lähmungsartigen Zustand der motorischen Herznerven bedingt wird. Bei chronischem Verlauf der Vergiftung ist der Verdauungskanal in hervorragender Weise beteiligt. Es stellen sich Appetitverlust, Erbrechen, Durchfälle mit Tenesmen und, außer an Kaninchen, Stomatitis mit Schwellung und Geschwürsbildung an der Mundschleimhaut ein. Dazu kommen Unsicherheit der Bewegungen und mehr oder weniger starke, nur bei sehr langsamem Verlauf fehlende tetanische Krämpfe, Abmagerung, Albuminurie und schließlich Tod unter zunehmender Lähmung.

Im Dickdarm, namentlich im Coecum und dem Wurmfortsatz, zeigt die Mucosa in ihrer ganzen Dicke eine von Schwefelwismut herrührende Schwarzfärbung[3]). Daneben finden sich Geschwürsbildungen; in den Nieren tritt parenchymatöse Nephritis auf.

Bei Menschen hat man nach der Anwendung des basischen Wismutnitrats als Verbandmittel infolge der Resorption

1) Boehme, Über Nitritvergiftung nach interner Darreichung von Bismutum subnitricum. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **57**. 441. 1907.
2) Steinfeld, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **20**. 40. 1885.
3) Vgl. die farbige Abbildung bei Steinfeld.

des Metalloxyds von den Wundflächen ähnliche Vergiftungserscheinungen auftreten sehen, und zwar: Stomatitis mit Schwellung und Bildung von Pseudomembranen in der Mundhöhle, Schwarzfärbung am Rande des Zahnfleisches, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, Durchfälle, Albuminurie mit körnigen Cylindern im Harn. In tödlich verlaufenen Fällen fand sich im Dickdarm die gleiche Schwarzfärbung (Kocher, 1882; Mahne, 1905), wie sie an Tieren experimentell hervorgerufen werden kann.

Die Schwarzfärbung und die Geschwürsbildungen entstehen dadurch, daß das in den Blut- und Lymphcapillaren circulierende Metall hier durch den an Tieren regelmäßig nur im Dickdarm, nicht aber im Magen und Dünndarm vorhandenen Schwefelwasserstoff niedergeschlagen wird. Das verursacht dann an der Schleimhaut neben der Schwarzfärbung Stase des Blutes, nekrotischen Zerfall und Substanzverluste. Alle diese Veränderungen treten bei Fütterung der Tiere mit faulem Fleisch, infolge der Zufuhr von Schwefelwasserstoff, in verstärktem Maße auf, bleiben dagegen bei gleichzeitiger innerlicher Verabreichung von Wismutnitrat aus, weil dabei der Schwefelwasserstoff gebunden und an dem Eindringen in die Darmwand verhindert wird (H. Meyer und Steinfeld).

Auch diese Tatsachen beweisen, daß der innerliche Gebrauch von Metallverbindungen außer durch Ätzung und Adstringierung auch dadurch nützlich sein kann, daß durch sie Schwefelwasserstoff gebunden und sein schädlicher Einfluß auf die Darmwand verhindert wird. Zu diesen Metallverbindungen können das Eisenoxydhydrat, das Ferratin, der Kalomel und die folgenden Wismutverbindungen gerechnet werden.

1. Bismutum nitricum, Wismutnitrat, $Bi(NO_3)_3 + 5\,H_2O$. Farblose, nur teilweise in Wasser lösliche Kristalle.

2. **Bismutum subnitricum,** Magisterium Bismuti, basisches Wismutnitrat, $(BiO)\,NO_3$. Weißes, sauer reagierendes, in Wasser unlösliches Pulver. Gaben 0,2—1,0, täglich bis 4,0.

3. Bismutum subsalicylicum, basisches Wismutsalicylat. Weißes, in Wasser unlösliches Pulver.

4. Bismutum subgallicum, basisches Wismutgallat, Dermatol. In Wasser unlösliches citronengelbes Pulver.

18. Gruppe des Aluminiums.

Die sämtlichen löslichen Aluminiumsalze verhalten sich in bezug auf ihre **locale Wirkung** wie die Salze der schweren Metalle. Sie bilden Tonerdealbuminate, deren Beschaffenheit sie zu kräftigen Adstringentien macht, welche auch innerlich an der Magen- und Darmschleimhaut Verwendung finden dürfen, weil sie nicht wie die Bleisalze infolge von Resorption zu Vergiftungen Veranlassung geben.

Eine **Resorption der Tonerde** vom intacten und auch während der Zufuhr von Aluminiumverbindungen intact bleibenden Magen und Darmkanal scheint überhaupt nicht zu erfolgen, wie namentlich die auf Veranlassung des Preußischen Kriegsministeriums von Plagge und Lebbin[1]) ausgeführten Untersuchungen über die in gesundheitlicher Hinsicht zulässige Verwendung von Feldflaschen und Kochgeschirren aus Aluminium beim Militär ergeben haben. Zwei Laboratoriumsdiener, welche fast anderthalb Jahre lang täglich in Aluminiumgeschirren bereitete oder aufbewahrte Speisen und Getränke — Fleisch, Gemüse, Kaffee — verzehrten, blieben völlig gesund und verhielten sich normal. Im Harn wurde nur einmal Aluminium gefunden. In den Organen von 10 Kaninchen, welche 10 Tage bis 2½ Monate lang täglich 0,1—0,4 g Tonerde in Form des Natrium-Aluminiumtartrats mit dem Futter erhalten hatten und völlig gesund geblieben waren, wurde mit Ausnahme von zwei Fällen keine Spur von Tonerde gefunden (Plagge und Lebbin).

Auch bei der subcutanen Application und selbst bei der Einspritzung in das Blut verbreitet sich das Aluminium nur sehr langsam in den Geweben. Wohl infolge seiner Ausscheidung in den Darmkanal entwickeln sich dabei Erscheinungen seitens des letzteren. Die Freßlust der Tiere hört auf, die Darmentlerungen sind unterdrückt, es kommt wohl auch zum Erbrechen. Die specifischen Ionenwirkungen bestehen in einer allmählich zunehmenden Lähmung des Centralnervensystems, wobei die frühzeitige und hochgradige Abnahme der Sensibilität bemerkenswert ist. Von Krampferscheinungen

1) Plagge u. Lebbin, Über Feldflaschen und Kochgeschirre aus Aluminium. Veröffentl. a. d. Gebiete des Militärsanitätswesens. 3. Heft. Berlin 1893.

stellten sich nur Zittern und Zuckungen am Kopf, beim Gehen auch Schleuderbewegungen der Extremitäten ein.

Siem[1]) wendete für die Versuche, die zu den vorstehenden Resultaten führten, das weinsaure Aluminium-Natrium an. Bei der Einspritzung verhältnismäßig großer Gaben in das Blut trat der Tod erst nach 1—1½ Wochen ein. Die tägliche subcutane Injection kleiner Gaben an Hunden, Katzen und Kaninchen führte innerhalb 3—4 Wochen zum Tode, nachdem im ganzen 0,25—0,30 g Al_2O_3 pro Kilogramm Tier verbraucht waren. Döllken[2]) fand an Tieren, die in dieser Weise zugrunde gegangen waren, Degeneration der Fasern verschiedener Nervenwurzeln und Veränderungen an Nervenzellen.

In der Praxis kommt unter den Aluminiumsalzen als universales **Adstringens** in den verschiedensten Fällen vorzugsweise der Kalialaun zur Anwendung. Er reagiert wegen der schwach basischen Eigenschaften der Tonerde im Gegensatz zu den Doppelverbindungen der schweren Metalle in bedeutendem Grade sauer und verhält sich deshalb an den Applicationsstellen wie die einfachen Metallsalze. Dies gilt in gleicher Weise für alle Aluminiumsalze, also auch für das Sulfat und Acetat, sowie für das unter dem Namen Alumnol als Ersatz des Alauns empfohlene naphtolsulfosaure Salz. Im Übermaß angewendet wirken der Alaun und die übrigen Tonerdeverbindungen nicht adstringierend (vgl. oben S. 519) sondern verursachen Entzündung, die sogar mit stärkerer Exsudation verbunden sein kann.

Da die Tonerde eiweißartige und viele andere organische Stoffe zu fällen vermag, so wirken ihre Salze in bedeutendem Maße fäulniswidrig. Zur Desinfection von Latrinen, Ableitungskanälen und dergl. hat man das Chloraluminium empfohlen und unter dem Namen Chloralum in den Handel gebracht. Es ist ein ganz zweckmäßiges Präparat, falls der Preis die Anwendung ausreichender Mengen nicht verbietet.

1. **Alumen**, Kali-Alaun, $AlK(SO_4)_2+12H_2O$; in 11 Wasser löslich. Gaben 0,1—0,5, täglich bis 3,0. Äußerlich für die verschiedensten Zwecke in Lösungen von 1—5%.

2. Alumen ustum, gebrannter Alaun; durch Erhitzen entwässert. Wirkt in Substanz durch Wasserentziehung stärker ätzend und desinficierend als die übrigen Tonerdepräparate.

---

1) Siem, Über d. Wirkung des Aluminiums und des Berylliums auf d. tier. Organism. Diss. Dorpat 1886.

2) Döllken, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 40. 98. 1897.

3. Aluminium sulfuricum, Aluminiumsulfat, $Al_2(SO_4)_3+18H_2O$; in 1,2 Wasser, nicht in Weingeist löslich.

4. Liquor Aluminii acetici, Aluminiumacetatlösung. Aus Aluminiumsulfat, Essigsäure und Calciumcarbonat dargestellte, filtrierte Flüssigkeit, 7—8% basisches Aluminiumacetat enthaltend.

5. Liquor Aluminii acetico-tartarici, Alsol. Aluminiumacetatlösung 500, Weinsäure 15, Essigsäure 6.

Der Phosphor.

Der Phosphor ist nur in der gewöhnlichen, sogenannten weißen oder gelben Modification giftig, und zwar als solcher, nicht durch Umwandlungsprodukte, die vielleicht im Organismus entstehen könnten. Wahrscheinlich ist direkt das unveränderte Molecül, P_4, wirksam. Eine Entstehung freier Atome, P, im Organismus erscheint unwahrscheinlich.

Die Modification, welche man als amorphen oder roten Phosphor bezeichnet, ist wegen der völligen Unlöslichkeit und Nichtflüchtigkeit unresorbierbar und daher ungiftig. Doch können Verunreinigungen mit gewöhnlichem Phosphor ihn giftig machen. Die unterphosphorige und phosphorige Säure sind nur im freien Zustande wie andere Säuren giftig, nicht in Form ihrer Natriumsalze. Von dem Phosphorwasserstoff, der in eigenartiger Weise wirkt, wird weiter unten die Rede sein.

Die gewöhnliche Modification, der sogenannte gelbe Phosphor, ist im wesentlichen nach Maßgabe seiner Flüchtigkeit resorbierbar. Seine Dämpfe durchdringen die Gewebe, verbreiten sich im Organismus und wirken direkt vergiftend auf die Organelemente, insbesondere auf die Stätten der Stoffwechselvorgänge. Bei der Resorption kommt allerdings auch als Lösungsmittel des Phosphors die Galle in Betracht. Während 100 g Wasser nur 0,22 mg Phosphor aufnehmen, lösen 100 g Galle im Mittel 17,7 mg (Buchheim und Hartmann[1]). Dennoch erfolgt die Resorption bei innerlicher Darreichung sehr langsam, und die Vergiftungserscheinungen entwickeln sich nur allmählich, meist erst im Verlaufe von mehreren Tagen nach der Einverleibung.

Die kleinen Mengen von Phosphor, welche allmählich resorbiert werden, könnten keine Vergiftung hervorrufen, wenn der Phosphor im Blute oder in den Geweben oxydiert würde. Er bleibt aber unverändert, weil im tierischen Organismus durch die hier stattfindenden fermentativen Oxydationsvorgänge nur wasserstoffhaltige Substanzen oxydiert werden.

1) Hartmann, Zur acuten Phosphorvergiftung. Diss. Dorpat 1866.

In Dampfform kann er in die Lungenluft gelangen und wird dann in Form von Oxydationsprodukten ausgeatmet.

Der Phosphor ist ein fast reines Stoffwechselgift, während seine Wirkungen auf Nerven und Muskeln in den Hintergrund treten.

Die einzige bekannte localisierte direkte Wirkung ist eine **Lähmung des Herzens,** die sich leicht an Fröschen zur Anschauung bringen läßt und an Säugetieren nach Einführung größerer Gaben in den Magen eine langsame aber stetige Herabsetzung des Blutdrucks bewirkt, aber auch oft plötzlich den Tod verursacht (H. Meyer [1])).

Tiefgreifend ist der **Einfluß des Phosphors auf die Ernährung und den gesamten Stoffwechsel der Gewebe.** Er verursacht in Vergiftungsfällen an Menschen und in Versuchen an hungernden Hunden vor allem infolge verstärkten Eiweißzerfalls eine hochgradige Vermehrung der Stickstoffausscheidung im Harn.

An Menschen ist nach den Untersuchungen von Münzer[2]) die Stickstoffausscheidung an den ersten Tagen der Vergiftung infolge der durch die Erkrankung, namentlich durch das Erbrechen, bedingten mangelnden Nahrungsaufnahme sehr gering. Sie steigt dann aber trotz des fortbestehenden Hungerzustandes rasch an und kann eine ganz ungewöhnliche Höhe erreichen. In einem der Vergiftungsfälle z. B. fanden sich im Harn an dem einen Tage nur 3,8 g Stickstoff, am darauf folgenden dagegen nicht weniger als 17 g.

