Rücksichten auf die chemische Zusammensetzung und Constitution 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 Klassificierung 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 zusammengesetze 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 $1\frac{1}{2}$—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. Centra 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 Elasticitätszustände in Betracht. Die Verhältnisse aber lassen sich nicht in einer auf die Muskeln des lebenden Gesamtorganismus übertragbaren Weise untersuchen, weil es zwar eine Physiologie tetanischer Zuckungen, aber

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

keine eigentliche Muskelphysiologie gibt. Denn wir sind nicht im Stande, 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 jene vegetativen Vorgänge ausschliesslich von einer Wirkung dieser Substanzen auf die Circulation oder das Nervensystem abgeleitet werden könnte. Über das Zustandekommen dieses Einflusses vergl. oben S. 6. Es ist die gleiche Wirkung, welche in höheren Graden einfache Protoplasmagebilde, z. B. niedere Organismen, zum Absterben bringt und deshalb zur Desinfection verwandt wird. Solche 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 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 chararkteristische 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 einsäurigen 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 beliebig lange ohne Schaden eingeatmet werden konnte.

Das Acetylen 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 lokale Ätzung, auch in den Lungen beim Einatmen der Dämpfe, nach der Resorption Convulsionen und allgemeine Lähmung. Bei seiner Handhabung in der Industrie ist daher große Vorsicht geboten, wie tötlich 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.

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

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

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

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

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

(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 alkylirten Säuren und Säureamiden, sowie von einzelnen substituirten 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 irgend einer 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) gehört pharmakologisch nicht dieser Gruppe, sondern vollständig der aromatischen Reihe an. Unter den hier besonders in Betracht kommenden Verbindungen ist vor allem der Salpetrigsäure-Amylester, das sogenannte Amylnitrit, hervorzuheben, bei welchem die Wirkungen der salpetrigen

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

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

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

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

Säure mit denen der Amylgruppe 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 **lokalen Wirkungen** dieser Stoffe, die von denen auf das Centralnervensystem scharf zu unterscheiden sind, werden von sehr verschiedenartigen Eigenschaften bedingt.

Der concentrierte Alkohol entzieht den Geweben Wasser, bringt dadurch die Eiweißstoffe zum Gerinnen und verursacht heftige Reizung und Entzündung. Aber auch der verdünntere Alkohol wirkt reizend. Deshalb entstehen nach übermäßigem Genuß alkoholischer Getränke infolge der Reizung der Magenschleimhaut häufig acute und chronische Magenkatarrhe, 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 der Alkoholgehalt des Bieres dabei in Betracht kommt, und erfreuen sich deshalb im Gegensatz zu jenen meist einer guten Ernährung.

Das Chloroform fällt namentlich die Globulinsubstanzen und bringt, wie es scheint, das 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).

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

2) Über die Fetttheorien der Alkohol- und Chloroformnarkose vergl. 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.

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 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 Einreibungen und als lokale Anästhetica Anwendung. 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 das Chloroform die peripheren sensiblen Nerven direkt unempfindlich mache (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 verhindert 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 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 mit dem Harn ausgeschieden (Pohl[5]).

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

2) Bodländer, Pflüg. Arch. **32.** 398. 1883; 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.

Das Chloroform verläßt seiner Flüchtigkeit und geringen Löslichkeit in Wasser wegen den Organismus wahrscheinlich zum allergrößten Teil unverändert, und zwar mit der Exspirationsluft. Eigentümlich ist sein Verhalten zum defibrinierten Blut. Es bewirkt bei Gegenwart von atmosphärischer Luft eine Auflösung der roten Blutkörperchen (Böttcher, 1862), hemmt außerhalb des Organismus den Übertritt des Sauerstoffs vom Oxyhämoglobin auf leicht oxydierbare Substanzen (Bonwetsch[1]), fällt den Blutfarbstoff bei etwas längerer Berührung aus seinen Lösungen in Form einer lockeren, scharlachroten Masse und bildet dabei mit ihm eine eigentümliche Verbindung[2]). Im lebenden Organismus lassen sich diese Veränderungen des Blutes nicht nachweisen. Im Blute chloroformierter Tiere findet sich das Chloroform nach Pohl[3]) vorwiegend in den roten Blutkörperchen.

Das Chloralhydrat wird im Blute nicht in Chloroform umgesetzt, sondern geht in geringer Menge unverändert in den Harn über (L. Hermann und Tomaszewicz[4]) und erfährt zum Teil eine Zersetzung unter Auftreten von Chloriden (Liebreich, 1869). Anscheinend der größte Teil findet sich im Harn als Trichloräthylglykuronsäure.[5])

Bei Vergiftungen mit Jodoform enthielt der Harn wenig an Alkali gebundenes Jod, dagegen reichliche Mengen organischer jodhaltiger Verbindungen (Harnack und Gründler[6])), 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[7])).

---

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

2) Vergl. Arch. d. Heilk. **8.** 273. 1867.

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

4) Tomaszewicz, Pflüg. Arch. **9.** 35. 1874.

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

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

7) Baldi, Lo Sperimentale. Sept. 1887.

Über die Schicksale des Sulfonals im Organismus ist man noch im Unklaren. Ob im Harn Sulfosäuren auftreten, wie Smith[1]) 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 vernichtet wird. Auch die Reflexerregbarkeit wird von vornherein herabgesetzt und zuletzt ganz aufgehoben. Durch diese Wirkung unterscheidet 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 ungeordneter 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 kund geben. Zuletzt hören auch diese Reste psychischer Tätigkeit auf, und die Reflexe verlieren sich vollständig.

Bemerkenswert ist, daß bei chloralisierten Kaninchen der Diabetesstich völlig unwirksam bleibt, während die Glykosurie nach Kohlenoxydvergiftung an Hunden auch in der Chloralnarkose zu Stande kommt (F. Eckhard[2])). Die Einatmung von Acetondämpfen während 2 bis 4

1) Ztschr. f. physiol. Chem. **17.** 1. 1893.
2) Eckhard, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **12.** 276. 1880.

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.[2])

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 Wirkung 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 reflektorischen 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

1) Ruschhaupt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **44.** 127. 1900. F. Müller, ibid. **46.** 61. 1901.

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

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, sodaß also die Wärmebildung erheblich vermindert 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

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

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 Blutdruckcurve 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 Manometercurve sich nur um ein Geringes über die Abscße 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 statt der starken Ausdehnung der Gefäßwand 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 Kreislaufsstörungen eintreten, so nimmt die Respirationsfrequenz, wie bei der Erstickung, wieder zu. Zum

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

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 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 aber 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),

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

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 Commission 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[1]) 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 Verminderung 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[2]) untersucht. Er setzte das

1) a. a. O. oben S. 27.

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

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 ein 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.

Bock[1]) wies diese Wirkung auch am isolierten Säugetierherzen direkt nach. 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 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.

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 ungeberdig 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 an 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

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

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 das wirksamste Mittel zur Wiederbelebung. Es muß aber beim Chloroformieren von vorneherein 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 beeinträchtigende 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-Stokes'schen Phänomens. Selbst wenn in diesen Fällen nach dem Aufhören der Respiration die Herzbewegungen

1) Über die tötliche Nachwirkung der Chloroforminhalationen vergl. Ungar, Eulenberg's 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.

noch fortdauern, so sind sie doch so schwach, das von einer nennenswerten Circulation nicht mehr die Rede sein kann.

Noch zahlreiche andere, meist weniger gefährliche Vorkommnisse 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 Anwendung gezogen worden, darunter besonders das Methylenchlorid, CH_2Cl_2 (Siedep. 41 bis 42°), das Äthylenchlorid (Siedep. 85°) und Äthylidenchlorid (Siedep. 57,5°). 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 die deutsche Pharmakopoe 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 Be-

1) Bock, a. a. O. vergl. oben S. 31.

wußtseins und der Reflexe kommen. Dreser[1]) 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.

Mit diesem Verhalten des Bromäthyls stimmen auch die von Jaquet[2]) 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 Tagen auf. In leichteren Fällen stellten sich Schwächezustände, Schwindel, Sehstörungen, Dyspnoe, in schwereren 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.[3]) 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.[4])

Von den halogenfreien Verbindungen, welche weit weniger lähmend auf das Herz und die Gefäßnerven wirken, kommt in praktischer Hinsicht fast ausschließlich der **Äthyläther** (Siedp. 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. Wenn nach Versuchen am Froschherzen vom Chloroform 100 Moleküle gerade ausreichend sind,

1) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **36**. 285. 1895.

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

3) Vergl. Scherbatscheff, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **47**. 1. 1901.

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

um infolge der oben (S. 31) beschriebenen Narkose Stillstand des Froschherzens herbeizuführen, so sind für die gleiche Wirkung 3600 Molecüle Äther erforderlich. Selbst von dem Bromäthyl, welches unter den hier in Betracht kommenden Halogenverbindungen am wenigsten herzlähmend wirkt, genügen schon 1200 Molecüle, um die Herzlähmung hervorzurufen, so daß diese Verbindung immer noch 3 mal so stark auf das Herz wirkt wie der Äther.[1]) 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[2]).

Auch der Äther erschlafft die Gefäße infolge des Nachlasses 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 Veränderungen des letzteren sind von den Praktikern von je unrichtig gedeutet und von einer Zunahme der Pulsstärke abhängig gemacht worden, so namentlich von der englischen Chloroformcommission von 1864 und zuletzt von Bruns und Holz[3]) auf Grund tachometrischer Versuche an Menschen mittels 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 Be-

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

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

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

einträchtigung 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[1]) 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.

An Hunden und Kaninchen tritt bei länger dauernder Narkose regelmäßig Zucker im Harn auf, bei geringer Diurese bis 10%. Die Zuckerausscheidung erfolgt an Hunden nur bei Fleischnahrung, nicht bei Kohlenhydratfütterung (Seelig[2])), wie es zuerst bei der Kohlenoxydvergiftung nachgewiesen ist.

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.

Snow (1848 und 1858) brachte Tiere unter eine Glasglocke und ließ dann in der letzteren gewogene Mengen von Chloroform verdunsten.

1) Runge, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **10**. 324. 1879.
2) Seelig, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 481. 1905.

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 mittels 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 niederen 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 Liter Luft, also 0,34—0,42 Vol. % Chloroform 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 mittels 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 Prinzip unzuverlässig. Doch wird sich wohl für die Praxis ein Verfahren finden lassen, welchem diese Unzuverlässigkeit nicht anhaftet.[1])

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. Bei Versuchen an Tieren kommt es zuweilen zu Lungenödem. Wahrscheinlich hängen diese Folgen von einem Gehalt des Äthers an den oben (S. 36) erwähnten Superoxyden ab. Der „Aether pro narcosi“ der 4. Ausgabe der deutschen Pharmakopoe 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 Collapzustände, namentlich auch bei Herzschwäche gebraucht. Die oben (S. 35) beschriebenen Veränderungen des Pulses sowie rauschähnliche Zustände, die der Äther leicht

1) Über die Dosierung der „Inhalationsanästhetica“ mittels der bloßen Mischungsmethode vergl. auch Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 37. 375. 1896, und Geppert, Deutsche med. Wochenschr. 1899. Nr. 27—29.

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.

Da sich eine gefahrlose tiefe Narkose durch das Mittel nicht herbeiführen läßt, so hat man an Menschen nur die leichteren Grade derselben, 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 schon 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.

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 vernichtet, sondern bloß abgestumpft, und infolgedessen die Empfänglichkeit für sensible Reize, die Aufmerksamkeit und

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

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 von dieser Beschaffenheit nicht, weil sie wegen ihrer Flüchtigkeit bei der Application in den Magen zu stark reizen (vgl. S. 22) 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 Trichloraldehydhydrat, $CCl_3-CH\cdot(OH)_2$, 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 bei 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.

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

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 inbezug auf Atmung und Circulation, ohne irgend einen Vorteil vor ihm voraus zu haben. Dennoch findet es sich auch noch in der letzten, 4. Ausgabe der deutschen Pharmakopoe, 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 eigentümlicher Weise in kleinen Gaben Steigerung der Reflexerregbarkeit hervor (Heffter, 1893).

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. Von den hierher gehörenden Verbindungen findet der **Paraldehyd** seit den grundlegenden Untersuchungen von Cervello [1]) eine ausgedehntere 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 Alko-

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

hol-Delirium 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 Raimann (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 concentrierter Schwefelsäure dargestellte **Amylenhydrat,** welches eine in acht Teilen Wasser lösliche klare 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 (vergl. oben S. 39 und 40), die Circulation und Atmung im allgemeinen weit stärker als der Paraldehyd. Auch ruft es an Hunden und Katzen heftige Aufregung, Krampfzustände und überhaupt schwere Intoxicationserscheinungen hervor (Harnack und Herm. Meyer[1]).

Das **Urethan,** der Carbaminsäure-Äthylester, NH_2-CO-O-C_2H_5, ist der Repräsentant der stickstoffhaltigen Narcotica 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 indeß 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 In-

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

dicationen so scharf wie möglich zu stellen. Die Herztätigkeit wird selbst durch große Gaben nicht im mindesten beeinträchtigt.[1])

Das bereits oben (S. 20) erwähnte, neuerdings als Schlafmittel angewendete **Veronal**,[2]) der Diäthylmalonylharnstoff, $C(C_2H_5)_2 \begin{matrix} CO—NH \\ CO—NH \end{matrix} CO$, bildet geruchlose, etwas bitter schmeckende, in 145 Teilen Wasser lösliche Kristalle.

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 kg 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. Häufiger sind masernartige Ausschläge aufgetreten. Nach den gewöhnlichen Gaben ist die Harnmenge meist vermehrt, bei Vergiftungen vermindert. In den wenigen Fällen schwerer Vergiftungen stellten sich collapsartige Zustände infolge von Herzschwäche, in anderen Fällen krampfhafte Erscheinungen ein.

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 be-

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **20.** 203. 1885.
2) Fischer u. v. Mering, a. a. O. oben S. 20.

einflußt, 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 bisher 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 (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 Harncanälchen 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

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

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[1]) regelmäßig experimentell erzeugen.

Um die genannten unangenehmen Folgen des Sulfonalgebrauchs möglichst zu vermeiden, empfiehlt Kast[2]), 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 wird in der 4., neuesten Ausgabe der deutschen Pharmakopoe fälschlich als Methylsulfonal bezeichnet. Es 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 schlaferzeugend wirkt, eignet sich nicht für die Anwendung als regelrechtes Schlafmittel, weil er einerseits die bekannten unangenehmen Nachwirkungen hat, die sogar Gesunden den Genuß der alkoholischen Getränke so oft verleiden, und andererseits neben der Abstumpfung der Empfindungen einen Rausch hervorbringt, dessen Charakter unter anderem darin besteht, daß die Vor-

1) Neubauer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **43.** 456. 1900.
2) Kast, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **31.** 69. 1893.

stellungen in Unordnung geraten und dann ihrerseits erregend und schlafvertreibend wirken. Deshalb macht eine leichte Alkoholnarkose den Schlaf absolut flacher (Kohlschütter[1]).

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 ausgesprochendstem 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, während die andere einen mäßigen Genuß für unschädlich oder für nützlich hält und ihn verteidigt. Dabei werden von beiden Seiten Übertreibungen, falsche Schlußfolgerungen aus mißverstandenen Tatsachen, Verallgemeinerungen vereinzelter Vorkommnisse nicht vermieden. Vor allen Dingen aber wird fast durchgängig mit Behauptungen statt mit Tatsachen gekämpft. Während die absoluten Gegner des Alkoholgenusses vom letzteren alle möglichen moralischen, körperlichen und materiellen Übel herleiten, bis ins zweite und dritte Glied der Nachkommenschaft, schreiben die Verteidiger der alkoholischen Getränke dem Alkohol mancherlei heilsame und nützliche Eigenschaften und Wirkungen zu, die er nicht hat. Der Alkohol sei ein Stickstoffsparmittel und das beste respiratorische Nahrungsmittel, weil 1 g desselben 7068 Calorien liefert, der Zucker nur 3750, er befördere die Verdauung, beschleunige den Blutkreislauf, sei ein Reizmittel gegen drohende Herzschwäche, vermehre die Tuberkuloseantitoxine im Blute u. dergl. mehr.

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

1) Kohlschütter, Ztschr. f. ration. Medic. 3. R. **17.** 244. 1863.

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

Daß der Alkohol mit den übrigen narkotisch wirkenden Verbindungen der Fettreihe in eine Gruppe gehört, darüber kann kein Zweifel bestehen. Man hat ihm aber außer der narkotisch-lähmenden Wirkung der Stoffe dieser Gruppe auch noch eine besondere, namentlich die psychischen Funktionen und die Respirations- und Circulationsorgane anregende Wirkung zugeschrieben.

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 auch in der Reconvalescenz, heben.

Man geht dabei von gewissen Erfahrungssätzen aus, ohne die Art und Weise, wie der Erfolg zustande kommt, näher zu definieren. Es bleibt 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 subjectiven Befindens des Kranken handelt. Man spricht daher nur im allgemeinen von erregenden, stärkenden und belebenden Wirkungen des Alkohols.

Auch 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 Puls-

frequenz, 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. Dabei ist aber besonders zu beachten, daß funktionelle Erregung und nutritive Reizung nicht verwechselt werden dürfen.

Seitdem in der ersten Auflage des vorliegenden Buches (1883) eine solche Betrachtung zuerst angestellt wurde, ist in pharmakologischen 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 alkolischen Getränke stehen. Der Soldat wird mutiger, weil er die Gefahren weniger beachtet und weniger über sie reflektiert. Der Redner läßt sich nicht durch störende Nebenrücksichten auf das Publicum beängstigen und beeinflussen, er spricht deshalb freier und begeisterter. 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.

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

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

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 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

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.

vorne herein bemerkbar. Die Genauigkeit der Halbierung einer Linie durch das Augenmaß erfuhr unter dem Einfluß des Alkohols in gleicher Weise wie durch Chloralhydrat, Urethan und Morphin eine mehr oder weniger große Herabsetzung.

Kraepelin[1]) schließt aus seinen Untersuchungen an Menschen, 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—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[2]) unter Ausschluß aller störenden Umstände ausgeführten Untersuchungen bei völliger Ruhe des Körpers aus. Genaue Messungen, die Vonder Mühll und Jaquet[3]) 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.

---

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

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

3) Vonder Mühll und Jaquet, Zur pharmakol. Wirkung des Alkohols. Correspondenz-Blatt für schweiz. Ärzte. 21. 1891.

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 (vergl. oben S. 31). Aber wenn, wie oben (S. 34 u. 35) erwähnt ist, vom Chloroform 100 und vom Äther 3600 Molecüle erforderlich sind, um gerade Stillstand des Froschherzens hervorzurufen, so bedarf es dazu vom Alkohol 19200 Moleküle, also 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 drei mal eine „deutliche Steigerung der Herzarbeit." Doch sind die Versuche nach dem Langendorffschen Verfahren angestellt, bei welchem an der Herzspitze mittelst 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

1) Loeb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 52. 459. 1905.
2) a. a. O. oben S. 52.
3) Vergl. bei Bock, a. a. O. oben S. 31.
4) Kochmann, Arch. internat. de Pharmacodyn. vol. XIII. 329. 1904.

ihres Durchtritts durch das Herz anfangs ein kurz dauerndes Sinken des Blutdrucks hervorbringen, dem dann eine ebenfalls kurz dauernde compensatorische Steigerung folgt.

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, das 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

1) Vergl. 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.

Reflexe zurückführen, die trotz aller Vorsicht bei der Einführung des Alkohols in den Magen oder bei der Injection unter die Haut 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.

Im **Wein** kommen neben den Wirkungen des Alkohols auch 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 Arac. 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 Ge-

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.

hirncongestionen, 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 (vergl. oben S. 51), wirkt auch der Wein beruhigend auf das Centralnervensystem. Es handelt sich dabei um die schwächsten, mehr fühlbaren als sichtbaren Grade seiner 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 Krankheit 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 Ge-

nußmittel 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 muß.

Schwieriger ist die Frage zu beantworten, ob und wie der Wein bei Herzschwäche nützlich ist, weil man es im besten Falle lediglich mit empyrischen 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 Aethyläther 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—9,5g in 100 ccm, vorzuziehen; von den letzteren die bouquetärmeren namentlich in fieberhaften Krank-

heiten, 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])

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 Branntweins und Cognacs von englischen und französischen Ärzten bei der Behandlung von Lungenentzündungen und bei Gelenkrheumatismus empfohlen. Um ein Fiebermittel handelt es sich dabei nicht, wie man öfters angenommen hat. Denn aus den 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), an gesunden und fiebernden Menschen und an Tieren ausgeführten Untersuchungen über den Einfluß des Alkohols auf die Körpertemperatur und die Wärmebildung läßt sich mit Sicherheit schließen, daß der Alkohol keine Wirkung auf die normale oder fieberhafte Körpertemperatur im Sinne eines Antipyreticums der Chinin- oder Antipyringruppe ausübt. 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 infolge dessen bei wenig niederen Außentemperaturen geradezu erfrieren, bei welchen normale Menschen ohne Schaden, ja ohne von der Kälte überhaupt zu leiden, schlafen dürfen. 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

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

stiften und besonders auf das subjective Befinden der Kranken von wohltuendem Einfluß sein.

Seit der Begründung der Methoden für quantitative Stoffwechseluntersuchungen hat man zahlreiche Untersuchungen an Menschen und Tieren über den Einfluß des Alkohols auf die Stickstoffausscheidung durch den Harn, die Kohlensäureabgabe und die Sauerstoffaufnahme durch die Lungen ausgeführt. Aber diese Versuche haben keine unter sich übereinstimmenden und auf eine einfache Gesetzmäßigkeit zurückzuführenden Resultate ergeben. So z. B. fand die Mehrzahl der Experimentatoren, welche die Kohlensäureausscheidung untersuchten, eine Verminderung derselben, während die Mehrzahl derjenigen, welche die Sauerstoffaufnahme bestimmten, eine Steigerung der letzteren beobachteten. Fast übereinstimmend wird eine Verminderung der Harnstoffausscheidung angegeben. Sicher ist, daß dieser experimentell nachweisbare Einfluß des Alkohols 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.

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 nicht aufhören. 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 neben dem chronischen Katarrh Verdickungen der Magenwandung. 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, Cirrhose 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

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

ansehen. Auch die Erkrankungen des Centralnervensystems bei dem chronischen Alkoholismus, mit Einschluß der Psychosen, sind auf nutritive Störungen zurückzuführen. Bei Pferden und Hunden in tiefer Narkose fand Schulinus[1]) 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.

Dem entsprechen auch die Resultate, welche Führer[2]) bei seinen Untersuchungen über den Einfluß verschiedener Alkohole auf die Entwicklung von Seeigeleiern erhielt. Er fand, daß Aethylalkohol von 5 % einen Reiz auf die Zellen ausübt und sie zu Teilungen anregt, während in den höheren Concentrationen keine Teilungen stattfinden. In bezug auf die Lähmung der Zelltätigkeit ist für die normalen Alkohole mit unverzweigter Kette jedes folgende Glied dreimal so wirksam, als das vorhergehende. Die Glieder mit verzweigter Kette und die secundären Alkohole scheinen weniger wirksam zu sein als die normalen, der Methylalkohol dagegen wirksamer, als jenem Gesetz entspricht.

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. 53) 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 (vergl. oben S. 54) 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 Verbrennung

1) a. a. O. oben S. 23.

2) Führer, Arch. f. exp. Path. u. Parmakol. **52.** 69. 1904.

und Ausscheidung des Alkohols unter diesen Umständen sicherlich mindestens sehr eingeschränkt sind.

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 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

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

Maße verstärkt. Dieser Umstand, sowie die Schwerlöslichkeit und geringe Flüchtigkeit des Jodoform 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.

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 Coffeïnjodol 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 (Anozol, Ekajodoform, Jodoformin). Dabei ist aber nicht zu vergessen, daß der Geruch durch solche Zusätze nicht beseitigt, sondern höchstens verdeckt wird.

In neuester Zeit 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 die Pharmakopoe 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 ungefähr 0,5 % Wasser.

2. Spiritus, Weingeist. Enthält 90—92 Vol. % oder in 100 ccm 71,1—73,7 g Äthylalkohol. 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.

4. Spiritus e Vino, Franzbranntwein, Cognac. Destillationsprodukt des Weines; wird aber wohl nur selten echt zu beschaffen sein. Enthält in 100 ccm 46—50 g Alkohol.

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. Siedep. 74—76°C. In 10 Wasser löslich.

2. Schlafmittel, Hypnotica.

8. **Paraldehydum**, Paraldehyd. Farblose, eigentümlich unangenehm riechende Flüssigkeit, welche sich in dem 8fachen Volum Wasser (12:100) löst und beim Erwärmen dieser Lösung sich zum Teil daraus wieder ausscheidet. Anwendung in Form der wässrigen Lösungen mit verschiedenen Geschmacks- und Geruchscorrigentien. Gaben als Schlafmittel 3—4 g—**5,0!**, täglich **10,0!** Wenn die kleineren Gaben nicht Schlaf herbeiführen, so tun es in der Regel auch die Maximalgaben der Pharmakopoe 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!**

---

1) Über Desinfection durch Formaldehyd vergl. Hess, Der Formaldehyd. Marburg 1901.

