Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung : ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte / von Hans H. Meyer und R. Gottlieb.

Contributors

Meyer, Hans H. 1853-1939.
Gottlieb, R. 1864-1924.

Publication/Creation

Berlin : Urban & Schwarzenberg, 1914.

Persistent URL

https://wellcomecollection.org/works/f4ae8h7h

License and attribution

Conditions of use: it is possible this item is protected by copyright and/or related rights. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use. For other uses you need to obtain permission from the rights-holder(s).

Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
https://wellcomecollection.org

Meyer und Gottlieb

Experimentelle Pharmakologie.

3. Auflage.

22102030994

Med
K14510

DIE EXPERIMENTELLE PHARMAKOLOGIE

ALS

GRUNDLAGE DER ARZNEIBEHANDLUNG.

DIE EXPERIMENTELLE

PHARMAKOLOGIE

ALS GRUNDLAGE DER ARZNEIBEHANDLUNG.

EIN LEHRBUCH

FÜR

STUDIERENDE UND ÄRZTE

VON

Dr. HANS H. MEYER
WIEN

UND

Dr. R. GOTTLIEB
HEIDELBERG

PROFESSOREN DER PHARMAKOLOGIE.

DRITTE, NEUBEARBEITETE AUFLAGE.

MIT 66 Z. T. FARBIGEN TEXTABBILDUNGEN UND 1 FARBIGEN TAFEL.

URBAN & SCHWARZENBERG

BERLIN
N., FRIEDRICHSTRASSE 105b

WIEN
I, MAXIMILIANSTRASSE 4

1914.

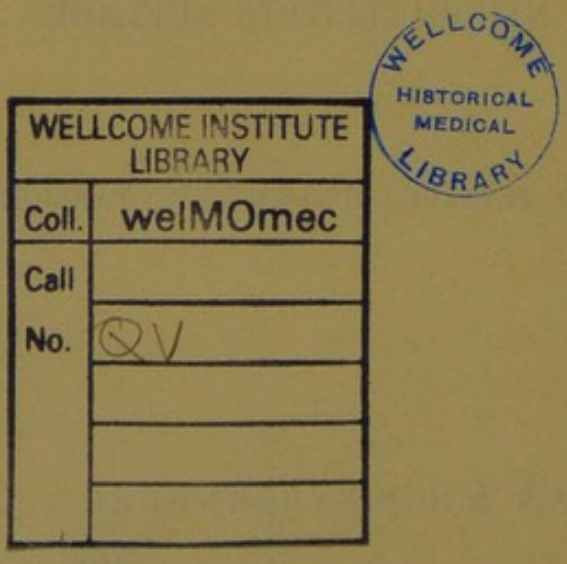
PHARMACY, Texts : 20 cent

15 624 812

GTJ 1900 (Lab. 20.)

Alle Rechte vorbehalten.

95400



Copyright 1914, by Urban & Schwarzenberg, Berlin.

NAUNYN UND SCHMIEDEBERG

ZUGEEIGNET.

Vorwort zur ersten Auflage.

Die experimentelle Pharmakologie im weitesten Sinne behandelt die Reaktionen lebender Organismen gegenüber chemischen Agenzien oder, was dasselbe sagt, das Verhalten der Organismen unter chemisch geänderten Lebensbedingungen: Die Pharmakologie ist ein Teil der Biologie.

Unter der unendlichen Zahl möglicher pharmakologischer Reaktionen beansprucht das Studium derjenigen ein besonderes Interesse, welche der Arzt zu Heilzwecken nutzbar zu machen sucht. Dieser Teil der Pharmakologie, die „wissenschaftliche Arzneimittellehre" im engeren Sinne, bildet die theoretische Grundlage der Arzneibehandlung. Wenn es eine ihrer Hauptaufgaben sein soll, die arzneiliche Beeinflussung von Krankheitsprozessen zu erklären, so muß sie hier in unmittelbare Berührung treten mit der allgemeinen Pathologie, d. i. dem Studium der krankhaften Störungen selbst. Mit ihr gemeinsam soll die Pharmakologie verstehen lehren, wie pathologische Änderungen von Organfunktionen durch Arzneimittel sich beeinflussen und zur Norm zurückführen lassen. Darin liegt ihre Bedeutung für den klinischen Unterricht und die ärztliche Praxis.