Das gleiche Resultat hatten schon frühere Versuche an hungernden Hunden ergeben. In einem Versuche von Storch[3]) (1865) betrug die Harnstoffausscheidung am 3. Tage der Vergiftung das Vierfache der Menge, die der Harn täglich im Durchschnitt an 6 Hungertagen vor der Vergiftung enthalten hatte. Auch in den Versuchen von Bauer[4]) und von Cazeneuve[5]) stieg bei hungernden Hunden die Stickstoffausscheidung nach der Vergiftung bis auf das 3—4fache der Menge vor der letzteren. An Hühnern steigt die Ausscheidung der Harnsäure und des Gesamtstickstoffs unter dem Einfluß des Phosphors ebenfalls in hohem Maße (Fraenkel u. Röhmann[6])). Bei stündlichen Harnstoffbestimmungen, die F. A. Falck[7]) nach subcutaner Einspritzung von Phosphoröl an Hunden während eines Tages vornahm, machte sich, vielleicht als Folge der Herzwirkung, ein verminderter Stickstoffumsatz bemerkbar.

---

1) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **14.** 313. 1881.
2) Münzer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **52.** 199. 1894.
3) Storch, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **7.** 377. 1877. Übersetzung a. d. Dänischen von Falck.
4) Bauer, Ztschr. f. Biolog. **7.** 63. 1871; **14.** 527. 1878.
5) Cazeneuve, Gaz. méd. de Paris. 1879. 667.
6) Fraenkel u. Röhmann, Ztschr. f. physiol. Chem. **4.** 439. 1880.
7) Falck, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **7.** 402. 1877.

Die Steigerung der Stickstoffausscheidung hängt nicht bloß von einer Vermehrung der Harnstoffmenge ab, die in manchen Fällen sogar relativ vermindert ist, sondern es beteiligen sich daran auch andere normale Harnbestandteile sowie abnorme Produkte. Zu den ersteren gehört das Ammoniak, zu den letzteren, abgesehen vom Eiweiß, das hier nicht in Betracht kommt, in einzelnen Fällen Leucin, Tyrosin und vor allem peptonartige Substanzen.

Das Verhältnis des Ammoniaks zum Harnstoff stieg an Hunden von 3 auf 6—7 : 100 (Engelien[1])), bei Menschen betrug dieses Verhältnis nach den Bestimmungen von Münzer[2]) für den Ammoniakstickstoff im Vergleich zum Gesamtstickstoff 5—18, im Mittel 10,6 : 100, gegen den normalen Durchschnitt von 5—6 : 100, wie er sich aus den von Coranda[3]) an sich selbst gefundenen Zahlen berechnen läßt. Die vermehrte Ammoniakausscheidung hängt nach Münzer von einer vermehrten Bildung saurer Produkte ab, denn sie hört bei Menschen nach der Aufnahme von Natriumcarbonat auf und bleibt bei Kaninchen überhaupt aus, weil diese Tiere an Säuren kein Ammoniak abgeben (vgl. oben S. 500 u. 501).

Das Auftreten von peptonartigen Substanzen im Harn, aus welchen beim Kochen mit Schwefelsäure Leucin und Tyrosin abgespalten werden, wiesen Schultzen und Rieß[4]) nach. Zuweilen ist der Harn reich an Pepton (Robitschek), in anderen Fällen wurde es vermißt (Münzer). Der Nachweis gründet sich auf die sogenannte Biuretreaktion. Doch kommt bei Phosphorvergiftung, wenigstens im Hundeharn, ein peptonartiger Körper vor, der diese Reaktion nicht gibt (Harnack[5])). Vielleicht handelt es sich dabei um eine Vermehrung der Uroprotsäure[6]), die schon unter normalen Verhältnissen in reichlichen Mengen im Hundeharn vorkommt.

Von stickstofffreien Substanzen, die bei der Phosphorvergiftung im Harn auftreten, ist das Vorkommen der Fleischmilchsäure bemerkenswert. Schultzen und Riess fanden reichliche Mengen davon an Menschen bei tödlichem Verlauf der Vergiftung, niemals, wenn diese mit Genesung endete. An Hunden konnte sie nur in einzelnen Fällen nachgewiesen werden.

Der Vermehrung dieser Säure ist es zuzuschreiben, daß im Blute

---

1) Engelien, Über d. Verhalten der Ammoniakausscheidung bei Phosphorvergiftung. Diss. Königsberg 1887.

2) Münzer, a. a. O. oben S. 608.

3) Coranda, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **12**. 86. 1879.

4) Schultzen u. Rieß, Annal. d. Charité-Krankenhauses. **15**. 1. 1869.

5) Harnack, Berlin. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 47.

6) Vgl. Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **40**. 29. 1897.

mit Phosphor vergifteter Kaninchen die Menge der Alkalien wie in anderen Fällen von verstärktem Eiweißzerfall durch Neutralisation eine Verminderung erfährt (vgl. H. Meyer[1]). Bei Kaninchen verschwindet nach den Untersuchungen von Saikowski (1865) und von anderen das Glykogen sehr rasch aus der Leber.

Von den unorganischen Bestandteilen des Harns tritt im letzteren die Phosphorsäure in vermehrter Menge auf (Münzer). Ob es sich dabei um eine verstärkte Zersetzung von Nucleïnsäure oder Lecithin handelt, muß als unentschieden bezeichnet werden. Den Gehalt der Leber an Lecithin fand Heffter[2]) um die Hälfte vermindert.

Zu Anfang der Phosphorvergiftung bei Hunden mit Gallenblasenfistel ist die Bildung und Absonderung der absoluten Menge des Gallenfarbstoffs vermehrt, was zu Icterus führt; dann wird sie vermindert, und zuletzt tritt infolge der Resorption des Gallenfarbstoffs aus den Geweben wieder eine gesteigerte Ausscheidung ein (Stadelmann[3]). Der Gallenfarbstoff entstammt wahrscheinlich dem Hämoglobin, als Folge der Zerstörung roter Blutkörperchen, da Vogel[4]), wenigstens bei Hühnern, nach Vergiftung mit kleinen Gaben Phosphor eine bedeutende Abnahme der absoluten Zahl der Blutkörperchen und der Menge des Hämoglobins gefunden hat.

Die Gallenmenge nimmt von Anfang an erst wenig, dann in stärkerem Maße ab (Stadelmann).

Die Steigerung der Stickstoffausscheidung ist mit einer gleichzeitigen Verminderung der Sauerstoffaufnahme und der Kohlensäureausscheidung verbunden (Bauer[5]). Alle diese Folgen der Vergiftung mit Phosphor sowie die Beschaffenheit der erwähnten, im Harn auftretenden Stoffwechselprodukte führen zu der Annahme, daß das Wesen der durch den Phosphor verursachten Veränderungen des Stoffwechsels einerseits in einer Steigerung der unter Wasseraufnahme ver-

1) H. Meyer Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **14.** 332. 1881; **17.** 312. 1883.
2) Heffter Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **28.** 97. 1890.
3) Stadelmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **24.** 270. 1888.
4) Vogel, Arch. internat. de Pharmacodyn. **10.** 187. 1902.
5) Bauer Zeitschr. f. Biol. **7.** 63. 1871.

laufenden sogenannten hydrolytischen Spaltungen, namentlich der stickstoffhaltigen Gewebsbildner, und andererseits in einer Hemmung der unter Wasseraustritt und Wasserbildung zustande kommenden Synthesen und der oxydativen Vorgänge besteht. Eine solche Hemmung erfährt die synthetische Hippursäurebildung in der Niere, wenn man durch die letztere mit Benzoësäure und Glykokoll versetztes phosphorhaltiges Blut leitet (Hauser[1]). Die durch Spaltung namentlich des Gewebseiweißes entstehenden, unter normalen Verhältnissen bloß intermediären Stoffe werden dem entsprechend nicht in die Endprodukte umgewandelt und gehen in den Harn über oder bleiben als Fett im Organismus.

Im Laufe der Vergiftung treten **in den verschiedensten Organen Ernährungsstörungen auf,** unter denen die Verfettungen der Leber, der Nieren, des Herzmuskels und der übrigen quergestreiften Muskeln die Hauptrolle spielen. Die oft enorme Entwicklung der **Fettleber** ist eine besonders typische Erscheinung. Doch herrscht über ihre Natur und Genese noch manche Unklarheit. Es kann zunächst als feststehend angesehen werden, daß der procentische Fettgehalt der Trockensubstanz der Leber vermehrt ist. Dagegen hat sich bisher nicht ermitteln lassen, ob es sich dabei ausschließlich um eine absolute Zunahme der Fettmenge handelt oder ob die letztere daneben auch infolge von Zerfall und Resorption anderer Leberbestandteile eine relative Steigerung erfährt. Ebenso haben die bisherigen Untersuchungen noch keine endgültige Entscheidung darüber gebracht, ob das Fett bei der Phosphorvergiftung in der Leber neugebildet wird oder in die letztere aus anderen Organen einwandert oder hintransportiert wird. Die procentische Fettmenge des Gesamtorganismus hat man in Versuchen mit „Controlltieren" bei der Phosphorvergiftung an Meerschweinchen, Ratten, Mäusen und Fröschen bald vermehrt und bald vermindert oder auch unverändert gefunden, so daß auch diese Versuche die Frage ob Fettbildung oder Einwanderung, unentschieden lassen. Es erscheint nicht unwahrscheinlich, daß eine vermehrte Fettbildung die Folge des verstärkten Eiweißzerfalls ist, wie es Bauer (1871) annahm, daß dann aber das neugebildete und vorgebildete Fett

1) Hauser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **36.** 165. 1895.

in den meisten Organen einer verstärkten Zersetzung unterliegt, während es aus der schwer erkrankten Leber nicht mehr in den allgemeinen Stoffumsatz gelangen kann[1]).

Die Verfettung der Organe ist unabhängig von der lähmenden Wirkung des Phosphors auf das Herz. Es handelt sich nicht um eine Folge von Kreislaufstörungen. Die Verfettung der Organe trat an Kaninchen bei der Phosphorvergiftung ein, ohne daß der Blutdruck erheblich unter die Norm gesunken war und bevor die Alkalescenz des Blutes eine Verminderung erfahren hatte (H. Meyer[2])).

An Kaninchen beobachtete Wegner[3]) nach monatelanger Einverleibung kleiner Gaben von Phosphor Bindegewebswucherung an der Magenschleimhaut und in der Leber. Nach Gaben von 1,5—3,0 mg täglich wurden schon in kürzerer Zeit bei diesen Tieren und bei Hühnern an den Knochen ähnliche Veränderungen herbeigeführt, wie durch den Arsenik. Es bildete sich compacte Knochenmasse an Stelle der spongiösen.

Bei der **acuten Phosphorvergiftung an Menschen** treten zunächst, spätestens einige Stunden nach Aufnahme des Phosphors, unangenehme und schmerzhafte Empfindungen in der Magengegend, Übelkeit und Erbrechen auf, die aber mehr oder weniger vollständig vorübergehen und meist einem anscheinend völligen Wohlbefinden Platz machen, so daß die Kranken sich außer Gefahr glauben. Dann stellen sich nach 2—3 Tagen die von der Resorption des Phosphors abhängigen lebensgefährlichen Folgen jener schweren Stoffwechselstörungen ein, deren Krankheitsbild im wesentlichen aus Collapserscheinungen zusammengesetzt ist, gepaart mit Magen- und Darmsymptomen, wie Schmerzen im Magen, Erbrechen, Stuhlentleerungen, ferner Icterus mit Vergrößerung der Leber, häufig Temperatursteigerung. Der Harn enthält die erwähnten Stoffwechselprodukte und die aus den verfetteten Nieren stammenden Bestandteile. Die ausgesprochenen Vergiftungen enden nach 6—8 Tagen regelmäßig mit dem Tode. Bei der Sektion bestehen die hauptsächlichsten Befunde in Blutaustretungen an verschiedenen Organen; an der Magenschleimhaut findet sich neben diesen eine eigenartige Ent-

---

1) Die Literatur bei Rosenfeld und bei S. Weber in „Ergebnisse der Physiologie" 2. Jahrg. S. 64. 1903 und 3. Jahrg. S. 284. 1904.

2) H. Meyer, a. a. O. oben S. 610.

3) Wegner Virchows Arch. **55**. 11. 1872.

zündung der Magendrüsen (Gastroadenitis). Die Leber ist entsprechend der Fettanhäufung vergrößert.

Die kleinste tödliche Gabe läßt sich nicht mit einiger Sicherheit bestimmen, weil ein Teil des aufgenommenen Phosphors häufig durch Erbrechen entleert, ein anderer Teil bis zum Eintritt des Todes nicht resorbiert und ein weiterer Anteil durch den beim Schlucken in den Magen gelangten Luftsauerstoff durch Oxydation verändert wird. An Hunden kann man zuweilen die Beobachtung machen, daß sie sehr bald nach der Einverleibung des Phosphors Erbrechen bekommen, wobei der Phosphor anscheinend vollständig entleert wird, und daß die Tiere dennoch nach einigen Tagen an Phosphorvergiftung zugrunde gehen. In anderen Fällen müssen die Gaben wiederholt werden, damit die Vergiftung zustande kommt. An Menschen dürften bei der Einspritzung in das Blut wenige Milligramm ausreichend sein, um den Tod herbeizuführen.