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

*10. **Urethanum**, Urethan, Carbaminsäure-Äthylester. In Wasser in allen Verhältnissen lösliche, sich fettig anfühlende, schwach ätherisch riechende Kristalle. Gaben als Schlafmittel 1,0—3,0 g in wässriger Lösung. Größere Mengen wirken in der Regel nicht stärker schlafmachend.

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

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

13. **Chloralum hydratum**, Chloralhydrat, Trichloraldehydhydrat. Bei 58° schmelzende, in Wasser sehr leicht lösliche Kristalle. Gaben 1,0—**3,0**!, täglich **6,0**!

14. Chloralum formamidatum, Chloralformamid. Farblose, in 20 Wasser lösliche Kristalle. Gaben **4,0**!, täglich **8,0**!; überflüssig (vergl. oben S. 43).

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.

17. **Chloroformium**, Chloroform. Siedep. 60—62° C. Spec. Gew. 1,485—1,489. Es darf beim Schütteln mit Wasser an dieses keine Salzsäure abgeben und concentrirte Schwefelsäure binnen einer Stunde 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 der Ph. Germ. IV., **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 (vergl. oben S. 22 u. 41).

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

19. **Aether bromatus**, Äthylbromid, C_2H_5Br. Farblose, ätherisch riechende, in Wasser unlösliche Flüssigkeit. Siedep. 38—39° C.

4. Desinfectionsmittel, Antiseptica.

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

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

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

2. 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 gegräuchliche 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 leb-

1) Vergl. 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.

haftes 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[1]) 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, 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[2]); S. Mayer und Friedrich[3])), 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[4]) 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 Gefäßwan-

1) Vergl. Schramm, Über die Wirkungen des Amylnitrits insbesondere bei Melancholie. Straßburger Diss. Berlin 1874. S. 7—11.
2) Filehne, Pflüg. Arch. 9. 470. 1874.
3) S. Mayer u. Friedrich, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 5. 55. 1876.
4) Brunton, Ber. d. k. säch. Ges. d. Wissensch. zu Leipzig. 1869. 285.

dungen zur Erschlaffung der letzteren beiträgt, während ein Einfluß auf das Herz als Ursache der Drucksenkung ausgeschlossen erschien. Bock[1]) 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[2]). Amylacetat dagegen bringt weder bei Inhalation noch bei subcutaner Injection Glykosurie hervor (Atkinson[3]).

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 chokoladebraune 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 seitdem von Hüfner (1882) in reinem Zustande kristallisiert erhalten ist.

Die Methämoglobinbildung im Blute wird nicht nur durch oxydierende, sondern auch durch reducirende, 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[4]).

1) a. a. O. oben S. 31.
2) Hoffmann, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1872. 746.
3) Atkinson, Journ. of Anat. and Physiol. 22. 362. 1897.
4) Dittrich, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 29. 247. 1891.

Nach den unter Hüfners Leitung ausgeführten Untersuchungen v. Zeyneks[1]) 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 Entwickelung 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 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[2]) längere Zeit hindurch beobachteten typischen Falle

1) v. Zeynek, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1899. 460.
2) M. Hay, Practitioner, March 1883. p. 179.

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[1]). 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 Wirkungen des letzteren von beiden Componenten, der salpetrigen Säure und dem Amyl, abhängen.

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

1) Binz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **13.** 133. 1880.

2) Die Literatur der „organischen Nitrate“ und auch der „Nitrite“ bei Marshall, A contribution to the pharmacological action of the organic nitrates. Diss. Manchester 1899. S. 65 u. flgde.

den letzteren gehören die an Fröschen auftretenden, anscheinend mit Tetanus gemischten Convulsionen. Es wirkt in großen Gaben auch auf den Herzmuskel (Cushny[1]) und erschlafft das durch Digitalin systolisch contrahierte Herz (Marshall[2]).

An Menschen hat man bei direkten Versuchen mit Nitroglycerin und in Vergiftungsfällen mit Dynamitstaub Pulsbeschleunigung, das Gefühl von Klopfen in den Schläfenarterien und im Kopfe sowie Fluxionen zum Gesicht und Hitzgefühl in demselben, also die gleichen Erscheinungen wie nach Amylnitrit constatiert. Ein hervorstechendes Sympton 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.

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[3]) 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.[4]) 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 Übrigen wirkt es wie das Ammoniak; es ruft unabhängig von der Methämoglobinbildung erst krampfhafte Zustände und darauf Lähmung des Centralnervensystems hervor.

1) Cushny, Brit. med. Journ. April 1898.
2) Marshall, Journ. of Physiol. **22.** Nr. 1 u. 2. Sept. 1897.
3) a. a. O. oben S. 69.
4) Vergl. Binz, Zur therapeut. Anwendung des Nitroglycerins. Therap. d. Gegenwart. 1905. 49.

1. **Amylium nitrosum**, Amylnitrit, Salpetrigsäure-Amylester. Gelbliche, eigenartig erstickend riechende Flüssigkeit, die sich am Licht leicht unter Auftreten von salpetriger Säure zersetzt und daher zur Bindung der letzteren über einigen Kristallen von Kaliumtartrat aufbewahrt werden soll.

2. Spiritus Aetheris nitrosi, versüßter Salpetergeist. Kein einheitliches Präparat; überflüßig.

*3. 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 Destilation 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—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 durch Asphaltierung, durch eine Eisschicht oder durch andere Umstände so undurchlässig ist, daß das Gas nicht direkt in die Atmosphäre entweichen

1) Die ausführliche Literatur bei Sachs, Die Kohlenoxyd-Vergiftung. Braunschweig 1900.

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 großer Menge in dem sogenannten Luftgas und dem Wassergas, welches durch Einwirkung von Wasserdampf auf glühende Kohlen entsteht und der Hauptsache nach aus Wasserstoff und Kohlenoxyd besteht. Auch in dem Rauch und Dunst glimmender Kerzen- und Lampendochte sowie im Tabaksrauch finden sich kleine Mengen Kohlenoxyd. Letzteres entwickelt sich außerdem beim Erhitzen von Ameisensäure, 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 Verhältniß 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 Verhältnißzahl 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 Verhältniß dieser beiden Lichtstärken für das Oxyhämoglobin = 1,578 und für das Kohlenoxydhämoglobin = 1.095. Wenn man durch Bestimmung der Lichtstärken oder der Exstinctionscoefficienten in diesen beiden Regionen des Absorptionsspectrums einer Lösung kohlenoxydhaltigen Blutes eine Verhältnißzahl erhält, die zwischen jenen beiden Werten liegt, so lassen sich daraus die in dem Blute enthaltenen relativen Mengen des Kohlenoxyd- und des

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

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

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

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 Verhältniß 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.

Der Grad der Giftigkeit des Kohlenoxyds beim Einatmen wird naturgemäß nicht nach seiner absoluten Menge, wie bei anderen Giften, sondern nach seinem Partiardruck oder

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

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 Verhältniß der Menge des Kohlenoxydhämoglobins zu dem Partiardruck des Kohlenoxyds in der Luft, mit der das Blut geschüttelt war. Die gefundenen Werte sind folgende und gelten nach den neuesten 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—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 fortgesetzter Einatmung 9—10 Stunden lang gleichmäßig anhaltende Vergiftungserscheinungen.

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.

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 längerem 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 Liter Inhalt 14 Liter, also 5 % Kohlenoxyd. Es erfolgte nur Betäubung des Hundes, der sich dann erholte. In dem Versuch an demselben Hunde mit Leuchtgas, in welchem dem gleichen Atemraum 50 Liter 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 der indifferenten, aber irrespirablen Gase, Stickstoff und Wasser-

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.

stoff, 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 sind.[2])

Von der Vergiftung mit reinem Kohlenoxyd bei

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

2) Vergl. Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **38.** 139. 1896; Rosenstein, ibid. **40.** 363. 1898; Vámossy, 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 beurteilen.

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 verbrannt, sondern vollständig unverändert wieder ausgeschieden (Gaglio[1]), ein Vorgang, der auf der Dissociation des Kohlenoxydhämoglobins beruht. 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.

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

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

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 (vergl. 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, 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

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

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 (vergl. 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 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 gas-

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

förmigen 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 kg des Körpergewichts beträgt. Direkte Versuche von Marfori[2]) ergaben, daß Hunden für 1 kg Körpergewicht bei continuirlicher 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 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

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

Blutdrucksteigerung eintreten. Nach größeren Gaben erfolgte Stillstand der Atembewegungen bei erschlafften Inspirationsmuskeln und Tod unter Erstickungskrämpfen.[1])

Das **Cholin**, $N(CH_3)_3(C_2H_4 \cdot OH) \cdot OH$, wurde früher auch Neurin genannt. Mit dem letzteren Namen bezeichnet man jetzt die gleichzeitig muscarin- und curarinartig wirkende Trimethylvinylammoniumbase, $N(CH_3)_3(C_2H_3) \cdot OH$. 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.

1. Liquor Ammonii caustici, wässrige Ammoniaklösung; enthält 10% NH_3.

2. Liquor Ammonii acetici, Spiritus Mindereri; enthält 15% Ammoniumacetat. Gaben 2,0—10,0, täglich bis 50,0; besonders als Zusatz zu den schweißtreibenden Tees beliebt.

3. Liquor Ammonii anisatus, anishaltige Ammoniakflüssigkeit. Ammoniaklösung 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.

4. Ammonium carbonicum, Ammoniumcarbonat. Weiße, kristallinische, nach Ammoniak riechende, in 5 Wasser lösliche Masse. Gaben 0,5—1,0 stündlich, in Pulvern oder Lösung; veraltetes Präparat.

5. Elixir e succo Liquiritiae, Brustelixir. Anishaltige Ammoniakflüssigkeit 1, Süßholzsaft 1, Fenchelwasser 3. Gaben teelöffelweise, als Expectorans.

---

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.

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 sowie in den Fruchtkernen und anderen Teilen zahlreicher Arten der Gattungen Prunus und Pyrus, also auch der verschiedenen Obstarten, vorkommt. Das Amygdalin ist Mandelsäurenitril-Diglykose, $C_6H_5 \cdot CH(CN) \cdot O \cdot C_{12}H_{21}O_{10}$, und wird bei Gegenwart von Wasser durch die Fermentwirkung des Emulsins in Blausäure, Bittermandelöl (Benzaldehyd) und Zucker gespalten. In den Pflanzen finden sich noch andere Glykoside, 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). —

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.

Die Blausäure ist zwar auch für die niedersten Organismen des Tier- und Pflanzenreichs ein Gift und hemmt und unterdrückt deshalb auch Gärungs- und Fäulnißvorgänge, wobei nur das Verhältniß 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 Giftig-

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

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

keit 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 Nv. phrenicus im Zwergfell, wie bei manchen anderen Vergiftungen, ist nach Hayashi und Muto[1]) dabei nicht im Spiele. Wie weit die allgemeine Lähmung von der direkten Wirkung der Blausäure oder 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 normalen Herzcontractionen abhängen. 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 also weder um eine Erregung der Hemmungsvorrichtungen noch um eine

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

Lähmung der Herzmuskulatur handeln kann.[1]) 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[2]).

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.[3])

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 kg Körpergewicht bei subcutaner Injection schwere Vergiftung bis zum Aufhören der Reflexerregbarkeit hervor; in das Blut eingespritzt, bewirkten 0,1—0,2 mg beim Kaninchen von 1,5 kg Körpergewicht Dyspnoe, 0,3 mg krampfhafte Zuckungen, 0,4—0,5 mg Krampf und Atemstillstand (Geppert[4])). 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[5])). Das blausäurehaltige Hämoglobin des sauerstofffreien Blutes geht bei der Berührung mit Luft leicht in das Oxyhämoglobin über, aber selbst nach viele Stunden lang fortgesetztem Durchleiten von

1) Vergl. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 38. 127. 1896.

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

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

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

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

Wasserstoff zeigt das Blut noch die beiden Streifen des Sauerstoffhämoglobins (Gaehtgens[1]), 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[2]) 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.

Wenn man auf blausäurehaltiges Blut methämoglobinbildende Substanzen einwirken läßt, so entsteht anscheinend Cyanwasserstoff-Methämoglobin, welches eine schöne hellrote Farbe hat (Kobert 1891).

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 der deutschen Pharmakopoe bildet, ist

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

2) Cl. Bernard, Leçons sur les effets des substances toxiques. S. 193. Paris 1967.

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 stets ein lähmungsartiger Zustand folgt.

Das Amygdalin ist an sich völlig unschädlich. Wenn es aber in den Darm gelangt, so wird ein kleiner Teil durch die hier stets vorhandenen Fäulnißorganismen unter Entwicklung von Blausäure gespalten, und diese bedingt dann Vergiftungserscheinungen (Grisson und O. Nasse[1]). 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 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 Blausäure frei gemacht wird. Das Cyangas stimmt in den Wirkungen mit der Blausäure überein, nur verteilen sich diese auf einen längeren Zeitraum (B. Bunge[2]). 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.

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.

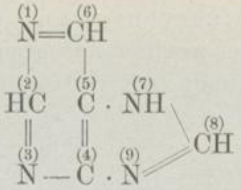
6. Gruppe des Coffeïns.

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

1) Grisson, Über das Verhalten der Glykoside im Tierkörper. Rostocker Diss. Regensburg 1887.

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

Das Purin hat die Zusammensetzung:



Die Derivate des Purins entstehen dadurch, daß an die von 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 Kohlenwasserstoffe.

Das Hypoxanthin enthält an dem C-Atom Nr.6 ein Atom O, es ist daher nach der auf dieser Numerierung gegründeten Nomenclatur 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 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 Coffeïn 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 Coffeïn.

Die **Wirkungen des Coffeïns** 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 Coffeïn 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 Coffeïns 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—3fache verlängert erscheint.

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

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.

Alexander Schmidt und seine Schüler[1]) fanden, 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[2])) sowie auch das Maximum der Arbeit einer Einzelzuckung und die absolute Kraft (Dreser[3])). Dabei wird die Muskelerregbarkeit gesteigert (Paschkis und Pal[4])).

Der Herzmuskel erfährt bei Fröschen erst nach sehr großen Gaben eine ähnliche Starre, wie die übrigen quergestreiften Muskeln. Bei kleineren Gaben macht sich in der Regel nur eine Pulsverlangsamung bemerkbar. Die absolute Kraft des Herzens wird durch sehr kleine Gaben vermehrt (Dreser[5])).

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 Lähmung. Dagegen wird bei der Injection des Coffeïns in des Blut, und zwar bei Kaninchen und Katzen nach 0,08–0,10 g pro kg 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 kg 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.

---

1) 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.

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

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

4) Paschkis u. Pal, Medic. Jahrb. d. Ges. d. Wien. Ärzte. 1886. 611.

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

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 Schläfrigkeit (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 Angst-

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

gefühl, 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 chinesiche 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 und Theobromin 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 garnicht beeinflußt.

Zur Erklärung dieser unzweifelhaft constatirten 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 Resultate 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 haben eingehende experimentelle Untersuchungen Klarheit in diese Verhältnisse gebracht (v. Schroeder[2]).

Wird an Kaninchen die aus der Blase entleerte oder direkt aus den Ureteren ausfließende Harnmenge vor und nach

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.

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 garnicht 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 auf das 30—40fache der normalen steigert. In der tiefen Chloral-, Chloroform- oder Äthernarkose wird nach den Untersuchungen von Hellin und Spiro[1]) 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 nennenswerte Vermehrung der Harnsekretion zu erzielen (v. Schroeder).

Diese Coffeïndiurese kommt unabhängig vom Blutdruck zustande und wird vom letzteren nicht mehr beeinflußt als die normale Harnsekretion. Hieraus läßt sich schließen, daß das Coffeïn in eigenartiger Weise auf die Epithelien der Harnkanälchen einwirkt und sie zu vermehrter sekretorischer

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

Tätigkeit anspornt. Dreser[1]) 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 Vogt[2]), daß das Coffeïn bei Kaninchen die Lymphabsonderung steigert, bei Hunden nicht, bei denen auch die diuretische Wirkung ausbleibt[3]).

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[4])). Richter und auch U. Rose[5]) fanden in solchen Fällen einen vermehrten Zuckergehalt des Blutes, letzterer z. B. nach extraperitonealer Unterbindung der Nierengefäße ohne Diuretin im Mittel 0,132 % nach der Anwendung des letzteren 0,307 % Zucker. Schilling[6]) 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

1) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29.** 303. 1892.
2) Ergebnisse der Physiologie. I. 1. S. 436. 1902.
3) Vergl. Über die Anwendung des Theophyllins als Diureticum Deutsch. Arch. f. klin. Medic. **82.** 395. 1905.
4) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **35.** 213. 1895.
5) Rose, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **50.** 15. 1903.
6) Schilling, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52.** 140. 1904.

untereinander im wesentlichen durch das Stärkeverhältniß ihrer Wirkung auf das Centralnervensystem einerseits und auf die Muskeln und das Zellprotoplasma andererseits. Mit der Wirkung auf die 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. 94) 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.

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.

Die Anwendung des Theophyllins geschieht am zweckmäßigsten in Form einer wässerigen Lösung von Theophyllinnatrium. Wenn man eine Lösung von 2,25 g Theophyllinnatrium in 300 g Wasser herstellt, so enthält jeder Eßlöffel voll 0,1 g Theophyllin. Davon gibt man anfangs 2×1 Eßlöffel $= 2 \times 0{,}1$ g täglich und steigt allmählich. In manchen Fällen wird man mit 2×2 Eßlöffel $= 2 \times 0{,}2$, also 0,4 g täglich auskommen. Höhere Gaben als 3×3 Eßlöffel $= 3 \times 0{,}3$ g, also 0,9 g täglich, werden kaum erforderlich sein. Wo diese keine ausreichende Diurese bewirken, da werden auch größere Gaben selten Erfolg haben. Kleinere Gaben mehrere Male am Tage zu geben, z. B. $5 \times 0{,}1$ g, ist nicht zweckmäßig, weil die jeweils resorbierte Menge zu gering sein würde, um die gewünschte Wirkung hervorzubringen.

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 diuretisch.[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. Auch die Monomethylxanthine verursachen eine starke Diurese (Albanese[2])).

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-Oxy-

1) Vergl. Ach, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **44**, 319. 1900.
2) Albanese, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **43**. 305. 1900.

purin an Fröschen nur Tetanus, das 8-Oxypurin dagegen nur Muskelstarre hervorbringt, und daß die Äthoxyverbindungen deutlich narkotisch wirken.[1])

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[2])) und bei Menschen, Hunden und Kaninchen aus Theobromin (Krüger und Schmidt[3])), das 7-Methylxanthin (Heteroxanthin) aus Theobromin bei Menschen, Kaninchen und Hunden, und auch aus Coffeïn (Gottlieb und Bondzyński[4])) das 1.3-Dimethylxanthin oder Theophyllin aus Coffeïn beim Menschen (Albanese) und beim Hund (Krüger[5])). Im Harn von Kaninchen fand Albanese nach Coffeïn auch Xanthin.

Die Bedeutung des Coffeïns und Theobromins in den betreffenden Genußmitteln, Kaffee, Tee und Chokolade, 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 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, Chokolade seine Muskeln nicht in Tätigkeit versetzen, 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 be-

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

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

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

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

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

seitigt wird. Über den Einfluß des Coffeïns auf die Ausnutzung der Muskelenergie hat man auch an Menschen mittels 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.

In einer Tasse Kaffeefiltrat aus 16,5 g gerösteter Bohnen sind 0,1 bis 0,12 Coffeïn enthalten und ebensoviel in einer Tasse eines aus 5—6 g Teeblättern bereiteten Aufgusses (Aubert[2])). 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.

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.

Durch Destillation von 150 kg gebranntem Santoskaffee und Ausschütteln des Destillats mit Äther erhielt Erdmann[3]) 83,5 g Öl, welches zur Hälfte aus Furfuralkohol bestand. Dieser bewirkte an Menschen nach 0,6—1,0 g, entsprechend 2—3 kg Kaffee, nur Zunahme der Respirationsfrequenz. Nach Geiser[4]) verkürzt der Aufguß des gerösteten Kaffees die Reactionszeit für Farbenempfindung. Wahrscheinlich ist bei der Entstehung solcher Produkte während des Röstens auch das Coffeïn beteiligt.

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

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) Aubert, Pflüg. Arch. **5.** 589. 1872.

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

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

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.[1]) Noch weniger als dieser letztere hat der Paraguaytee eine aufregende Wirkung.

Die günstigen Erfolge, die man nach der Anwendung des Coffeïns und der Guarana in einzelnen Fällen von 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[2]) 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 1,0!, täglich **3,0**! als Diureticum, in Form der Doppelverbindung: Coffeïno-Natrium salicylicum.

2. **Theobrominum**, Theobromin. Kristallinisches, in Wasser wenig lösliches Pulver. In Form des **Diuretins: Theobromino-Natrium salicylicum**. Gaben: 1,0! täglich **6,0**!

*3. **Theophyllinum** und **Natrio-Theophyllinum**, Theophyllin und Theophyllinnatrium. Gaben oben S. 97.

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

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

B. Nerven- und Muskelgifte der Alkaloïdreihe.

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.

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 Brittisch-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

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. ibid. **42.** 10. 1899.

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 Alkaloïd 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 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 bis 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 30mal größer als für Frösche (Jakabházy).

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 kg Körpergewicht und etwa ebensoviel für Hunde und Katzen (Boehm).

Sehr große Gaben Curarin **lähmen auch die motorischen Nerven in den Gefässwandungen.** Einspritzung von Curarinlösungen in das Blut verursacht an Kaninchen, Katzen und Hunden regelmäßig ein unmittelbares Sinken des Blutdrucks, das nach der 1—20fachen Normalgabe vorübergehend ist und häufig von einer Erhebung über die Norm gefolgt wird, nach der 50—100fachen 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 bis 300fachen 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. Das Curarin wirkt also wie das Strychnin. Ist das Gehirn erhalten, so werden, anscheinend durch Erregung von hemmenden Centren im letzteren, die Reflexe in den durch Unterbindung der Gefäße vor dem Gift geschützten Gliedern unterdrückt. An Säuge-

tieren 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 infolge dessen bei geringfügigen Reizungen der Hautoberfläche Blutdrucksteigerungen von 30—80 mm Hg ein, welche mehrere Minuten anhalten.

Neben dem Tetanus ist wohl auch, wie nach Strychnin, eine Lähmung anderer Gebiete des Centralnervensystems anzunehmen. So ist es zu erklären, daß jene erwähnte Reflexhemmung an Fröschen nach der 50—100fachen Normalgabe innerhalb 1 bis $1^1/_2$ Stunden verschwindet und einer gesteigerten Reflexerregbarkeit Platz macht.

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. Der Sitz der Wirkung sind die motorischen Endplatten.

Die Froschmuskeln erfahren selbst nach der 20000fachen Normalgabe keine direkte Einwirkung (Boehm, 1894). 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. Bei unvollständiger Lähmung der Nervenendigungen sind die Zuckungshöhen niedriger, und der Nervenapparat ermüdet bei der elektrischen Reizung leichter als im normalen Zustande (Boehm, Jakabházy).

Bei curarisierten Tieren hat man das Auftreten von Zucker im Harn beobachtet, auch an Fröschen nach reinem Curarin, doch ist das keineswegs regelmäßig der Fall (vergl. Morishima[1]).

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 dasselbe 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

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

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 desselben, wie es an nicht curarisierten Tieren beobachtet wird, ausbleibt (Denys[1]). Die Unterdrückung des Tetanus verhindert demnach die durch ihn be-

1) a. a. O. unten S. 109.

dingte 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 brachten 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 hervor (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[1]).

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 Gänsehaut, Schüttelfrost, dann Hautröte und Schweiß, 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[2]). Bei eintretender Lähmung zeigt die Temperatur ein wechselndes Verhalten (Reichert[3]).

1) Hoche, Neurolog. Centralbl. 1894. Nr. 8.

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

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

Für therapeutische Zwecke ist nur das reine, vorher auf seine Normaldosen (vergl. S. 102 und 103) geprüfte Curarin anzuwenden.

Zahlreiche andere Pflanzenalkaloïde, namentlich aber fast alle Ammoniumbasen sowie einzelne sticktofffreie 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.[1])

Dieser Gruppe schließt sich auch das **Fugugift**[2]) an, welches in den in den japanischen Meeren vorkommenden, der Gattung Tetrodon angehörenden Fischen enthalten ist, deren Genuß in Japan nicht selten zu Vergiftungen Veranlassung gegeben hat. Das Fugugift, welches aus dem kristallisierenden, nicht basischem 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 die des Nv. phrenicus im Zwerchfell, die unerregbar werden, bevor noch die Atemcentren vollständig gelähmt sind.