Die von uns gegebene Darstellung der wissenschaftlichen Arzneimittellehre schließt sich deshalb an die ärztliche Fragestellung nach dem Sitz und der Ursache krankhafter Störungen an. Wir haben die Arzneimittel von diesem Standpunkte aus in organotrope, d. h. auf die Organfunktionen gerichtete, und in ätiotrope, d. h. auf Krankheitsursachen wirkende, eingeteilt und sind bei der Beschreibung und Analyse der organotropen Arzneiwirkungen von den einzelnen Organfunktionen und deren Störungen ausgegangen.

Daß bei dieser Art der Behandlung auch vielfach auf die physiologischen Grundlagen zurückgegriffen werden mußte, scheint uns kein Nachteil zu sein, zumal seit der Entfernung der Physiologie aus dem ärztlichen Schlußexamen der experimentellen Pharmakologie in erhöhtem Maße die Aufgabe zufällt, das physiologische Wissen der angehenden Ärzte aufzufrischen und wach zu erhalten.

Dagegen mußten in unserer Darstellung eine Reihe pharmakologischer Tatsachen außer Betracht bleiben, die zwar ein wertvolles Material der Wissenschaft bilden, die sich aber einstweilen noch nicht als Bausteine in das theoretische Fundament der praktischen Arzneibehandlung einfügen lassen.

Die Arbeitsteilung haben wir kapitelweise vorgenommen, wie es in dem Inhaltsverzeichnis im einzelnen angegeben ist. Da jedoch sämtliche Abschnitte von uns gemeinsam durchgearbeitet worden sind, so dürfen wir hoffen, dem Leser ein einheitliches Ganzes zu bieten.

Wien-Heidelberg, März 1910.

Meyer und Gottlieb.

Vorwort zur zweiten Auflage.

Zahlreiche Äußerungen und Zuschriften von Fachgenossen, Klinikern und Ärzten haben uns in dankenswerter Weise auf eine Reihe von Mängeln aufmerksam gemacht, denen wir in dieser neuen Auflage tunlichst abzuhelfen uns bemüht haben.

Außer einigen ausführlicheren Zusätzen zu den Abschnitten VII (Pharmakologie der Genitalorgane) und XVII (Pharmakologische Beeinflussung der Krankheitsursachen) ist ein Schlußkapitel hinzugekommen, in welchem einige Probleme der allgemeinen Pharmakologie, die an verschiedenen Stellen des Buches bereits angedeutet wurden, zusammenfassend besprochen werden.

Wien-Heidelberg, Oktober 1911.

Meyer und Gottlieb.

Vorwort zur dritten Auflage.

Die vorliegende dritte Auflage haben wir uns bemüht, den Fortschritten der Wissenschaft entsprechend zu ergänzen.

Wien-Heidelberg, Juni 1914.

Meyer und Gottlieb.

Inhalt.

Die angeführten Zahlen bedeuten die Seitenzahlen.

I. Pharmakologie der motorischen Nervenendigungen (*R. Gottlieb*).

Einleitung 1.

Lähmung der motorischen Nervenendigungen 1.

Curare 1.

Wirkungsbild 2. — Seine Analyse 2. — Folgen der Curarelähmung 4. — Sonstige Curarewirkungen 4. — Unwirksamkeit vom Magen aus 5.

Allgemeines über Giftwirkungen 6.

Elektive Wirkung 6. — Lokale und Fernwirkung 6. — Wirkungen und Folgen 6. — Wesen der Giftwirkung 6. — Curarewirkung als Beispiel 7.