Die sogenannte **chronische Phosphorvergiftung,** bei der die Nekrose des Unterkiefers die Hauptrolle spielt, aber auch andere Knochen beteiligt sein können, hängt nicht von den Phosphordämpfen, wie man regelmäßig angegeben findet, sondern von den durch Oxydation der letzteren an der Luft entstandenen Produkten ab, deren Natur noch unbekannt ist. Diese Vergiftung kommt häufig bei Arbeitern vor, welche mit der Herstellung von Streichhölzern unter Verwendung von gelbem Phosphor beschäftigt sind. Statt des letzteren wird für diesen Zweck das weit weniger giftige Phosphorsesquisulfid[1]), P_4S_3, empfohlen.

Die therapeutische Anwendung des Phosphors erstreckte sich früher auf alle unheilbaren chronischen Krankheiten. Vor etwa drei Decennien wurde er zuerst von englischen Ärzten gegen Neuralgien warm empfohlen. Gegenwärtig hat die erwähnte Bildung fester Knochensubstanz an Stelle der spongiösen zu seiner Anwendung bei Osteomalacie geführt. (Wegner[2]); Sternberg[3])). Hinsichtlich der Erfolge läßt sich nichts sicheres angeben. In noch ausgedehnterem Umfange hat man mit dem Phosphor seit der Empfehlung von Kassowitz (1883) therapeutische Versuche bei der Rachitis

1) Vgl. Santesson und Malmgren, Über d. Wirkung des Phosphorsesquisulfids. Skand. Arch. f. Physiol. 15. 259. 1903.

2) Wegner a. a. O. oben S. 612.

3) Sternberg, Zeitschr. f. klin. Med. 22. H. 3. 1893. Literatur.

angestellt, deren Resultate von verschiedenen Seiten als günstige bezeichnet werden.

Die Gefahren, die mit dem Gebrauch des Phosphors verbunden sind, lassen es mindestens geboten erscheinen, dieses heftige und heimtückische Gift bei therapeutischen Versuchen nur mit der größten Vorsicht zu gebrauchen.

Der **Phosphorwasserstoff,** PH_3, ist ein farbloses, knoblauchartig riechendes Gas, das nach den Versuchen von Dybkowsky bei einem Gehalt von 0,2% in der Atmungsluft Tiere in kürzester Zeit tötet, während 0,005 bis 0,010% ausreichend zu sein scheinen, den Tod in einigen Stunden herbeizuführen. Bei der direkten Application durch den Mastdarm töten 2 ccm Gas ein Kaninchen in einer halben Stunde (Dybkowsky). Vom Jodphosphonium, PH_4J, aus welchem auch im Magen Phosphorwasserstoff entsteht, betragen die tödlichen Gaben für Kaninchen 10—15 mg, entsprechend 2—3 mg PH_3 (Santesson und Malmgren[1]).

Die Wirkung des Phosphorwasserstoffs ist ganz verschieden von der des Phosphors. Sie betrifft den Magen und Darmkanal, das Herz und das Centralnervensystem. Die Vergiftung verläuft sehr rasch. Zunächst stellen sich Erbrechen und namentlich Durchfälle ein, und der Tod wird unter Krämpfen durch Herz- und Respirationslähmung herbeigeführt, die anscheinend gleichzeitig eintreten. Das Blut zeigt keine wesentlichen Veränderungen.

Phosphorus, Phosphor, P_4. Weiße oder gelbliche, cylindrische Stücke. Schmelzpunkt (unter Wasser) 44°. Gaben **0,001**!, täglich **0.003**!

1) Die Literatur über Phosphorwasserstoffvergiftung bei Santesson und Malmgren, Einiges über d. Wirkung von Jodphosphonium. Skand. Arch. f. Physiol. 15. 420. 1904, und Santesson, Versuche über die Wirkung von Phosphorwasserstoff. Aus der Festschrift für Pawlow. St. Petersburg 1904.

Register.

Abführmittel 396; durch Verstärkung der Peristaltik wirkende Pflanzenbestandteile 396, Kalomel 583, Salze 465, 499, Schwefel 491.
Absinthin 297.
Absinthol = Thujon 297.
Acetanilid = Antifebrin 257. 258. 270.
Aceton 52, 68.
Acetum 506.
— aromaticum 506.
— Plumbi 601.
— pyrolignosum crudum 506.
— pyrolignosum rectificatum 506.
— Sabadillae 231.
— Scillae 331.
Acetylen 19.
Acetylsalicylsäure = Aspirin 274.
Acetyltropin 172.
Achillea 371.
Achillein 371.
Acidum aceticum 506.
— aceticum dilutum 506.
— acetylosalicylicum 278.
— agaricinicum 350.
— arsenicosum 543.
— benzoicum 277.
— boricum 506.
— camphoricum 297.
— carbolicum 287.
— carbolicum liquefactum 287.
— chromicum 516.
— citricum 506.
Acidum diaethylbarbituricum 71.
— formicicum 506.
— gallicum 278.
— hydrobromicum 506.
— hydrochloricum 505.
— hydrochloricum dilutum 505.
— lacticum 506.
— nitricum 506.
— nitricum crudum 506.
— nitricum fumans 506.
— phosphoricum 506.
— salicylicum 278.
— salicylosalicylicum 278.
— sulfuricum 505.
— sulfuricum crudum 506.
— sulfuricum dilutum 505.
— tannicum 419.
— tartaricum 506.
— trichloraceticum 506.
Acocantherin 304.
Acocanthin 304.
Acoin 165.
Aconine 219.
Aconitin 219.
Aconitingruppe 219.
Acorin 367.
Acrolein 22, 360.
Adalin 50.
Adenin 98.
Adeps benzoatus 278.
— Lanae anhydr. 379.
— suillus 379.
Adipinsäure 494.
Adonidin 304.

Adrenalin **149**, 153.
Adrenalingruppe 149.
Adstringentien 416.
Allgemeines 416, 518.
Gerbsäuren 416.
Metallsalze 518—524.
Tonerdeverbindungen (Alaun) 606.
Äther = Äthyläther **35**, 38, 71.
— aceticus 71.
— bromatus 72.
— chloratus 72.
— pro Narcosi 72.
— der Fettreihe 19.
Ätherische Öle 358.
Ätherische Öle des chinesischen Tees 112.
Ätherweingeist s. Spir. aether 71.
Äthyläther = Äther.
Äthylalkohol = Alkohol = Weingeist.
Äthylbromid **34.** 72.
Äthylchlorid 22. **36.** 72.
Äthylchlorid 34.
Äthylidenchlorid 34.
Äthylmorphin = Dionin 142.
Äthylmorphinum hydrochloricum 143.
Äthylschwefelsäure 494.
Ätzende Alkalien, therapeut. Anwendung 476.
Ätzflüssigkeit s. Liquor corrosivus.
Ätzkali 476, 488.
Ätzkalk als Desinfectionsmittel 477.
Ätzmittel, Filhossches 476.
Ätzpaste, Wiener 476.
Ätzung, chem. der Gewebe 423. 473. 514.
— chirurgische 473, 476.
— durch Alkalien 476.
— durch Mineralsäuren 494, 495.
— durch Metallsalze 518.
— Oxydationsmittel 514.
Agar-Agar 355.
Agaricin = Agaricinsäure.
Agaricinsäure **349.** 350.
Agaricinsäuregruppe 349.
Agaricus campestris 188.
Agrostemma-Sapotoxin 331. 333.
Agrostemmasäure 331.
Akazgin 122.
Alanin 20.
Alantol 286.
Alaun, Kalialaun 606. 606.
Albaspidin 411.
Albopannin 412.
Alcohol absolutus 70.
Aldehyde der Fettreihe 19. 22.
Alkalescenz 479.
Alkalien 474. 475.
Alkaliengruppe 476.
Alkalirhodanide 462.
Alkalisalze, neutrale 423.
Alkaloïde 114.
Alkohol 21. 23. 40. 52. **53.** 70. 363.
Alkohole, einsäurige der Fettreihe 19.
Alkohol- u. Chloroformgruppe 18.
Alkoholvergiftung 66. 67. 68.
Allylalkohol 19.
Allyläther 22.
Aloë 404. 406. 408.
Aloïne 404. 406. 408.
Alphol 275.
Alsol 607.
Alumen 606.
— ustum 606.
Aluminiumgruppe 605.
Aluminiumacetatlösung 607.
Aluminiumsulfat 607.
Aluminium sulfuricum 607.
Alumnol 606.
Allylpiperidin = Coniceïn 198.
— guajacol 366.
Alypin 164. 165.
Amanita-Hämolysin 188.
— pantherina (Pantherschwamm) 187.
— phalloides (Knollenblätterschwamm) 188.

Ameisenbäder 497.
Ameisensäure 80. 497. 506.
Aminocampher 296.
p-Aminophenol 259.
Aminosäuren 20.
Ammoniacum 382.
Ammoniak 88. 501. 502.
Ammoniakbasen 20. 88.
Ammoniakgruppe 88.
Ammoniakgummi 382.
Ammoniumbasen 88. 121. 185.
Ammonium bromatum 464.
— -carbonat 88. 89.
— carbonicum 92.
— chloratum 464.
Amygdalae amarae 97.
— dulces 355.
Amygdalin 92. 93.
Amylacetat 74.
Amylen 41.
Amylenhydrat 25. 46.
Amylenum hydratum 71.
Amylium nitrosum 79.
Amylnitrit 78. 79.
Amylnitritgruppe 73.
Amylum tritici 355.
Anästhesie durch Kälte 22.
Anästhesin 164. 167.
Anästhetica 26. 71.
Analeptica 70.
Anemonin 392.
Anethol 92. 366.
Angelica 368.
Angelicabitter 368.
Angelicin 368.
Anhalamin 145.
Anhalin 145.
Anhalonin 145.
Anhalonidin 145. 146.
Anilin 259.
Anilinsulfat 186.
Anilide 258.
Anion 421.
Anis 366. 366.
Aniscampher = Anethol 92. 366.
Anisotonische Lösungen 425.
Anthelminthica 408.
Anthracen- u. Anthrachinonderivate 403. 405.
Antiarin 303.
Antifebrin = Acetanilid.
Antimon 544.
Antimongruppe 544.
Antimonchlorür = Butyrum Antimonii 523.
Antimonwasserstoff 544.
Antipyrin 260. 270.
Antipyringruppe 256.
Antiseptica s. Desinfektionsmittel.
Antiseptol 285.
Antithermin 257.
Apalachentee 99.
Apoatropin 168.
Apocynein 303. 304.
Apocynin 303.
Apomorphin 210.
Apomorphingruppe 210.
Apomorphinum hydrochloricum 213.
Aqua amygdalarum amararum 97.
— Calcariae 489.
— carbolisata 287.
— chlorata 513.
— Cinnamomi 366.
— cresolica 287.
— Foeniculi 366.
— foetida antihysterica 361.
— Menthae piperitae 359.
— Plumbi 601.
— Rosae 359.
Arabinsäure 355.
Arbutin 419.
Arecolin 189. 196.
Arecolinum hydrobromicum 197.
Argentum colloidale 579.
— nitricum 579.
— nitricum cum Kalio nitr. 579.
— proteinicum 579.
Argon 507. 508.
Aristol = Dithymoldijodid 70. 285.

Arnica 372. 373.
Arnicacampher 186.
Arnicin 373.
Aromatische Reihe 270.
— Säuren 494.
Arrac 64.
Arsacetin 527. 543.
Arsen 526.
Arsengruppe 526.
Arsenige Säure 526. 543.
Arsenik 526.
Arsensäure 526.
Arsenwasserstoff 543.
Arthralgia saturnina 597.
Arzneigewürze, scharfschmeckende 367.
Asa foetida = Asant 361.
Asant 361.
Asaprol 285.
Ascariden 414.
Aseptol = Sozolsäure 285.
Aspidin 411.
Aspidinin 411.
Aspidinol 411.
Aspidosamin 213.
Aspidospermin 213.
Aspirin 274.
Atoxyl 527. 539. 543.
Atropamin 168.
Atropin 167. 169.
Atropingruppe 167.
Atropin, methyliertes 177.
Atropinum sulfuricum 182.
Atroscin 168.
Auramin = gelbes Pyoktanin 284.
Aurantiamarin 365.
Aurantiin 365.
Azonol 70.

Bäder 387.
Ätherische Öle u. andere flüchtige Substanzen 387.
Alkalien 477.
Kalmus 367.
Moor- u. Schlammbäder 379.
Bäder
Protrahierte 428.
Säuren, Ameisen 497.
Salze (Mutterlaugen u. Solen, Kochsalzquellen, Meerwasser) 434.
Schwefelwässer 489.
Wasser 428.
Bärentraube s. Fol. Uvae ursi.
Baldrian 361. 361.
Baldrianöl 361. 361.
Baldriansäure 361. 361.
Balsamum Copaivae 376.
— Nucistae = Ol. Nucistae 380.
— peruvianum 288.
— tolutanum 288.
Bandwurmmittel 408.
Baryum chloratum 464.
Baryumsalze 302. 446.
Bassorin 355.
Belladonna 167.
Belladonnin 168. 172. 177.
Benzaldehyd 278.
Benzinum Petrolei 72.
Benzoëharz 288.
Benzoësäure 276. 277.
Benzol 388.
Benzosalin 275.
Benzoylekgonin 161.
Benzoylsuperoxyd 516.
Benzoyltropin 168. 177.
Benzylmorphin = Peronin 142.
Berberin 146. 371.
Betol 275.
Bibernellwurzel s. Rad. Pimpinellae 368.
Bienengift 394.
Bikhaconitin 219.
Bilsenkraut 167. 182.
Bilsenkrauterdnußöl 182.
Bismutum nitricum 604.
— subgallicum = Dermatol. 604.
— subnitricum 604.
— subsalicylicum 604.
Bittere Mittel, Bitterstoffe 361. 369.