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 (vergl. Gruppe des Coniins), das Tetano-

1) Vergl. 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. Ko'raen, Skand. Arch. f. Physiol. **10.** 201. 1900; Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **53.** 76. 1905.

2) Vergl. 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. **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.

cannabin, welches in kleiner Menge im indischen Hanf und dem daraus bereiteten Haschisch gefunden wurde, und endlich das nach den Untersuchungen von Greshoff[1]) in vielen ostindischen, speciell javanischen Arten der Fam. der Lauraceen vorkommende, stark tetanisierend wirkende Alkaloïd Laurotetanin.

Die typische Wirkung aller dieser Alkaloïde besteht in der hochgradigen Steigerung der Reflexerregbarkeit jener Gebiete des Centralnervensystems, die von den peripheren Sinnesnerven her beeinflußt werden, und findet ihren Ausdruck in dem Tetanus. Daneben erfahren verschiedene andere Gehirn- und Rückenmarksfunktionen, insbesondere die willkürlichen und die von pathischen Erregungen abhängigen reflectorischen Bewegungen eine Lähmung, welche nach Brucin und Thebaïn ähnlich wie nach Morphin schon vor, nach Strychnin, Akazgin und Calabarin erst nach dem Tetanus oder gleichzeitig mit diesem auftritt. Außerdem wirken das Brucin, Strychnin, Gelsemin und wohl auch die übrigen genannten Alkaloïde curarinartig lähmend auf die Endigungen der motorischen Nerven, eine Wirkung, die aber nur beim Brucin schärfer in den Vordergrund tritt.

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.

Das charakteristische Symptom der Strychninwirkung, 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 ver-

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

ursacht 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

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

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 angewendet keine merkliche Wirkung haben, zuweilen einen Zustand erhöhter Reflexerregbarkeit, der 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.

1) S. Mayer, Sitzungsber. d. Wien. Akad. d. W. **64.** 657. 1872.

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 indirect schwere Störungen 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 10fache 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 Williamsschen 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.

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 fast 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 Er-

1) Igersheimer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **54.** 73. 1905 Literatur.

2) a. a. O. oben S. 31.

weiterung des letzteren nachweisen, und zwar an dem Auge, in dessen Nähe 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 auch eine Erhöhung der Erregbarkeit der lichtempfindenden Centren im Gehirn die Ursache der gesteigerten Sehschärfe 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 Krähenaugenpräparate 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

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.

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 Substanzen dieser Art herbeigeführte Narkose wenigstens teilweise zu beseitigen imstande ist. Ob dabei auch die Rückkehr der erkrankten Gewebe zur 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 Cocaïnlösung bis zur völligen Hautanästhesie und spült ihn dann mit Wasser gut ab, um das überschüssige Cocaïn 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 kg Körpergewicht berechnet, betragen für Frösche 2,1 mg, für Kaninchen 0,6 mg, für Hunde und Katzen 0,75 mg, für Hühner 2,0 mg für Tauben wenigstens 10,0 mg (Falk[3]). Die kleinste tödliche Gabe für Hunde ist bei der Injection in das Blut für 1 kg 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 Wärmeproduction. Die Wirkung tritt bereits nach Gaben ein, die noch keine Krämpfe, nicht einmal eine

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) Vergl. Falck, Pflüg. Arch. **34.** 530. 1884; **36.** 285. 1885.

erkennbare Unruhe des Tieres hervorrufen. Doch wirkt das Strychnin weniger temperaturherabsetzend als andere Krampfgifte (Harnack[1]).

Eine Gewöhnung an die Strychninwirkung scheint wenigstens bei Menschen nicht vorzukommen. Man beobachtet 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,[2]) nur langsam von statten geht. Noch am 8. Tage nach dem Einnehmen des Alkaloïds hat man Spuren desselben im Harn gefunden (Plugge, 1885).

Man gebraucht das Extract der Krähenaugen, 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) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **49.** 157. 1903.

2) Die ausführliche Literatur bei C. Ipsen, Untersuchungen üb. d. Verhalten des Strychnins im Organismus. Vierteljahrsschr. f. ger. Med. 3. F. 4. 15. 1892.

1. **Strychninum nitricum**, salpetersaures Strychnin. Farblose, in 90 Wasser lösliche Kristalle. Gaben 0,003—**0,01!**, täglich bis **0,02!**

2. Semen Strychni, Nux vomica, Strychnossamen, Krähenaugen, Brechnüsse; die in den fleischigen Früchten der Strychnos Nux vomica steckenden flachen Samen. Sie enthalten nach Sander[1]) 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!**

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, Krähenaugenextract. Mit Weingeist hergestelltes, braunes, trockenes Extract. Gaben 0,01—**0,5!**, täglich bis **0,10!**, in Pillen und Emulsionen.

4. Tinctura Strychni, Krähenaugentinctur. Strychnossamen 1, verd. Weingeist 10. Gaben 0,5—**1,0!**, täglich bis **2.0!**

9. Gruppe des Samandarins.

Das **Samandarin**,[2]) $C_{26}H_{40}N_2O$, 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 pro kg 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

1) Sander, Beitrag zur Kenntniß der Strychnosdrogen. Diss. Straßburg 1896.

2) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **41**. 229. 1898; **43**. 84. 1899.

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.

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 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 (vergl. S. 109) eine

1) Über die Geschichte des Salamandergiftes vergl. Faust, Die tierischen Gifte. S. 123. Braunschweig, Vieweg u. Sohn. 1906.

Steigerung der von den Sinnesreizen beherrschten Reflexempfindlichkeit und Tetanus.

Von den übrigen, zahlreichen Opiumalkaloïden verhalten sich nach den Untersuchungen von W. v. Schroeder[1]) das Papaverin, Codeïn und Narkotin ähnlich, nur ist die narkotische Wirkung im Vergleich zur tetanisierenden weit schwächer als beim Morphin. Das Thebaïn schließt sich, wie oben (S. 107) 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

1) v. Schroeder, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **17**. 96. 1883.

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 (vergl. 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 Gehirn-

1) Witkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 7. 247. 1877.

abschnitte abgeleitet. Indessen muß man sich, schon wegen der Inconstanz der Erscheinung, der bereits im achtzehnten 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 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]).

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 Blutdruks 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

1) Filehne, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 10. 442. 1879; 11. 45. 1879.

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 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 Codeïn 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 sie in vielen Fällen vermißt.

Ob die Gehirngefäße ebenfalls schon frühe erweitert werden und ob 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 sehr wahrscheinlich. Schon zu Ende des 6. Jahrhunderts versichert Alexander von Tralles, daß das Opium oft heftige Congestionen zum Kopf verursache und daher gegen Kopschmerz 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

1) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 26. 419. 1890.

Erregung der im verlängerten Mark gelegenen Centren an. Einige Decigramm Hunden in das Blut eingespritzt verursachen nach 1—2 Stunden blutige Durchfälle.

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 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 ein lähmungsartiger Zustand der automatischen motorischen Herzganglien (Herznarkose), wie man ihn in weit ausgesprochenerem Maße bei Vergiftungen mit Blausäure und mit den Stoffen der Chloroformgruppe beobachtet, neben der Gefäßerweiterung zum Sinken des Blutdrucks beitragen.

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 auftreten, wird die heftige Peristaltik sistiert, die Entleerungen hören auf, und die kranke Schleimhaut findet in der Ruhe die Bedingungen zu ihrer Heilung.

Das Zustandekommen dieser Wirkung auf den Darm ist noch nicht sicher erklärt. Eine Lähmung der motorischen Ganglien und der Muskeln ist dabei nicht im Spiele. An Kaninchen verursacht Reizung des unvergifteten Darms mit einem Kochsalzkristall eine

sich in aufsteigender Richtung fortpflanzende Contraction desselben. Nach 20 mg Morphin bleibt die durch den Salzkristall hervorgerufene Zusammenziehung auf die Berührungsstelle beschränkt; nach 60 mg ist sie wieder eine aufsteigende. Hieraus hat man gefolgert, das kleinere Gaben von Morphin die im Splanchnicus verlaufenden Hemmungsfasern für die Darmbewegungen erregen, größere dieselben lähmen, und zwar die centralen Teile dieser Nerven, weil an einer unterbundenen und vom Mesenterium, demnach auch von den Darmnerven abgetrennten Darmschlinge das Morphin die Folgen der Salzreizung nicht mehr beeinflußt (Nothnagel, 1882).

Bei der Unterdrückung von Durchfällen durch das Morphin kann es sich um eine derartige Hemmung der verstärkten Darmbewegung nicht handeln, weil die Wirkung auch bei Vergiftungen durch große Gaben eintritt und lange anhält, während Erregungen bald vorübergehen. Am wahrscheinlichsten erscheint daher die Annahme, daß gewisse Nervenelemente in der Darmwand existieren, welche die vom Darmlumen her zu ihnen gelangenden Reize auf die ebenfalls in der Darmwand gelegenen motorischen, die Darmbewegungen vermittelnden nervösen Centren übertragen, und daß die Erregbarkeit dieser Nerven durch das Morphin vermindert wird. Das Auftreten von Bewegungen am ruhenden und dem Einfluß der Hemmungsnerven entzogenen Darm bei Vagusreizung wird durch das Morphin wesentlich abgeschwächt (Jacobj[1]).

Opium und Morphin dienen ganz im allgemeinen zur Unterdrückung übermäßiger Bewegungen und Contractionen des Darms. Die größte Rolle spielen sie bei der Behandlung acuter Darmkatarrhe. Aber während in diesen Fällen die Stuhlentleerungen gemäßigt werden sollen, sucht man im Gegenteil bei der Bleikolik die bestehende Verstopfung durch das eine oder das andere der beiden Präparate zu beseitigen. Hier beruht der Erfolg darauf, daß der durch die Bleivergiftung herbeigeführte und durch sensible Reizung unterhaltene Krampf des Darmrohrs gehoben, und letzteres dem Durchgang der Fäces wieder eröffnet wird.

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 Krähenaugenextract im Vergleich zum Strychnin (vgl. oben S. 115).

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

1) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29.** 208. 1891.

andere unangenehme und quälende Sensationen werden oft schon durch sehr geringe Mengen Morphin (5—10 mg) unterdrückt.

Von den Exaltationszuständen 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 tötlich wirken können.

Von vornherein größere Gaben erfordern die eigentlichen 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 werden kann, 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.

Über die **Schicksale des Morphins im Organismus** war man lange im Unklaren. Sie sind sehr eigenartige und stehen mit der Gewöhnung an dieses Mittel in 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. Taka-

1) Vergl. Levison, Über d. therap. Antagonism. zwischen Morphin und Atropin. Bonner Diss. Siegburg 1894.

hashi, 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; Jaques, 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 zum sicheren quantitativen Nachweis desselben 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 Ausscheidung 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 mittels 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. Während aber bei einer einmaligen acuten Vergiftung rund 70 % des subcutan einverleibten Morphins in den Fäces wiedergefunden wurden, nahm bei andauernder Darreichung 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 kg schweren Hunde die verabreichte 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.

Anfangs wird also nur wenig Morphin im Organismus zerstört, allmählich erlangt der letztere durch Gewöhnung die Fähigkeit, selbst größere Mengen, wahrscheinlich zunächst durch eine fermentative Spaltung, völlig zu zersetzen, und dieses Verhalten ist unzweifelhaft der Grund für die sogenannte Ge-

1) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **44.** 217. 1900.

wöhnung 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[1]) 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[2]), sondern bloß 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[3])).

Es ist nicht gelungen, beim Frosch eine Gewöhnung an das Morphin zu erzeugen (Hausmann[4])).

Das **Codeïn** ist der Methyläther 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

1) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **50**. 453. 1903.
2) Vergl. die Literatur bei Cloetta a. a. O.
3) Luzzatto, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 95. 1904.
4) Hausmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 315. 1905.

Gehirns abstumpft, die den Hustenreiz auf die Respirationsmuskeln übertragen.

Bei der fortgesetzten Verabreichung von Codeïn tritt nach Versuchen von Bouma[1]) 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 4 Wochen lang fortgesetzter subcutaner Einspritzung 82,8—84,9%, der größere im Teil Gegensatz zum Morphin im Harn, wiedergefunden.

Von den zahlreichen **Morphinderivaten** sind in den letzten Jahren besonders das Benzylmorphin (Peronin), der Morphin-Diessigsäureester (Heroïn) und das Äthylmorphin (Dionin) genauer untersucht und für therapeutische Zwecke, insbesondere gegen Husten, empfohlen worden. Sie schließen sich dem Codeïn an, indem sie wie dieses weniger narkotisch, aber stärker lähmend auf die tiefer gelegenen Funktionsgebiete des Gehirns und, bei gleicher Stärke der narkotischen Wirkung, energischer tetanisierend wirken, als das Morphin. Kleine Gaben von Heroïn, 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.[2])

1. **Morphinum hydrochloricum**, Morphinhydrochlorid. Farblose in 25 Wasser lösliche Kristalle. Gaben 0,005—**0,03**!, täglich bis **0,1**! Subcutan 0,002—0,020, in wässriger Lösung von 1%.

2. **Codeïnum phosphoricum**, Codeïnphosphat. In Wasser leicht lösliche, farblose Kristalle. Gaben 0,01—**0,1**!, täglich bis **0,3**!

3. **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

---

1) Bouma, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **50**. 353. 1903.

2) Über die Wirkungen einiger Morphinderivate, insbesondere des Heroïns, vergl. Dott u. Stockmann, Proc. of the Roy. Soc. of. Edinburgh. 1890, S. 321. Dreser, Pflüg. Arch. **72**. 1. 1898 u. **80**. 86. 1900. Harnack, Münch. med. Wochenschr. 1899. Nr. 27. 881. A. Fraenkel ibid. Nr. **46**. 1525. Impens, Pflüg. Arch. **78**. 527. 1900. Santesson ibid. **81**. 349. 1900.

wirkende Narkotin, der Rest macht etwa 1—2% aus. In Wasser ist das Opium mehr als zur Hälfte löslich. Gaben 0,05—**0,15**!, täglich bis **0,5**!, in Pulvern.

4. Extractum Opii. Aus Opium mit Wasser hergestellt; trockene, rotbraune Masse. Gaben **0,15**!, täglich **0,5**!

5. **Pulvis Ipecacuanhae opiatus**, Dover'sches Pulver. Opium 1, Ipecacuanha 1, Milchzucker 8; enthält also 10% Opium. Gaben 0,1 bis 0,5—**1,5**!, täglich **5,0**!

6. **Tinctura Opii simplex**, einfache Opiumtinctur. Opium 15, verd. Weingeist 70, Wasser 70. Das Lösliche von 10% Opium, also etwa 1% Morphin enthaltend. Gaben 0,5—**1,5**!, täglich bis **5,0**!

7. Tinctura Opii crocata, safranhaltige Opiumtinctur. Wie die einfache, nur mit Zutat von etwas Safran, Zimmt und Gewürznelken dargestellt. Enthält etwa 1% Morphin. Gaben wie bei der vorigen.

8. Tinctura Opii benzoïca, benzoësäurehaltige Opiumtinctur. Enthält Anethol, $C_6H_4(OCH_3)C_3H_5$ (Anisöl) 0,5%, Campher 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 Kehlkopfreizung Husten. Durch den letzteren wird Schleim aus den Brochien 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.

9. Fructus Papaveris immaturi. Unreife, getrocknete Mohnköpfe. 10. Sirupus Papaveris, Mohnsaft. Auf 100 Sirup sind 10 Teile Mohnköpfe verwendet. 11. 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 wie die Stoffe der Morphingruppe auch tetanische Krämpfe hervorbringen.[1])

Im Anhalonium Lewinii (Echinocactus Lewinii) sind bisher 6 Alkaloïde gefunden worden: das Pellotin, $C_{13}H_{19}NO_3$, welches auch in

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.

A. Williamsi vorkommt, das Anhalonin, $C_{12}H_{15}NO_3$, das nach der gleichen Formel wie das letztere zusammengesetzte Anhalonidin, das Anhalamin, $C_{11}H_{15}NO_3$, das Mezcalin, $C_{11}H_{17}NO_3$, und 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 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 kg 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.

Sehr eigenartig ist die Wirkung des Mezcalins an Menschen. Nach Gaben von 0,15—0,20 g des salzsauren

1) Jolly, Therap. Monatsh. 1896. 328.

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 dergl. 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 kg 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, $C_{11}H_{13}NO_2$, spaltet, findet sich neben Berberin in der Wurzel von Hydrastis canadensis, schmeckt bitter und kristallisiert in farblosen Prismen. Aus dem Narcotin 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) Vergl. über Stypticin Falk, Therap. Monatsh. 1896. 28; die Literatur bei Freund, ibid. 1904. 413.

Eine praktische Bedeutung hat besonders das Hydrastin 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, des Hydrastins und seines Spaltungsproduktes, des Hydrastinins, haben 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 Resinoïds 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

1) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29.** 397. 1892.

kann. An Hunden genügen 0,0005—0,0010 g Hydrastin für 1 kg 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 Coryturbin, bewirkt nur „tonische“ Krämpfe.

*1. **Hydrastinum hydrochloricum**, salzsaures Hydrastin. In Wasser leicht lösliche Masse. Gaben 0,015—**0,030!**, täglich **0,1!**

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. Gaben 0,5—1,5, 2—4 mal täglich als Aufguß.

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.

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 Bronzekrankheit 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 Brenzcatechinderivat: $(OH)_2 . C_6H_3 . CH . OH —CH_2—NH . CH_3$. Es 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.

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 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 gröserer Mengen der Base keine blutdrucksteigernde Substanz.

Bei continuierlicher Einspritzung geeigneter Mengen Adrenalin läßt sich der Blutdruck längere Zeit hoch erhalten.

---

1) Geschichte und Literaturnachweise vergl. bei Faust, Die Tierischen Gifte. S. 16. Braunschweig, 1906.

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 Bock[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 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 Blutdrucksteigerung anzusehen.

Auch eine Steigerung der Sekretion der Speicheldrüsen (Langley, 1901) und der Hautdrüsen des Frosches, nicht aber, 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

1) a. a. O. oben S. 31.

2) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **43**. 286. 1899.

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.

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,[1]) 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 könnte dabei auch eine verminderte Blutzufuhr zum Herzen durch Verengerung der Lungengefäße in Betracht kommen.

Die tödlichen Gaben betragen bei der Einspritzung in das Blut pro kg Körpergewicht für Kaninchen und Hunde 0,1 bis 0,2 mg (Lesage[2])), für letztere bei subcutaner Anwendung etwa 6 mg (Amberg[3])).

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[4]) jun. genauer untersucht hat.

Erb spritzte Kaninchen wochen- und monatelang täglich

---

1) Gerhardt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 44. 161. 1900.
2) Lesage, Archiv. internat. de Pharmacodyn. 13. 245. 1904.
3) Amberg, Archiv. internat. de Pharmacodyn. 11. 57. 1902.
4) Erb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 53. 173. 1905.

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 einige Male nur in den Nierenarterien 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 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.

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 gebraucht, um als Folge der Gefäßcontraction die

Resorption des Cocaïns einzuschränken. Dabei kommt auch die locale Herabsetzung der Nervenerregbarkeit infolge der Blutleere in Betracht, namentlich zur Unterstützung der schwach wirkenden Ersatzmittel des Cocaïns. Nach Läwen[1]) schwächen aber diese Mittel und das Cocaïn die gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins ab.

Loewi und H. Meyer[2]) untersuchten verschiedene Basen, die Stolz (1904) bei seinen Versuchen, das Adrenalin künstlich darzustellen, erhalten hatte. Es sind: das Aminoacetobrenzcatechin: $(OH)_2 \cdot C_6H_3 \cdot CO\text{-}CH_2\text{-}NH_2$ und das Methyl- und Äthylaminobrenzcatechin, in welchen am N ein H durch Methyl oder Äthyl substituiert ist.

Diese Basen wirken ganz wie das Adrenalin, nur erheblich schwächer. Doch brachte die Einspritzung von 1 mg der Methyl- oder Äthylbase in das Blut von Kaninchen eine vorübergehende Blutdrucksteigerung um mehr als die Hälfte ihrer normalen Höhe hervor. Die Ursache derselben besteht ebenfalls in der Contraction der peripheren Gefäße, was dadurch erwiesen wird, daß die Gefäße des Darms und der Nieren auch nach der Durchtrennung der zugehörigen Nerven oder des Halsmarks blutleer werden. Die entsprechenden Alkoholbasen, in welchen CO durch CH·OH ersetzt ist, wirken stärker als die genannten Ketonbasen, doch konnten sie nicht in reinem Zustande dargestellt werden, was neuerdings Dakin gelungen zu sein scheint.

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 neuester 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, gehören aber ihren übrigen Wirkungen nach nicht dieser Gruppe an.

1) Läwen, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **51.** 415. 1904.
2) Loewi u. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **53.** 213. 1905.

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 Strauche. 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 vergeblich. 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

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 Literaturverzeichniß enthält 96 Artikel.

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.

Die bisher an Tieren ausgeführten Versuche sind nur mit einiger Vorsicht zu verwerten, da es nicht immer beachtet ist, ob das zur Ausführung derselben verwendete Cocaïn frei von Ekgonin und Methylekgonin war.

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, etwa nach 15—20 mg pro kg Körpergewicht an Hunden, 50—60 mg an Kaninchen, gesellen sich zu den genannten Erscheinungen Schwäche, Lähmungzustände, Krämpfe und Bewußtlosigkeit; doch kommt es noch zur Erholung. Noch größere Mengen, etwa 0,1 g an Kaninchen (v. Anrep[1]), 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.

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

1) v. Anrep, Pflüg. Arch. **21.** 38. 1880.

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, das 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.

Von diesen acut auftretenden Fällen sind die chronischen Vergiftungen zu unterscheiden, die dem chronischen Morphinismus entsprechen und durch gewohnheitsmäßigen 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 Ge-

nußmittels 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 haben 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.

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 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 der Sitz derselben 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. dergl., 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 aber offenbar nur um die Folgen des Fortfalles 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 tiefer liegende 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 soweit, daß jene Operationen fast schmerzlos ausgeführt werden können; denn auch in der Tiefe finden sich sensible Nervenendigungen, die das Cocaïn 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 der Lösung bestrichen (Torsellini, 1885) oder mit dem Cocaïn in Substanz bestreut werden (Kochs, 1886). Auch bloßgelegte Teile des Centralnervensystems wurden beim Bepinseln mit Cocaïnlösungen unempfindlich.

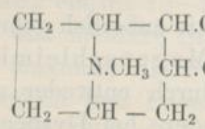
In demselben Sinne wie äußerlich gebraucht man das Cocaïn auch innerlich, um die Magenschleimhaut zu anästhesieren, in der Absicht, dadurch entweder unangenehme Empfindungen, wie sie insbesondere bei Dyspepsien und Magenkatarrhen vorkommen, zu unterdrücken oder wenigstens zu mildern, oder den Einfluß 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 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 oder die Tropincarbonsäure hat 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 Aethylester, das Cocäthylin, welches auch in den Cocablättern vorzukommen scheint, wirkt local

1) Stockman, Journ. of Anat. and Physiol. 21. 46. 1886.

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 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 kommt, 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.

Aus den javanischen Cocablättern hat Giesel (1892) ein Alkaloïd dargestellt und Tropacocaïn genannt, welches nach den Untersuchungen von Chadbourne[2]) stärker anästhesierend wirken soll, als das Cocaïn, aber nicht wie dieses an der Applicationsstelle Blutleere, sondern Hyperämie und auch Reizungserscheinungen macht, besonders am Auge, an dessen Pupille es keine besonderen Veränderungen hervorzubringen scheint. Es soll weniger giftig als das Cocaïn sein. Die Symptome seiner Wirkung auf das Centralnervensystem bestehen in Unruhe, Benommenheit, heftigen klonischen und tonischen Krämpfen, Temperatursteigerung vor Eintritt der Krämpfe und Respirationslähmung. Dieses Tropacocaïn ist die Benzoylverbindung des mit dem Tropin stereoisomeren Pseudotropins ($C_8H_{15}NO$), das aus dem Tropin durch Umlagerung entsteht und nicht mit dem früher Pseudotropin genannten Scopolin ($C_8H_{13}NO_2$) verwechselt werden darf.

Am Auge Reizung und Hyperämie und darauf Unempfindlichkeit wie das Cocaïn bewirkt auch das Yohimbin, das Alkaloïd aus Corynanthe Yohimbe.

Die Yohimberinde wird in Westafrika von den Eingeborenen gegen Impotenz gebraucht. Ob das Mittel durch Lähmung der vasomotorischen Centren eine Schwellung der Genitalien hervorruft (Krawkow, 1901), oder ob es sich nur um Suggestion handelt (Fürbringer), läßt sich nicht entscheiden.

Das gewöhnliche oder l-Cocaïn ist optisch linksdrehend. Durch Erhitzen mit Alkalien geht es in die rechtsdrehende

1) Poulsson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **27.** 301. 1890.

2) Chadbourne, Therap. Monatsh. 1892. 471.

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 von einander unterscheiden.