Therapeutische Anwendung des Curare 7.

Curareartig wirkende Substanzen 8.

Erregung der motorischen Nervenendigungen 9.

II. Pharmakologie des Centralnervensystems (*R. Gottlieb*, Abschnitt über „Alkohol“ *H. Meyer*).

Einleitung 11.

Erregende Gifte 12.

Strychnin 12.

Steigerung der Reflexerregbarkeit und Tetanus 13. — Seine Analyse 13. — Wirkungsbild am Warmblüter 18. — Lähmende Wirkung des Strychnins 19. — Toxikologie des Strychnins 20. — Therapeutische Anwendung 21.

Allgemeines über Alkaloide 21.

Krampfgifte 23.

Erregungsmittel der Großhirnrinde 24.

Erregung und Lähmung nebeneinander 26.

Lähmende Gifte 26.

Scopolamin 27.

Morphingruppe 29.

Herkommen 30. — Chemisches 31. — Wirkung am Frosch 31. — Wirkung an höheren Tieren 32. — Herabsetzung der Schmerzempfindung 33. — Euphorie 34. — Sonstige Morphinwirkungen 34. — Akute Morphinvergiftung 35. — Anwendung des Morphins 37. — Kodein 39. — Dionin und Heroin 40. — Morphinismus 40. — Ursachen der Gewöhnung 41. — Opiophagie 43. — Morphinähnlich wirkende Substanzen 43. — Morphin- und Scopolamin-Kombination 43.

Alkohol 44.
Erregungserscheinungen nach Alkohol 44. — Deutung dieser „Erregung“ 45. — Atmung 48. — Psychophysische Wirkungen 48. — Lähmung durch große Dosen 49. — Wärmegefühl und Wärmeverlust 49. — Sonstige Wirkungen 50. — Schicksal 50.

Inhalationsanästhetica 51.
Wirkungstypus 51. — Historisches 52. — Bedeutung der Flüchtigkeit 53. — Allgemeine Anästhesie 53.

Äther 54.

Chloroform 55.
Charakter als allgemeine Zellgifte 56. — Bild der Narkose 57. — Verhalten der Sensibilität und Motilität 58. — Narkosestörungen 59. — Durch Reflexe 59. — Von seiten der Atmung 59. — Der Vasomotoren 60. — Des Herzens 62. — Chloroformtod beim Menschen 66. — Gesetze der Aufnahme und Verteilung der Anästhetica 68. — Spätfolgen der Äther- und Chloroformnarkose 73. — Narkotisierungsmethoden 74. — Kombinierte Narkosen 76. — Mischnarkose 76. — Kombination mit Morphin-Scopolamin 77. — Morphin-Scopolamin-Dämmerschlaf 78. — Stickoxydul 78. — Kombination mit Morphin-Scopolamin 80. — Bromäthyl 81.

Hypnotica der Alkoholgruppe 81.
Wirkungstypus 81. — Ursachen der Schlaflosigkeit 83. — Einfluß auf die Schlaftiefe 84. — Anforderungen an ein Schlafmittel 85.

Chloralhydrat 85.
Schicksal 86. — Anwendung 87. — Gefahren 87. — Toxikologie 88.

Die anderen Mittel der Gruppe 88.
Chloralamid 89. — Amylenchloral 89. — Isopral 89. — Paraldehyd 89. Amylenhydrat 90. — Urethan 90. — Hedonal 91. — Sulfonal 91. — Trional 92. — Veronal 93. — Proponal 94. — Neuronal 94. — Bromural 94.

Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung in der Alkohol-Chloroformgruppe 95.

Theorie der Narkose 98.
Elektive Aufnahme ins Nervensystem 99. — Bedeutung der Lipoide für die Verteilung 101. — Narkose als Folge der Lösungsreaktion 101. — Zelllipoide als Wirkungssubstrat 104. — Nebenwirkungen und andere Typen der Narkose 104.