Bitterklee 370.
Bittermandeln 97.
Bittermandelöl 97.
Bittermandelwasser s. Aqua Amygdal. amarar. 97.
Bittersalz 465. 469. 472.
Bittersüß 235. 240.
Bitterwässer 469.
Blasenpflaster 383. 396.
Blauholz 420.
Blausäure 92.
Blausäuregruppe 92.
Blei 596.
—, äthylschwefelsaures 523.
—, fettsaures 382.
Bleiacetat 520. 522. 601.
Bleiessig = bas. essigs. Blei 520. 601.
Bleiglätte s. Bleioxyd.
Bleigruppe 596.
Bleijodid = Jodblei 523.
Bleinitrat 521.
Bleisalben 601.
Bleisaum 597.
Bleiseife = Bleipflaster 382.
Bleitriäthyl 598.
Bleiverbindungen 597.
Bleivergiftung 597.
Blepharida evanida 337.
Bockshornsamen 373.
Boletus luridus (Hexenpilz) 187.
Borax 460. 488.
Borneocampher = Borneol.
Borneol 297. 361.
Borsäure 460. 506.
Bouquettstoffe 23. 62.
Branntweine, bittere 370.
Brausemagnesia s. Magnesium citricum effervescens 472.
Brausepulver 506.
Brausepulver, abführendes s. Pulvis aërophorus laxans 472.
Brechmittel.
Antimonverbindungen 547.
Apomorphin 210.
Brechmittel
Brechweinstein 548.
Ipecacuanha (Emetin) 214.
Kupfersulfat 595.
Zinksalze 595.
Brechnüsse s. Sem. Strychni.
Brechwein 549.
Brechweinstein 548. 549.
Brechwurz = Ipecacuanha.
Brenzcatechin 149. 280. 283. 419.
Brenzschleimsäurealdehyd = Furfurol 19.
Brom 509. 513.
Bromäthyl s. Äthylbromid.
Bromäthylen 35.
Bromammonium 464.
Bromate der Alkalien 424. 458.
Bromide der Alkalien 452.
Bromipin 454.
Bromkalium 452. 464.
Brommethyl 35.
Bromnatrium 453. 454. 464.
Bromokoll 454.
Bromoform 35. 72.
Bromoformium 72.
Bromural 50.
Brucin 122. 129. 130. 131.
Brunnenkresse 390.
Brustelixier s. Elixir e. succ. Liquir.
Brustpulver = Pulvis Liquiritiae composit. 407.
Brusttee s. Spec. pectoral. 359.
Bufagin 304.
Bufotalin 304.
Bulbocapnin s. Corydalisbasen 148.
Bulbus Scillae 330.
Buschtee 99.
Butanon 411.
Buttersäure 20.
Butylglycerintetranitrat 78.
Butyrum Antimonii 523.

Cacao 98.
Cacaobutter 380.
Caesiumwirkung 445.

Calabarin 122. 205.
Calcaria chlorata 513.
— usta s. Kalk.
Calcium 444.
Calciumcarbonat 478. 489.
Calcium carbonicum praecipitatum 489.
—, dreibasisch phosphorsaures 478.
— hypophosphit 489.
— hypophosphorosum 489.
— lactat 487.
— phosphat 487. 489.
— phosphoricum 489.
Calycanthin 189.
Camphenamin 297.
Campher 186. 288.
—, im Lavendelöl 372.
—, im Rosmarinöl 372.
— inactiver 297.
Camphergruppe 288.
Campherliniment, flüchtiges 380.
Campherol 295. 297.
Campheroxim 298.
Camphersäure 296.
Camphora 297.
Cannabinol 346.
Cannabinolgruppe 345.
Cannabinin 197.
Cannabinon 346.
Canquoins Paste 596.
Cantharidencollodium 396.
Cantharidenöl 396.
Cantharidenpflaster 396. 396.
Cantharides 396.
Cantharidin 392. 394. 396.
Cantharidin- u. Euphorbingruppe 392.
Capsaïcin 392.
Capsicol 392.
Capsicum = spanischer Pfeffer 392.
Carbaminsäure-Äthylester s. Urethan.
Carbol 279. 282. 287.
Carbolgruppe 278.
Carbolsäure = Carbol.
Carbonate der Alkalien 476.
Carbonit 80.
Cardamomen, malabarische 368.
Cardobenediktenkraut 371.
Cardol 393.
Carmelitergeist s. Spir. Melissae.
Carminativa 366.
Carpaïn 305.
Carrageen 355.
Carvon = Oleum Carvi 366.
Carpophylli = Gewürznelken 366.
Cascara sagrada 404.
Cascarillin 371.
Castoreum 297.
Catechin = Katechin 420.
Catechu = Katechu 417. 419.
Catechugerbsäure = Katechugerbsäure 419.
Cathartin = Cathartinsäure 403.
Cathartingruppe 403.
Cavaïn 348.
Cephaëlin 213.
Cer 524.
Cera alba und flava 382.
Ceratum Nucistae 380.
Cerberin 305.
Cerussa = Bleiweiß 382.
Cetaceum 380.
Cetrarin = Cetrarsäure 369. 355.
Cevadin 225.
Cevin 225.
Champignon 188.
Charas 345.
Charta nitrata 464.
— sinapisata 391.
Chavicin 367.
Cheiranthin 304.
Chelidonin 146. 147.
Chelidonin- u. Hydrastingruppe 146.
Chinasäure 277.
Chinin 240. 362. 256.
Chiningruppe 240.
Chininum ferro-citricum 256.
— hydrochloricum 256.
— sulfuricum 256.

Chininum tannicum 256.
Chinolin 259.
Chinolinderivate 257.
Chlor 509.
Chloralformamid 45. 71.
Chloralglykose = Chloralose 45.
Chloralhydrat 25. 44. 71.
Chloralose = Chloralglykose 45.
Chloralum formamidatum 71.
— hydratum 71.
Chloraluminium 606.
Chloralurethan = Somnal 45.
Chlorammonium s. Salmiak.
Chloramyl 77.
Chlorate der Alkalien 424. 455.
Chloride der Alkalien 424.
Chlorkalium 443. 452.
Chlorkalk 511. 513.
Chlorkohlenoxyd 72.
Chlorkohlenstoffe 19.
Chlornatrium = Kochsalz.
Chloroform 21. 22. 24. 27. 36. 37. 38. 39. 40. 68. 72.
Chloroformgruppe 18.
Chloroformium 72.
Chloroformnarkose 27.
Chloromorphid α und β 143.
Chlorsaure Salze 455.
Chlorsaures Kalium 455. 464.
Chlorwasser 511. 513.
Chokolade s. Schokolade.
Cholesterin, Hemmung der Saponinhaemolyse durch 333.
— saure Oxydationsprodukte des 336.
Cholin 88. 91.
Chromsäure 515. 516.
Chromsaure Salze, saure 515.
Chrysarobin 403. 404. 406. 408.
Chrysarobin- u. Cathartingruppe 403.
Chrysarobinum 408.
Chrysophansäure 403. 406.
Chrysotoxin 339. 340. 345.
Chrysotoxin-Natrium 343. 345.
Cichorie 113.
Cicuta virosa 299.
Cicutoxin 299.
Cinchonidin 243.
Cinchonin 243.
Cichorienkaffee 113.
Cinnameïn 288.
Cinnamylcocaïn 162.
Citronenmelisse s. Fol. Melissae.
Citronensäure 506.
Citronenschalen 365.
Citrusarten 365.
Cnicin 371.
Claviceps purpurea 338. 345.
Cocablätter 154. 167.
Cocäthylin 161.
Cocaïn 154. 166.
Cocaïnbasen 161. 162.
Cocaingruppe 154.
Cocaïnum hydrochloricum 166.
Cochlearia officinalis 390.
Cocosöl 380.
Codeïn 132. 142.
Codeïnum phosphoricum 143.
Coffeïn 99.
Coffeingruppe 98.
Coffeïnjodol 70.
Coffeïnum-Natrium salicylicum 114.
Coffeïnum 114.
Cognac 64.
—, Spirit. e Vino 71.
Colanüsse 98.
Colchiceïn 231.
Colchicin 231.
Colchicingruppe 231.
Cold-Cream = Ung. leniens 380.
Collargol 578.
Collemplastrum adhaesivum 382.
— Zinci 382.
Collodium 381. 382.
— cantharidatum 396.
— elasticum 382.
Colloidale Stoffe 352. 465.
Colocynthin 401. 402.
Colombin = Columbin 369. 371.
Columbosäure 371.

Colombowurzel 371.
Colophonium 382.
Coloquinthen 401. 402.
Columbin = Colombin.
Conchinin 240. 243.
Condurangofluidextract s. Extr. Condur. fluid. 374.
Condurangorinde 373. 373.
Conicein 198.
Coniin 197. **199.**
Coniin- u. Lobelingruppe 197.
Connigellin 195.
Convallamarin 304. **326.**
Convolvulin 401.
Copaivabalsam 374. 376.
Copaivaharz 376.
Copaivaöl 376.
Copaivasäure 376.
Coriamyrtin 299.
Cornutin 339. 340. 342.
Cornutin ergotinicum 340.
Coronillin 304.
Cortex Aurantii fructus 366.
— Cascarillae 371.
— Chinae 256.
— Cinnamomi 366.
— Citri fructus 365.
— Condurango 373.
— Frangulae 408.
— Granati 415.
— Rhamni Purshianae 408.
— Quercus 419.
— Quillajae 337.
— Simarubae 370.
Coryanthe Yohimbe 165.
Corybulbin, Isocorybulbin 148.
Corycavamin 148.
Corycavin 148.
Corydalisbasen 148.
Corydin 148.
Corytuberin 148.
Cotarnin = Stypticin 146.
Cotoin, Paracotoin 367. 368.
Cotorinde 367.
Cremor Tartari s. Tartarus depuratus 472.
Creolin 285.
Creosotum 287.
Cresolum crudum 287.
Crotalotoxin 335. 336.
Crotonöl **399.** 400.
Crotonöl- u. Ricinusgruppe 399.
Crotonolsäure 399.
Cubebae 376.
Cubeben 374. 376.
Cubebenöl 376.
Cubebensäure 376.
Cubebin 376.
Cumarin 277.
Cuprein 240.
Cuprum aluminatum 523. 596.
— sulfuricum 596.
— sulfuricum crudum 596.
Curare 115.
Curarin 115.
Curaringruppe 115.
Curin 115.
Cyangas 94.
Cyanide 93.
Cyankalium 93.
Cyanwasserstoff = Blausäure 92.
Cyanhämoglobin 96.
Cyanwasserstoffoxyhämoglobin 96.
Cyclamin 331.
Cynoctonin 219.
Cytisin 190. **196.**

Dammarharz s. Res. Dammar. 382.
Darmparasiten 408.
Daturin 167.
Decoctum Sassaparillae comp. fortius 337.
— — mitius 337.
Decoctum Zittmani 337.
Delphinin 219. 222.
Dermatol = bas. Wismutgallat 604.
Desinfectionsmittel.
Alkohol 68.
Ätzkalk 476.

Desinfectionsmittel
Aromat. Verbindungen 281.
Chloroform 68.
Chlor u. Chlorkalk 510. 511.
ChlorsauresKalium 455. 456.
Für den Darm 277.
Für die Harnorgane 374.
Formaldehyd 70.
Jod 512.
Jodoform 69.
Metallsalze 524.
Quecksilber 579.
Salze der Alkalien 436.
Säuren 496.
Schweflige Säure 503.
Sublimat 579.
Tonerdesalze 606.
Übermangansaures Kalium 514.
Wasserstoffsuperoxyd 516.
Zinkchlorid 595.
Zucker 436.
Diabetesstich in der Chloralhydratnarkose 52.
Diacetylmorphinum hydrochloricum = Heroin 143.
Diacetyltannin = Tannigen 417. 419.
Diamphidia locusta 336.
Diäthylarsin 543.
Dicentrin 148.
Digalen 330.
Digitaleïn 304.
Digitalin 186. 302. 326. 330.
Digitalin oder Digitoxingruppe 302.
Digitalinum verum 303. 330.
Digitaliresin 303. 325.
Digitalis 303. 324. 330.
Digitonin 330.
Digitoxin 305. 328. 330.
Dijodoform = Tetrajodäthylen 70.
Dimethylaminoantipyrin 270.
Dimethylphosphin 254.
Dimethylsulfat 19.
Dimethylxanthin = Theobromin.
Dionin = Äthylmorphin 142. 143.
Dioscin 332.
Dioscoreasapotoxin 332.
Dioxybenzole 283.
Diplosal 274.
Dissociationsprodukte 421.
Dithymoldijodid = Aristol 70.
Diuretica.
Alkalien 486.
Coffeïngruppe 102.
Digitalingruppe 322. 327. 328.
Kaliumacetat 486.
Kaliumverbindungen 486.
Kalomel 585. 590.
Kohlensäurewasser 499.
Salze der Alkalien 437.
Terpinhydrat 389.
Wacholderpräparate 374.
Wasser 430.
Diuretin s. Theobromin.
Doversches Pulver = Pulv. Ipecacuanh. opiat 144.
Drachenblut s. Res. Draconis 420.
Dryobalanopscampher = Borneol.
Duboisin 168.
Dulcin 357.
Duotal 287.
Dynamit 77. 78.

