

keine eigentliche Muskelphysiologie gibt. Denn wir sind nicht im Stande, die Muskeln durch unsere künstlichen Reize beliebig langsam oder schnell, nur um wenig 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 Moleküle derselben wirken zwar als solche, im unveränderten Zustande, aber ihre charakteristische Wirkung hängt von einfach oder mehrfach in ihnen enthaltenen Kohlenwasserstoffen oder deren Halogenderivaten ab. Ersetzt man diese z. B. durch einen Kohlenwasserstoff der aromatischen Reihe, so hat die neue Verbindung nicht mehr die narkotische Wirkung.

Die gasförmigen und flüssigen Kohlenwasserstoffe, die 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.

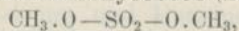
Ob auch der einfachste Kohlenwasserstoff der Fettreihe, das Grubengas oder Methan, CH_4 , wirksam ist, läßt sich auf Grund der bisherigen Angaben nicht mit Sicherheit entscheiden. In den Versuchen von Richardson (1871) zeigten sich die ersten Symptome bei einem Methangehalt der eingeatmeten Luft von 35%, während L. Hermann¹⁾ 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 (Rosemann²⁾).

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)



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 tödlich verlaufene Vergiftungsfälle beweisen. Diese Wirkungen hängen nicht von einer Abspaltung von Schwefelsäure ab, sondern das ganze Molekül 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 nicht²⁾. Das Gleiche gilt von den Angaben von Fischer und v. Mering³⁾ über die Unwirksamkeit von verschiedenen alkylirten Säuren und Säureamiden, sowie von einzelnen substituierten Harnstoffen, die für die praktische Anwendung sich als unwirksam erwiesen, während andere, wie insbesondere der, Veronal genannte, Diäthylmalonylharnstoff gut wirksam und praktisch brauchbar sind. Wir haben es also bei allen diesen, als „unwirksam“ bezeichneten Verbindungen sicher nur mit einer relativen Unwirksamkeit zu tun.

Die Krämpfe dagegen, welche nach Einatmung von Petroleumdämpfen an Menschen beobachtet sind, hängen anscheinend von der Gegenwart von Kohlenwasserstoffen der aromatischen Reihe ab, wie sie im russischen Petroleum vorkommen, das stark krampferregend wirkt. Dies tut nach Lewin⁴⁾ 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, Pharmakolog. 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 combinirt 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 Vaseline 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 concentrirte 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 wiederlösen (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 circumscribte 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 (Acrolein), 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 (Masing¹⁾), 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 (Klingemann³⁾). Seine Verteilung im Organismus nach der Resorption ist nach den Untersuchungen von Schulinus⁴⁾ 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 (Pohl⁵⁾).

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. Pharmacol. 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 Expirationsluft. 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 (Bonwetsch¹⁾), fällt den Blutfarbstoff bei etwas längerer Berührung aus seinen Lösungen in Form einer lockeren, scharlachroten Masse und bildet dabei mit ihm eine eigentümliche Verbindung²⁾. Im lebenden Organismus lassen sich diese Veränderungen des Blutes nicht nachweisen. Im Blute chloroformierter Tiere findet sich das Chloroform nach Pohl³⁾ 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 Tomaszewicz⁴⁾) 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 Gründler⁶⁾), 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 (Baldi⁷⁾).

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. Pharmacol. 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 Smith¹⁾ 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 schmerzhaft 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 erschläft, die Sinnesempfindungen schwinden und das Bewußtsein erlischt (Narkose), wobei traumartige Vorstellungen noch einige Zeit fortauern 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. Eckhard²⁾). 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 Kaninehen, 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 turgescens 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) Rusehhaupt, 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 Sympathicus-durchschneidung eine hochgradige Füllung der Ohrgefäße und eine Steigerung der Temperatur des Ohres ein. Bei elektrischer Reizung des Halsympathicus während der Narkose werden die Gefäße wieder eng, so daß es sich also nicht um eine periphere Wirkung handeln kann (Scheinesson¹⁾). 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 Gefäßerschaffung 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 Abscisse erhebt. Dabei aber erzeugt jede der stark verlangsamten Herzcontractionen eine hohe Pulselevation, weil die gänzlich erschlaffte Arterienwand durch die Blutwelle weit leichter und stärker ausgedehnt wird, als die gespannte Wandung bei hohem Druck. Im letzteren Falle wird 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. Fick¹⁾ in der Aorta beobachtet hat und welche zwischen 80 und 160 mm Hg betragen.