Andere centrallähmende Gifte 105.
Aconitine 106. — Magnesiumsalze 106. — Kalisalze 107.

Bromsalze 107.
Wirkung am Gesunden 107. — Bei Epilepsie 108. — Schicksal im Organismus 108. — Bromismus 111. — Brompräparate 111.
Baldrianpräparate 112.

III. Pharmakologie der sensiblen Nervenendigungen (*R. Gottlieb*).

Erregung sensibler Nervenendigungen 113.
Ihre reflektorische Wirkung 113.

Lokalanästhesie 113.
Terminale und Leitungsanästhesie 113. — Durch Kompression 114. — Anämisierung und Kälte 114. — An Haut und Schleimhäuten 114. — Durch Ätzmittel und Anästhetica dolorosa 115.

Cocain 116.
Chemisches 117. — Herkommen 117. — Allgemeiner Charakter der Cocainwirkung 118. — Lokale Wirkung an den Schleimhäuten 118. — An der Cutis 119. — Elektive Wirkung auf sensible Fasern 120. — Gefäßverengerung 121. — Allgemeinwirkungen des Cocains nach der Resorption 121. — Therapeutische Anwendung 122. — Cocainvergiftung und ihre Behandlung 122. — Vermeidbarkeit rascher Resorption bei der lokalen Anwendung 123. — Prinzipien der lokalen Anästhesierungsmethoden 123. — Schleimhautanästhesie 124. — Infiltrationsanästhesie 124. —

Leitungsanästhesie 125. — Rückenmarksanästhesie 126. — Sakralanästhesie 126.

Ersatzmittel des Cocains 127.

Wirksame Gruppen 127. — Tropacocain 128. — Orthoforme 128. — Anästhesin 129. — Novocain 129. — Stovain und Alypin 129. — Eucain 130. — Ihre Anwendung 131. — Ihre Nachteile gegenüber Cocain 131.

IV. Pharmakologie des vegetativen Systems (*R. Gottlieb*).

Animales und vegetatives Nervensystem 133. — Sympathische und parasympathische Fasern 134. — Zusammengehörigkeit dieser Gruppen 135. — Allgemeiner Aufbau des vegetativen Systems 135. — Die gemeinsame Nikotinreaktion 136. — Antagonistische Funktionen der beiden Gruppen 137. — Reaktion der sympatischen Nervenendigungen auf Adrenalin 137. — Auf Ergotoxin 138. — Pharmakologische Reaktionen der parasympathischen Endigungen 138. — Giftreaktionen parasympathischer Centren 138. — Mannigfaltigkeit der Giftwirkungen am vegetativen System 139.

V. Pharmakologie des Auges (*H. Meyer*).

Wirkungen auf die Retina 140.

Wirkungen auf Iris und M. ciliaris 141.

Centrale Wirkungen auf die Puppillenweite 141. — Erregung der Endapparate des Oculomotorius 143. — Physostigmin 143. — Analyse der Physostigminmiose 144. — Der Akkommodationsstörung 144. — Des intraokularen Drucks 145. — Sonstige Wirkungen auf autonome Endapparate 146. — Auf motorische Nervenenden 147. — Antagonismen des Physostigmins 147. — Wirkungen auf Herz und Centralnervensystem 148. — Pilocarpin 148. — Atropin 149. — Vorkommen 149. — Chemisches 149. — Analyse der Atropinwirkungen am Auge 150. — Anwendung 150. — Sonstige Atropinwirkungen 151. — Atropinvergiftung 151. — Sonstige Anwendungen des Atropins 152. — Präparate und Ersatzmittel 152. — Cocain 153. — Erregung der Endapparate des Sympathicus 153. — Adrenalin 154.

Entzündungserregende und antiseptische Agentien am Auge 155.

VI. Pharmakologie der Verdauung (*H. Meyer*).

Chemismus der Verdauung 156.

Pharmakologie der Verdauungsdrüsen 156.