Echujin 303.
Eibischwurzel s. Radix Althaeae 356.
Eichengerbsäure 419.
Eichenrinde 419.
Eichenrot 419.
Einhüllende Mittel 352.
Eisen 549.
Eisenalbuminat 553. 560. 566.
Eisenalbuminsäure = Ferrialbuminsäure = Ferratin 551.
Eisenchlorid 521. 523. 566. 567.
Eisenchloridlösung 567.
Eisengruppe 549.
Eisenpräparate 567. 568.
Eisensalze 554. 557. 567.
Eisensulfat 523.

Ekajodoform 70.
Ekgonin, Benzoylekgonin 161.
Ekgoninbasen 161. 162.
Elaeosacchara 358.
Elaterin 401.
Elaterium 401.
— anglicum 402.
Electuarium e Senna 407.
Elixir Aurantii comp. 371.
— e succo Liquiritae 92.
Emetica vgl. Brechmittel.
Emetin 213.
Emetingruppe 213.
Emodin 403. 405.
Emplastrum adhaesivum 382.
— Cantharidum ordinar. 396.
— — perpetuum 396.
— Cerussae 382.
— Diachylon s. Lithargyri 382.
— fuscum camphoratum 382.
— Hydrargyri 382.
— Lithargyri s. Plumbi 382.
— — compositum 382.
— Plumbi s. Lithargyri 382.
— saponatum 382.
Emulsionen 355.
Encephalopathia saturnina 597.
Engelwurz 368.
Enzian s. Rad. Gentianae 370.
Epinephrin 149.
Erethismus mercurialis 584.
Ergochrysin 339.
Ergotin 340.
Ergotinin 340.
Ergotinsäure 340. 345.
Ergotoxin 340. 341.
Erythrocentaurin 371.
Erythroltetranitrat 78.
Erythrophlein 305.
Eseridin 205.
Eserin 209.
Eserolin 204.
Essig 495. 496. 506.
Essigäther s. Aether acet.
Essigsäure 495. 506.
Essigsäuren, gebromte 20.
Essigsäure, gechlorte 20.
Eucain B 164. 167.
Eucalyptol 286.
Eugenol = Nelkenöl 285. 366. 366.
Eumydrin 177.
Euphorbin 392.
Euphorbium = Euphorbiumharz 392. 396.
Evonymin 303.
Evonymotoxin 303.
Exalgin 245.
Exodin 406.
Expectorantia.
Ammoniakpräparate 90.
Antimonpräparate 548.
Apomorphin 211.
Brechweinstein 548.
Emetin u. Ipecacuanha 214.
Goldschwefel 548.
Lobelin 201. 202.
Sapotoxin (Senega, Quillaja) 334.
Extractum Absinthii 370.
— Aloës 408.
— Belladonnae 182.
— Calami 367.
— Cannabis indicae 349.
— Cannabis fluidum 349.
— Cardui benedicti 371.
— Cascarae sagradae fluidum 408.
— Cascarillae 371.
— Chinae aquosum 256.
— — fluidum 256.
— — spirituosum 256
— Colocynthidis 402.
— Condurango fluidum 374.
— Cubebarum 376.
— Ferri pomati 567.
— Filicis 415.
— Frangulae fluidum 408.
— Gentianae 370.
— Hydrastis fluidum 149.
— Hyoscyami 182.
— Nucum vomicar. s. E. Strychni.
— Opii 144.

Extractum Rhei 407.
— — compositum 407.
— Secalis cornuti 345.
— — — fluidum 340. 345.
— Simarubae fluidum 370.
— Strychni 131.
— Taraxaci 371.
— Trifolii fibrini 370.

Fabae St. Ignatii 131.
Farina seminum Lini 381.
Farnwurzel 409. 415.
Faulbaumrinde 403. 408.
Fenchel 366. 366.
Fenchelholz s. Lig. Sassafras.
Fenchelöl, ätherisches s. Oleum Foeniculi. 366.
Fenchon 297.
Ferratin 551. 560. 568.
Ferratinum 568.
Ferratinnatrium 568.
—, löslich 563. 568.
Ferrialbuminsäure = Ferratin 551. 552.
Ferrocyankalium 93. 465. 556.
Ferrocyannatrium 465.
Ferrum carbonicum saccharat. 568.
— lacticum 567.
— oxydat. saccharat. 567.
— pulveratum 567.
— reductum 567.
— sulfuricum 567.
— — crudum 567.
— — siccum 567.
Fichtennadelöl 389.
Fieberklee s. Bitterklee 370.
Filhossches Ätzmittel 476.
Filicin 410.
Filicinsäure 411.
Filicinsäurebutanon 411.
Filixextrakt = Farnwurzelextrakt 409. 415.
Filixsäure 410.
Filmaron 410.
Fingerhutblätter 330.
Fischvergiftung 219.
Flavaspidsäure 411.
Flavopannin 412.
Fleischextrakt 358.
Fliederblüten s. Holunderblüten.
Fliegenpilz 182. 187.
Flores Arnicae 373.
— Chamomillae 359.
— Cinae 416.
— Koso 416.
— Lavandulae 372.
— Malvae 356.
— Rosae 359.
— Sambuci 359.
— Sulfuris = Sulf. sublimat. 493.
— Tiliae 359.
— Verbasci 356.
Fluornatrium 458.
Fluorwasserstoffsäure 494.
Folia Althaeae 356.
— Belladonnae 182.
— Coca 167.
— Digitalis 330.
— Farfarae 356.
— Hyoscyami 182.
— Juglandis 420.
— Malvae 356.
— Melissae 372.
— Menthae piperitae 358.
— Salviae 359.
— Sennae 407.
— — spiritu extracta 407.
— Stramonii 182.
— Trifolii fibrini 370.
— Uvae ursi 419.
Fomentationen 379.
Formal s. Formaldehyd.
Formaldehyd 23. 70. 72.
Formaldehydum 72.
Formalin s. Formaldehyd.
Formol s. Formaldehyd.
Fowlersche Lösung 543.
Frangulasäure = Rhamnocathartin 405.
Frangulin 403.

Frangulinsäure = Emodin 403.
Franzbranntwein s. Spir. e Vino.
Freisamkraut = Stiefmütterchen 374.
Fructus Anisi 366.
— Aurantii immaturi 366.
— Capsici 396.
— Cardamomi 368.
— Carvi 366.
— Colocynthidis 402.
— Foeniculi 366.
— Juniperi 376.
— Lauri 373.
— Vanillae 359.
Fünffachschwefelantimon s. Goldschwefel.
Fünffachschwefelcalcium 489.
Fugugift 121.
Furfuralkohol 112.
Furfurol 19.

Galangin 368.
Galbanum 382.
Galgantwurzel s. Rhizoma Galangae 368.
Gallae 419.
Galläpfel s. Gallae.
Galläpfelgerbsäure = Tannin 417. 419.
Gallussäure 277. 418.
Gambogiasäure(Gutti)404. 406. 408.
Gartenraute 394.
Gartenthymian s. Herba Thymi.
Geigenharz 382.
Gelatina Carrageen 355.
— Lichenis islandici 355.
Gelatinedynamit 80.
Gelsemin 122.
Gelseminin 198. 203.
Generatorgas 80.
Gentiana s. Rad. Gentianae.
Gentiopikrin 370.
Gentisin 370.
Genussmittel 356.
— coffeïnhaltige 110.
Gerbsäurengruppe 416.
Gerbsäure der Farnwurzel 415.
— der Granatrinde 413.
Geschmackscorrigentia 356.
Gewürze 362. 365. 367.
Gewürznelken 366. 366.
Gichtgase = Hochöfengase 80.
Giftmehl 526.
Giftsumach 393.
Gingerol 368.
Gitalin 330.
Glaubersalz 465. 472.
Glaubersalzgruppe 465.
Glutarsäure 494.
Glycerin 380.
Glycerinester der aromatischen Säuren 277.
Glycerinphosphorsäure 463.
Glycerinsalbe 380.
Glycerintrinitrat s. Nitroglycerin.
Glycerinum 380.
Glycyrrhizinsäure 355.
Glykocoll 20.
Glykosal 275.
Gold 570.
Goldchloridnatrium 570.
Goldschwefel = Fünffachschwefelantimon 544. 545. 548. 549.
Granatrinde 413. 415.
Grubengas 19.
Guajacol 283.
Guajacolcarbonat 287.
Guajacolsalol 275.
Guajacolum carbonicum 287.
Guajakholz s. Lig. Guajaci.
Guajakreaction 514.
Guanidin 122. 186. 573.
Guanin 98.
Guaranapaste 99. 113.
Gummi arabicum 355.
Gummigutt = Gutti.
Gurrunüsse = Colanüsse 98.
Gutti = Gummigutt 403. 404. 408.
Guttiharz = Gutti.
Gymnemasäure 358.

Hämatogen 551.
Hämatoxylin 420.
Hallersches Sauer vgl. Mixtura sulfurica acida 506.
Halogene 509.
Halogengruppe 509.
Hamamelitannin 419
Hammeltalg 380.
Hanf 346.
Harnsäure 89. 98. 484.
Harnstoffe, substituierte der Fettreihe 20.
Haschisch 345.
Hauhechelwurzel = Rad. Ononidis 373.
Hautreizmittel.
Allgemeines 383.
Canthariden u. Cantharidin 394.
Kalmuspräparate 367.
Säuren 496.
Salze der Alkalien (Mutterlauge u. Solen) 434.
Senföl 391.
Terpentinöle u. andere flüchtige Substanzen 387. 388.
Tinct. Capsici 396.
Hautsalben 376.
Hedonal 47.
Helium 507. 508.
Helleborein 304.
Helvella esculenta = Lorchel 337.
Helvellasäure 337.
Helvellasäuregruppe 337.
Hepatin 551.
Herba Absinthii 370.
— Cardui benedicti 371.
— Centaurii 371.
— Lobeliae 204.
— Meliloti 373.
— Serpylli 372.
— Thymi 372.
— Violae tricoloris 374.
Herbstzeitlose = Colchicum 231.
Heroin = Morphindiessigsäureester 142. 143.
Heroinhydrochlorid 143.
Hetol 276.
Hexamethylentetraminum 489.
Hexandisäure 494.
Hexenpilz (Boletus luridus) 187.
Himbeersirup 358.
Hippursäure 277.
Höllenstein = Silbernitrat.
Hoffmannscher Lebensbalsam = Mixtura oleoso-balsamica 373.
Hoffmanns Tropfen 23 = Spiritus aethereus 71.
Hollunderblüten 359.
Hollundermus 472.
Holocain 165.
Holztee 373.
Holztränke 373.
Homatropin 168. 171. 182.
Homatropinum hydrobromicum 182.
Homochelidonin 147.
Homococaïne 161. 162.
Honig 359.
Hopfenbittersäure 369.
Huflattichblätter 356.
Hydrargyrum 590.
— bichloratum 591.
— bijodatum 591.
— chloratum 590.
— — vapore paratum 591.
— cyanatum 591.
— oxydatum 591.
— — via humida paratum 591.
— praecipitatum album 591.
— salicylicum 591.
— Sulfuratum rubrum 591.
Hydrastin 146. 147. 148.
Hydrastinin 146. 148. 149.
Hydrastininum hydrochloricum 149.
Hydrastinum hydrochloricum 148.
Hydrazin 88.
Hydrazinderivate 257.
Hydrochinon 280. 283.
Hydrogenium peroxydatum solutum 516.
Hydroxyde der Alkalien 476.

Hydroxylamin 78.
p-Hydroxyphenyläthylamin 340.
Hydroxylionen 479.
Hyoscin 168. l-Hyoscin = Scopolamin 179.
Hyoscyamin 168. **178.** 182.
Hyperisotonie 425.
Hypnal 257.
Hypnotica 43. 71.
Hypoisotonie 425.
Hypoxanthin 98. 110.

Ichthyol 378.
Ignatiusbohnen 131.
β-Imidazolyläthylamin 340.
Indaconitin 219.
Infusum Sennae compos. = Wiener Trank 472. 407.
Ingwer 368.
Insektenpulver 301.
Intybin 113.
Ionen 421.
Ionenwirkungen 423. 442. 517.
Ionenwirkungen der Salze 442.
Ipecacuanha **213.** 216.
Iridin 373.
Iron 373.
Isländisches Moos 355.
Isoaconitin 219.
Isobutylnitrit 73.
Isocampher 297.
Isocorybulbin 148.
Isopilocarpin 189.
Isosulfocyansäure-Allylester = Senföl 390.
Isothujonoxim 298.
Isotonie, physikalische 426. 427.
—, physiologische 426. 427.
Isotonische Lösung 425.
Isoviscose Lösung 427.
Ivaïn 371.