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

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 constatirten auch eine Verlangsamung der Stromgeschwindigkeit. Das Sinken des Blutdrucks wurde von einer Abschwächung der Herztätigkeit abhängig gemacht. Scheinsson¹⁾ 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 Kreislauforgane 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 Clemens²⁾ 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.

Bock¹⁾ 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, concentrirte Chloroformdämpfe einatmen läßt. Ähnliche Erscheinungen der Aufregung mit verstärkter Respiration kommen auch an Menschen vor. Sind in diesen Fällen die eingeatmeten Chloroformdämpfe sehr concentrirt, 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. Pharmacol. 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 tödtliche 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 Chloroformeinathmungen. Bonner. Diss. 1889; Ostertag, Virch. Arch. 118. 250. 1889.

noch fort dauern, 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, $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$, (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 schmerzhaft e 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 letztere¹⁾ und auch die Gefäße in geringerem Grade erschlaßt. 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. Dreser¹⁾ 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 Jaquet²⁾ 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. 35^0) 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 (Selbach²⁾).

Auch der Äther erschlaft 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 Holz³⁾ 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) Dieballe, 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 Runge¹⁾ 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 (Seelig²⁾), 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 Ratimoff¹⁾ 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 Cushny²⁾ 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 Versuchssreihe 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 Rosenfeld³⁾ in der Weise, daß er, wie Spenser 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.

Dreser⁴⁾ 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.

Spenser⁵⁾ 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) Spenser, 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 Spenser 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 Spenser 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. Pharmacol. 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, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$, 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 krampfartige 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 Zahnextraktionen, 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 krampfartige 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; Reyschoot, 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. Pharmacol. 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, $\text{CCl}_3 - \text{CH}(\text{OH})_2$, 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 Pulschwankungen 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 gefährdende Störungen der Respiration und Circulation herbeizuführen, besonders in solchen Fällen, in denen die Energie der Respirations- und Circulationsorgane durch Krankheiten vermindert ist.

Harnack¹⁾ 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 in bezug 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 Gefäßnervensprünge 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 vereinzelt 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.

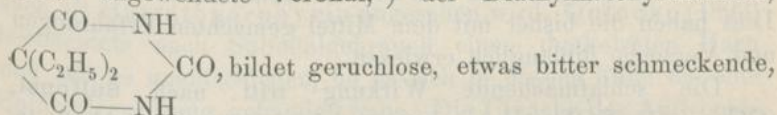
Das aus Fuselölamylen durch Einwirkung von concentrirter Schwefelsäure dargestellte **Amylenhydrat**, welches eine in acht Teilen Wasser lösliche klare Flüssigkeit bildet, wirkt zwar recht kräftig hypnotisierend, verursacht aber, wie der Alkohol, schon in schlafmachenden Gaben leicht einen rauschartigen 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, Krampfstände und überhaupt schwere Intoxicationsercheinungen hervor (Harnack und Herm. Meyer¹⁾).

Das **Urethan**, der Carbaminsäure-Äthylester, $\text{NH}_2\text{-CO-O-C}_2\text{H}_5$, 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,



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 krampfartige 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. Pharmacol. 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, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=(\text{SOOC}_2\text{H}_5)_2$, 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. Wegendieser 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 krampfartige Zuckungen, Herz- und Respirationsschwäche ein, und in einer Reihe von Fällen war der Ausgang ein letaler.¹⁾ Besonders zu beachten ist die zuweilen vorkommende Nierenreizung, die von der Ausscheidung der unzerstörbaren Sulfogruppe abhängig gemacht werden muß. Es kann zu toxischer Nephritis mit ausgedehnter Nekrose der Epithelien der Harnkanälchen kommen (Stern, 1894). Die Harnmenge ist in solchen Fällen vermindert und im Harn kann Eiweiß auftreten.