Bei dem Bestreben, das Cocaïn durch künstlich dargestellte Verbindungen zu ersetzen, hat sich ergeben, daß zahlreiche Benzoylverbindungen, namentlich Ester der Benzoësäure, ähnlich wie das Cocaïn die Empfindlichkeit der peripheren Endigungen der sensiblen Nerven zu vermindern oder ganz aufzuheben imstande sind. Dabei übertrifft ihre Giftigkeit durchschnittlich wohl kaum die der Benzoësäure.

Von solchen Verbindungen, die man an Stelle des Cocaïns praktisch anzuwenden versucht hat, sind von Benzoësäure-Estern verschiedener Amino-Alkyle das Beta-Eucaïn, Stovaïn und Alypin zu nennen. Das Orthoform, ist der Methylester einer Aminooxybenzoësäure, das Anästhesin der Äthylester der p-Aminobenzoësäure und das Subcutin ebenfalls Aminobenzoësäure-Äthylester, in welchem am N ein H durch eine Sulfoestergruppe substituirt ist. Das Novocaïn ist ein Aminobenzoësäure-Aminoalkylester.

Alle diese Ersatzmittel wirken schwächer local anästhesierend als das Cocaïn, am schwächsten wohl das Novocaïn. Schwach wirken auch das Beta-Eucain, Orthoform und Alypin. Sie werden daher gewöhnlich in Verbindung mit Gewebsinfiltration oder mit Adrenalin (vergl. oben S. 136 u. 137) angewendet. Stärker localanästhesierend wirken das Stovaïn und Subcutin, aber auch ziemlich stark local reizend und entzündungserregend. Hyperämie verursachen mehr oder weniger alle.

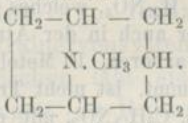
Cocaïnum hydrochloricum, salzsaures Cocaïn. Farblose, in Wasser und Alkohol leicht lösliche Kristalle. Das freie ebenfalls kristallisierbare Alkaloïd wird beim Erhitzen mit Wasser schon unter 100° durch Abspaltung von Methylalkohol zersetzt. Gaben innerlich oder subcutan 0,02—**0,05**! täglich **0,15**. Äußerlich vergl. oben S. 142.

1) Poulsson, a. a. O. vorstehend S. 145.

15. 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.

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**, $C_{17}H_{23}NO_3$, ist optisch inactives Tropasäure-Tropin und findet sich in der Tollkirsche, Atropa Belladonna, in der Scopolia japonica, als Daturin im Stechapfel und wohl auch im Bilsenkraut. Nach Untersuchungen von E. Schmidt (1904) dagegen soll in allen Teilen von Belladonna nur Hyoscyamin enthalten sein.

Das **Hyoscyamin** ist linksdrehendes Tropasäure-Tropin. Durch Schmelzen oder durch Alkalien bei gewöhnlicher Temperatur geht es in das Atropin über. Es kommt im Bilsenkraut, Hyoscyamus niger, in einer kristallisierbaren und amorphen Modification vor und ist auch in der Tollkirsche und im Stechapfel enthalten (Ladenburg).

Das **Belladonin**, von Buchheim als Belladoninsäure-Tropin aufgefaßt, ist ebenfalls ein Bestandteil der Tollkirsche. Das aus dem Atropin durch Wasserabspaltung entstehende Apoatropin (Pesci), welches Hesse (1892) auch in der Atropa Belladonna fand und Atropamin nannte, ist nach neueren Untersuchungen Atropasäure-Tropin.

Ein weiteres isomeres des Atropins ist das noch wenig untersuchte **Mandragorin**, das aus der Wurzel von Atropa Mandragora — dem Schlaf- und Zaubermittel der Alten, dem Alraun der Deutschen — erhalten wurde (Ahrens, 1889) und darin neben Hyoscyamin und Hyoscin (Scopolamin) vorkommt (Hesse, 1901).

1) Buchheim, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **5**. 463. 1876.

Von den künstlich aus dem Tropin mit verschiedenen aromatischen Säuren dargestellten, im Pflanzenreich nicht vorkommenden Tropeïnen 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**, $C_{17}H_{21}NO_4$, welches zuerst in der Scopolia atropoïdes gefunden wurde, aber auch in der Atropa Belladonna, im Hyoscyamus niger, der Datura arborea, D. Metel und der Duboisia myoporoïdes als „Duboisin" 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, 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 vergl. oben (S. 145) beim Cocaïn.

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 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 die letztere am atropinisierten Auge sowohl bei Reizung des genannten Nerven in der Schädelhöhle (Bernstein und Dogiel[2]), als auch der Ciliarnerven (Völckers und Hensen[3]) 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), sodaß 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 Zusammen-

1) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 32. 103. 1893.
2) Bernstein, Ztschr. f. rat. Med. **29.** 35. 1866.
3) Völckers u. Hensen, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1866. 721.

ziehung 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[1]).

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 Alkaloïd 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 Endvorrichtungen des Oculomotorius abhängt, läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen. Das einzige Mittel, um während dieser Wirkung einen gewissen Grad von Accommodation für die Nähe herbeizuführen, ist vermöge seiner Muskelwirkung das Physostigmin.

Von den oben genannten Alkaloïden ruft das Atropin die geschilderten Veränderungen am Auge verhältnißmäßig 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 (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 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

1) Grünhagen, Pflüg. Arch. **10**. 172. 1875.

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 herbeiführen. 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[4]) 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.

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.
4) Harnack u. Hafemann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **17.** 145. 1883.

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 Tropeïnen 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[1]), 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[2]).

Die Sekretion aller eigentlichen **Drüsen** wird durch das Atropin unterdrückt. An der Submaxillardrüse bringt Reizung des Drüsennerven bei atropinisierten Tieren keine Speichelabsonderung hervor (Keuchel[3]), während die Drüsengefäße dabei nach wie vor erweitert werden (Heidenhain[4]). Die Schweiß- und die Schleimsekretion hören auf, die durch Muscarin vermehrte Absonderung des Pankreas wird unterdrückt (Prevost[5]), die der Galle vermindert (Prevost). Reizung des Ischiadicus ruft an jungen Katzen keine Schweißbildung an der Pfote mehr hervor (Luchsinger[6]). Man hat sogar die Milchsekretion nach äußerlicher Anwendung von Belladonnaextract ausbleiben sehen (Goolden[7]). Nach Atropin wurde an einer Ziege die Menge der Milch vermindert, die Concentration dagegen vermehrt (Hammerbacher[8]), so daß das Mittel also hauptsächlich die Ausscheidung des Wassers

1) Buchheim, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **5.** 468. 1876.
2) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **37.** 218. 1896.
3) Keuchel, Das Atropin u. d. Hemmungsnerven. Diss. Dorpat 1868.
4) Heidenhain, Pflüg. Arch. **5.** 309. 1872; **9.** 335. 1874.
5) Prevost, Gaz. méd. de Paris. 1874. 426.
6) Luchsinger, Pflüg. Arch. 15. 482. 1877.
7) Goolden, The Lancet 1856. Vol. II p. 176.
8) Hammerbacher, Pflüg. Arch. **33.** 228. 1884.

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. Nach neueren Untersuchungen vermindert das Atropin auch die gewöhnliche und die durch Einspritzung einer Kochsalz-Harnstofflösung vermehrte Harnsekretion (Thompson[1]).

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 aufttrit (Jacobj[2]), 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[3]).

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 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.

1) Thompson, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1894. 117.
2) Jacobj, a. a. O. oben S. 95.
3) Walti, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **36.** 411. 1895.

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 indeß 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 tetanische 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 abhänhängig sind, unerregbar macht. Die Wirkungen des Alkaloïds auf die Darmmuskulatur spielen 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,

1) Vergl. Hagen, Über d. Wirk. des Atropins auf d. Darmkanal. Diss. Straßburg 1890.

2) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29.** 204. 1891.

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 beibt 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 Bronchien 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 Krähenaugenextracts (S. 115) und Opiums (S. 123).

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 klar gestellt.

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.

Auch auf die peripheren Endigungen der Lungenfasern des Vagus wirkt das Atropin lähmend. Am Kaninchen bleibt periphere Vagusreizung, die im normalen Zustande unabhängig von der Herzwirkung durch Verengerung der feineren Bronchien eine bedeutende Abnahme des Volums der einzelnen Atemzüge verursacht, nach der Vergiftung des Tieres mit 2 mg Atropin ohne jeden Einfluß auf das Respirationsvolum (Dreser[2]).

Das unter dem Namen Eumydrin neuerdings angewendete Methylatropinnitrat soll Schweiße unterdrücken, ohne Trockenheit im Halse, Pupillenerweiterung und Herzklopfen hervorzurufen.

1) Vergl. Drenkhahn, Therap. Monath. 1905. 57.
2) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 26. 255. 1889.

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 welchem 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 (Scopolamin(?)) (S. Ringer und Murrel) lebhafte Convulsionen, während sie nach amorphem und kristallisiertem Hyoscyamin (Hellmann, 1873; Buchheim, 1876; Harnack[1]), nach Scopolamin (Hyoscin) (Wood, 1885; Kobert und Sohrt[2]) 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 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 Pupillen-

1) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 8. 168, 1877.
2) Kobert u. Sohrt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 22. 411. 1887.

erweiterung 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).

$^1/_2$—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 Atropins und des links- und rechtsdrehenden Hyoscyamins aus. Das l-Hyoscyamin war von Prescott und Schlotter-

1) Gnauck u. Kronecker, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 466. 1881.

2) Cushny, Journ. of Physiol. vol. 30. p. 176. 1903.

beck aus Scopolia carniolica, das r-Hyoscyamin von Gadamer aus Tropin und r-Tropasäure dargestellt.

An weißen Mäusen bewirken Atropin und das natürliche l-Hyoscyamin 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 Hyoscyaminen wirkt das rechtsdrehende stärker reflexsteigernd als das linksdrehende.

Auf das Auge, die nervösen Hemmungsvorrichtungen im Herzen und die Drüsennerven wirkt das l-Hyoscyamin doppelt so stark als das Atropin und 12—14 mal so stark als das r-Hyoscyamin.

Cushny meint, daß das Atropin in wässriger Lösung in l- und r-Hyoscyamin gespalten werde und daß dessalb inbezug auf die genannten peripheren Organe 1 Molec. l-Hyoscyamin ebenso wirksam ist, wie 2 Molec. Atropin, während das r-Hyoscyamin als unwirksam anzusehen sei.

Noch stärker schlafmachend als das Hyoscyamin wirkt nach zahlreichen Beobachtungen an Gesunden und an Geisteskranken das **Scopolamin** (Hyoscin) (Gnauck, 1882; Claußen, 1883; Wood, 1885; Bruce, 1886; Kobert und Sohrt[1]) 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, Pulsbeschleunigung, Pupillenerweiterung, Herabsetzung der Speichel- und Schweißsecretion. 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.[2]) Auch Menschen sollen Gaben von 5—20 mg ohne bedrohliche Erscheinungen vertragen haben.[3])

1) Kobert u. Sohrt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 22. 396. 1887.

2) Vergl. Kochmann. Arch. internat. de Pharmacodym. vol. 12. 99. 1904; Therap. d. Gegenw. 1903. 202.

3) Vergl. Bumke, Münch. med. Wochenschr. 1902. 47.

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 neuester Zeit am häufigsten empfohlen wird und bei welcher es an Hunden die Atmungsgröße deutlich zu steigern vermag (Vollmer[1]), 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. **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**, früher Hyoscinum hydrobromicum genannt. In Wasser leicht lösliche Kristalle. Gaben **0,001**!, täglich **0,003**!

4. **Extractum Belladonnae**, Belladonnaextract; aus dem frischen, in Blüte stehenden Belladonnakraut mit Wasser und Alkohol hergestellt. Enthält 1,8% Atropin (Kunz[2]). 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 dem frischen, in Blüte stehenden Bilsenkraut mit Wasser und Weingeist hergestellt. Enthält 0,5% Basen (hauptsächlich Hyoscyamin und Scopolamin). Gaben 0,02—**0,1**!, täglich bis **0,3**!

7. Oleum Hyoscyami, Bilsenkrautolivenöl. Aus dem frischen Bilsenkraut (4) durch Ausziehen mit Alkohol (3) und Olivenöl (40) und Verdunsten des Alkohols hergestellt Nur äußerlich; veraltet!

8. Herba Hyocyami, Bilsenkraut. Die zur Blütezeit gesammelten und getrockneten Laubblätter von Hyoscyamus niger. Wirksame Be-

1) Vollmer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **30**. 385. 1892.
2) Kunz, Arch. der Pharmacie. **23**. 721. 1885.

standteile: kristallisierbares und amorphes Hyoscyamin und Scopolamin (Hyoscin). Gaben 0,05—**0,4**!, täglich bis **1,2**!

9. Folia Stramonii, Stechapfelblätter, von Datura Stramonium. Wirksame Bestandteile: Atropin (Daturin) und Hyoscyamin. Gaben 0,02—**0,2**!, täglich bis **0,6**!

16. Gruppe des Muscarins.

Das Muscarin, ein in dem Fliegenpilz (Agaricus muscarius) enthaltenes Alkaloïd, verursacht an denselben peripheren Organteilen, die durch das Atropin gelähmt werden (vergl. oben S. 148), 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, die Zahl derselben jedoch nicht herabsetzt, während an den abgeschnürten Vorhöfen beides eintritt. (Vergl. 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.

An Säugetieren bringt die Erregung der entsprechenden Nervenelemente in den verschiedenen Organen folgende Erschei-

1) Cushny, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **31**. 432. 1893.
2) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **20**. 92. 1885. Literatur.

nungen 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 Ercheinungen, 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 beeinflussen. Zu diesen Giften gehören Tropin, Scopolin[1]), ferner Physostigmin, Veratrin, Digitalin, Anilinsulfat, Guanidin, Phenylglykocoll, Campher, Monobromcampher, Arnicacampher.

Säugetiere sterben bei der Muscarinvergiftung 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 Muscarin 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, Sehstörungen, 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 Muscarin könnte daher in ähnlichen Fällen wie das Pilocarpin für therapeutische Zwecke verwendet werden.

---

1) Vgl. Schiller, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 38. 71. 1896.

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]).

Im Knollenblätterschwamm (Amanita phalloïdes) fand sich eine nach Art des Curarins lähmend auf die Endigungen der motorischen Nerven wirkende, leicht zersetzliche Base.

Was die Vergiftungen durch Schwämme an Menschen betrifft, so ist die Beurteilung derselben 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 Verwechselungen 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.[2])

Der Fliegenpilz hat seinen Namen von der Anwendung zum töten von Fliegen. Er wird zu diesem Zweck 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 Giftes schienen für einen Körper zu sprechen, aus dem das Muscarin durch Abspaltung entsteht. Harmsen[3]) 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.

1) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19**. 60. 1885.
2) Vergl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **14**. 376. 1881.
3) Harmsen, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **50**. 361. 1903.

Häufiger kommen Vergiftungen mit 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 Ausgang stellten sich Somnolenz, Krämpfe oder Contracturen unter Stöhnen oder Schreien, Pupillenerweiterung, Coma und Tod ein[1]).

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 Pyridyl-Methylpyrrolidin und kommt vorgebildet in den Blättern der Tabakpflanze vor. 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 weit giftiger als das r-Nicotin (Pictet u. Rotschy, 1904).

Das **Piturin** aus den Blättern von Duboisia Hopwoodii ist auch nach seinen Wirkungen (Langley und Dickinson[2]) mit dem Nicotin identisch.

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 andere, nicht künstlich präparierte Sorten ist ihr Nicotingehalt ein bedeutender, er schwankt meist zwischen 2—3%, kann aber auch noch höher sein. Die von Sinnhold[3]) analysierten, künstlich zubereiteten Pfeifentabake enthielten nur 0,52—1,85% Nicotin.

Das **Pilocarpin**, $C_{11}H_{16}N_2O_2$, dessen Constitution noch nicht sicher ermittelt ist, findet sich in den Jaborandiblättern, die verschiedenen Pilocarpus-Arten entstammen. 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])).

1) Vergl. Beiträge z. Kenntniß d. Schwammvergiftungen von Studer, Sahli u. Schärer, Aus d. Mittl. d. Naturforsch. Ges. in Bern. 1. Heft. 1885.

2) Langley u. Dickinson, Journ. of Physiol. vol. XI. 265. 1890.

3) Sinnhold, Arch. d. Pharmacie. Bd. 236. S. 322. 1898.

4) Vergl. Marshall, Journ. of Physiology. vol. XXXI. 120. 1904.

5) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **20.** 439. 1886.

Hierher gehören ferner das **Arecolin**, $C_8H_{13}NO_2$, das Alkaloïd der Arecanuss, und das in geringer Menge in den Samen von Nigella sativa gefundene pilocarpinartig wirkende Nigellin (Pellacani[4]). Auch zahlreiche künstliche Basen der Pyridinreihe werden in dieser Gruppe ihren Platz finden.

Ob auch das **Cytisin**, $C_{11}H_{14}N_2O$, welches in verschiedenen Cytisus-Arten, namentlich C. Laburnum, in Sophora-Arten, in Ulex europaeus und noch in anderen Pflanzen verbreitet ist, sich dieser Gruppe anschließt, läßt sich auf Grund der bisherigen Untersuchungen nicht mit Sicherheit entscheiden.

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 Tabaksvergiftungen 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 der Hemmungsvorrichtungen des Herzens macht sich an Säugetieren durch die entsprechenden Pulsveränderungen wenig bemerkbar, weil die erstgenannte Wirkung

4) Pellacani, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **16.** 440. 1883.

nur vorübergehend ist und die Folgen der anderen durch die übrigen Vergiftungssymptome verdeckt werden.

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.

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 kg 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 Tabaksrauch ist das Nicotin der einzige giftige Bestandteil (Vas[1]). Das flüchtige, durch Fermentation der frischen Blätter entstehende, den eigenartigen scharfen Geruch und beißenden Geschmack des Tabaks bedingende Tabaksöl ist ganz ungiftig (Cushny, 1892; nach unveröffentlichten Versuchen).

Die **chronische Tabakvergiftung** entsteht durch jede Art von Tabakgebrauch, durch Rauchen, Schnupfen, Kauen. Die

1) Vas, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **33.** 141. 1894.

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, Kehlkopfs 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, es 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 offenbar Folge der andauernden Lähmung der Endigungen dieser Nerven ist.

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,

1) Vergl. Lewin u. Guillery, d. Wirkungen der Arzneimittel u. Gifte auf das Auge. Berlin 1905. 1. Bd. S. 395.

2) Vas, a. a. O. oben S. 166.

3) Esser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **49.** 190. 1903.

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.[1])

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. In neuester Zeit habe ich zahlreiche Pilocarpinpräparate verschiedener Darstellung und aus verschiedenartigen Jaborandiblättern untersucht und gefunden, daß alle ausnahmslos den Muscarinstillstand des Froschherzens aufhoben, ohne daß es sich um eine Verunreinigung mit Jaborin handelte.

An den Drüsen tritt nur die Erregung deutlich zu Tage. Am stärksten wirkt das Pilocarpin auf die Sekretionen der Schweiß- und Speicheldrüsen. In geringerem Grade steigert es an Hunden (Heidenhain, 1879), Katzen (Nußbaum, 1885), und an Kaninchen (Kühne und Lea, 1882; Gottlieb[2])) 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[3])).

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,

1) Vgl. Harnack u. H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **12.** 366. 1880.

2) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **33.** 261. 1894.

3) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **30.** 159. 1892.

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 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.

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, die noch kein abschließendes Urteil gestattet. 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 Auf-

saugung 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.

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.

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 (Pellacani[1]), sowie eine Base, die häufig in unreinem, aus Fliegenpilz dargestelltem Muscarin enthalten ist (vergl. oben S. 163) und **Muscaridin** genannt werden kann, ebenfalls

1) Pellacani, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **16.** 440. 1883.

Atropinwirkungen aufweisen. Vermutlich sind auch sie Zersetzungsprodukte der beiden entsprechenden Basen.

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 eine centrale Veranlassung 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 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 durch die Samen, 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, Muskelzuckungen und Krämpfe nicht regelmäßig, der Puls erst verlangsamt, dann meist unregelmäßig und beschleunigt. Der Tod erfolgt unter Collapserscheinungen durch Respirationsstillstand.

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.

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. Folia Jaborandi, Jaborandiblätter. Die Fiederblätter von Arten der Gattung Pilocarpus. Wirksame Bestandteile: Pilocarpin und Pilocarpidin, daneben Jaborin und wohl auch Jaboridin. Als Aufguß 1 : 30, eßlöffelweise.

*3. Nicotinum, Nicotin. Sauerstofffreie, flüchtige, farblose, an der Luft sich bräunende Flüssigkeit.

4. Folia Nicotianae, Tabakblätter; von Nicotiana Tabacum; enthalten durchschnittlich 1—3% Nicotin. Die an der Luft getrockneten Blätter, wie es die Pharmakopoe vorschreibt, sind nicht richtiger Tabak.

5. Arecolinum hydrobromicum, bromwasserstoffsaures Arecolin. Alkaloïd aus der Areca- oder Betelnuß, den Samen der Arecapalme (Areca Catechu). Das Hydrobromid bildet in Wasser leicht lösliche Kristalle. In Lösungen als pupillenverengerndes Mittel.

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 zur Zeit noch schwierig und unsicher, denn selbst das vielgeprüfte Coniin bietet hinsichtlich der Beurteilung der Stärke und Beschaffenheit seiner Wirkungen noch mancherlei Unklares.

Das **Coniin**, $C_8H_{17}N$, welches in dem gefleckten Schierling, Conium maculatum, vorkommt, ist rechtsdrehendes α-Normalpropylpiperidin. Es kann auch synthetisch dargestellt werden, sowie auch das linksdrehende Coniin. Dieses und das 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 **Coniceïn**, $C_8H_{15}N$, das zuweilen 70 und mehr Procent der Rohbasen ausmacht und mit der von A. W. Hofmann (1885) künstlich aus dem Coniin dargestellten Base gleichen Namens identisch ist. Es übertrifft an Giftigkeit weit das Coniin (Wolfenstein, 1895).

Sauerstofffrei und flüssig ist auch das im Besenginster (Sarothamnus scoparius Wimm., Spartium scoparium L.) vorkommende

Sparteïn, $C_{15}H_{26}N_2$, von dessen leicht kristallisierenden Salzen das Sulfat in den Handel gebracht wird.

Das **Lobelin**, $C_{16}H_{23}NO$, 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 den Lobeliensamen nicht nachweisen.

In dem harzartigen, Gelsemin genannten, käuflichen Extract von Gelsemium sempervirens kommen zwei Alkaloïde vor, das krystallisierbare 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 Coniceïn 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 Sparteïn ungefähr 100 mg (Fick, 1873), vom Temulin bei Katzen sogar 250 mg (Hofmeister, 1892) für 1 kg 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.

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 durch-

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.

einander 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 (vergl. oben S. 172) 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 (vergl. oben S. 165), aber von vornherein lähmend, und verursacht wie dieses Speichelfluß, Erbrechen und Durchfälle. Am Auge ruft es wie das Atropin einen geringeren Grad von Pupillenerweiterung hervor und lähmt an Fröschen die Endigungen der motorischen Nerven. Nach großen Gaben, 15—20 mg pro kg Tier, tritt bei der Einspritzung in das Blut auch an Kaninchen eine Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven ein, namentlich des Nv. phrenicus im Zwergfell (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 vor der Einwirkung des Giftes geschützt waren (Harnack und H. Meyer[2]) Doch kommt es vor, daß die Krämpfe auch bei dieser Anordnung ausbleiben (Fließ und Kronecker[3])

1) Hayashi u. Muto, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **48.** 356. 1902.
2) Harnack u. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **12.** 394. 1880.
3) Fließ u. Kronecker, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol Abt. 1882. 111.

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 Erfahrung 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[1]).

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 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.

1) Steinhäuslin, Üb. d. pharm. Wirk. u. d. therap. Anwend. des Coniinum hydrobrom. Diss. Bern 1887.

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 in kleinen Gaben ganz nach der Art des Nicotins, in größeren dagegen wie das Atropin (Dreser). Es erregt demnach zunächst die Endigungen der herzhemmenden Vagusfasern, 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 (1880) angibt, seinen Einfluß auf das Herz, das aber gleichzeitig gelähmt wird, 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, 1880). 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 auch das Respirationscentrum und führt dadurch zum Tode. Der Lähmung geht eine ausgesprochene Erregung des letzteren voraus, von der noch besonders die Rede sein wird. Auch Krämpfe begleiten die Lähmungserscheinungen und haben einen tetanischen Charakter.

1) Arch. d. Pharmacie. **47.** 257. 1861.

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 Hinderniß für den freien Zutritt der Luft zu den Alveolen beseitigt. 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

1) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 26. 237. 1889.