Jaborandiblätter 189.
Jaboridin 195.
Jaborin 195.
Jalapenharz 402.
Jalapenknollen 401. 402.
Jalapenpillen 402.
Jalapenseife 402.
Jalapin 401.
Jalapingruppe 401.
Japaconin 219.
Japaconitin 219.
Jervin 225.
Jod 447. **509.** 519.
Jodalbumose 451.
Jodate der Alkalien 424. 458.
Jodeiweiß 451. 511.
Jodide der Alkalien **446.**
Jodkalium 449. 464.
Jodismus 450.
Jodnatrium 446. 464.
Jodoform 25. **69.** 72. 513.
Jodoformin 70.
Jodoformium 72. 513.
Jodol 70.
Jodothyreoglobulin 451.
Jodothyrin **451.**
Jodthymol = Aristol 70.
Jodwasserstoffsäure 494.

Kälteanästhesie 22.
Kämpferid 368.
Kämpferol 368.
Kaffee **110.**
Kaffeon 112.
Kaffeïn s. Coffeïn.
Kaïrin 257. 260.
Kakodyloxyd 527.
Kakodylsäure 527. 538.
Kalaharipfeilgift 336.
Kali causticum fusum 488.
Kalilauge 476. 488.
Kaliseife 488.
Kaliumacetat 486. 464.
Kalium aceticum 464.
— arsenicosum s. Liq. Kalii arsenicosi.
— bicarbonat 488.
— bicarbonicum 488.

Kalium bichromicum 516.
— bitartaricum s. Tartarus depuratus 472.
— bromatum 464.
— carbonat 488.
— carbonatlösung, 488.
— carbonicum 488.
— — crudum 488.
— causticum fusum 488.
— chloricum 464.
—, chlorsaures 455. 464.
— dichromicum s. bichromicum.
—, essigsaures = -acetat.
— hydrat = -hydroxyd.
— hydroxyd 476. 488.
— jodatum 464.
— jodid = Jodkalium.
— myronsaures = Sinnigrin 390.
— natriumtartrat s. Tartarus natro Natus 472.
— nitricum 464.
— permanganat = übermangansaures 514. 516.
— permanganicum 516.
— quecksilberhyposulfit 589.
—, salpetersaures s. Salpeter 443. 464.
—, saures weinsaures 499. 472.
— -sulfat 472.
— sulfuratum 493.
— sulfuricum 472.
— tartaricum 472.
— tartrat s. Kal. tartaricum.
— Verbindungen als Diuretica 486.
Kaliumionenwirkungen 442.
Kalk 487. Ätzkalk 476. Zuckerkalk 479.
Kalkwasser 489.
Kalmuspräparate 367.
Kalmuswurzel 367.
Kalomel 580. 583. 585. 590. 590.
Kamala 414. 416.
Kamillen s. Flores Chamomillae 359.
Kamillenöl 359.
Kapuzinerkresse 390.
Karlsbader Salz, künstliches 472.
Karlsbader Sprudel 508.
Kartoffelvergiftung 237—240.
Kataplasmen 379. 381.
Katechin s. Catechin.
Katechu s. Catechu.
Katechugerbsäure s. Catechugerbsäure.
Kation 421.
Kawa 348.
Kawahin 348.
Ketone der Fettreihe 19.
Kiefernadelöl = Waldwolleöl 389.
Kinderpulver = Pulvis Magnesiae c. Rheo 408. 489.
Kindersäftchen s. Sirupus Mannae.
Kino 417. 420.
Kirschensirup 358.
Knollenblätterschwamm (Amanita phalloïdes) 188.
Kobalt 573.
Kobalthexammin 573.
Kochsalz = Chlornatrium 433 u. flgde.
Kochsalzlösung, physiol. 306. 426.
Königssalbe = Ung. basilicum 390.
Königswasser 496.
Kohlendunst 80.
Kohlenoxyd 52. 79.
Kohlenoxydgruppe 79.
Kohlensäure 498. 500.
Kohlensäurewässer 499.
Kohlenwasserstoffe der Fettreihe 19.
Kokablätter 167.
Kokkelskörner 301.
Korksäure 494.
Körpertemperatur s. Wärmeverhalten.
Kosin 414.
Kosoblüten 414. 416.
Kosotoxin 414.
Kosso = Kussu = Kosoblüten = Flores Koso.
Krähenaugen = Semen Strychni 130.

Krähenaugenextract 130. 131.
Krampfgifte 299.
Kreide s. Calciumcarbonat.
Kreosol 283.
Kreosolcarbonat 283.
Kreosot 279. 283.
Kresalol 275.
Kresole 280. 282. 285. 287.
Küchengewürze, scharf schmeckende 367.
Kümmel, Fructus Carvi 366. 366.
Kümmelöl, ätherisches s. Oleum Carvi 366.
Kuhmolken 473.
Kupfer 591.
Kupfer und Zinkgruppe 591.
Kupfersulfat 522. 595. 596.

Labessenz 473.
Lac sulfuris = Sulfur praecipitat. 493.
Lactophenin 258. 260. 270.
Lactopheninum 270.
Lactucarium 349.
Lactylphenetidinum 270.
Lactyltropin 172.
Lakriz s. Succus Liquirit. 356.
Lanolin = Wollfett 378. 379.
Lapis divinus = Cuprum aluminat.
Lapis infernalis = Argent. nitricum.
— mitigatus = Argent. nitric. cum Kalio nitrico 579.
Lappaconitin 219.
Lasia-Arten (Blausäure) 93.
Latschenöl = Ol. pini pumilionis 389.
Laurotetanin 122.
Lavendelblüten s. Flores Lavandulae 372.
Lavendelöl, ätherisches 372. 372.
Leinkuchen s. Placenta sem. Lini 381.
Leinmehl 381.
Leinöl 380.
Leinsamen 379. 381.
Leuchtgas 79. 84.
Lichen islandicus = isländisches Moos 355.
Lichenin 355.
Liebstöckel s. Rad. Levistici 374.
Lignum campechianum = Blauholz 420.
— Guajaci 373.
— Quassiae 370.
— Sassafras 373.
Limatura Martis = Ferrum pulverat.
Limonaden 357. 506.
Limonin 365.
Lindenblüten 359.
Linimente 378. 380.
Liniment, flüchtiges 380.
Linimentum ammoniato-camphoratum 380.
— ammoniatum 380.
— saponato-camphoratum 380.
— volatile = Lin. ammoniatum 380.
Liquor Aluminii acetici 607.
— — acetico-tartarici 607.
— Ammonii anisatus 92.
— — caustici 92.
— anodynus Hoffmanni 40.
— Bellostii 523.
— corrosivus 523.
— Cresoli saponatus 282. 287.
— Ferri albuminati 560. 568.
— — jodati 567.
— — oxychlorati 567.
— — sesquichlorati 567.
— Kali caustici 488.
— Kalii acetici 464.
— — arsenicosi 543.
— — carbonici 488.
— Natri caustici 488.
— Natrii silicici 464.
— Plumbi subacetici 601.
— Seriparus 473.
Lithargyrum s. Bleioxyd 382.

Lithium, chinasaures = Urosin 485.
Lithiumcarbonat 484. 488.
Lithium carbonicum 488.
Lithiumwirkung 445.
Lobelienkraut s. Herba Lobeliae.
Lobelin 198. 201.
Löffelkraut 390.
Lösungen, anisotonische 425.
—, hyperisotonische 425.
—, hypoisotonische 425.
—, isotonische 425. 426.
—, isoviscose 427.
Löwenzahn s. Rad. Taraxaci.
Lophophorin 145. 146.
Lorbeeren s. Fructus Lauri 373.
Lorchel 337.
Loretin 285.
Losophan = Trijodkresol 285.
Luminal 50.
Lupinidin 197.
Lupulinsäure 369.
Lycaconitin 219.
Lysid n 485.
Lysol 282.

Macisöl = Muskatöl 367.
Magenmittel 361.
Aromatisch schmeckende 365.
Bittere 369.
Gewürzhafte 365.
Scharfe 367.
Magisterium Bismuti s. Bismutum subnitricum 604.
Magnesia alba s. Magnesium carbonicum 488.
—, gebrannte 469. 478. 488.
Magnesiaseife 479.
— usta = gebrannte.
Magnesiumcarbonat 469. 488.
Magnesium carbonicum 488.
— citricum effervescens 472.
— sulfat s. Bittersalz 465. 472.
— sulfuricum 472.
— — siccum 472.
— superoxyd 516.
Malakin 258. 260.
Malvenblätter u. -Blüten s. Fol. u. Flor. Malvae.
Mandeln, bittere 97.
—, süße 355.
Mandelöl 380.
Mandelsäure 168. 277.
Mandelsirup 358.
Mandragorin 167.
Mangan 573.
Manna 472.
Mannasirup 472.
Mannit 465. 472.
Matricariacampher 296.
Meerzwiebel 304. 330. 330.
Mel depuratum 359.
— rosatum 359.
Mennige 601.
Menthol 287.
Menyanthin 370.
Mercurialkachexie 587.
Mesotan 275.
Metallalbuminate 517.
Metalle, schwere 517.
Metallorganische Verbindungen 517. 527. 589. 598.
Methan 19.
Methämoglobin, durch Amylnitrit 75, Nitroglycerin 77, nach den Stoffen der Antipyringruppe 264, nach chlorsauren Salzen 456, nach Hydroxylamin 78, n. Pyrogallol 280, n. Wismutsubnitrat 603.
Methylalkohol 23. 42. 68.
Methylatropinnitrat 177.
Methylchlorid 22.
Methylenchlorid 34. 36.
Methylphosphin 254.
Methylviolett = Pyoktanin 284.
Mezcalin 145. 146.
Mezerein 392.
Migränin 257.
Milchzucker 358.
Minengase 80.

Mineralkermes 548.
Mineralwässer 507, abführende = Bitterwässer 470, alkalische 477, als alkal. Bäder 477, künstliche 508.
Minium, Mennige 382.
Mixtura oleoso-balsamica 373.
— sulfurica acida 506.
Monobromcampher 186.
Monomethylxanthine 110.
Moorbäder 379.
Morchella esculenta = Spitzmorchel 338.
Morphin 132. 143.
Morphindiessigsäureester = Heroin 142. 143. 143.
Morphingruppe 132.
Morphinum hydrochloricum 143.
Moschus 297.
Moschusschafgarbe 371.
Mucilago Gummi arabici 355.
— Salep 355.
Muscaridin 187.
Muscarin 182.
Muscaringruppe 182.
Muskatbalsam 380.
Muskatnuß 366. 367.
Muskatnußöl = Macisöl 367.
Mutterkorn 338.
Myoctonin 219.
Myristicin 367.
Myronsäure = Sinnigrin 390.
Myrosin 390.
Myrrha 373.
Myrrhin 373.
Myrrhol 373.

Naphthalin 280. 284. 287.
Naphthol 280. 283. 287.
Narceïn 133.
Narkose 26.
Narcotica, der Chloroformgruppe 18, Morphin 132, der Antipyringruppe 257. 269.
Narkotin 132.
Nasturtium officinalis 390.
Nataloïn 404.
Natrio-Chrysotoxinum 345.
Natriumacetat 464.
— aceticum 464.
— acetylarsanilicum 543.
— arsanilicum 543.
— bicarbonat 488.
— bicarbonicum 488.
— borat = Borax 460. 488.
— bromatum 464.
— carbonat 478. 488.
— carbonicum 488.
— — crudum 488.
— — siccum 488.
— causticum s. Liq. Natr. caust.
— chloratum 463.
— ferratinicum 568.
— — solubile 568.
— jodatum 464.
— nitricum 464.
— nitrosum 79.
— perchlorat 458.
— phosphat 488.
— phosphoricum 488.
— salicylicum 278.
—, salpetersaures s. Natr. nitric.
—, schwefelsaures = Natriumsulfat.
—, schwefligsaures 459.
—, sulrantimoniat = Schlippesches Salz 544.
— sulfat s. Glaubersalz.
— sulfhydrat 491.
— sulfuricum 472.
— — siccum 472.
— superoxyd 516.
— tetraborat 488.
— thiosulfuricum 472.
—, unterschwefligsaures 465. 472.
Natronlauge 488.
Natronseife 479. 488.
Natronwasserglas 464.
Nausea 211. 214. 548. 595.
Nelkenöl 366.

Nelkenpfeffer = Piment 366.
Neosalvarsan 528. 543.
Neriin 303.
Neuronal 50.
Ngai-Campher 298.
Nickel 571.
Nickelgruppe 568.
Nicotein 189.
Nicotin 188. **190.**
Nicotingruppe 188.
Nieswurz, weiße, s. Rhiz. Veratri.
Nigellin 190.
Nirvanin 164.
Nitrate d. Alkalien 424.
Nitrocellulosepulver 80.
Nitrite = salpetrigs. Salze 76. 447.
Nitroglycerin 77. 79.
Nitroglycerinum 79.
Nonadecan 377.
Norcocaïne 161.
Novaspirin 275.
Novocaïn **164.** 166.
Nuces Moschatae 367.
Nux vomica s. Semen Strychni. 130.