Die Annahme, daß das Sulfonal wegen der Stuhlverstopfung, die es bewirkt, im Darm zurückgehalten und dann wieder plötzlich resorbiert

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 Neubauer¹⁾ regelmäßig experimentell erzeugen.

Um die genannten unangenehmen Folgen des Sulfonalgebrauchs möglichst zu vermeiden, empfiehlt Kast²⁾, 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 schlafördernd 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 (Kohlschütter¹⁾).

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

Wegen des vielseitigen Interesses, das der Alkohol in praktischer Hinsicht bietet, wollen auch Laien und Dilettanten über seine Wirkungen mitreden. Gerade in gegenwärtiger Zeit ist das in ausgesprochenstem Maße der Fall, wo sich zwei Parteien schroff gegenüberstehen, von denen die eine jeden Genuß alkoholischer Getränke für absolut verderblich erklärt und ihn vollständig abgeschafft wissen will, 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 national-ökonomische Bedeutung hat, ergibt sich aus der Tatsache, daß im Deutschen Reich jährlich für 3000 Millionen Mark alkoholische Getränke konsumiert 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 Ach¹⁾ auch der Auffassungsfähigkeit verloren, während die übrigen geistigen Tätigkeiten sich noch im normalen Zustande erhalten. Dies genügt, um das oft eigenartige Gebahren von Personen zu erklären, die unter der Wirkung der alkoholischen Getränke stehen. Der Soldat wird mutiger, weil er die Gefahren weniger beachtet und weniger über sie 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, Gewichtsunterschieden 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 Jacobj¹⁾ 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 Gewichtsunterschieden. 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 Reis²⁾ ausgeführten Augenmaßprüfungen von

1) Jacobj, Unters. üb. den Kraftsinn. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 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.

Kraepelin¹⁾ schließt aus seinen Untersuchungen an Menschen, daß der Alkohol in kleineren Gaben die sensorischen 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 konsumiert werden. Sie ist Folge des lebhaften Gebahrens und bleibt nach den zuerst von Zimmerberg²⁾ unter Ausschluß aller störenden Umstände ausgeführten Untersuchungen bei völliger Ruhe des Körpers aus. Genaue Messungen, die Vonder Mühl und Jaquet³⁾ 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 Mühl 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 Moleküle erforderlich sind, um gerade Stillstand des Froschherzens hervorzurufen, so bedarf es dazu vom Alkohol 19200 Moleküle, also die fünffache, an Herzen von Katzen nach Loeb¹⁾ 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% (Zimmerberg²⁾). Auch dieses Sinken ist vielleicht mehr auf Rechnung der allgemeinen Muskeler schlaffung 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 Martin³⁾ 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 Kochmann⁴⁾ nach dem Bock'schen 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 Langendorff'schen 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 cem 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. Pharmacol. 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 niedriger 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 spezifische 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 spezifische 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 spezifische Erregung der Respirationcentren 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 Kraepelin²⁾ 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.

hirncongestion, 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 empirischen Sätzen zu tun hat, die, selbst wenn sie richtig sind, keinen Aufschluß über die Natur des Zustandes geben, der durch die Wirkung des Weines beseitigt werden soll.

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

Die Indication für die Anwendung des Weines als „belebendes, anregendes und stärkendes“ Mittel ist eine ganz allgemeine. Wo man in acuten und chronischen Krankheiten eine stärkere Wirkung auf das Nervensystem wünscht, da wählt man die schwereren Südweine, welche in 100 ccm 14–18 g Alkohol enthalten. In solchen Fällen pflegt man auch subcutane Injectionen von 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. 8,0–9,5 g 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 Sulzyski (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 wohlthuendem 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 Schrumpfnieren 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 Schulinus¹⁾ 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 Gewebelemente dabei erst wuchern, dann in ihrer Ernährung gehemmt werden und schließlich zugrunde gehen.