Speichelsekretion 156.

Reflektorische Anregung 157. — Direkte Anregung 157. — Hemmung durch Atropin 158. — Excretion 159.

Magensekretion 159.

Reflektorische Beeinflußbarkeit 159. — Wirkung von Morphin und Atropin 160. — Reflektorische Anregung durch Arzneimittel 160. — Hemmung der Supersekretion 160.

Pankreassekretion 161.

Innere Sekretion des Pankreas 162.

Gallensekretion 162.

Cholagoga 163. — Regulierung der Leberfunktionen 164.

Darmdrüsensekretion 164.

Resorption im Verdauungskanal 165.

Resorption im Mund und Magen 165.

Resorption im Darm 166.

Resorption der Fette 166.

Lebertran 167.

Resorption vom Mastdarm 168.

Mechanik der Verdauung 168.

Schluckakt 168.

Brechakt 169.

Reflektorische und direkte Beeinflußbarkeit 170.

Brechmittel 170.

Unmittelbar das Brechcentrum erregende Stoffe 171.

Apomorphin 171. — Andere central brechenerregende Mittel 172.

Reflektorisch wirkende Brechmittel 173.

Ipecacuanha 173. — Cuprum sulfuricum 174. — Zincum sulfuricum 174. — Tartarus stibiatus 175.

Erbrechen als Nebenwirkung 176. — Bekämpfung des Erbrechens 177.

Die normalen Magenbewegungen 177.

Reflektorische Beeinflussung 178. — Bittermittel 179. — Trinkkuren 179. — Pilocarpin 179. — Atropin 179. — Morphin 180.

Die Darmbewegungen 181.

Angriffspunkte der Giftwirkungen 182. — Darmwirkung des Atropins 183. — Darmwirkung des Morphins 184.

Abführmittel 185.

Auslösung der Darmentleerung 185. — Erregung der Rectumperistaltik 185. — Wirkungsweise der Abführmittel 186. — Ihre Angriffspunkte 187. — Einteilung 187.

Resorptionshindernde Mittel 187.

Wirkungsweise 188. — Die abführenden Salze 188. — Ihre Anwendung 191. — Glaubersalz und Bittersalz 192. — Magnesia usta 193. — Andere salinische Abführmittel 193. — Kalomel als Abführmittel 193. — Seine Nebenwirkungen 194.

Dünndarmerregende Mittel 195.

Ricinusöl 195. — Crotonöl 196. — Tubera Jalapae 196. — Koloquinten 196. — Gutti 196. — Podophyllin 196.

Dickdarmerregende Mittel 197.

Senna 197. — Frangula 198. — Cascara 198. — Rheum 198. — Aloë 198. — Phenolphthalein 199. — Schwefel 199. — Carminativa 201.

Obstipantia 201.

Mucilaginosa 201.

Adstringentia 202.

Wesen der Adstringierung 202. — Gerbstoffe 203. — Metallsalze 205.

VII. Pharmakologie der Genitalorgane (*R. Gottlieb*).

Nervöse und chemische Korrelation 207. — Ovarialfunktion 207. — Einfluß der Keimdrüsen auf andere Organe 208. — Centren der Erektion 208. — Brustdrüsen 209. — Lactagoge Stoffe 209. — Uterusbewegungen 210.

Innervation des Uterus 211.

Periphere Giftwirkungen 211.

Reaktionsänderungen des graviden Uterus 212. — Hypophysin, Pilocarpin, Chinin, Morphin, Scopolamin 212.

Centrale und reflektorische Wirkungen 212.

Mutterkorn 213.

Vorkommen 213. — Ergotismus 213. — Bestandteile des Mutterkorns 214. — Periphere Wirkung auf den Uterus 217. — Auf die Gefäße 217. — Anwendung und Präparate 217.

Hydrastin und Hydrastinin 218. — Cotarnin 218. — Adrenalin und Pituitrin 218.