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. Die Endigungen des Nv. phrenicus im Zwerchfell werden früher gelähmt, als die der übrigen motorischen Nerven (Cushny und Matthews[1]). Kleine Gaben lähmen nur diese Endigungen im Phrenicus, 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 Accomodationslähmung eintritt (Putzeys und Romié, 1887; Cushny[3]), sogar anstatt des Atropins als Mydriaticum empfohlen hat (Tweedy, 1877). Im übrigen stimmen die Wirkungen des Gelseminins 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 (vergl. oben S. 107); dagegen ist für dasselbe an Fröschen und Säugetieren ein eigentümliches

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. 173.

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 narkoseartige Wirkung auf das Centralnervensystem ist oben (S. 173) schon hingewiesen worden.

1. **Tinctura Lobeliae.** Lobelienkraut 1, Weingeist 10. Gaben 0,3 bis 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 (Pharmakop.).

3. Herba Conii, Schierling; Blätter und blühende Spitzen des Conium maculatum. Gaben 0,25—0,2!, täglich 0,6!

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 Funktionscentren 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) Vergl. Hofmeister, a. a. O. oben S. 173.

2) Vergl. 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 tatanisierende, in Äther unlösliche Calabarin (vergl. oben S. 107), das noch wenig untersucht ist. In einem Handelspräparat fand sich einmal ein wie das Calabarin tetanisierend wirkendes, aber in Äther lösliches Alkaloïd (He er).

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 ersteren 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 Physogtigmin 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 Vermittelung 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 Erreg-

1) Harnack u. Witkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **5.** 401. 1876, ausführl. Literatur.

2) a. a. O. oben S. 179.

3) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **15.** 73. 1881.

barkeitssteigerung der durch das Curarin gelähmten Endigungen der motorischen Nerven. Der Antagonismus der beiden Gifte ist also nur ein scheinbarer.

Der Unterschied zwischen der Wirkung des Coffeïns und Physostigmins auf den Muskel muß darin gesucht werden, daß das Physostigmin den Muskel in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit versetzt oder auch wohl direkt erregt, 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 soweit 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.

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 besonders schön am Darm erst einen Krampf, 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 kg 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 kg 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 könnten diese durch das Physostigmin hervorgebracht werden, falls die Anwendung von Abführmitteln durch Mund und Magen aus irgend einem Grunde, z. B. bei Bewußtlosen und kleinen Kindern, Schwierigkeiten macht.[2])

Am Auge bringt das Physostigmin, indem es den Sphincter Iridis und Tensor Chorioïdeae 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. Vielleicht wirkt dem Sphincter ein selbständiger Dilatator entgegen, trotzdem dessen Existenz neuerdings bezweifelt wird.

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.

1) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 29. 201. 1891.
2) Vergl. Heubner, a. a. O. oben S. 179.

Das Physostigmin macht auch 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. 180) erwähnte, scheinbare Antagonismus zwischen Physostigmin und Curarin.

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 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.

1) Heidenhain, Pflüg. Arch. **5.** 309. 1872; **9.** 335. 1874.

Die tödlichen Gaben bei subcutaner Application betragen für das reinste Physostigmin bei Hunden nicht über 0,5 mg pro kg Körpergewicht, bei Kaninchen nicht unter 2 mg. Gaben von 1,5 mg pro kg 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 kg 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 tetanisierenden Alkaloïden (vergl. oben S. 180) 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**!

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 aller 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 soweit 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 Apormorphin 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

1) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 2. 254. 1874.

einziges Symptom der Apomorphinwirkung **Erbrechen** herbeigeführt, das mit allen seinen charakteristischen Begleiterscheinungen sich 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 Einfluß 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,

1) Vergl. V. Siebert, Unters. üb. die physiol. Wirk. des Apomorphins. Diss. Dorpat 1871.

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 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 Organs erregt und Contraction desselben hervorruft (Schütz[1]).

Als Brechmittel verdient das Apomorphin vor dem Brechweinstein, dem Emetin oder der Ipecacuanha und auch vor dem Kupfersulfat den unbedingten Vorzug, weil es sich subcutan anwenden läßt, ohne an der Injectionsstelle Entzündnng zu erzeugen, wie es die genannten Mittel so leicht tun. Auch erfolgt die Wirkung sehr rasch und zwar nach verhältnißmäßig 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.

Mehrere in der Quebrachorinde enthaltene Alkaloïde, namentlich Quebrachin, Aspidosamin, Quebrachamin und Aspidospermin, stimmen hinsichtlich ihrer Wirkungen

1) Schütz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **21**, 341. 1886.

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 dypnoischen 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 Wasser lösliche, grauweiße Kristalle. Die Lösung wird bald grün und bei längerem Stehen fast schwarz, ohne dadurch an Wirksamkeit wesentlich einzubüßen. 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 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.

---

1) Harnack u. Hoffmann, Ztschr. f. klin. Med. **8.** 471. 1884.

Das Emetin hat zuerst Podwyssotzki[2]) 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 (vergl. oben S. 186), doch hält es unter den gleichen Bedingungen weit länger an, weil das Emetin langsamer als das Apomorphin resorbiert, aber auch länger im Organismus zurückgehalten wird. 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 werden. Über das reine Emetin liegen an Menschen keine Erfahrungen vor.

1) Podwyssotzki, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **11.** 231. 1879.

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 ebensoviel 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-, Antimon- und Eisenverbindungen und mit Sepsin. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um eine direkte Vergiftung der Wandungen der Darmcapillaren durch das Emetin. Auch die Lungen befinden sich häufig, besonders bei Kaninchen (Duckworth, 1869), im Zustande hochgradiger Congestion, ödematöser Infiltration und roter Hepatisation.

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 Blutdruckkurve fast auf die Nullinie herab, während die einzelnen Pulse ähnlich wie in der Chloroform- und Chloralhydratnarkose (vergl. oben S. 41 und 42) 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 derselbeu Weise, wie man es bei den oben genannten Metallvergiftungen beobachtet, welche die gleichen Darmerscheinungen hervorbringen.

Die Ipecacuanha und das Emetin, wenigstens das unreine, wirken vielleicht infolge einer Vergiftung der Capillarwandungen auch entzündungserregend. Bei subcutaner Injection 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.

Die Frage, ob die Ipecacuanha bei gewissen Darmleiden vielleicht auch 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 zur Zeit auf Grund von direkten Erfahrungen nicht beantworten, erscheint aber von vornherein nicht unwahrscheinlich.

1. **Radix Ipecacuanhae**, Ipecacuanha, Brechwurz. Die Wurzeläste 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. **Vinum Ipecacuanhae**, Brechwein. Ipecacuanha 1, Xereswein 10. Gaben 0,2—0,5 oder 5—15 Tropfen, 2—3stündlich.

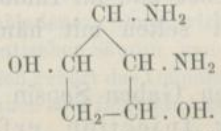
3. **Sirupus Ipecacuanhae**. Der Auszug aus 1 Ipecacuanha auf 100 Sirup. Gaben als Expectorans 1—2 Teelöffel, 2—3stündlich.

22. Gruppe des Sepsins.

Das Sepsin entsteht in faulenden Stoffen, Hefe, Blut, Fleisch u. a., wahrscheinlich durch bakterielle Tätigkeit von Proteus vulgaris. Es kann auch ohne Fäulnißvorgänge in Nahrungsmitteln auftreten und 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 regierende, in Wasser in allen Verhältnissen lösliche Base von der Zusammensetzung $C_5H_{12}N_2O_2$ und hat wahrscheinlich die Constitution:



Das in Wasser ebenfalls äußerst leicht lösliche Sulfat bildet farblose, verfilzte Nadeln und ist in Alkohol kaum löslich. Bei wiederholtem

1) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **51.** 248. 1904. Literatur.

Eindampfen seiner wässrigen Lösungen auf dem Wasserbade wird es unwirksam, indem es in Pentamethylendiaminsulfat, $C_5H_{12}N_2$, (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 nur an Hunden 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 kg 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 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

1) Vergl. die farbigen Abbildungen bei Faust a. a. O.

Ekchymosen. Ein Füllen starb unmittelbar nach der Injection von 10 mg Sepsinsulfat in die Vene. 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 und dem Arsen. 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 die drei Gifte gemeinsam.

Die Sepsinform der Fleisch-, Wurst-, Fischvergiftung, welche durch die Magen- und Darmsymptome gekennzeichnet ist, darf nicht mit der, Botulismus oder Alantiasis genannten, weit gefährlicheren Vergiftung durch Nahrungsmittel verwechselt werden, bei welcher einzelne Symptome einen atropinartigen Charakter haben.

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 Cocaïns 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**, $C_{34}H_{47}NO_{11}$, im 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 Dioxybenzoësäure (Protocatechusäure)-Dimethylester (Veratrumsäure).

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 krystallinisch erhalten wurde.

Im Aconitum Lycoctonum finden sich das Lycaconitin und Myoctonin (Dragendorff).

6. **Delphinin**, $C_{31}H_{49}NO_7$, 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 nnd beseitigt immer mehr die noch bestehenden Angaben über Differenzen hinsichtlich der Stärke und Eigenartigkeit ihrer Wirkungen. So konnten Harnack und Mennicke[2]) die früher angegeben 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

1) Boehm und Serck, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 5. 311. 1876.
2) Harnack u. Mennicke, Berl. klin. Wochenschr. 1883. Nr. 43.
3) Cash und Dunstan, Proceeding of the Royal Soc. Vol. B. 76. S. 468. 1905.

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 nnd schmerzhaftes Brennen an der Haut, bittern und brennenden Geschmack im Munde, unangenehme Sensationen im Rachen, Niesen und Erbrechen. Die beiden letzteren Vorgänge werden durch die sensible Erregung auf reflectorischem 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 Gefühlvermögens, der Temperatur- und Tastempfindung und anderer Sensationen führt. Hierauf beruhte die Anwendung des Aconitins als schmerzstillendes Mittel bei Neuralgien, das jetzt durch das Cocain 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 zu machen, die schließlich eine Lähmung wie nach Curarin erfahren, jedoch erst nach dem Eintritt der Lähmung des Centralnervensystems. Die Muskeln selbst werden durch das Gift nicht verändert.

Ein sehr eigentümliches Verhalten zeigt bei der Aconitinvergiftung das Froschherz (Boehm[1]). Erst schlägt es infolge der Erregung der motorischen Ganglien rascher und lebhafter, dann mit beginnender Lähmung der letzteren und bei gleichzeitiger 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, insbesondere weil bei der geringsten Überschreitung der erforderlichen Gaben die Erregungen gar nicht oder nur undeutlich zur Wahrnehmung kommen, die Lähmung dagegen außerordentlich rasch Platz greift.

Der elastische Widerstand des Froschherzmuskels wird im Gegensatz zu der Wirkung der Gifte der Digitalingruppe durch das Aconitin vermehrt, d. h. die Dehnbarkeit vermindert und infolgedessen das Pulsvolumen verkleinert (Durdufi[2]).

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

1) Boehm, Studien über Herzgifte. Würzburg 1871.
2) Durdufi, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **25.** 451. 1889.

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 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 man bald Pulsverlangsamung ohne Blutdruckerniedrigung (deutsches Aconitin), bald erstere und letztere zugleich (Pseudaconitin), bald wieder Zunahme der Pulsfrequenz und Blutdrucksteigerung (Delphinin) beobachtet hat.

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 von einander 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.

1) Matthews, Journ. of. experim. Medicine. **2.** 593. 1897.
2) Boehm u. Ewers, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **1.** 385. 1873.

Tödliche Gaben der Aconitine sind bei der Einspritzung unter die Haut für 1 kg Tier an Fröschen durchschnittlich 1,0 mg, an Kaninchen und Katzen 0,13 mg[1]), an Hunden für das ganze Tier 0,5 mg. Gaben von 1,0 mg Pseudaconitin Hunden in die Jugularis injiciert verursachten sofortigen Tod (Böhm und Evers). Etwas schwächer scheint das Delphinin zu wirken.

Vergiftungen an Menschen durch arzneiliche Aconitpräparate und durch die Wurzelknollen sind nicht sehr selten. Dabei handelte es sich meist um leichtere, nicht tödlich verlaufende Grade derselben. Ein hervorragendes Interesse beanspruchen die bekannten von Busscher[2]) 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 Gabe nahm er 5mal und jedesmal wiederholten sich die genannten Erscheinungen.

Die in früherer Zeit ziemlich zahlreichen empirischen Indicationen für die Anwendung der Aconitpräparate sind gegenwärtig, wenigstens in Deutschland, fast vollständig aufgegeben. Eine rationelle Grundlage für den Gebrauch der Alkaloïde ergibt sich aus ihren Wirkungen vorläufig nicht.

1) 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.

2) 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. 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. Zwei davon, das Veratrin und Protoveratrin, zeichnen sich durch ihre große Giftigkeit aus, sind chemisch gut charakterisiert und schließen sich auch in bezug auf ihre Wirkungen eng an die Gruppe des Aconitins an.

Das **Veratrin**, $C_{37}H_{53}NO_{11}$, findet sich in den Samen von Veratrum Sabadilla, kommt dagegen nicht im Veratrum album vor; amorphe harzartige Masse. Zerfällt in Veratrumsäure und Verin, $C_{28}H_{45}NO_8$.

Cevadin oder kristallisiertes Veratrin, $C_{32}H_{49}NO_9$, ebenfalls in den Sabadillsamen. Spaltet sich in Methylcrotonsäure und Cevin, $C_{27}H_{43}NO_8$. 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 der Pharmakopoe 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 mit einander 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 kg Körpergewicht 2,5 mg (Lissauer, 1887), die des Protoveratrins für Frösche 0,1—0,5 mg, für Kaninchen pro kg 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 verhältnißmäßig lange Zeit. Wenn von dem 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 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 weiter 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 Zipfeln 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 Zipfel), wird immer höher und verschmilzt schließlich mit der ersten Contraction (dem ersten Zipfel der Curve). Die zweizipflige 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 zweizipflige 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 Zipfel 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 Zipfel erzeugen. Doch fanden Carvallo und Weiß (1899), daß die zweizipflige Curvenform sowohl an den roten wie an den weißen Muskeln zustande kommt. Bottazzi glaubt „annehmen zu können", daß die beiden Zusammenziehungen (Zipfel) einerseits durch die quergestreifte,

1) Vergl. 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.

doppeltbrechende Substanz und andererseits durch das Sarkoplasma bedingt werden, indem die erstere reizbarer ist und die schnelleren Bewegungen ausführt, das Sarkoplasma dagegen die langsameren.

Die verlängerte Zuckung des Veratrinmuskels ist kein Tetanus, weil mit Hilfe des stromprüfenden Froschschenkels kein secundärer Tetanus, sondern eine secundäre 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 (Fick und Boehm). Dabei ist es aber auffallend, daß, wie v. Bezold zuerst beobachtet hat, die Nachwirkung aufhört und der Muskel für kürzere Zeit auf Einzelreize wieder mit normalen Zuckungen antwortet, wenn er vorher zu einer Reihe von Contractionen hintereinander veranlaßt war.

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 Protoveratrinvergiftung, 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 (vergl. 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- 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.

Die Pulsfrequenz und der Blutdruck werden 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 Maße Nausea mit ihren Begleiterscheinungen (vergl. oben S. 186) 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 vielfach 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. Alkaloïd der Samen von Veratrum Sabadilla (vergl. oben S. 199). Bildet mit Säuren leicht lösliche Salze. Gaben 0,002—**0,005**!, täglich bis **0,015**! In Mixturen; weniger zweckmäßig in Pillen.

2. Rhizoma Veratri. weiße Nieswurz; von Veratrum album. Wirksamer Bestandteil Protoveratrin.

3. Tinctura Veratri. Nieswurz 1, verd. Weingeist 10.

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 Colchiceïn, ist also der Methyläther des letzteren (Zeisel, 1883 und 1886). Das Colchiceïn, welches bei den früheren Versuchen zur Reindarstellung des Colchicumgiftes als einziger in dieser Richtung in Betracht kommender kristallisierbarer Bestandteil gewonnen wurde, ist der ebenfalls giftige, saure Acetotrimethylester der stickstoffhaltigen Colchicinsäure (Zeisel, 1888).

1) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **27**. 119. 1890.

Das **Oxydicolchicin**, $(C_{22}H_{24}NO_6)_2O$, 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 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 Colchiceïn 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 mit einander 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 kg 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 in dem der Frösche in das giftige Oxydicolchicin umgewandelt wird.

An Säugetieren verursachen das Colchicin und Oxydicolchicin in erster Linie heftige **Magen- und Darmerscheinungen** in Form eines Brechdurchfalls. An Hunden und Katzen treten Nausea, Würgen, Erbrechen, Tenesmen und Durchfälle, an Kaninchen nur die letzteren ein.

1) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 3. 62. 1874.

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 Reize 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**!
3. Vinum Colchici. Colchicumsamen 1, Xereswein 10. Gaben 0,5–**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 Koma 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 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

1) Perles, Arch. f. exp. Path. u. Pharakol. 26. 88. 1889.

des Dünndarms, die mit Einschluß der Follikel geschwellt und durch Erweiterung und Überfüllung der Gefäße tief rot gefärbt erscheint und mit punktförmigen Ekchymosen bedeckt 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 10 mal 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,

1) Üb. Vergiftungen durch Solanin und durch solaninhaltige Kartoffeln an Menschen vergl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **36**, 373. 1895.

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, wonach starkes Erbrechen, Schweiß und Atembeschwerden eintraten.

Beim Erhitzen mit verdünnten Säuren zerfällt das Solanin in Zucker 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 Interesse beanspruchen die Massenvergiftungen, welche in Frankreich und in Deutschland bei einer Anzahl von Soldaten infolge des Genusses von Kartoffeln vorkamen und welche auf den Solaningehalt der letzteren bezogen werden müssen.

Nach den eigens zur Aufklärung der Ursache dieser Massenvergiftungen von G. Meyer[1]) ausgeführten Bestimmungen enthalten gute reife Kartoffeln im November, December und Januar ungeschält in 1 kg 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 kg 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 kg 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, speziell 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 Litern Kartoffelwasser, das durch Auspressen zerriebener roher

1) Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **36.** 361. 1895.
2) Weil, Arch. f. Hyg. **38.** 330. 1900.
3) Schnell, Vergl. Apothekerzeitung 1900. Nr. 16.

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.

Die gleichen Bakterien bildeten in Bouillon, in der sie sich ebenfalls gut entwickelten, kein Solanin. Aus welcher Substanz das letzere 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 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 atropinartigen Charakter haben, unterscheidet sich diese Kartoffelvergiftung ganz scharf dadurch, daß unter 673 zum Teil sehr schwer Erkrankten kein einziger Todesfall vorkam.

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 (vergl. oben S. 193) 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

1) Münch. med. Wochenschr. 1903. 2282.

genesen, andere am nächsten Tage. Die Kartoffeln enthielten pro kg 0,021 g Solanin. Aus dem Salat wurde Proteus vulgaris (vergl. oben S. 191) 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 neuerer Zeit haben solaninhaltige Drogen, namentlich die Stengel des Bittersüß (Sol. dulcamara), auch therapeutische Anwendung gefunden, später und noch in neuester Zeit auch das Solanin und zwar merkwürdiger Weise 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.

1) Vergl. Metz. Üb. d. therap. Wirkungen des Solanins bei Nervenkrankheiten. Diss. Straßburg 1891.

Der **allgemeine Charakter der Chininwirkung** an allen Organen ist mit großer Wahrscheinlichkeit so zu deuten, daß das Alkaloïd bei seiner vollen Wirkung die Organelemente zum Absterben bringt, wobei die Funktionen oder die Funktionsfähigkeit und die Ernährungsvorgänge derselben, wie beim Absterben aus anderen Ursachen, zuerst 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.

Die **Wirkungen des Chinins auf die niedersten Organismen** lassen sich nur nach den Veränderungen beurteilen, welche deren Bewegungserscheinunge 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.

---

1) Vergl. Binz, Das Chinin. Berlin 1875.

2) Binz, Arch. f. mikrosk. Anat. **3.** 383. 1867. Vgl. auch Kerner, Pflüg. Arch. **3.** 129. 1870; **5.** 27. 1872.

3) Zahn, Zur Lehre von der Entzündung und Eiterung. Diss. Heidelberg 1872.

Weit weniger stark als auf die genannten Gebilde wirkt das Chinin auf Bakterien und auf Fäulniß- und Gärungsorganismen im allgemeinen ein. Ihre Bewegungen werden erst dann unterdrückt und ihre Fortentwicklung gehemmt, Gärungs- und Fäulnißvorgänge verhindert und aufgehoben, wenn der Chiningehalt der Flüssigkeiten oder Massen 2—8 p. Mille erreicht.

Von den **contractilen Organelementen** sind in neuester Zeit 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 Muskeln des normalen Tieres um das 2—6fache 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 ge-

1) Santesson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **30**. 411 und 448, 1892; **32**. 321. 1893.

samte, 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.

In derselben Weise wie bei Fröschen verhalten sich die direkt am lebenden Tier untersuchten Muskeln von Kaninchen, welche durch Injektion 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 hervor, 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 1:50000 von dem Alkaloïd enthält. Wegen der stark hervortretenden Wirkungen auf die Elasticitätsverhältnisse des Herzmuskels ist eine Erhöhung der Leistungsfähigkeit desselben 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.

Die Ursache dieser Erscheinungen seitens der Kreislaufsorgane ist noch nicht genügend aufgeklärt. Man leitete sie von einem Nachlaß des Tonus der herzhemmenden Vagusfasern ab, infolge verminderter Erregbarkeit ihrer centralen Ursprünge (Schlockow, 1861) oder ihrer peripheren Endapparate (Block, 1870; Jerusalimsky, 1875). Eine Lähmung dieser Apparate kommt indessen erst nach größeren Gaben zustande (Jerusalimsky); sie ist aber auch unter diesen Verhältnissen nicht immer nachzuweisen (Schlockow, Lewizky, 1869) oder wenigstens keine vollständige (Binz, 1875). Es wird die Blutdrucksteigerung auch von einer direkten Veränderung des Herzmuskels abhängig gemacht (Lewizky), durch welche infolge einer Zunahme der Dehnbarkeit desselben („Extensibilität" nach Chirone, 1875) eine Vergrößerung des Pulsvolums hervorgebracht wird. Das erscheint am Säugetierherzen nicht unmöglich, obgleich am Froschherzen nur das Gegenteil nachgewiesen ist (vergl. oben S. 216). Auch an fiebernden Kranken kann die Energie der Herzcontractionen nach Chinin zunehmen und der Dikrotismus des Pulses verschwinden (Sée und Bochefontaine, 1883).

Größere Gaben Chinin, beim Menschen etwa von 1 g ab, verursachen von vornherein Abnahme der Pulsfrequenz und Sinken des Blutdrucks, die von einer beginnenden Abschwächung der Herztätigkeit bedingt werden, welche schließlich im Verein mit der Lähmung der Respirationscentren den Tod herbeiführt.

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 beobach-

tet. 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 atropinartige Wirkung auf die Speichelnerven 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.

An Fröschen ruft das Chinin eine ähnliche Narkose hervor wie das Morphin. Auch an höheren Tieren wird die allgemeine Empfindlichkeit merklich herabgesetzt.

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 alle zusammen in jedem Falle aufzutreten brauchen, gehen nach dem Aussetzen des Mittels

1) Jerusalimsky, Üb. d. physiol. Wirk. des Chinins. Berlin 1875.
2) Heidenhain, Pflüg. Arch 9. 345. 1874. Anmerk.

bald vorüber. Doch hat man auch dauernde Störungen der Sinnesorgane, besonders Taubheit, seltener Amblyopien und sogar Blindheit nach größeren Chiningaben und nach Erholung von schweren Vergiftungen 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 Sinnesfunktionen 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, Koma und zuweilen Convulsionen. Der Tod erfolgt an Menschen durch Collaps, d. h. durch eine allgemeine Lähmung des Centralnervensystems und vielleicht 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—0,04, an Hunden nach 0,16 bis 0,18 g bei der Injection in das Blut zugleich mit dem Eintritt 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[2]).

Covulsionen 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

1) Heubach, Arch. f. exp. Path. u. Parmakol. 5. 1. 1875.
2) v. Schroff, Wien. med. Jahrb. 1875. 175.

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 soweit 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 ist ein sehr verwickelter, und dies macht es schwierig, die eigentlichen Grundwirkungen und ihre Folgen scharf auseinander zu halten. Obgleich man sich vielfach bemüht hat, das Verhalten der Temperatur und des Stoffwechsels unter dem Einfluß des Chinins festzustellen, so haben doch die darauf gerichteten Untersuchungen teils unklare und schwankende, teils einander widersprechende Resultate geliefert. Das hängt einerseits von den complicierten Wirkungen des Chinins selbst und andererseits von den angewandten Methoden und Versuchsbedingungen ab.

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[1]), Friedmann[2])). Nach größeren, nicht vergiftenden Gaben fand man meist eine Temperaturabnahme, die indessen an normalen Menschen und Tieren nur unbedeutend zu sein pflegt. Größer

1) Jansen, Unters. üb. d. Einfl. des schwefels. Chinins auf. d. Körperwärme u. d. Stickstoffumsatz. Diss. Dorpat 1872. Literatur.