Dem entsprechen auch die Resultate, welche Fühner²⁾ 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 Zellthätigkeit 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) Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 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 concentrirten 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, krampfhaft 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 Witkowski¹⁾ 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. Pharmacol. 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 Fibrincylinen 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, $C_4H_4J_4N$, das haltbarere Coffeïniodol 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, vermischt 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 Cervello²⁾ 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 Saft 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, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=(\text{SOOC}_2\text{H}_5)_2$. 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, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{C}=(\text{SOOC}_2\text{H}_5)_2$; 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. Superoxyd-freier 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, CHI_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 geräuchliche 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 Schramm¹⁾ 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 ersten Erscheinung um eine lähmende Wirkung auf die centralen Ursprünge der herzhemmenden Vagusfasern (Filehne²⁾; S. Mayer und Friedrich³⁾), 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.

Brunton⁴⁾ konnte nach vorheriger Halsmarkdurchschneidung durch das Amylnitrit noch ein weiteres Sinken des Blutdrucks herbeiführen, so daß außer der Lähmung der Gefäßnervensprünge 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. Bock¹⁾ 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. Hoffmann²⁾). Amylacetat dagegen bringt weder bei Inhalation noch bei subcutaner Injection Glykosurie hervor (Atkinson³⁾).

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 reducierende, sowie durch zahlreiche weder oxydierende noch reducierende Stoffe veranlaßt und ist deshalb noch ganz rätselhaft. Am leichtesten tritt sie nach solchen Giften auf, welche auf den Blutfarbstoff einwirken, ohne das Stroma der Blutkörperchen zu verändern (Dittrich⁴⁾).

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. Zeyneks¹⁾ wird bei der Überführung von Oxyhämoglobin in Methämoglobin durch Ferricyankalium Sauerstoff frei. Es entsteht also aus dem ersteren unter dem Einfluß des Ferricyankaliums zunächst Hämoglobin, aus dem dann vielleicht durch Bildung von 2 OH-Gruppen Methämoglobin hervorgeht, während der Sauerstoff entweder entweicht oder zur Oxydation im Blute enthaltener Substanzen verwendet wird. Letzteres ist vielleicht bei Anwendung von Natriumnitrit der Fall, welches keine Entwicklung von Sauerstoff bewirkt.

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

Nach dem Vorgange von Richardson (1865), Gamgee und Brunton hat man die energische gefäßerweiternde **Wirkung des Amylnitrits in einer Anzahl von Krankheiten** zu verwerthen 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 inhalirt 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 inhalirt 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 Hay²⁾ 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 verursacht 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 (Binz¹⁾). 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-Estern²⁾ 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. Pharmacol. 13. 133. 1880.

2) Die Literatur der „organischen Nitate“ 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 (Cushny¹⁾) und erschläfft das durch Digitalin systolisch contrahierte Herz (Marshall²⁾).

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

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. Marshall³⁾ 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 krampfartige 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 Destillation von Steinkohlen, Harzen, Petroleum und Holz dargestellt, wobei sich das Kohlenoxyd auf Kosten des Sauerstoffs dieser Materialien bildet. Je sauerstoffreicher diese sind, desto mehr Kohlenoxyd findet sich in dem aus ihnen bereiteten Leuchtgas. Daher enthält das Gas aus den besten Steinkohlen nur 5–7%, aus Harzen und Petroleum 17–18% und aus dem Holz nicht weniger wie 40–60% Kohlenoxyd.

Der Geruch des Leuchtgases hängt von Kohlenwasserstoffen und teeartigen 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 reduziert 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 Gaseorgas 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 concentrirter 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 Hüfner¹⁾ = 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. Hüfner²⁾ 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. Pharmacol. 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. Pharmacol. 29. 120. 1891.