Odallin 304.
Oenanthe crocata = Rebendolde 299. 300.
Oenanthotoxin 299.
Oktandisäure 494.
Oleandresin 299.
Oleandrin 303.
Oleum Amygdalarum 380.
— Anisi 366.
— Arachidis 380.
— Cacao 380.
— Calami 367.
— camphoratum 297.
— cantharidatum 396.
— Carvi 366.
— Caryophyllorum 366.
— Castoris = O. Ricini.
— Chloroformi 390.
— Cinnamomi 366.
— Citri 365.
Oleum Cocos 380.
— Crotonis 400.
— Foeniculi 366.
— Hyoscyami 182.
— Juniperi 376.
— Lauri 373.
— Lavandulae 372.
— Lini 380.
— Macidis 367.
— Menthae piperitae 358.
— Nucistae 380.
— Olivarum 380.
— Pini pumilionis s. Latschenöl 389.
— Ricini 400.
— Rosae 359.
— Rosmarini 372.
— Santali 376.
— Sesami 380.
— Sinapis aethereum 392.
— Terebinthinae 390.
— — rectificatum 390.
— Thymi 372.
Ölsäure 505.
Ölzucker 358.
Olivenöl 380.
Onocerin 373.
Ononid 373.
Ononin 373.
Ononisglycyrrhizin s. Ononid.
Ophiotoxin **334.** 335. 336.
Opium 132. 138. 144.
— pulveratum 144.
Opodeldok 378. 380.
—, flüssiger 380.
Orthoform-Neu **164.**
Oscin 168.
Osmotischer Druck 425.
Ouabaïn = Wabaïn 303.
Oxybuttersäure 20.
Oxycampher = Campherol **295.** 297.
Oxydationsferment 514.
Oxydationsmittel 514.
Oxydicolchicin 231. 232.
Oxymel Scillae 331.
Ozon 515.

Palmitinsäure-Cetyläther = Walrat = Cetaceum 380.
Pangium-Arten (Blausäure) **93.**
Pantherschwamm (Amanita pantherina) 187.
Papaverin 132.
Paracotoïn 368.
Paradieskörner 368
Paradisol 368.
Paraffin, festes 380.
—, flüssiges, Vaselin **377.** 380.
Paraffinum liquidum 380.
— solidum 380.
Paraguaytee 98. 112.
Paraldehyd **46.** 71.
Paraldehydum 71.
Paraxanthin 109.
Parillin 331.
Pasta zinci 596.
— — salicylata 596.
Pastilli Hydrargyri bichlorati 591.
— Santonini 416.
Pectenin 145.
Pectinstoffe 352.
Pelletierin 413.
Pellotin 145.
Pellotin- u. Anhaloningruppe 144.
Pental **41.**
Pentandisäure 494.
Perchlorat, Natrium- 458.
Perchloräthan 19.
Perchloräthylen 19.
Perchlormethan = Tetrachlormethan 19. 72.
Perchlorsäure 458.
Perhydrol = Wasserstoffsuperoxyd 516.
Peronin = Benzylmorphin 142.
Perubalsam 288.
Petroleum 20. 388.
— depuratum s. Benzinum Petrolei.
Peucedanin 368.
Pfeffer 362. 363. 367.
— spanischer 392. 396. 396.
Pfefferminze 358.
Pfefferminzöl 358.
Pfefferminzplätzchen 359.
Pfeilgifte 115. 305. 336.
Pfirsischkerne (Blausäure) 92. 93.
Pflanzenschleim 352. **356.**
Pflaster 376. **381.** 382.
Pflastermulle 382.
Pflaumenmus 472. 500.
Phaseolus lunatus 93.
Phenacetin 260. 270.
Phenacetinum 270.
Phenetidine 258.
Phenetol 20.
Phenine = Phenetidine.
Phenokoll 258. 260.
Phenol s. Carbol.
Phenolphthaleïn 407.
Phenylborsäure 285.
Phenylchinaldin 254.
Phenylchinolin 254.
Phenyldimethylpyrazolon = Antipyrin 257. 270.
Phenylglykocoll 186.
Phenylhydrazin 260.
Phenylum salicylicum 278.
Philothion 493.
Phlogotoxingruppe = **Cantharidingruppe** 392.
Phosphate, basische 454.
Phosphor 607.
Phosphorferratin 553.
Phosphor, roter 607.
Phosphorige u. unterphosphorige Säure 607.
Phosphorsäureverbindungen 463.
Phosphorus 614.
Phosphorwasserstoff 614.
Physostigmin 186. 204. **205.** 209.
Physostigminblau 204.
Physostigmingruppe 204.
Physostigminum salicylicum 209.
— sulfuricum 209.
Pikrasmin 370.
Pikroaconitin 219.

Pikrinsäure 80.
Pikrol 285.
Pikropodophyllin 401. 402.
Pikrotin 299.
Pikrotoxin 299.
Pikrotoxingruppe 299.
Pikrotoxinin 299.
Pilocarpidin 189. 195.
Pilocarpin 189. **193.**
Pilocarpin- u. Nicotingruppe 188.
Pilocarpinum hydrochloricum 197.
Pilocereïn 145.
Pilulae aloëticae ferratae 408.
— Ferri carbonici Blaudii 567.
— Jalapae 402.
— Kreosoti 287.
Pilzvergiftungen s. Muscaringruppe 187.
Piment 366.
Pimpinellin 369.
Piperazin 485.
Piperidin 197.
Piperin 367.
Piturin = Nicotin 189.
Pix liquida 287.
Placenta semin. Lini = Leinkuchen 381.
Plasmolyse 426.
Platin 568.
Platin- u. Nickelgruppe 568.
Platinbasen 569.
Platomonodiammonium 569.
Plumbum aceticum 601.
— jodatum 574.
— subaceticum = Liquor Plumbi subacetici 601.
Podophyllin 401. 402.
Podophyllinum 402.
Podophyllotoxin 401. 402. 402.
Polystichalbin 412.
Polystichin 412.
Polystichinin 412.
Polystichocitrin 412.
Pomeranzenpräparate 366.
Pomeranzenschalen 366.
Potio Riverii 464.
Pottasche = Kalium carb. crud.
Prager Tropfen s. Aqua foetida antihysterica 361.
Primelkrankheit 393.
Protargol 578.
Protocurrain 115.
Protocuridin 115.
Protocurin 115.
Protoveratrin 225. 228.
Pseudoaconin 219.
Pseudoaconitin 219. 223.
Pseudotropin 163.
Ptomaine 88.
Pulpa tamarindorum cruda 473.
— — depurata 473.
Pulvis aërophorus 506.
— — anglicus 506.
— — laxans 472.
Pulvis gummosus 356.
— Ipecacuanhae opiatus 144.
— Liquiritiae compositus 407.
— Magnesiae cum Rheo 408. 489.
— salicylicus cum Talco 278.
Purgatin = Purgatol 406.
Purgen 407.
Purin 98.
Purinderivate 98. Verhalten im Organismus 110.
Pyoktanin 284.
Pyramidon 257. 270.
Pyrazolonum dimethylamino-phenyldimethylicum 270.
— phenyldimethylicum 270.
— — salicylicum 270.
Pyrethron 301.
Pyrodin 257.
Pyrogallol 280. 283. 418. 287.
Pyrogallussäure = Pyrogallol.

Quassia s. Lig. Quassiae 370.
Quassiin 370.
Quebrachamin 213.
Quebrachin 213.
Queckenextract 472. 500.

Quecksilber 579. 590.
— äthyl 589.
— äthylchlorid 589.
— amid, — amino-, — peptonverbindungen 580. 589.
— atoxylsaures 540.
— bromür 583.
— chlorid = Sublimat 579. 591.
— chlorür, Kalomel 580. 583. 585. 590. 590.
—, colloïdales 590.
— cyanid 591.
— diäthyl 589.
Quecksilbergruppe 579.
— jodid 521. 523. 591.
— Kaliumhyposulfit 589.
— nitrate 522.
— ölsaures 589.
— oxyd 520. 591.
— präcipitat, weißer 523. 591.
Quecksilbersalbe, graue 580. 589. 590. 590.
— — rote u. weiße 591.
Quendel s. Herba Serpylli.
Quillajarinde 331. 337.
Quillajasäure 331.

Rabelaisia philippinensis 305.
Radium 508.
— baryumbromid 508.
Radix Althaeae 356.
— Angelicae 368.
— Colombo 371.
— Gentianae 370.
— Ipecacuanhae 216.
— Levistici 374.
— Liquiritiae 356.
— Ononidis 373.
— Pimpinellae 368.
— Ratanhiae 420.
— Sassaparillae 337.
— Senegae 317.
— Taraxaci cum herba 371.
— Valerianae 361.
Ratanhiaextract 417.
Ratanhiagerbsäure 420.
Ratanhiawurzel 420.
Rebendolde = Oenanthe crocata 299. 300.
Rechtscocaïn 162.
Resina Dammar 382.
— Draconis 420.
— Jalapae 402.
Resopyrin 257.
Resorcin 280. 283. 287.
Rhabarber 403. 407.
Rhamnocathartin = Frangulasäure 405.
Rhizoma Calami 367.
— Filicis 415.
— Galangae 368.
— Hydrastis 149.
— Iridis 373.
— Rhei 407.
— Tormentillae 420.
— Veratri 231.
— Zedoariae 368.
— Zingiberis 368.
Rhodanide 462.
Ricin 400.
Ricinolsäure 399.
— ester 399.
— glycerid 399.
Ricinusöl 399. 400.
Ricinusölgruppe 399.
Riechmittel 359.
Riverscher Trank s. Potio Riverii.
Rohrzucker 358.
Rosenhonig 359.
Rosmarinöl 372.
Rosmarinsalbe 380.
Roßkastanienrinde 420.
Rotulae Menthae piperitae 359.
Rottlerin 414.
Rubidium 445.
Rubreserin 204.
Rum 64.
Ruta graveolens 394.

Sabadillsamen 231.
— Essig 231.
Sabinaöl 388.
Saccharin 357.
Saccharum 358.
— Lactis 358.
Sadebaumöl s. Sabinaöl.
Säureamide 20.
Säuren 473. 494.
— der Fettreihe 494.
Säurengruppe 494.
Safren 373.
Safrol 373.
Sal Carolinum factitium 472.
Salacetol 275.
Salbei s. Folia Salviae 359.
Salben 376.
Salep 355.
Salepschleim s. Mucilago Salep 355.
Salicin 276. 362.
Salicylsäure 271.
Salicylsäuregruppe 271.
Saligenin 276.
Salipyrin 257. 270.
Salipyrinum 270.
Salmiak = Chlorammonium 88. 90. 464.
Salokoll 258.
Salol 273. 278.
Salolum 278.
Salophen 258.
Salpeter 443. 464.
Salpetergeist s. Spir. Aeth. nitros.
Salpetersäure 494. 505.
Salpetersäureester 77. 78.
Salpetrigsäure-Amylester s. Amylnitrit. 73.
Salpetrigsäureester 73.
Salpetrigsaure Salze 76.
Salvarsan 528. 540. 543.
Salviol 359.
Salzsäure 494. 497. 500. 505.
Salze. Umsetzung im Organism. 440.
Salzwirkung 433.
Samandarin 131.
Samandaringruppe 131.
Samandaridin 131. 132.
Samenemulsionen 355.
Sandelholzöl = Sandelöl 375. 376.
Sanguinarin 146. 147.
Sanguis Draconis s. Resina Draconis.
Santogenin 415.
Santonin 414. 416.
Santoninpastillen 416.
Sapo kalinus 488.
— — venalis 488.
— jalapinus 402
— medicatus 488.
Saponine 331.
Sapotoxin 332.
Sapotoxingruppe 331.
Saprol 285.
Sassafras s. Lign. Sassafras.
Sassaparilla 331. 334. 337.
Sassasaponin 331.
Sassy-Rinde 305.
Sauerstoff s. Gruppe der Oxydationsmittel 514.
Scammonin 401.
Scammoniumharz 401.
Schafgarbe 371.
Schierling 197. 200. 299. 300.
Schilddrüse 451. 511.
Schlafkrankheit 539.
Schlafmittel 48. 71.
Schlammbäder 379.
Schlangengifte 334.
Schlippesches Salz 544.
Schmierseife 488.
Schokolade 110.
Schwefel als Abführmittel 491.
Schwefeläther s. Äther.
Schwefelalkaliengruppe 489.
Schwefelblumen 492. 493.
Schwefelcalcium 489.
Schwefelleber 493.
Schwefelmilch 492. 493.
Schwefelnatrium 490.

Schwefelsäure 494. 505.
Schwefelsäuredimethylester 19.
Schwefelwässer 489. 490.
Schwefelwasserstoff 490.
Schweflige Säure 494. 503.
Schwefligsaure Salze (Natrium) 459.
Schweineschmalz 379.
Scilla = Meerzwiebel, auch Bulbus Scillae 304. 330. 330.
Scillaïn 304. 330.
Scopolamin = l-Hyoscin 168. 179. 182.
Scopolaminum hydrobromicum 182.
Scopolin 168.
Sebum ovile 380.
— salicylatum 278.
Secale cornutum 338. 345.
Secalin 339.
Secalintoxin 339. 340.
Seidelbastrinde 392.
Seife 476. 477. 488.
—, grüne = Schmierseife 488.
—, medicin. 488.
Seifenspiritus 380. 488.
Seignettesalz s. Tartarus natronatus.
Semen Arecae 420.
— Colchici 235.
— Foenugraeci 373.
— Lini 381.
— Myristicae 367.
— Papaveris 144.
— Sabadillae 231.
— Sinapis 391.
— Strophanti 330.
— Strychni 130.
Senecioalkaloïde 216.
Senecifolidin 216.
Senecifolin 216.
Senegawurzel 331. 333. 337.
Senegin 331.
Senf, weißer, schwarzer u. Sarepta-Senf 362. 390. 391.
Senföl 363. 390. 392.
Senfölgruppe 390.
Senfpapier 391.
Senfsamen s. Semen Sinap- 391.
Senfspiritus 392.
Senfteig 391. 391.
Senna = Sennesblätter 403. 407.
Sennaelatwerge s. Electuarium e Senna 407.
Sennesblätter = Senna.
Septentrionalin 219.
Sepsin 217.
Sepsingruppe 216.
Serum lactis s. Kuhmolken 473.
— — tamarindinatum 473.
Silber 574.
— colloïdales 578.
Silbergruppe 574.
Silbernitrat = salpetersaures Silber 522. 574. 577. 579.
— salpeterhaltiges 579.
Sinalbin u. Sinalbinsenföl 390.
Sinnigrin 390.
Sirup, weißer 358.
Sirupus Althaeae 356.
— Amygdalarum 358.
— Aurantii corticis 366.
— Cerasorum 358.
— Cinnamomi 366.
— Ferri jodati 568.
— — oxydati 567.
— Ipecacuanhae 216.
— Liquiritiae 356.
— Mannae 472.
— Menthae piperitae 359.
— Rhamni catharticae 408.
— Rhei 407.
— Rubi Idaei 358.
— Senegae 337.
— Sennae 407.
— — cum Manna 407.
— simplex 358.
Skimmianin 114.
Sklerotinsäure 340. 345.
Smilasaponin 331.
Soda 488.