2) Friedmann, Üb. den Einfl. von Chloralhydrat, Chinolin, Chinin u. Antipyrin auf d. Wärmeproduktion von Kaninchen. Erlanger Diss. Würzburg 1890. S. 36–45.

ist dieser Einfluß bei fiebernden Menschen und an Tieren mit künstlich gesteigerter Temperatur. Indessen wird das Chinin inbezug 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 dem Maße wie die Stoffe der Antipyrin- und Salicylgruppe eine Zunahme der Stickstoffausscheidung zu veranlassen vermag, 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 kg Körpergewicht an 9 aufeinanderfolgenden 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 Acetanilid eine sehr ansehnliche Vermehrung derselben hervorbrachten.

1) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26.** 419. 1890.
2) Unruh, Virch. Arch. **48.** 227. 1869.
3) Oppenheim, Pflüg. Arch. **23.** 475. 1880.
4) Irisawa, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1894. 203.
5) Kumagawa, Virch. Arch. **113.** 134. 1888.

An einem Hunde, welcher am 7. Hungertage bei einem Körpergewicht von 5 kg 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 Chininchlorhydrat 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 geschilderten Veränderungen der Temperatur und des Stoffwechsels unter dem Einfluß des Chinins beteiligen sich je nach den Bedingungen, unter denen diese Wirkungen herbeigeführt werden, die verschiedensten Faktoren.

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

1) Prior, Pflüg. Arch. **34.** 237. 1884.
2) a. a. O. oben S. 220.
3) Kerner, Pflüg. Arch. **3.** 97. 1870.
4) Schulte, Üb. d. Einfl. d. Chinin 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.

Injection. Es entstehen daher bei seinem Gebrauch, sogar schon nach täglichen Gaben von 5—10 mg, wenn dieselben 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 (vergl. oben S. 204) 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 selbständige Wirkung des Chinins auf die Temperatur und den Stoffwechsel besteht darin, daß es einerseits direkt die elementaren Stätten des Stoffwechsels beeinflußt und andererseits durch Vermittelung gewisser Gehirngebiete die Wärmeabgabe nach außen verändert.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß beide Gebiete nach kleineren Gaben zunächst einen gewissen Grad von Erregung erfahren, deren Folgen sich durch die angeführte Temperatursteigerung und die auf verstärkten Eiweißzerfall zurückzuführende vermehrte Stickstoffausscheidung geltend machen.

Die experimentellen Beweise für die direkte Wirkung des Chinins auf die Stoffwechselstätten sind zur Zeit zwar noch sehr spärlich, fehlen aber doch nicht ganz. Dahin gehören vor allen Dingen die Beobachtungen, daß das Chinin die Säurebildung im Blut vor und nach der Gerinnung desselben hindert (Binz[2])

1) Schulz, Virch. Arch. **109.** 21. 1887.
2) Binz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **1.** 18. 1873.

und die Hippursäuresynthese in der Niere in bedeutendem Grade hemmt (A. Hoffmann[1]). Es ist daher wahrscheinlich, daß das Alkaloïd auch im lebenden Organismus die in den Geweben ablaufenden, unzweifelhaft von Fermentwirkungen abhängigen Spaltungen, Oxydationen und Synthesen bis zu einem gewissen Umfange beeinträchtigt und dementsprechend den Stoffwechsel und die Wärmebildung herabsetzt.

Dieses Verhalten steht durchaus im Einklang mit den oben beschriebenen Wirkungen auf die contractilen Substanzen und auf das Protoplasma niederer Organismen. Daß das Chinin auch auf ungeformte Fermente oder Enzyme hemmend wirkt, hat seit den zuerst von Buchheim (1849) ausgeführten Gärungsversuchen mit Zuckerlösung und Hefe genügende Bestätigung gefunden.

Auf die Wärmeabgabe hat das Chinin im Vergleich zu den Stoffen der Antipyrin- und Salicylsäuregruppe nur einen geringen Einfluß. Die Natur dieser Wirkung wird bei jenen Gruppen näher betrachtet werden.

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 (1,5—2,0 g) oder mehrere rasch hintereinander verabreichte kleinere Gaben 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 u. Hattwich[2]).

1) Hoffmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **7.** 233. 1877.

2) Hattwich, Ein Beitrag zu den Unters. über die Ursachen der Temperatursteigerung bei fieberhaften Krankheiten. Diss. Berlin 1869.

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 (Merozoïte) 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[1]) veranlaßt das Chinin die Auswanderung der Parasiten aus den roten Blutkörperchen, worauf sie im Serum zugrunde gehen. Sie beobachteten 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 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. Dann kann schließlich keine Übertragung der Keime von letzeren auf die Stechmücken erfolgen. R. Koch empfiehlt für dieses prophylaktische Verfahren, wenn Blutuntersuchungen die Anwesenheit von Plasmodien ergeben haben, die Anwendung von Chinin, und zwar jeden 8. Tag 1,0 g. Unerklärt ist, warum das Chinin in manchen Fällen das Auftreten des Schwarzwasserfiebers veranlaßt.

Bei der Behandlung der Malariakrankheiten, insbesondere

1) Lo Monaco u. Panichi, Arch. di Farmacol. 1899. 157; Atti della R. Accadem. dei Lincei. 5. Ser. Vol. X. 2. semestre. 272. 1901.

in den Tropen, kommt es sehr darauf an, große Chiningaben 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.

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[3]), Tappeiner[4]), Mannaberg[5])).

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. Das Wesen des eigentlichen Fiebers besteht in der eigenartigen Verknüpfung von Temperatursteigerung und verstärktem Zerfall von Gewebseiweiß. Es gibt aber auch Fieber oder Temperatursteigerungen ohne erheblichen Eiweißzerfall, wie bei Kaninchen nach dem Wärmestich und bei Menschen während mancher sehr plötzlich auftretender Temperatursteigerungen, z. B. bei Halsentzündungen, und umgekehrt hochgradigen Eiweißzerfall mit mäßiger Temperaturerhöhung, wie sie bei den septischen Fiebern vorkommen. Wo es bloß darauf ankommt, die gesteigerte Körpertemperatur herabzusetzen, also im wesentlichen beruhigend zu wirken (vergl. Gruppe des Antipyrins), da ist das Chinin wegen seines schädlichen Einflusses auf die

1) Vergl. Santesson, Skandinav. Arch. f. Physiol. **7.** 385. 1897.
2) Gaglio, Atti della Società per gli studi della Malaria. Vol. VI. 77. 1905.
3) Grethe, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **56.** 189. 1895.
4) Tappeiner, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **56.** 369. 1895.
5) Mannaberg, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **59.** 185. 1898.

Verdauungsorgane und das Centralnervensystem sowie auch wegen seiner geringen temperaturherabsetzenden Wirkung (vergl. oben S. 220 u. 221) 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.

Das Chinin wird, wenigstens im Organismus des Hundes, bis auf 10—12% vollständig zerstört. Der Rest findet sich im Harn in Form eines schwach basischen Umwandlungsprodukts (Merkel[1]).

1. **Chininum hydrochloricum**, salzsaures Chinin. 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—2,0.

2. Chininum sulfuricum, schwefelsaures Chinin. In 800 Wasser lösliche, meist noch Cinchonidin enthaltende Kristalle. 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. Überflüssiges und irrationelles Präparat.

5. Cortex Chinae, Chinarinde; Zweig- und Stammrinde von Cinchona succirubra.

Die folgenden Chinapräparate haben im wesentlichen die Bedeutung aromatischer und bitterer Mittel.

6. Extractum Chinae aquosum; aus der Chinarinde mit Wasser dargestellt. 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; überflüssig. Gaben 0,5—1,0.

8. Tinctura Chinae. Chinarinde 1, verd. Weingeist 5. Gaben 1,0—3,0, täglich bis 20,0.

1) Merkel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **47**. 165. 1902.

9. Tinctura Chinae composita. Chinarinde 6, Pomeranzenschalen 2, Enzianwurzel 2, Zimmt 1, verd. Weingeist 50. Gaben 1—2 Teelöffel, täglich bis 30,0.

10. Vinum Chinae, Chinawein. Aus Chinarinde 40, Pomeranzentinctur 2 auf Xereswein 1000.

28. Gruppe des Antipyrins.

Während man früher vergeblich bemüht war, das Chinin durch andere bitter schmeckende Pflanzenstoffe zu ersetzen, hat man in neuester Zeit an seiner Stelle zahlreiche synthetisch dargestellte Verbindungen in verschiedenen Krankheiten 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-Amidophenol-, 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. Fäulniß- und Gärungsvorgänge werden erst dann vollständig aufgehoben oder verhindert, wenn von den Stoffen dieser Gruppe mindestens 20—40 g in einem Liter der fäulnißfähigen 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 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.

Wird das nach Art des Carbols wirkende sehr giftige Anilin in die, Anilide genannten Säureverbindungen übergeführt, so sind diese weit weniger giftig, und es treten die antipyretischen und narkotischen Wirkungen in den Vordergrund. Eine größere Bedeutung hat unter dem Namen Antifebrin das **Acetanilid** erlangt, das in Wasser nur sehr wenig löslich ist.

Das am Stickstoffatom methylierte Acetanilid hat man Exalgin genannt.

Den Aniliden reihen sich Abkömmlinge der Phenine oder Phenetidine an, die aus dem Äthyläther des p-Amidophenols, $H_2N.C_6H_4\text{-}OC_2H_5$, 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.

Eine brauchbare Verbindung ist das in Wasser allerdings fast unlösliche Malakin, in welchem ein Salicylaldehydrest mit dem Phenetidin verbunden ist. 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 wird, und endlich das Salicylsäure-Phenetidin oder 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, nicht 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 sich dieselbe fast ausschließlich auf das **Centralnervensystem.** Im wesentlichen sind die Wirkungen bei 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-Amidophenol, Chinolin und Phenylhydrazin.

Das **Anilin**, $C_6H_5.NH_2$, 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-Amidophenol aus dem Anilin[1]) eine oft sehr dunkle Färbung an.

Das **p-Amidophenol** 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 kg Körpergewicht an Kaninchen Schläfrigkeit, Regungslosigkeit und Unempfindlichkeit; 0,2—0,4 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

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **8.** 12. 1877.

2) Vergl. Hinsberg u. Treupel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **33.** 216. 1894.

3) Stockman, Journ. of Physiol. **15.** 245. 1893.

Fröschen und Kaninchen keinen Unterschied zwischen den Wirkungen des Chinolins und Isochinolins.

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 gereicht 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 kg 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 (Lépine[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 Anitpyrin annähernd auf gleicher Stufe.

Ganz besonders stark tritt die beruhigende Wirkung nach

1) G. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9.** 34. 1885

2) Vergl. 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.

der Einverleibung von **Lactophenin (Lactophenetidin)** hervor, das sich im übrigen den anderen Stoffen dieser Gruppe anschließt.

Eine selbständige Wirkung auf das **Herz** haben die genannten Stoffe überhaupt 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 Körperwärme; 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 gestal-

ten sich ziemlich verschieden nach dem Charakter des Fiebers und der Individualität des Kranken.

Es gibt wohl keine fieberhafte Krankheit, in welcher, einzelne Fälle abgerechnet, jeglicher Erfolg in dieser Richtung ausbleibt. Dagegen ist die Stärke der ohne besondere Gefahr überhaupt zu erzielenden Temperaturverminderung in den einzelnen Fällen eine sehr ungleiche. Dabei scheint es weniger auf die Natur der Krankheit als auf den Charakter des Fiebers anzukommen. Die hohen, continuirlichen, 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 ihr 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, für das Antipyrin, Phenacetin und Lactophenin 0,5—0,7 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 und 0,05—0,1 Thallin 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 indeß 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 Effect 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 (vergl. oben S. 121) und Atropin (vergl. oben S. 158).

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 Ursache 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, sich einstellt 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 Fieberscheinungen, wie dies auch beim Aufhören der letzteren aus anderen Ursachen vorkommt.

1) Dittrich, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **29.** 273. 276. 1891.
2) Dennig, Deutsches Arch. f. klin. Med. **65.** 524. 1899.

Wahrscheinlich war der Collaps meist schon vor der Anwendung des Fiebermittes 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 (vergl. oben S. 204) und zuweilen auch nach Chinin (vergl. oben S. 223) vorkommen. Wir sind daher zur Erklärung dieser Wirkung auf eine von Collapszuständen unabhängige Verminderung der Wärmeproduktion oder auf eine 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 zur Zeit 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, in kleineren Gaben die Stickstoffausscheidung 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 dieselbe 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. Vergiftungs-

1) Kumagawa, Virch. Arch. **113.** 134. 1888.

erscheinungen 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 kg 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[1]), bei letzteren nach 4—5 g um 15—30% (Engel, 1886; Rieß[2]). 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.

Wenn demnach die 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, kaum 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 durch einen einfachen Stich bestimmte Regionen des Gehirns, besonders des Corpus striatum, verletzt, so folgt darauf eine Temperatursteigerung, die bis zu 42° hinaufgehen kann, ohne daß an den Tieren andere Veränderungen oder krankhafte Erscheinungen irgend welcher 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[3]), während sie bei der durch Vergiftung mit septischen Stoffen herbeigeführten Temperatursteigerung eine sehr bedeutende Abnahme erfährt (Geppert, 1881; Minkowski[4]).

1) Umbach, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **21.** 161. 1886.
2) Rieß, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **22.** 127. 1886.
3) G. Wittkowsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **28.** 283. 1891.
4) Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19.** 209. 1885.

Über das Verhalten der Wärmeabgabe und Wärmebildung nach dem Stich haben die bisherigen calorimetrischen Untersuchungen keine übereinstimmenden Resultate ergeben. Während Gottlieb[1]) in der Zeit des Ansteigens der Körpertemperatur eine bis 30% betragende Abnahme der Wärmeabgabe fand, ergaben die Versuche von Schultze[2]) eine bedeutende 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 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 bis 8 Stunden den Grad der Steigerung, den sie vor der Anwendung des Antipyrins gehabt hat (Gottlieb[3])). Wie das Antipyrin wirken in entsprechenden Gaben alle übrigen Stoffe dieser Gruppe.

Da auch das Morphin, wie bereits erwähnt (vergl. oben S. 121), 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

1) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **28**. 167. 1891
2) Schultze, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **43**. 193. 1899.
3) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26**. 419. 1890.

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 Einwärmung.

In bezug auf die Vermehrung der Wärmeabgabe nach Antipyrin stimmen die direkten calorimetrischen Versuche von Gottlieb an Kaninchen mit Wärmestich und von Stühlinger[1]) 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 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 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 anti-

1) Stühlinger, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **43.** 166. 1899.

pyretischen 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 zurük. Beide aber werden von dem Phenacetin über-

troffen. Am stärksten beruhigend wirkt das Lactophenin. Das Malakin, welches Salicylaldehydphenetidin ist und das, Salophen genannte, Acetoparamidophenolsalol 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 und Thallin 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 Wasser in allen Verhältnissen lösliches, kristallinisches Pulver. Selbst sehr verdünnte Lösungen geben mit Eisenchlorid eine tiefrote, mit salpetriger Säure eine blaugrüne Färbung. Gaben vergl. oben S. 233 u. 234.

2. **Salipyrinum**, Pyrazolonum phenyldimethylicum salicylicum, Salicylsäure-Antipyrin. In 200 Wasser löslich.

3. **Acetanilidum**, Antifebrin Farblose, in 230 kalten Wassers lösliche Kristallblättchen. Gaben 0,2—**0,5**!, täglich **4,0**!

4. **Phenacetinum**, Phenacetin. Farblose, in Wasser fast unlösliche Kristallblättchen. Gaben 0,5—**1,0**!, täglich **3,0**!

*5. **Lactophenin** (Lactophenetidin). Weißes, kristallinisches Pulver; in Wasser weit leichter löslich als das Phenacetin. Gaben 0,5—1,0, 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 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 kg 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 kg erforderlich, um den Tod herbeizuführen.

1) Vinci, Archivio di Farmacologia sperimentale. vol. IV. Fasc. II.—III. 1905.

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[1]), 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.

Auch eine vermehrte Harnsäureausscheidung wird durch die Salicylsäure bewirkt. Ulrici[2]) fand sie in einem Versuch an sich selbst von durschnittlich 0,596 g auf 0,878, also fast um 48% gesteigert.

Die Salicylsäure und ihr Natriumsalz werden gegenwärtig fast nur noch gegen acuten Gelenkrheumatismus angewandt. Sie unterdrücken in dieser Krankheit nicht nur das Fieber, sondern kürzen auch den Verlauf desselben ab und lindern die heftigen Schmerzen.

Statt der Salicylsäure wendet man auch vielfach ihren von Nencki und Sahli (1886) zuerst empfohlenen Phenylester unter dem Namen Salol in täglichen Gaben von 5—8 g an. Das **Salol** macht weniger leicht Magenstörungen als das salicylsaure Natrium, kann aber, da es sich im Organismus in Salicylsäure und Carbol spaltet, zu Vergiftungen durch letzteres Veranlassung geben. Empfehlenswert dürften auch für diesen Zweck die weiter unten erwähnten Salicylsäureester des Glycerins sein.

Auch **andere Salicylsäureester** hat man in den letzten Jahren für die gleichen Zwecke wie die Salicylsäure und das Salol empfohlen und mit wechselndem Erfolg angewendet.

1) a. a. O. oben S. 221 u. 236.

2) Ulrici, Über pharmakol. Beeinflussung der Harnsäureausscheidung. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **46.** 321. 1901. Literatur.

Unter diesen Estern enthält das Kresalol an Stelle des Phenyls im Salol Kresyl oder Methylphenyl, das Guajacolsalol den Rest des Brenzkatechin-Monomethyläthers, das Alphol und Betol α- und β-Naphtyl und das Aspirin Acetyl. Ob sie vor der Salicylsäure und dem Salol einen Vorzug verdienen, läßt sich vorläufig weder auf Grund experimenteller Tatsachen noch praktischer Erfahrungen mit einiger Sicherheit beurteilen. Ihnen wird in der Regel nachgerühmt, daß sie manche unangenehme Wirkungen („Nebenwirkungen") der Salicylsäure nicht haben. So fand Dreser[1]) in Versuchen am Williams'schen Froschherzapparat, daß das Aspirinnatrium die Arbeitsleistung des Herzens erhöht, während das Natriumsalicylat sie herabsetzt. Hierher gehören auch das Saligenin, welches Orthooxybenzylalkohol, also der Alkohol der Salicylsäure ist. Seit es synthetisch aus Carbol und Formaldehyd dargestellt werden kann, wird es aus denselben Gründen wie die vorstehend genannten Ester auch therapeutisch empfohlen. Sein Glykosid ist das in Salixarten enthaltene Salicin, das nach den Untersuchungen von Marmé (1878) wie alle Glieder dieser Gruppe Convulsionen, Sinken des Blutdrucks und Respirationsstillstand bewirkt.

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.[2])

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 kg Körpergewicht, durch den Magen beigebracht, können die Nieren stark schädigen. Selbst nach 0,10 g pro kg Tier, wenn solche Gaben einige Tage hindurch wiederholt wurden,

1) Dreser, Pflüg. Arch. **76.** 306. 1899.

2) Vergl. Brugsch, Therap. d. Gegenw. 1904. 58; G. Vinci, Sulle lesioni istologiche sperimentali del rene determinate dall' acido salicylico etc. Archivio di Farmacologia speriment. vol. IV. 59. 1905. Literatur.

anden sich im Harn Nierenepithelien, Cylinder und Spuren von Eiweiß.

Auf die Steigerung oder Herabsetzung der Stickstoffausscheidung haben Benzoësäure, Gallussäure, Chinasäure, Zimmtsäure, Mandelsäure, Hippursäure keinen oder nur einen geringen Einfluß[1]).

Die **Benzoësäure** ist wegen ihres geringen Einflusses auf den Stickstoffwechsel und wegen ihrer stärkeren localen Wirkung auf den Magen, durch welche sie unangenehme Sensationen, Erbrechen und Funktionsstörungen des letzteren 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[2])). Diese Art entzündungserregender Wirkung ist es, welche zur langsamen Narbenbildung and zur Heilung der Tuberkulose führen soll.

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. Die Frage läßt sich nicht mit Sicherheit beantworten. Doch ist die Möglichkeit, vielleicht sogar die Wahrscheinlichkeit nicht ausgeschlossen, daß alle dem Organismus fremdartigen Stoffe bei einer derartigen schwachen, aber dauernden Einwirkung schließlich nicht ohne Einfluß auf die Gesundheit bleiben

1) Vergl. Ulrici, a. a. O. oben S. 244. Literatur: Přibram, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **51.** 372. 1904.

2) Richter u. Spiro, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **34.** 289. 1894.

werden. Deshalb ist ihr Zusatz zu Nahrungsmitteln entschieden zu beanstanden.

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 benzoïcum, Benzoësäure. In 370 Wasser lösliche Kristallblättchen. Gaben 0,2—0,5, täglich 2,0—10,0.

2. Adeps benzoatus, Benzoëschmalz. Benzoësäure 1, Schweineschmalz 99.

3. **Acidum salicylicum**, Salicylsäure. In 500 Wasser lösliches, weisses, kristallinisches Pulver. 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 0,9 Wasser löslich. Gaben wie bei der Salicylsäure, aber in wässriger Lösung.

7. Lithium salicylicum, Lithiumsalicylat. In 20 Wasser löslich.

8. **Salolum**, Phenylum salicylicum, Salol, Salicylsäure-Phenylester. Weißes, kristallinisches, in Wasser fast unlösliches Pulver. Gaben 1,0—2,0 täglich 6,0—8,0.

30. Gruppe des Carbols.

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 Naphtalingruppe angegliedert werden.

Vielseitig in bezug auf seine Geschichte, seine Wirkungen, seine Schicksale im Organismus und seine praktische Bedeutung ist das **Carbol** oder die **Carbolsäure**, $C_6H_5.OH$, auch wohl schlechtweg Phenol genannt. Der Charakter der Wirkung

aller übrigen Verbindungen dieser Gruppe stimmt mit dem des Carbols überein, und für die quantitativen Abweichungen kann dieses als Maßstab dienen.

Dem Carbol fehlen auch die **localen 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 Brenzkatechin 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.

Das Carbol wird von allen Applicationsstellen, auch von der äußeren Haut und von Wundflächen aus, sehr leicht resorbiert. Im Organismus paart es sich mit Schwefelsäure und Glykuronsäure, wobei es zum Teil in die Dioxybenzole, Brenzkatechin und Hydrochinon umgewandelt wird. Auch diese erscheinen im gepaarten Zustande im Harn. Nach der Entleerung des letzteren werden die Dioxybenzole durch fermentative Spaltung aus den gepaarten Verbindungen in Freiheit gesetzt, erleiden dann an der Luft eine Oxydation und bedingen dabei die bekannte dunkle Farbe des Carbolharns, welche natürlich auch dann auftritt, wenn von vornherein Brenzkatechin oder Hydrochinon gegeben werden.

Auch zahlreiche andere aromatische Substanzen veranlassen solche dunkle Färbungen des Harns. Es handelt sich dabei wohl immer um

Zersetzungsprodukte von mehrwertigen Phenolen. Nach Naphtalin wird der Harn braun.

Die **Wirkungen des Carbols auf das Nervensystem** 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 dem entsprechend 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. Letzteres hat man bei langsamer Resorption des Giftes von der Haut aus beobachtet (Hoppe-Seyler, 1872). Einspritzung einer Carbollösung in das Blut führt dagegen von vornherein eine Lähmung der Ursprünge der Gefäßnerven und starkes Sinken des Blutdrucks anscheinend ohne Veränderung der Herztätigkeit herbei (Gies, 1880). 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.

Mindestens ebenso giftig wie das Carbol ist ein Gemenge von Rohkresolen[1]) und anderen Phenolen, welche in Form des Lysols und des Liquor cresoli soponatus als Desinfections-

1) Tollens, Üb. d. Wirkung der Cresole und des Liquor cresoli soponatus im Vergleich zur Carbolsäure. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52**. 220. 1905.

mittel angewendet werden und mehrfach zu Vergiftungen Veranlassung gegeben haben, besonders das Lysol.

Ähnliche Wirkungen auf das Nervensystem wie das Carbol bringen die drei Dioxybenzole, Brenzkatechin, Hydrochinon und Resorcin, hervor. Ersteres wirkt am stärksten (Brieger, 1879); doch sind alle weniger giftig als das Carbol. Das Gleiche gilt in bezug auf den Grundcharakter der Wirkung von dem Naphtalin, Naphtol und vielen aromatischen Verbindungen. Das Pyrogallol, das sehr giftig ist, verändert auch das Blut, welches bei der Vergiftung eine chokolade- oder kaffeebraune Färbung annimmt (Jüdell, 1868). Letztere wird durch die Zersetzungsprodukte des Pyrogallols und anscheinend auch durch Methämoglobin bedingt.

Die **Anwendung der aromatischen Verbindungen als Desinfectionsmittel** ist eine Errungenschaft der neuesten Zeit.