Oxyhämoglobins berechnen oder aus den von Hüfner¹⁾ 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 Dreser²⁾ 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 spezifische 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 Hüfner¹⁾ 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	
0,025 "	15,50	
0,050 "	27,00	
0,100 "	42,40	
0,200 "	59,50	Procente der Gesamt- menge des Oxyhämoglobins.
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 Gruber²⁾ 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. Pharmacol. **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 Vahlen¹⁾ 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 Staehelin²⁾ 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. Santesson³⁾ 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. Pharmacol. 48. 166. 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 krampfhaftige Streckung des Rumpfes und der Extremitäten. Bei den ersten Anzeichen dieses Krampfstandes 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 Senff¹⁾ 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; Vámosy, 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 Klopffens 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 Gefäßwänden 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 (Gaglio¹⁾), 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. Ptomaine. Auch das Hydrazin ($\text{NH}_2\text{—NH}_2$) gehört nach den Untersuchungen von Lazzaro¹⁾ und von Baldi²⁾ hierher, soweit seine reducirenden 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 injizierte, 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 Lange¹⁾ und der Ammoniakflüssigkeit von Funke und Deahna²⁾ 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 Hallervorden³⁾ 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. Pharmacol. 2. 364. 1874.

2) Funke u. Deahna, Pflüg. Arch. 9. 416. 1874.

3) Hallervorden, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 10. 125. 1878.
Schmiedeberg, Pharmacologie (Arzneimittellehre) 5. Aufl. 6

förmigen Ammoniaks kann durch Glottisödem und capilläre Bronchitis rasch der Tod herbeigeführt werden.

Nach den Versuchen von Petroff¹⁾ 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 Marfori²⁾ 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 Expirationsluft 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 injiziert, 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 Gaechtgens (1873) starke Beschleunigung der Respiration, Pulsverlangsamung und

1) Petroff, Virch. Arch. 25. 91. 1862.

2) Marfori, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 33. 71. 1893.

Blutdrucksteigerung eintreten. Nach größeren Gaben erfolgte Stillstand der Atembewegungen bei erschlafteu 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 Gaetgens (1870) vollkommenen Stillstand der Atembewegungen bei erschlafteu 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 Boehm²⁾ 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 Cervello³⁾ 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, anisaltige 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 succo Liquiritiae, Brustelixir. Anisaltige Ammoniakflüssigkeit 1, Süßholzsaf 1, Fenchelwasser 3. Gaben teelöffelweise, als Expectorans.

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

2) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 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 Fäulnisvorgänge, 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 Ittner²⁾ 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 Muskeler schlaffung 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 Muto¹⁾ 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 Säugtieren spielen die mit dem Vagus im Zusammenhang stehenden Einrichtungen bei der Wirkung der Blausäure auf die Respiration und das Herz keine Rolle (Boehm und Knie²⁾.

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 Injektion 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 krampfartige Zuckungen, 0,4–0,5 mg Krampf und Atemstillstand (Geppert⁴⁾). 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-Seyler⁵⁾). 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. Pharmacol. 38. 127. 1896.

2) Boehm u. Knie, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 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, herausgeb. von Hoppe-Seyler. 2. Heft. S. 206. Berlin 1867.

Wasserstoff zeigt das Blut noch die beiden Streifen des Sauerstoffhämoglobins (Gaechtens¹⁾), 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. Bernard²⁾) 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 (Gaechtens; 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) Gaechtens, Zur Lehre der Blausäurevergiftung. Medicin.-chem. Untersuchungen, herausgeb. von Hoppe-Seyler. 3. Heft. S. 332. Berlin 1868.

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

in allen Fällen seiner Anwendung mehr Geschmacks corrigens 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. Nasse¹⁾). 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 concentrirter Säuren Blausäure frei gemacht wird. Das Cyangas stimmt in den Wirkungen mit der Blausäure überein, nur verteilen sich diese auf einen längeren Zeitraum (B. Bunge²⁾). 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.

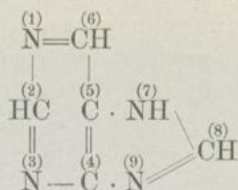
6. Gruppe des Coffeins.