Solanidin 237.
Solanin 235.
Solaningruppe 235.
Solanum dulcamare 235. 240.
Solutio Natrii chlorati physiologica 463.
— Fowleri 543.
— Vlemingx 489.
Somnal = Chloralurethan 45.
Sophorin 190.
Sozojodol 285.
Sozolsäure = Aseptol 285.
Spanische Fliegen s. Canthariden.
Spanischfliegenpflaster 396. 396.
Spanischfliegensalbe 396.
Spanischer Pfeffer = Capsicum 392. 396.
Spartein 197. **203.**
Sphacelotoxin 339. 340.
Sphacelotoxingruppe 338.
Species aromaticae 372.
— ad Kataplasma = emollientes 381.
— diureticae 376.
— emollientes 381.
— laxantes 407.
— Lignorum 373.
— pectorales 359.
Speisemorchel 337.
Spießglanz 548. 549.
Spiritus 70.
— aethereus 71.
— Aetheris nitrosi 79.
— Angelicae compositus 368.
— camphoratus 390.
— dilutus 70.
— e Vino = Cognac 71.
— formicarum 506.
— fumans Libavii = Zinnchlorid 523.
— Juniperi 376.
— Lavandulae 372.
— Melissae compositus 372.
— Menthae piperitae 359.
— saponato-camphoratus 380.
Spiritus saponatus 380. 488.
— Saponis kalini 380.
— Sinapis 392.
Spirochäten 540. 541.
Spitzmorchel 338.
St.-Germain-Tee s. Species laxantes. 407.
Stärke, Weizenstärke 355.
Stärkeschleim 355.
Staphisagrin 220. 222.
Stechapfelblätter s. Fol. Stramonii. 182.
Steinklee s. Herba Meliloti. 373.
Steinmorchel 337.
Stibium sulfuratum aurantiacum (Goldschwefel) 549.
— — nigrum 549.
Stiefmütterchen s. Herba Violae tricoloris 374.
Stinktropfen, Prager Tropfen s. Aqua foetida antihysterica 361.
Stoffwechsel
nach Acetanilid 265.
„ Alkalien 481.
„ Alkohol 64.
„ Antipyrin 265.
„ Arsen 535.
„ Chinin 247.
„ Phosphor 608.
„ Quecksilber 586.
„ Salicylsäure 272.
„ Salzen der Alkalimetalle 437.
„ Wasser 430.
Storax = Styrax crudus u. depuratus 288.
Stovaïn **165.** 166.
Strontiumsalze 445.
Strophantin 303. 304. 329. 330.
Strophantinum 330.
Strophantussamen 330.
Strychnin **122.** 131.
Strychningruppe 122.
— gerbsaures 130.
Strychninum nitricum 130.

Strychnos Nux vomica 130.
— Ignatii 131.
Strychnosamen = Nux vomica 130.
Stypticin = Cotarnin 146.
Styracin 288.
Styrax = Storax 288.
Subcutin 164. 165.
Succinyltropin 172.
Succus Juniperi inspissatus 376.
— Liquiritiae 356.
— — depuratus 356.
Süßholz 356.
Sulfate d. Alkalien u. Erdalkalien als abführende Salze 465.
Sulfonal 20. 25. **50.** 71.
Sulfonalum 71.
Sulfone, Disulfone 20.
Sulfosäuren, aromat. 285.
Sulfur depuratum 493.
— praecipitatum 493.
— sublimatum 493.
Suprareninum hydrochloricum 153.

Tabakblätter 189.
Tabakklystiere 190.
Tabaköl 192.
Tabakrauch 191.
Tabakvergiftung 191. 192.
Tamarindenmus 472. 473. 473. 500.
Tanacetumcampher 296.
Tanghinin 305.
Tannalbin 417. 419.
Tannigen 417. 419.
Tannin = Gallusgerbsäure 417. 419.
Tannocol 417.
Tannoform 417. 419.
Tannopin 417.
Taraxacin 371.
Taraxacum s. Rad. Taraxaci.
Tartarus depuratus 472.
— emeticus s. Tartarus stibiatus.
— natronatus 472.
— stibiatus 549.
Tausendgüldenkraut s. Herba Centaurii 371.
Tee, chinesischer 110. 112.
Teer s. Pix liquida 287.
Teespecies 359.
Temulin 198. **204.**
Terebinthina 390.
Terpene 374. 375. 388.
Terpenglykuronsäuren 375. 389.
Terpentin s. Terebinthina 390.
Terpentinöl 388. 390.
Terpentinölgruppe 387.
Terpentinölsuperoxyd 389.
Terpinhydrat 389. 390.
Terpinum hydratum 390.
Tetanocannabin 122.
Tetanus 123.
Tetrachlormethan = Perchlormethan 19. 72.
Tetrajodäthylen = Dijodoform 70.
Tetrajodpyrrol = Jodol 70.
Tetrodonin 122.
Tetrodonsäure 122.
Tetronal 50. 52.
Thallin 257. 260.
Thebaïn 122.
Theïn = Coffeïn.
Theobromin 98. **102.** 109.
Theobrominum-natrium salicylicum 114.
Theophyllin 109. 114.
Theophyllinnatrium 114.
Theophyllinum 114.
Thevetin 303.
Thevetosin 303.
Thiol 378.
Thiosinamin 489.
Thujamenthonisoxim 298.
Thujon 297.
Thymianöl 372.
Thymol 283. 287.
Thyreojodin 451. 511.
Tinctura Absinthii 370.
— Aconiti 225.
— Aloës 408.
— — composita 408.
— amara 371.

Tinctura Arnicae 373.
— aromatica 366.
— Aurantii 366.
— Benzoës 288.
— Calami 367.
— Cannabis indicae 349.
— Capsici 396. 396.
— Catechu 420.
— Chinae 256.
— — compos. 256.
— Cinnamomi 366.
— Colchici 235.
— Colocynthidis 402.
— Digitalis 330.
— ferri chlorati aetherea 567.
— — pomati 567.
— Gallarum 419.
— Gentianae 370.
— Ipecacuanhae 216.
— Jodi 513.
— Lobeliae 204.
— Myrrhae 373.
— Opii benzoica 144.
— — crocata 144.
— — simplex 144.
— Pimpinellae 369.
— Ratanhiae 420.
— Rhei aquosa 407.
— — vinosa 408.
— Scillae 331.
— Strophanti 330.
— Strychni 131.
— Valerianae 361.
— — aetherea 361.
— Veratri 231.
— Zingiberis 368.
Tollkirsche s. Fol. Belladonnae.
Tolypyrin 257.
Tonerdeverbindungen = Aluminiumverbindungen 605.
Tormentillgerbsäure 420.
Tormentillwurzel 420.
Toxinreihe, Nerven- u. Muskelgifte der 298.
Toxiresin 325.
Tragacantha 355.
Traganth s. Tragacantha.
Traubenkuren 473.
Trichloräthylglykuronsäure 25.
Trichloraldehydhydrat s. Chloralhydrat.
Trichloressigsäure 495. 506.
Trijodkresol = Losophan 285.
Trimethylamin 20. 91.
Trimethylxanthin = Coffein.
Trional 50. 52. 71.
Trionalum 71.
Trioxymethylanthrachinon = Emodin 403.
Trioxymethylen 72.
Triphenin 258.
Triticum repens 472.
Trochisci Santonini 416.
— Natrii bicarbonici 488.
Tropacocain 163. 167.
Tropacocainum hydrochloricum 167.
Tropaeolum majus 390.
Tropasäure 167.
Tropeïne 167. 168. 177.
Tropin 167. 172.
Truxillcocaïne 162.
Trypanosomenkrankheiten 539.
Tubera Aconiti 225.
— Jalapae 402.
— Salep 355.
Tubocurarin 115.

Übelriechende Substanzen als Nervenmittel 361.
Übermangansaures Kalium 514. 516.
Ulexin 190.
Ulmenrinde 420.
Unguentum acidi borici 506.
— argenti colloidalis 579.
— basilicum 390.
— Cantharidum 396.
— cereum 380.
— Cerussae 380.
— — camphorat. 380.

Unguentum Diachylon 380.
— Glycerini 380.
— Hydrargyri album 591.
— — cinereum 590.
— — rubrum 591.
— Kalii jodati 464.
— leniens = Cold-Cream 380.
— molle 380.
— Paraffini 379.
— Plumbi 601.
— Plumbi tannici 601.
— Rosmarini compost. 380.
— Tartari stibiati 549.
— Terebinthinae 390.
— Zinci 596.
Unorganische Verbindungen als Nerven-, Muskel- u. Ätzgifte 420.
Unterchlorigsaure Salze 509.
Ural 45.
Urechitin 303.
Urechitoxin 303.
Urethan 25. 47. 71.
Urethanum 71.
Urosin = chinasaures Lithium 485.
Urotropin 485. 489.
Urson 419.

Vanille s. Fructus Vanillae 359.
Vanillin 359.
Vaselin 21. 377. 380.
Vaselinum album u. flavum 380.
Veilchenwurzel s. Rhizoma Iridis.
Veratrin 186. 225. 226. 231.
Veratringruppe 225.
Veratrinum 231.
Veratrumsäure 219. 225.
Verhalten im Organismus:
Äthylalkohol 23.
Ammoniak 89.
Amylenhydrat 25.
Atropin 181.
Campher 295.
Chinin 254.
Chloralhydrat 25.
Chloroform 24.
Coffeïn 110.
Colchicin 232.
Curarin 116.
Formaldehyd 23.
Gruppe des Antipyrins 270.
Jodoform 25.
Methylalkohol 23.
Morphin 140.
Nitroglycerin 78.
Santonin 415.
Strychnin 129. 130.
Sulfonal 25.
Tannin 418. 419.
Theobromin 110.
Urethan 25.
Verin 225.
Veronal 20. 48. 71.
Vesipyrin 275.
Vichy-Pastillen 488.
Vinum 71.
— camphoratum 297.
Vinum Chinae 256.
— Condurango 374.
— stibiatum 549.
Viscosität 306. 427.

Wabaïn = Oubaïn 303.
Wacholderbeeren 376.
Wacholdermus 376.
Wacholderpräparate 374.
Wachssalbe 380
Wärmeverhalten nach:
Alkohol 65.
Antipyringruppe 261.
Arsenik 250. 536.
Chinin 246.
Digitalin 323.
Morphin 267.
Salicylsäure 272.
Strychnin 129.
Veratrin 230.
Waldwolleöl = Fichtennadelöl 389.
Walnußblätter 420.

Walrat s. Cetaceum 380.
Wasser 423. 424. 427.
Wasser, radioactives 508.
Wasser- u. Salzgruppe 423.
Wassergas 80.
Wasserglas s. Liq. Natrii silicici.
Wasserschierling 299.
Wasserstoffsuperoxyd 515. 516.
Wasserwirkung 427.
Weidenrinde 420.
Wein 61. 71.
Weingeist s. Spiritus.
Weinsäure 506.
Weinstein = saures weinsaures Kalium 499. 472.
Wermut s. Herba Absinthii 370.
Wermutharz 362.
Wiener Ätzpaste 476.
WienerTrank s. Infus. Sennae compos. 472. 407.
Wismut 603.
Wismutgruppe 602.
Wismut, basisch-salpeters. 602. 604.
Wollfett 378. 379.
Wurmsamen 416.
Wurstvergiftung 219.

Xanthin 98.
Xanthinderivate 98. 110.
Xanthoproteinsäure 494.

Yerba Maté 98.
Yohimbin 165.

Zeitlosensamen 235.
Zimmt 366.
Zimmtaldehyd 366.
Zimmtsäure 276. 286.
Zincum aceticum 596
— chloratum 596.
— oxydatum 596.
— — crudum 596.
— sulfuricum 596.
Zink 594.
Zinkacetat s. Zinc. acet.
Zinkchlorid 595. 596.
Zinkgruppe 591.
Zinkoxyd 595. 596.
Zinkpaste 596.
Zinksalicylsäurepaste 596.
Zinksulfat 595. 596.
Zinksuperoxyd 516.
Zinngruppe 601.
Zinnchlorid 523.
Zinntriäthyl 601.
Zittmannsches Decoct s. Decoct. Sassaparillae 337.
Zitwersamen = Wurmsamen 416.
Zitwerwurzel 368.
Zucker 356. 358.
Zuckerkalk 479.
Zugpflaster 381.