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 fand und letzterer Fleisch und andere animalische Produkte zu conservieren vermag, so gelangte Reichenbach zu dem Schluß, daß dieser Körper der fäulnißwidrige Bestandteil des Rauches sei, und fand diese Annahme durch besondere Versuche bestätigt. Die gleichen fäulnißwidrigen Eigenschaften zeigte die bald darauf von Runge aus dem Steinkohlenteer dargestellte Carbolsäure.

Obgleich schon in früheren Zeiten der Teer und andere Produkte der trockenen Destillation als Antiseptica dienten, und später auch das Kreosot bei fauligen Geschwüren empfohlen wurde, „um die Fäulniß der abgeschiedenen Materien zu verhindern", so fanden doch 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. 214 u. 215), Gärungs- und Fäulnißorganismen, 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).

Am wirksamsten von allen aromatischen Verbindungen sind die Phenole und ihre Äther. Unter diesen hat die größte praktische Bedeutung als Desinfectionsmittel das Carbol. In flüssigen und festen Gemengen organischer Stoffe werden Gärungs- und Fäulnißvorgänge unterdrückt oder ihr Eintreten verhindert, wenn solche Gemenge 0,5—1,0 % Carbol enthalten. Dem letzteren schließen sich hinsichtlich der Stärke der desinficierenden Wirkung das Kresol, Thymol, Guajacol, Kreosol und das hauptsächlich aus einem Gemenge der beiden letzteren bestehende Kreosot, sowie die Kohlensäureester des letzteren, das sogenannte Kreosotcarbonat und das Guajacolcarbonat an. Schwächer als diese Substanzen und das Carbol wirken die Dioxybenzole Brenzkatechin, Hydrochinon, Resorcin und endlich das Pyrogallol und β-Naphtol; sie sind aber immerhin noch ganz kräftige Desinfectionsmittel. Das Pyrogallol unterdrückt Gärungen und Fäulnißvorgänge in Mengen von 1—3 % der zu desinficierenden Massen (Bovet, 1879). Vom Thymol, welches sich erst in 1100 Teilen Wasser löst, muß denselben wenigstens soviel zugesetzt werden, das sie von dem Mittel beständig gesättigt sind.

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 Naphtalins, 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 wird gegenwärtig für derartige Zwecke vielleicht noch die Salicylsäure, hauptsächlich wohl zur besseren Conservierung des Bieres, gebraucht (vergl. oben S. 246).

Die giftigen Wirkungen sind auch bei der localen Desinfection am lebenden Organismus, insbesondere an Operations- und anderen Wunden, bei der Auswahl der anzuwendenden Mittel 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 solche 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 die Bedeutung des Thymols und des von Fischer empfohlenen Naphthalins begründet. Obenan steht aber immer noch das Carbol.

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. 251) 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 (Lysol, Saprol, Creolin). Es war in Rücksicht auf die starke antiseptische Wirkung des Jodoforms geboten, Jodsubstitutionsprodukte aromatischer Verbindungen einer methodischen Prüfung zu unterziehen. Gegenwärtig finden sich verschiedene solcher Substanzen im Handel. Es genügt, hier das Jodthymol (Aristol), das Trijodkresol (Losophan) und verschiedene jodierte Sulfonsäuren (Sozojodol, Pikrol, Loretin, Antiseptol) zu nennen. Sie sind, wie bereits oben (S. 62) hervorgehoben ist, nicht wirksamer als die jodfreien 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. 246) erwähnt.

Die Stoffe dieser Gruppe vernichten allerdings nicht nur die Fäulnißorganismen 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, ist das Carbol in Gaben von 0,05—0,10 ein sehr wirksames Mittel. Da im Darm schon unter gewöhnlichen Verhältnissen Fäulnißvorgänge 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. 247) bereits genannten Mitteln ist für diesen Zweck das Thymol besonders beachtenswert.

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 Kreosolen besteht. Gaben 0,5!, täglich 1,5!

5. **Pilulae Kreosoti**. Jede Pille enthält 0,05 Kreosot.

6. **Cresolum crudum**, rohes Kresol. Gemenge von Toluolphenolen. Gelbbraune, in Wasser nicht völlig lösliche Flüssigkeit.

7. Liquor Cresoli saponatus, Kresolseifenlösung. Rohes Kresol 1, Kaliseife 1 zusammengeschmolzen.

8. Aqua cresolica. Kresolseifenlösung 1, Wasser 9.

9. **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.

10. **Mentholum**, Menthol, Pfefferminzcampher. Farblose, in Wasser fast unlösliche, mit Wasserdämpfen leicht flüchtige Kristalle vom Geruch und Geschmack der Pfefferminze.

11. Naphtalinum. Farblose Kristallblätter. Unlöslich in Wasser.

12. Naphtolum, β-Naphtol. Farblose, in 1000 kaltem Wasser, leicht in Kali- und Natronlauge lösliche Kristallblättchen. Äußerlich in Form von Salben oder alkoholischen Lösungen.

13. Resorcinum, Resorcin, Metadioxybenzol. Farblose oder gelbliche Kristalle, in Wasser sehr leicht löslich. Gaben 0,2—0,5.

14. Pyrogallolum, Pyrogallol, Pyrogallussäure. In 2—3 Wasser lösliche Blättchen; zersetzt sich an der Luft bei Gegenwart von Alkalien rasch unter Schwarzfärbung. Äußerlich in Lösungen oder Salbenform.

15. Pix liquida, Holzteer; vornehmlich von Pinus silvestris und Larix sibirica. —

16. Aqua picis, Teerwasser; mit gepulvertem Bimstein gemischter Teer wird mit Wasser geschüttelt. Die Flüssigkeit kann wie schwaches Carbolwasser verwendet werden.

17. Benzoë, Benzoëharz; von Styrax Benzoïn. Harz- und Benzoësäure enthaltend.

18. Tinctura Benzoës. Benzoë 1, Weingeist 5.

19. **Balsamum peruvianum**, Perubalsam; von Toluifera Pereirae (Myroxylon Pereirae). Bestandteile: Cinnameïn (Zimmtsäure-Benzyläther) und Styracin (Zimmtsäure-Zimmtäther).

20. **Styrax**, Storax. Durch Auskochen und Auspressen der inneren Rinde von Liquidambar orientalis gewonnene dickflüssige, graue Harzmasse.

21. Balsamum tolutanum, Tolubalsam. Harz der Toluifera Balsamum (Myroxylon Toluifera).

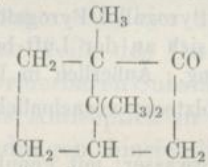
Von den flüssigen Harzen und Balsamen dienen der Perubalsam und der flüssige Storax auch zur Tötung von Krätzmilben.

D. Nerven- und Muskelgifte der Campher- und Terpenreihe.

Die Campher und Terpene sind sogenannte Cykloverbindungen. Sie enthalten wie die aromatischen Verbindungen einen oder wie die Naphtalingruppe zwei geschlossene Ringe, unterscheiden sich aber von jenen 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 cyklischen 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 Funktionsgebiete 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.

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 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, Ver-

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **3.** 422. 1879.

wirrung 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. 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.

An Fröschen bleiben die Krämpfe vollständig 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 das Rückenmark lähmt, und zwar 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 (Wiedemann[1]).

In ausgesprochener Weise wirkt der Campher erregend auf das Herz. An tief mit Choralhydrat narkotisierten Kaninchen wird der sehr niedrige Blutdruck zuweilen auf das Doppelte erhöht, z. B. von 38 auf 80 (Maki[2]) und von 26—30 auf 60—65 mm Hg (Alexander-Lewin[3]). Da die Gefäßnervencentren in der Narkose gelähmt sind, so ist in diesem Falle eine Erregung derselben und eine davon abhängige Gefäßverengerung als Ursache der Blutdrucksteigerung ausgeschlossen. Die Erregung des Herzmuskels läßt sich am Froschherzen direkt nachweisen. Wird das letztere durch Muscarin oder durch Gifte, welche die Muskelerregbarkeit abschwächen

1) Wiedemann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 6. 216. 1876.

2) Maki, Üb. d. Einfl. des Camphers, Coffeïns und Alkohols auf das Herz. Diss. Straßburg 1884.

3) Alexander-Lewin, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 27. 226. 1890.

oder die motorischen Ganglien lähmen, zum Stillstand gebracht, so ruft Campher bei jeder Art der Application wieder lebhafte Pulsationen hervor. Auch das durch Chloralhydrat zum Stillstand gebrachte Herz (Herznarkose) wird häufig durch Campher zu neuer Tätigkeit angeregt (Boehme[1]). Am normalen Froschherzen führt diese Campherwirkung zur Verlangsamung der Pulsfrequenz durch Verlängerung der Systolen und zur Verminderung des Pulsvolums durch Einschränkung der diastolischen Ausdehnung. Der Campher wirkt demnach einer Erschlaffung des Herzmuskels entgegen.

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 garnicht durch den Campher beeinflußt. Wenn dieselbe aber durch den Wärmestich (vergl. oben S. 238) oder durch Jaucheeinspritzung auf 40—41° gesteigert ist, so wird sie durch den Campher herabgesetzt[2]).

Die therapeutische Bedeutung des Camphers ist auf Grund dieser Wirkungen darin zu suchen, daß durch gleichzeitige Erregung der Respirations- und Gefäßnervencentren sowie des Herzmuskels in collapsartigen Zuständen, wie sie im Verlaufe erschöpfender acuter Krankheiten auftreten, eine Kräftigung der Respiration und der Herztätigkeit herbeigeführt und zugleich einer in solchen Fällen wohl selten fehlenden Lähmung der Gefäßnervencentren entgegengewirkt wird. Von der Steigerung des Blutdrucks und der Beschleunigung der Circulation hängen dann die heilsamen Folgen dieses Mittels ab, dessen Anwendung nur dadurch beeinträchtigt wird, daß seine Resorption wegen der geringen Flüchtigkeit bei gewöhnlicher Temperatur und wegen der Unlöslichkeit in Wasser großen Unregelmäßigkeiten unterliegt, und daß dem entsprechend die Wirkung nach Stärke und Dauer sich nicht genügend regulieren läßt. Dazu kommt, daß der Campher anscheinend rasch im Organismus in verschiedene Camphoglykuronsäuren umgewandelt und dadurch un-

1) Boehme, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52.** 346. 1905.

2) Vergl. 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).

wirksam 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 denselben unter den zahlreichen Gliedern dieser Cruppe einen passenden Ersatz zu suchen.

Welche Campherarten weiter zu dieser Gruppe gehören, also die gleiche Wirkung wie der gewöhnliche Campher haben, läßt sich vorläufig mit voller Sicherheit nicht angeben. Doch dürfen hierher verschiedene Campherderivate, namentlich der bei der Spaltung der Camphoglykuronsäure entstehende Oxycampher, das Campherol, ein Aminocampher[1]) und die Camphersäure[2]) gerechnet werden. Die letztere bewirkt periodische, epileptiforme Krämpfe, an Kaninchen nach subcutaner Einspritzung von 0,45—0,90 g des Natriumsalzes Blutdrucksteigerung und an Fröschen curarinartige Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven. Sie soll auch wie das Agaricin Nachtschweiße unterdrücken. Ob auch der linksdrehende Campher aus Matricaria und Tanacetum, der aus Terpentinöl industriell dargestellte inactive Campher und der Isocampher aus Camphenamin dieser Gruppe angehören, läßt sich vorläufig nicht entscheiden. Dieses gilt auch von einigen anderen Campherarten, namentlich dem Fenchon[3]) und Thujon[4]), 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).

1) Alexander-Lewin, a. a. O. oben S. 258.

2) Wagener, a. a. O. oben S. 259.

3) Vergl. Jacobj, Hayashi und Szubinski, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **50**. 199. 1903.

4) Vergl. Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **48**. 451. 1902; Matzel, Zur Pharmakol. der ätherischen Öle. Diss. Halle 1905 (Thujon, Fenchon u. a.).

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. Campher 1, Olivenöl 9.

4. Oleum camphoratum forte. Campher 1, Olivenöl 4.

5. Acidum camphoricum, Camphersäure. Geruchlose, in 150 Wasser lösliche Kristallblättchen.

Zu einer besonderen pharmakologischen Gruppe läßt sich eine Anzahl cyklischer Verbindungen zusammenfassen, die durch das Borneol und das Campheroxim vertreten werden. Sie wirken stärker lähmend auf das Centralnervensystem als der Campher 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 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 Stock-

1) Pellacani, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **17.** 369. 1883.
2) Stockman, Journ. of. Physiology. vol. IX. 65. 1888.

man 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 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 Coffeïn (vergl. oben S. 90), 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.[1])

Auch das Isothujonoxim sowie das Thujamenthonisoxim (Dimethyl-isopropyl-piperidon[2])) und wahrscheinlich noch andere cyklische Oxime verursachen diese Muskelstarre.

E. Nerven- und Muskelgifte der Toxinreihe.

Wir rechnen hierher eine Anzahl pharmakologischer Gruppen, die von stickstofffreien, den stärksten Nerven- und Muskelgiften angehörenden Pflanzenstoffen gebildet werden, 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. Digitaleïn 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 Alkaloïden.

1) Vergl. Zehner, Üb. d. Wirkung des Campheroxims. Diss. Marburg 1892, und Jacobj, Hayashi und Szubinski a. a. O. oben S. 260.

2) Jacobj, Hayashi und Szubinski a. a. O.

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 Pflanzenreiches 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 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 Digitaleïns, 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 Blutdrucksteigerung. An Fröschen sind die Convulsionen außerordentlich charakteristisch. Nach Digitaliresin, Toxiresin und Oleandresin geht den letzteren vollständige Bewegungslosigkeit voraus. Infolge der heftigen Erregung der centralen Ursprünge der herzhemmenden Vagusfasern kommt es an diesen Tieren nach Pikrotoxin zu einem vollständigen diastolischen Herzstillstand, der nach Vagusdurchschneidung sofort aufhört.

Gottlieb [4]) bestätigte die schon früher von einzelnen Beobachtern gemachten Angaben, daß das Pikrotoxin auch vom Rückenmark aus Krämpfe hervorrufen kann. Diese traten an verschiedenen Kalt- und Warmblütern in beiden durch den Schnitt getrennten Körperhälften ein, in der hinteren aber später als in der vorderen. An Fröschen blieben sie dagegen in der ersteren aus

1) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **5.** 279. 1876.
2) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **34.** 259. 1894.
3) Vergl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **3.** 41 u. 31. 1874; **4.** 191. 1875; **16.** 153. 1882.
4) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **30.** 21. 1892.

In toxikologischer Beziehung kommt in unseren Gegenden nur der Wasserschierling, Cicuta virosa, in Betracht, dessen fleischige Wurzeln mit Wurzeln von Gemüsepflanzen verwechselt oder von Kindern für eßbar gehalten werden. 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 crocota, die in Frankreich häufig zu Vergiftungen Veranlassung gegeben hat, scheint neben dem Oenanthotoxin eine entzündungserregende Substanz, wie in der Gartenraute, enthalten zu sein, die 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 soweit 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.

33. Gruppe des Digitalins oder Digitoxins.

Eine Anzahl zum größten Teil stickstofffreier Pflanzenbestandteile, von denen die meisten zu den Glykosiden oder Pentosiden gehören, wirkt, abgesehen von quantitativen Unterschieden, in so gleichartiger Weise auf das Herz der verschiedensten Tierarten, daß jede dieser Substanzen in bezug auf den Charakter dieser Wirkung wie eine getreue Copie der anderen erscheint. Sie werden schlechtweg als „Herzgifte“ bezeichnet. Direkte Wirkungen derselben auf das Nervensystem lassen sich mit Sicherheit weder an Menschen noch an Tieren nachweisen.

Zu dieser Gruppe, die durch die praktisch wichtigen wirksamen Bestandteile der Digitalis purpurea, das Digitalin und Digitoxin, charakterisiert wird, gehören die nachstehend aufgeführten Stoffe, von denen manche chemisch noch wenig untersucht sind und daher vielleicht trotz ihrer Identität verschiedene Namen tragen.

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

1) Köppen, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 29. 327. 1892.

wenig lösliches, kristallisierendes Glykosid, welches bei kurzem 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 Ouabaïnoholz 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.

Dem Digitalin und g-Strophantin schließen sich noch andere kristallisierbare Glykoside an. Von diesen hat das von Boehm (1889) in einem südwestafrikanischen Pfeilgift gefundene Echujin 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 Evonimotoxin in dem Resinoïd „Evonimin" von Evonimus atropurpureus, das Thevetin und Thevetosin, ersteres in Thevetia nereïfolia, 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[1]) verdankt neben dem darin vorkommenden Digitalin und Digitaleïn (Neriin) der Oleander (Nerium Oleander) seine große Giftigkeit. Harzartig ist auch das Apocynin[3]), welches neben dem Apocyneïn im indianischen Hanf (Apocynum cannabinum) enthalten ist. Zu den ältesten, hauptsächlich gegen Wassersucht

1) Vergl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **3.** 27. 1874.

2) Die Strophantusfrage bearb. von Gilg, Thoms und Schedel. Berlin, Bornträger. 1904.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **16.** 153. 1882.

gebrauchten Arzneimitteln, gehört die Meerzwiebel, von Scilla maritima, deren sehr wirksamer Bestandteil das amorphe, aber nicht harzartige Scillaïn ist, das sich hauptsächlich in den Schalen findet.

Das ebenfalls amorphe Bufotalin, $C_{34}H_{46}O_{10}$, 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]).

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 **Helleboreïn**, $C_{37}H_{56}O_{18}$, 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 Strophantin oder vielleicht die Strophantine aus Strophantus hispidus, Str. Kombé und Str. Emini[2]) sind zum Unterschied von dem oben erwähnten Gratus-Strophantin amorph und in Wasser leicht löslich. Sie scheinen homologe 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

1) Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **47.** 278. 1902.

2) Vergl. Die Strophantusfrage, von Gilg, Thoms u. Schedel. a. a. O. oben S. 266.

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.

Pflanze bereiteten 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 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 gehören endlich auch zwei Alkaloïde, das Erythrophleïn und das Carpaïn.

Das **Erythrophleïn** 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 (vergl. oben unter Digitalin) Convulsionen hervor.

Das **Carpaïn**, $C_{14}H_{25}NO_2$, wurde von Greshoff (1890) aus den Blättern von Carica Papaya dargestellt, ist kristallinisch und in Form seiner Salze in Wasser löslich.[2])

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.[3]) Auch die Rabelaisia philippinensis enthält ein solches Herzgift (Plugge, 1896).

Die Wirkung dieser Stoffe betrifft, abgesehen von localen entzündungserregenden Eigenschaften, fast ausschließlich den **Herzmuskel**.

Daß es sich um eine Wirkung auf den Herzmuskel und nicht auf Nervengebilde im Herzen handelt, ergibt sich sowohl aus dem Verhalten des letzteren selbst, als auch aus vergleichenden Versuchen an den nervenlosen Herzen der niedersten Tiere.

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

1) Harnack, Berliner klin. Wochenschr. 1895. S. 35.

2) Über Einzelnheiten der Wirkung des Carpaïns auf die Herztätigkeit, vergl. Alcock und Hans Meyer. Arch f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtl. 1903. S. 225.

3) Vergl. Lewin, Die Pfeilgifte. 1. u. 2. Teil. Virch. Arch. **136**. 83. 403. 1894.

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.

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 verhältnißmäßig 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 Digitalinstoffe. 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 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

1) Albanese, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 32. 296. 1893.

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.

Die Tatsache, daß die Stoffe dieser Gruppe den Muscarinstillstand bis zu einem gewissen Grade aufheben (vergl. oben S. 162), deutet darauf hin, daß sie auch eine erregende oder 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. Letztere Erregbarkeit nimmt im aufsteigenden Schenkel der Zuckungscurve bis zum völligen Aufhören ab, im absteigenden Schenkel wieder zu und kommt dadurch zustande, daß das Herz nur maximale Contractionen ausführt und während derselben natürlich nicht zu noch weiter verstärkter Contraction angeregt werden kann. Es handelt sich also bei dieser „refractären Phase" des tätigen Herzmuskels, für welche die Physiologen ein besonderes Interesse zu haben scheinen, eigentlich gar nicht um eine Änderung der Erregbarkeit.

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 Vergiftung ohne Hinderniß weiter gehen können.

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 appliciert.

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[2]) 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.

Diese doppelte Wirkung erklärt vollkommen alle Veränderungen und Erscheinungen der Herztätigkeit, die man bis zum Eintritt des Herzstillstandes beobachtet und experimentell festgestellt hat.

---

1) Benedicenti, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **47**. 360. 1902.

Eingehende Untersuchungen am isolierten Froschherzen[1]) 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, sodaß also der Muskel zugleich eine größere physiologische Dehnbarkeit und eine sehr vollkommene Elasticität erhält. Infolge dieser diastolischen und systolischen Elasticitätsänderungen tritt regelmäßig eine Verstärkung der diastolischen Ausdehnung und darauf ein vollkommenes Zurückgehen in den systolischen Zustand ein. Dieser Vorgang hat eine Vergrößerung des Pulsvolums zur Folge, so daß mit jeder Herzcontraction vom Ventrikel mehr Blut ausgetrieben wird, als bei unvergiftetem Herzen. Dabei erfährt aber die absolute Kraft des letzteren keine Zunahme.

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 befolgten Versuchsanordnung beobachtet hat.

Auch andere von Straub und von Frank nach dem gleichen oder einem ähnlichen Verfahren erhaltenen Resultate lassen sich für die Erklärung der Digitalinwirkung auf das am Kreislauf tätige Herz nicht verwerten.

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.

---

1) Williams, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **13.** 1. 1880. Dreser, ibid. **24.** 221. 1887; Durdufi, ibid. **25.** 441. 1889.

2) Frank, Zeitschr. f. Biologie. **32.** 369. 1895.

Er schloß den entleerten Ventrikel 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 imstande, 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 mittels eines Kautschukmanometers den Spannungsdruck, den eine einzelne Ventrikelcontraction im Maximum, d. h. am Gipfel der Druckkurve, 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 Dehnungskurve der isometrischen Maxima ableiten.

Straub fand nach diesem Verfahren, daß unter dem Einfluß der Stoffe dieser Gruppe bei gleichen Anfangsspannungen oder Anfangsfüllungen mit der oben erwähnten Verkleinerung des Pulsvolums eine Erhöhung der isometrischen Maxima, also eine Verstärkung der systolischen Kraft, verbunden ist, daß aber nach Eintritt der Vergrößerung des Pulsvolums diese Maxima vermindert sind, die systolische Kraft also abgenommen hat. Diese letztere von Straub beobachtete Erscheinung ist so zu erklären, daß die Digitalinwirkung auf die äußeren Schichten des Ventrikel überwiegend geworden ist. Auch am bloßgelegten (gefensterten) Froschherzen kann man derartiges beobachten, indem öfters ganz vollständige, aber nur sehr kurz dauernde diastolische Stillstände eintreten. Aber dieses Überwiegen der Wirkung auf die Diastole wird durch die Circulation bald wieder ausgeglichen und sie verteilt sich gleichmäßiger auf beide Schichten des Herzmuskels. Dabei wird die Dauer der Systole verlängert (Dreser, 1887); von einer Abschwächung derselben kann nicht die Rede sein.

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 verhältnißmäßig 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 Hemmungsvorrichtungen überein. Wahrscheinlich handelt es 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.

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 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 diastolische Tätigkeit der oberflächlichen Schichten des Herzmuskels im Vergleich zu der systolischen Tätigkeit der inneren eine stärkere ist als im Normalzustande. Bevor der Ventrikel unter Verminderung seiner Schlagzahl und bei unveränderter Pulsation der Vorhöfe zum systolischen Stillstand kommt, ist die Frequenz seiner Contractionen zuweilen vorübergehend halb so groß als die der Vorhöfe. 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. Es 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 zeit 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 Wirkung auf die äußeren Schichten des Herzmuskels ist die gleiche wie am Frosch.

Baldoni[1]) injicierte Kaninchen Digitalin, Helleboreïn 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 also eine Vergrößerung der Pulsvolumina und als Folge derselben eine stärkere Füllung der Arterien hervorgebracht, 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, so lange 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

1) Baldoni, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **52.** 205. 1905.

2) Gottlieb u. Magnus, Arch. f. exp. Path u. Pharmakol. **48.** 262. 1902.

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 injiciert, so nehmen die Pulserhebungen an Höhe oft noch sehr bedeutend zu, was nur durch eine Vergrößerung des Pulsvolumens 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 schwachem und ermattetem Herzen der vom letzteren hervorgebrachte Druck unter dem Einfluß des Helleboreïns verhältnißmäßig weit höher stieg, als bei kräftig arbeitendem. Dies steht mit der weiter unten erwähnten Beobachtung von Fraser in Einklang, daß die diastolische Ausdehnung besonders deutlich 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.