Diese Gruppe umfaßt eine größere Anzahl theils natürlich im Tierkörper und im Pflanzenreich vorkommender, theils von E. Fischer synthetisch dargestellter Purinderivate, von denen in pharmakologischer Hinsicht das Coffein 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. Pharmacol. 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 Coffein 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 Coffein 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* bereite Guarana-Paste, in welcher zugleich Coffein und Theobromin vorkommen, eine große locale Bedeutung. Auch in *Sterculia planifolia* sowie dem nordamerikanischen Apalachen- und dem südafrikanischen Buschtee, von denen ersterer verschiedenen *Ilex*-, letzterer mehreren *Cyclopi*-arten entstammt, findet sich Coffein.

Die Wirkungen des Coffeins sind am genauesten untersucht und können daher als Grundlage für die Beurteilung

der Wirkungen der übrigen Purinderivate dienen. Sie betreffen einerseits das Centralnervensystem, das in verschiedenen Gebieten eine mehr oder weniger hochgradige Steigerung seiner Erregbarkeit erfährt, und andererseits die quergestreiften Muskeln, die bei kleinen Gaben an Leistungsfähigkeit gewinnen, bei großen in einen Zustand von Steifigkeit versetzt werden, der mit der Wärme- und Totenstarre identisch zu sein scheint.

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

An der *Rana esculenta* stellt sich nach Gaben von 15 bis 20 mg zunächst nur ein typischer Tetanus ohne andere Erscheinungen ein. Abgesehen von der längeren Dauer gleicht derselbe völlig dem Strychnintetanus und braucht deshalb hier nicht besonders beschrieben zu werden. Bei der *R. temporaria* tritt umgekehrt anfangs nur die Muskelveränderung ohne eine Spur erhöhter Reflexerregbarkeit auf.¹⁾ In den mäßigen Graden der Vergiftung gleichen sich diese Unterschiede an beiden Froscharten nach einiger Zeit völlig aus. Die Muskelstarre ist dann weniger ausgeprägt, die Zuckungcurve aber nach den Untersuchungen von Buchheim und Eisenmenger²⁾ 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 Coffeins 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. Pharmacol. 2. 62. 1874.

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

Alexander Schmidt und seine Schüler¹⁾ fanden, daß die unter der Mitwirkung von Coffein totenstarr gewordenen Frosch- und Säugtiermuskeln mehr von dem Gerinnungsferment enthalten, als einfach erstarrte Muskeln. Das Coffein verstärkt also die Ursache der Starre.

In Gaben unter 1 mg erhöht das Coffein an Fröschen die Summe der bis zum Eintritt der Ermüdung durch Einzelzuckungen geleisteten Arbeit der Muskeln (Kobert²⁾) sowie auch das Maximum der Arbeit einer Einzelzuckung und die absolute Kraft (Dreser³⁾). Dabei wird die Muskelerregbarkeit gesteigert (Paschkis und Pal⁴⁾).

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 (Dreser⁵⁾).

An Säugetieren tritt bei der Coffeinwirkung 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 Coffeins 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 Coffein 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) Klempner, Über die Wirkung des destillierten Wassers u. des Coffeins 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. Pharmacol. 15. 22. 1881.

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

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

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

Der Blutdruck ist von dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren abhängig. Das Coffein erregt, wie andere Gebiete des Centralnervensystems, auch die Ursprünge der Gefäßnerven, und infolge der Gefäßverengung steigt der Blutdruck um mäßige Beträge. Die Steigerung trat in den Versuchen von Vinci¹⁾ an Hunden und Kaninchen auch dann ein, wenn der Blutdruck vorher durch stärkere Aderlässe erniedrigt war. Die Versuche von Bock²⁾ an Kaninchen nach dem oben (S. 31) erwähnten Verfahren, wobei das Herz vom großen Kreislauf isoliert war, haben ergeben, daß das Coffein 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 Accelerans-erregung, 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 Coffeins, 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 Coffeins 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 Coffeincitrat 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 krampfregend als das Coffein. Es verengt daher die Gefäße nicht und steigert dementsprechend auch den Blutdruck nicht. Sein Einfluß auf die Muskelarbeit und die Muskeleerregbarkeit ist qualitativ der gleiche wie nach Coffein.

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

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

Zur Erklärung dieser unzweifelhaft constatirten diuretischen Wirkung nahm man auf Grund sphygmographischer Beobachtungen bei Herzkranken an, daß durch das Coffein 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 Coffeins auf die Gefäßweite. Alle Untersuchungen haben auf das bestimmteste zu dem Resultate geführt, daß das Coffein 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 Kussmaul¹⁾). Endlich haben eingehende experimentelle Untersuchungen Klarheit in diese Verhältnisse gebracht (v. Schroeder²⁾).

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 Coffeins. Diss. Straßburg 1886.

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

der Einverleibung von Coffein 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 Coffeins, 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 Coffeindosen 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 Coffein 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 Spiro¹⁾ 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 Coffein oder Theobromin eine nennenswerte Vermehrung der Harnsekretion zu erzielen (v. Schroeder).

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

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

Tätigkeit anspornt. Dreser¹⁾ fand, daß bei Coffeindiurese 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 Coffeïnmenngen 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 Vogt²⁾, daß das Coffeïn bei Kaninchen die Lymphabsonderung steigert, bei Hunden nicht, bei denen auch die diuretische Wirkung ausbleibt³⁾.

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 (Jacobj⁴⁾). Richter und auch U. Rose⁵⁾ 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. Schilling⁶⁾ 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 Coffein und in noch höherem Maße das Theophyllin oder 1,3-Dimethylxanthin.

Man hat daher aus den vorstehend angeführten Gründen bisher statt des Coffeins 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 Coffeins 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 wässrigen 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 (Albanese²⁾).

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 kompensiert 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 Coffein 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 Coffein (Albanese²⁾) und bei Menschen, Hunden und Kaninchen aus Theobromin (Krüger und Schmidt³⁾), das 7-Methylxanthin (Heteroxanthin) aus Theobromin bei Menschen, Kaninchen und Hunden, und auch aus Coffein (Gottlieb und Bondzyn'sky⁴⁾) das 1,3-Dimethylxanthin oder Theophyllin aus Coffein beim Menschen (Albanese) und beim Hund (Krüger⁵⁾). Im Harn von Kaninchen fand Albanese nach Coffein auch Xanthin.

Die Bedeutung des Coffeins 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 Coffein 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 Coffeins 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. Pharmacol. **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. Pharmacol. **45**. 259. 1901.

4) Gottlieb u. Bondzyn'sky, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. **36**. 45. 1895; **37**. 385. 1896.

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

seitigt wird. Über den Einfluß des Coffeins 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 Coffein, 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 Coffein enthalten und ebensoviel in einer Tasse eines aus 5–6 g Teeblättern bereiteten Aufgusses (Aubert²⁾). Diese Mengen erscheinen genügend, um jene Grade der Wirkungen herbeizuführen, welche allein wohlthätig 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 Erdmann³⁾ 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 Geiser⁴⁾ verkürzt der Aufguß des gerösteten Kaffees die Reactionszeit für Farbenempfindung. Wahrscheinlich ist bei der Entstehung solcher Produkte während des Röstens auch das Coffein 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. Pharmacol. 48. 233. 1902.

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

Genußmitteln jedesmal aufgenommen werden, würden aber nicht ausreichen, um die Gehirnfunktionen merklich zu erregen, wenn das Coffein nicht die Erregbarkeit steigerte und dadurch erst die eigentliche Erregung durch jene Stoffe ermöglichte.

Diese Erregung bildet einen Gegensatz zu der Alkoholkwirkung, die durch einen concentrirten Kaffeeaufguß, in welchem die brenzlichen Produkte und das Coffein 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 Coffeins 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 Honda²⁾ 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 Coffein 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. **Coffeinum**, Coffein, Caffein, Kaffein (Thein). 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: **Coffeino-Natrium salicylicum**.

2. **Theobrominum**, Theobromin. Kristallinisches, in Wasser wenig lösliches Pulver. In Form des Diuretics: **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. Pharmacol. 52. 83. 1904.