Blutdruckversuche von A. Fraenkel[1]) an verschiedenen Tierarten mittels des Tonographen ergaben mit steigendem mittlerem Blutdruck eine Vergrößerung der pulsatorischen Schwankung, d. h. der Differenz zwischen dem Blutdruck in der Systole und der Diastole des Herzens. Auch Rolleston[2]) (1888) hatte gefunden, daß sowohl der systolische wie der diastolische Druck im linken Vorhof und Ventrikel gesteigert werden. Dabei dauerte die systolische Steigerung länger als die diastolische.

Zugleich mit dieser Druckerhöhung tritt auch an Säugetieren und namentlich beim Menschen eine oft sehr 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 Pulsverlang-

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.

samung 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 ganz andere Ursache als am Froschherzen (vergl. oben S. 274).

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.

1) a. a. O. oben S. 277.
2) Fraenkel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **51.** 84. 1903.

Man hat sich seit längerer Zeit immer wieder bemüht, die Beteiligung einer Gefäßverengerung an dem Zustandekommen der Blutdruckerhöhung nachzuweisen, unter anderem auf Grund von Durchströmungsversuchen an überlebenden Organen von Kaltblütern (Donaldson und Stevens, 1883; S. Ringer und Sainsbury, 1884) und von Säugetieren (Kobert, 1886). In diesen Versuchen bringt ein Zusatz von Digitalin und von anderen Substanzen dieser Gruppe zum durchströmenden Blut eine Verlangsamung des Stromes hervor, die sicher von einer Gefäßverengerung abhängt. Allein diese Erscheinung ist nicht ganz constant, indem an der Niere häufig das Gegenteil — eine Beschleunigung der Ausflußgeschwindigkeit — beobachtet wird (Kobert und Thomson, 1886). Ferner übersteigen die dem Blut zugesetzten Giftmengen um das Vielfache die Gaben, welche direkt in das Blut lebender Tiere gebracht bereits starke Steigerung des arteriellen Drucks bedingen. Endlich treten diese Gefäßverengerungen auch an ganz faulen Organen ein (Kobert[1]). Alle diese Umstände machen es unwahrscheinlich, daß an dem Zustandekommen der Blutdrucksteigerung eine derartige Verengerung der Gefäße beteiligt ist.

Gottlieb und Magnus[2]) haben das Verhalten der Gefäße während der Blutdrucksteigerung in der Weise zu ermitteln gesucht, daß sie einerseits die aus verschiedenen Venen ausfließende Blutmenge und andererseits plethysmographisch das Volumen einzelner Organe bestimmten und diese Werte mit denen vor der Vergiftung verglichen. Sie fanden nach Anwendung von Strophantin, Digitalin 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. Nur nach einer anscheinend sehr großen Gabe von Digitoxin (0,1 g für einen Hund von 18,4 kg) trat auch an der Extremität ein Abschwellen ein, das auch in anderen Versuchen vorkam. Es läßt sich nicht übersehen, ob in diesen Versuchen die Abnahme des Ausflusses aus den Venen in der Tat von einer Verengerung und die Steigerung von einer Erweiterung der Gefäße abhängig ist. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Erhöhung des Blutdrucks in einzelnen Gefäßgebieten eine Verlangsamung, in anderen eine Beschleunigung der Strömung verursacht. Ein quantitativ veränderter Austausch zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit scheint nach vorläufigen Versuchen von Benedicenti dabei nicht im Spiele zu sein.

Eine Wirkung der Stoffe dieser Gruppe auf die Gefäße ist keineswegs ausgeschlossen. Sie kann dadurch zustande kommen, daß sowohl die Gefäßmuskeln als auch die Capillarwandungen in demselben Sinne beeinflußt werden, wie der Herzmuskel, so daß beides, Gefäßverengerung

1) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 22. 105. 1886. Literatur.

2) Gottlieb u. Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 47. 135. 1901.

und Gefäßerweiterung die Folge sein könnte. Aber sicher ist, daß eine Gefäßverengerung bei der therapeutischen Anwendung dieser Mittel, namentlich auch der Digitalis, ausgeschlossen ist.

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 gehemmt werden, es käme zu wenig Blut in die Nieren und das Eintreten einer verstärkten Harnabsonderung bliebe unverständlich. Das Coffeïn wirkt weit unzuverlässiger diuretisch als das Theobromin, weil es mehr als dieses die kleineren Arterien zur Contraction bringt.

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 Veränderung des Herzmuskels und der stärkeren Füllung der Arterien.

Die Blutdrucksteigerung als Folge der stärkeren Füllung der Arterien wird durch die höhere Spannung der Arterienwandungen bedingt. Sie kann bei länger dauernder Digitalinwirkung und fortbestehender stärkerer Füllung der arteriellen Gefäße allmählich auf einen gewöhnlichen niederen Blutdruck zurückgehen, indem die Spannung der Arterien nachläßt, sich der stärkeren Füllung anpaßt. Daher ist es erklärlich, daß nach klinischen Erfahrungen ein therapeutischer Erfolg der Digitalisbehandlung sowohl bei steigendem, als auch bei gleichbleibendem, ja sogar bei sinkendem Blutdruck zustande kommen kann.[1]) Durch die bleibende verstärkte Blutzufuhr zu den Arterien in allen diesen Fällen wurde der therapeutische Erfolg gesichert.

1) Vergl. Fraenkel, Münch. med. Wochenschr. 1905. 1537.

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 und einem abnorm niederen Blutdruck 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 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 erhöht, so nimmt die Harnsekretion zu, die ausgetretene Flüssigkeit wird aus den Höhlen und Geweben des Körpers resorbiert, und die Respirationsstörungen schwinden.

Bei Insufficienz 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, 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 sogenannte diuretische Wirkung ist nur als Folge der stärkeren Füllung der Arterien zu betrachten. Hat letztere die normale Höhe, 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 (Pfaff, 1893).

1) Brunton u. Power, Centralbl. f. d med. Wissensch. 1874. 497.

Man hat bei der Beurteilung des therapeutischen Effects der Digitalis ein großes Gewicht auf die Verlangsamung der Pulsfrequenz gelegt. Da diese aber im wesentlichen durch die Erregung der Hemmungsvorrichtungen zustande kommt (vergl. oben S. 277), so muß sie auch an Kranken den Blutdruck, wie bei Vagusreizung, niedriger halten, als er ohne diese Hemmung sein würde. Bei Herzkranken scheint die stärkere Füllung der Arterien unabhängig von der Steigerung des Blutdrucks eine Verlangsamung der Pulsfrequenz herbeizuführen.

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.

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.

Ob die Digitalinwirkung auch in solchen Krankheiten von Nutzen ist, in denen eine geringe Füllung der Arterien 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 Lungenkreislaufs könnte bei der Pneumonie nützlich sein. Bisher hat man die Digitalis in dieser Krankheit bloß zur Bekämpfung des Fiebers und der hohen Pulsfrequenz angewendet. Eine Herabsetzung der Temperatur kommt unter dem Einfluß dieses Mittels nur in der Weise zustande, daß entweder die Ursachen des Fiebers, z. B. die pneumonische Exsudation, beseitigt oder durch den Einfluß auf die Circulation der Stoffwechsel und die Wärmebildung eingeschränkt werden. Letzteres geschieht aber nur in den stärkeren Graden der Digitalinwirkung, wenn bereits die Herzlähmung beginnt. Der Effect ist dem eines Collaps

gleichzusetzen, wie er im Verlaufe schwerer Erkrankungen infolge lähmungsartiger Zustände des Herzens, der Respiration oder anderer Gebiete auftritt. Man kann durch einen künstlichen Collaps leicht die fieberhafte Körpertemperatur erniedrigen. Ganz abgesehen von der Frage, ob eine derartige Behandlung des Fiebers Nutzen schafft, ist sie für den Kranken jedenfalls mit Gefahren verbunden (vergl. oben S. 204).

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 Lungencongestionen 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.

Die Digitalisblätter enthalten außer den drei genannten Bestandteilen auch noch Digitaliresin und Toxiresin (vergl. oben S. 263), sowie das wenig wirksame, dem Saponin nahestehende Digitonin. Es ist nicht wahrscheinlich, daß diese Substanzen beim Gebrauch der Digitalis eine Rolle spielen.

Bei der praktischen Anwendung der Digitalis kommt daher nur die Digitalinwirkung in Betracht. In der Meerzwiebel sind

1) Naunyn, Therap. d. Gegenwart. Mai 1899. 192.
2) Kußmaul, Therap. d. Gegenwart. Jan.—Febr. 1900.

andere wirksame Bestandteile als das Scillaïn bisher nicht aufgefunden worden.

Die Frage, welche der oben genannten **reinen Substanzen** sich **für therapeutische Zwecke** eignen, kann vorläufig nicht mit voller Sicherheit beantwortet werden. Die einen sind schwer oder garnicht in der nötigen Menge ohne übermäßige Kosten zu beschaffen, andere ihrer Resorptionsverhältnisse wegen nicht sicher zu handhaben. 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 und werden insbesondere aus den letzteren anscheinend nur langsam wieder ausgeschieden. Wenn dabei die Ausscheidung mit der Resorption nicht völlig Schritt hält, so kann es allmählich zu einer Anhäufung 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. Man könnte den Grund der cumulativen Wirkung auch darin suchen, „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“ (van der Heide und Stokvis[1]). 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 Resorptionsverhältnisse 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 her-

1) van der Heide, Arch. f. exp. Path. u. Parmakol. **19.** 127. 1885.
2) Leyden, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 25 u. 26. 1881.

vor (Falkenheim[1])); wieder in anderen Fällen stellten sich nur die letzteren ein, ohne daß Herzwirkung und Diurese zustande kamen (Goertz$_2$)). 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 seine Zersetzung im letzteren, 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 neuester 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 denen eines Aufgusses der Digitalisblätter völlig übereinstimmt (Pfaff[3])). In verschiedenen Krankheiten blieb nur in einzelnen Fällen, wie es auch 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[4])). 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

1) Falkenheim, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **36.** 84. 1884.

2) Goertz, Über Helleboreïn. Ein Versuch zum Ersatz der Digitalis. Diss. Straßburg 1882.

3) Pfaff, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **32.** 1. 1893.

4) Stoitscheff, Die Wirk. des Digitalinum verum verglichen mit derjenigen des Digitalisinfuses. Baseler Diss. Leipzig 1894.

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[1]) dagegen meint, daß das Digitalin in bezug auf die Beeinflussung des Pulses in schweren Fällen von Klappenfehlern die Digitalis quantitativ nicht ersetzen könne.

Das Strophantin scheint nicht allen Erwartungen zu entsprechen, vielleicht weil seine Wirkung in der Weise etwas abweichend ist, daß nach den Beobachtungen von Fraser[2]) die diastolische Ausdehnung des Ventrikels schärfer hervortritt und besonders dann deutlich ist, wenn die Herztätigkeit vorher abgeschwächt war. Vielleicht gelangt es infolge seiner Resorptionsverhältnisse in verhältnißmäßig größeren Mengen in die äußeren Schichten des Herzmuskels, als die anderen Stoffe dieser Gruppe (vergl. oben S. 276). 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, 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[3]) 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[4]) blieb eine Gabe von 1 mg Digitoxin ohne jede Wirkung, während 2 mg bei ihm eine

1) Klingenberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **33.** 353. 1894.

2) Vergl. die ausführliche Monographie von Thos. Fraser, Strophantus hispidus, its Natural History, Chemistry and Pharmakology. Transactions of the R. Society of Edinburgh vol. **35.** p. 955. 1890; vol. **36.** p. 343. 1891.

3) Marx, Üb. d. klin. Bedeutung des Digitoxinum crystallisat. Diss. Straßburg 1898.

4) Koppe, Arch. f. exp. Path u. Pharmakol. **3.** 289. 1875.

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[1]). Ist das Gift einmal resorbiert, so wird es auch schwerer wieder ausgeschieden als die löslicheren Stoffe, z. B. das Digitalin, vielleicht auch schwerer zersetzt, und die Wirkung kann eine nachhaltigere und auch eine cumulative sein. Damit steht im Einklang, daß nach den Versuchen von A. Fraenkel[2]) 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 und Eiterung unabhängig von Mikroorganismen auftreten (P. Kaufmann[3]). Dubler[4])).

Man hat bei der Behandlung von Herzkrankheiten verschiedene Digitalispräparate auch direkt in die Venen eingespritzt. 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. Mendel[5]) 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. 275) erwähnte Grad der Wirkung angedeutet, der dem Herzstillstand vorausgeht.

Auf den Magen und Darmkanal üben diese Stoffe

1) van Aubel, Note sur la Digitale. Extrait du Bull. de l'Acad. R. de méd. de Belgique 1893.

2) a. a. O. oben S. 278.

3) Kaufmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **25.** 397. 1889.

4) Dubler, Ein Beitrag z. Lehre von der Eiterung. Habilitationsschr. Basel 1890.

5) Mendel, Therapie d. Gegenwart 1905. S. 398.

ebenfalls eine toxische 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 Hinderniß 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 neben Digitalin, Digitaleïn und Digitoxin (vergl. oben S. 265 u. 268) die pikrotoxinartig wirkenden Zersetzungsprodukte derselben, Digitalresin und Toxiresin (vergl. oben S. 263) und das saponinartige Digitonin. Gaben 0,05—**0,2**!, täglich bis **1,0**, als Aufguß.

2. **Tinctura Digitalis**. Digitalisblätter 1, Weingeist 10. Gaben 0,05—1,5!, täglich bis **5,0**!

*3. **Digitalinum**, Digitalin, Digitalinum verum des Handels. 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. **Bulbus Scillae**, Meerzwiebel; die gelblich weißen, fleischigen Schalen der Zwiebel von Urginea maritima (Scilla maritima). Das wirksame Scillaïn (vergl. oben S. 267) findet sich hauptsächlich in den roten äußeren Schalen. Gaben 0,05—0,2!, täglich bis 1,0!, als Macerationsaufguß.

6. Acetum Scillae. Meerzwiebel 5, Weingeist 5, verdünnte Essigsäure 9, Wasser 36. Gaben 1,0—2,0!, täglich bis 10,0!

7. Oxymel Scillae, Meerzwiebelhonig. Meerzwiebelessig 1, Honig 2, auf 2 Teile eingedampft. Gaben 5,0—10,0.

8. Tinctura Scillae. Meerzwiebel 1, verd. Weing. 5. Gaben 10—20 Tropfen.

9. **Semen Strophanti**; von Strophantus hispidus und S. Kombé.

10. **Tinctura Strophanti**. Strophantussamen 1, verd. Weingeist 10, Gaben **0,5**!, täglich **1,5**!

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 Wurzel von Saponaria officinalis (Seifenwurzel) und S. alba und von Polygala Senega, ferner die Knollen von Cyclamen europaeum, die Sassaparilla und die Samen der Ackerrade, Agrostemma Githago.[2])

Die wirksamsten Stoffe dieser Gruppe sind das **Sapotoxin** und die **Quillajasäure**, die beide neben einem gewöhnlichen Saponin in der Quillajarinde enthalten sind. Weniger giftig ist das Agrostemma-Sapotoxin. Ihm 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 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[3]). Das in Wasser leicht lösliche Digitonin, welches nicht mit dem sehr schwer löslichen, kristallisierbaren Digitonin von Kiliani verwechselt werden darf, ist fast unwirksam.

---

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 vergl. L. Weil, Beiträge zur Kenntniß der Saponinsubstanzen. Diss. Straßburg 1901.

3) Honda, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **51.** 211. 1904.

Das Sapotoxin der Quillajarinde wirkt ungemein heftig ertötend und zerstörend auf alle lebenden Organelemente, mit denen es in Berührung kommt, indem das Protoplasmaeiweiß wie durch ätzende Substanzen gänzlich verändert und aller Lebenseigenschaften beraubt wird.

Bei der Injection des Sapotoxins 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, noch gerade tötlichen Gaben, etwa 0,5—1,0 mg pro kg Körpergewicht, verläuft die Vergiftung langsam, und der Tod erfolgt nach einigen Tagen durch Collaps ohne Darmerscheinungen.

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 Wirkung auf den Verlauf der Vergiftung keinen merklichen Einfluß zu haben, weil bei Vergiftungen von 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 Application auf dieselben beobachtet.

Bei subcutaner Einspritzung des Giftes vollzieht sich die Resorption nur sehr langsam, die Vergiftungserscheinungen treten spät ein, und der Tod erfolgt erst am 3. oder 4. Tage meist ohne Darmerscheinungen durch allgemeine Lähmung. An der Injectionsstelle entwickelt sich eine starke, oft hämorrhagische Entzündung.

---

1) Über das Vermögen der verschiedenen Sapotoxine und Saponine, die roten Blutkörperchen aufzulösen, vergl. die Tabelle bei Honda a. a. O.

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 Agrostemma-Sapotoxin bringt vom Magen aus die gleichen Wirkungen hervor, wie nach der Einspritzung in das Blut, so daß also Vergiftungen mit Mehl, welches Ackerradesamen enthält, nicht ausgeschlossen sind.

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 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 (vergl. Apomorphin und Emetin). Sie bieten gegenüber der Ipecacuanha den Vorteil, daß ihre wirksamen Bestandteile 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 indeß 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.

1. Radix Senegae, Senegawurzel; von Polygala Senega. Wirksame Bestandteile Sapotoxin und Sapo (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 Sassaparillae, Sassaparilla; Wurzeln centralamerikanischer Smilax-Arten.

4. Decoctum Sassaparillae compositum, Zittmannsches Decoct. Sassaparilla 20, Zucker 1, Alaun 1, Anis 1, Fenchel 1, Sennesblätter 5, Süßholz 2 auf 500 Decoct.

5. Cortex Quillajae, Quillajarinde; von Quillaja Saponaria. Wirksame Bestandteile s. oben S. 288.

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**[1]), 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

1) Boehm und Külz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **19.** 403. 1885.

ein und dann entwickeln sich allmählich die übrigen Symptome, 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

1) Über die Versuche an Tieren und die Vergiftungen bei Menschen vergl. Bostroem, Deutsches Arch. f. klin. Medic. **32.** 209. 1882; Ponfick, Virch. Arch. **88.** 445. 1882.

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 genügende 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 mehrere wirksame Substanzen enthalten seien. 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]). Jetzt müssen wir nach den Untersuchungen von Jacobj[2]) den eigentlichen wirksamen Bestandteil, das Sphacelotoxin, und seine Verbindungen mit zwei anderen, an sich ungiftigen Bestandteilen des Mutterkorns unterscheiden.

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 ein in Alkohol, Benzol, weniger in Äther, leicht in Säuren lösliches, fast weißes, kreideartiges Pulver.

Das Alkaloïd 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

1) Kobert, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **18.** 316. 1884.
2) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **39.** 85. 1897.

Lösungen zersetzte (Kobert, 1884). Durch seine große Wirksamkeit sowie dadurch, daß es Krämpfe hervorbrachte, war es leicht von anderen Mutterkornalkaloïden zu unterscheiden. Das spätere Cornutin von Kobert, wie es von Merck in den Handel gebracht wird, enthält nach den Versuchen von Palm[1]) an Tieren kein krampferregendes Cornutin, sondern an wirksamer Substanz nur wenig Chrysotoxin und Spuren des unwirksamen Secalins.

Palm hat noch verschiedene andere Mutterkornpräparate geprüft. Keines wirkte krampferregend. Das Cornutin von Keller besteht aus Secalin und zuweilen aus diesem und dem Secalintoxin, das Ergotinin Tanret ebenfalls aus Secalin und enthält auch etwas, wahrscheinlich an letzteres gebundenes Sphacelotoxin. Das Cornutinum ergotinicum von Bombelon brachte geringe Verfärbung der Kämme von Hähnen hervor, ist also sphacelotoxinhaltig, und gab ausgesprochene Secalin- und Sclererythrin-(Mutterkornfarbstoff-)Reaction. Als unwirksam erwies sich das auch in die deutsche Pharmakopoe aufgenommene, amerikanische Extractum secalis cornuti fluidum. Es verursachte keine Verfärbung der Kämme von Hähnen. Ebenfalls ohne merkliche Wirkung waren das Extractum fluidum secalis cornuti von Schatz-Kohlmann und das Ergotinum asepticum von Parke, Davis u. Co. Dagegen brachten das Ergotin von Denzel eine recht bedeutende und das Secale cornutum dialysé von Golaz an Hähnen eine schwache Verfärbung der Kämme hervor, waren also sphacelotoxinhaltig.

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.

Die Wirkungen des Sphacelotoxins, Chrysotoxins und **Secalintoxins** 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

1) Palm, Untersuchungen üb. d. Bedeutung des Mutterkorns und seiner Präparate für d. Geburtshilfe. Arch. f. Gynäkolog. **67.** H. 3. 1902. Literatur.

des Sphacelotoxins in den Magen eine 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 Hühnern 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.

Die Ursache dieser Gangrän ist eine durch Stase des Blutstromes bedingte hyaline Thrombose der feineren Arterienästchen (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 Blutdruckversuches ein wechselndes[1]), was vielleicht davon abhängt, daß die Gefäßcontraction anfangs keine continuirliche 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. Daher ist es 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

1) Vergl. Jacobj a. a. O. oben S. 293; Über das Verhalten des Blutdrucks unter dem Einfluß verschiedener Mutterkornpräparate vergl. Ph. Jolly, die Einwirkung des Mutterkorns auf die Circulation. Preisschr. u. Diss. Göttingen 1905.

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 Gafäßcontractionen, 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 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. Letzere verursachten an curarisierten Tieren nach der Vagusdurchschneidung Steigerung des Blutdrucks. Der Tod erfolgte durch Respirationslähmung.

An Fröschen verursachen 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.

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.

---

1) a. a. oben. S. 294.

Zur Verstärkung der Wehen dient gegenwärtig gewöhnlich ein Mutterkornaufguß, in welchem das Sphacelotoxin in Form von Chrysotoxin und Secalintoxin 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 anscheinend 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.

Bei dieser 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.

Wie wenig geeignet die gebräuchlichen Mutterkornpräparate für die praktische Anwendung sind, ergibt aus der oben (S. 294) mitgeteilten Charakteristik derselben. Es ist alle Aussicht vorhanden, daß das Chrysotoxin nach den bisher damit erzielten Erfolgen alle übrigen Präparate und Anwendungsformen des Mutterkorns verdrängen wird, sobald es gelingt, diesen Körper in geeigneter Beschaffenheit technisch herzustellen.

Mit ähnlichen Verhältnissen hat man bei der vielfach geübten Anwendung des Mutterkorns gegen Blutungen zu rechnen. Hier kommen aber zu der durch die Beschaffenheit der Präparate bedingten Unsicherheit noch andere Momente hinzu, die den Erfolg 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 Sklerotium — die Ruheform — des vom Roggen gesammelten Pilzes Claviceps purpurea. Gaben 0,3—1,0, $^1/_4$—$^1/_2$stündlich, im wässrigen Aufguß.

*2. **Chrysotoxinum**, Chrysotoxin und **Natrio-Chrysotoxinum**, Chrysotoxin-Natrium. Vergl. oben S. 293. Gaben oben S. 297.

3. Extractum Secalis cornuti, Mutterkornextract. Der in Wasser und verdünntem Alkohol lösliche Anteil des Mutterkorn. 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 dargestellt. Gaben 0,3—1,0.

37. 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 kg Haschisch, welches durch Ausziehen mit Petro-

1. Vergl. 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.

leumäther 2,2 kg „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: $C_{20}H_{28}{<}^{CHO}_{OH}$.

Die Versuche über die **Wirkungen des Cannanbinols** 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 behielten 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 tötliche 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, von Buchheim und Kelterborn (1859) mit einem harzartigen Körper aus Hanfkraut 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) auch 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 hochgradige Pulsbeschleunigung, heftige Unruhe, Aufregung, Schwäche, krampfhafte Contractionen an den Extremitäten mit Trismus, völlige Kraftlosigkeit, dann Schlaf und Erholung beobachtet.

Noch schwerere Vergiftungen sind aus Unkenntniß durch die therapeutische Anwendung des Handelspräparats 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 zu folgen. 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 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, gilt noch heute der Ausspruch Cullens (1772), daß die Erfolge dieses Mittels in der Heilkunst noch nicht sichergestellt 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.

---

1) Baldi, La Terapia moderna. 1891. Nr. 10 u. 11.

2) L. Lewin. Üb. Piper methysticum (Kawa). Berlin 1886. Ausführliche Literatur und Geschichte.

39. Gruppe der Agaricinsäure.

Die Agaricinsäure, $C_{16}H_{30}O_5$, oder Agaricussäure ist in dem zuerst von de Haën (1768) als schweißverminderndes 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 in unreinem Zustande in der deutschen Pharmakopoe unter dem Namen Agaricin aufgeführt ist, 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 kg 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.

1) Hofmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **25.** 189. 1888.

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—0,01 g zur Unterdrückung von Schweißen 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[1]). Daß auch die Camphersäure schweißvermindernd wirkt, ist oben (S. 260) erwähnt.

Agaricinum, Agaricin, rohe Agaricinsäure. In Wasser schwer lösliches, weißes Pulver. Gaben 0,01—0,02—**0,1**!

II. Nutritive Reizung (Aetzung) 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-

1) Hofmeister u. Kahler, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 25. 201. 1888.