VIII. Pharmakologie des Kreislaufs (*R. Gottlieb*).

Einleitung 220.

Wechselnde Durchblutung der Organe 220. — Regulierung dieser Vorgänge 221. — Störungen der Regulierung 222. — Ineinandergreifen von Herz- und Gefäßwirkungen 223. — Getrennte Betrachtung aus methodischen Gründen 223.

Methodik der Kreislaufuntersuchung 224.

Aortendruck 224.

Analyse der Blutdruckwirkungen im Tierexperiment 224.

Analyse der Giftwirkungen am Herzen 225.

Analyse der Gefäßwirkungen 229.

Pharmakologie des Herzens 231.

Herzbewegung und ihre Beeinflußbarkeit 231.

Giftwirkungen auf die Centren der extrakardialen Nerven 232.

Erregung des Vaguscentrums 232. — Lähmung des Vaguscentrums 233. — Erregung der Acceleranscentren 233.

Wirkungen auf die Endapparate des Vagus 233.

Nikotin 234. — Pilocarpin 235. — Muscarin 235. — Cholin 235. — Muscarinwirkung am Froschherzen 236. — Atropin 237. — Muscarin und Atropin am Säugetier 238. — Fliegenpilz- und Muscarinvergiftung 239. — Physostigmin 239.

Wirkungen auf die Endapparate des Accelerans 239.

Cocain und Adrenalin 239. — Coffein 240. — Acceleransendigungen und motorische Apparate des Herzens 240.

Herzlähmende Substanzen 240.

Herzlähmende Narkotica 240. — Andere herzlähmende Gifte 240. — Analyse der Herzlähmung 241.

Erregungsmittel des Herzens 242.

Campher 242. — Wiederbelebung des Herzens 243. — Moschus 245. — Herzwirkung des Äthers 245. — Des Alkohols 245. — Adrenalin als Herzmittel 247.

Digitaliswirkung auf das Herz 249.

Wirkung auf das Froschherz 249. — Analyse der Wirkung 250. — Wirkung am Säugetierherzen 251. — Am geschädigten Herzen 253. — Folgen für den Blutdruck 253.

Coffein 255.

Wirkung am Froschherzen 255. — Auf das Säugetierherz 255. — Auf die Herzgefäße 255. — Auf die Pulsfrequenz 256.

Chemische Bedingungen der Herztätigkeit 257.

Pharmakologische Beeinflussung der Gefäße 258.

Gefäßinnervation beherrscht die Blutverteilung 258. — Angriffspunkte der Gefäßwirkungen 258. — Regionäre Änderungen der Gefäßweite und ihr Ausgleich 259.

Central gefäßverengernde Mittel 260.

Strychnin 260. — Coffein 261. — Campher 261. — Alkohol 262. — Äther 262. — Verschiedenes Verhalten der Gefäßgebiete diesen Giften gegenüber 262.

Central gefäßerweiternde Mittel 263.

Narkotica 263. — Amylnitrit 263. — Analyse der Gefäßerweiterung durch Amylnitrit 264. — Sekundäre Wirkungen 265. — Toxische Wirkungen 265. — Nitrite 266.

Peripher gefäßverengernde Mittel 266.

Adrenalin 266. — Herkunft und Chemie des Adrenalins 266. — Analyse seiner Blutdruckwirkung 267. — Bedeutung der lokalen Anämisierung durch Adrenalin 268. — Blutverteilung bei der intravenösen Injektion 268. — Sonstige Adrenalinwirkungen 269. — Angriffspunkte des Adrenalins 269. — Seine physiologische Bedeutung 270. — Gefäßwirkungen der Digitaliskörper 273. — Verhalten der verschiedenen Gefäßgebiete 274.

Peripher gefäßlähmende Mittel 275.
Amylnitrit 275. — Narkotica 275. — Capillargifte 276. — Elektive Gefäßerweiterung 276. — Durch Yohimbin 276. — Coffein 276. — Lokale Veränderungen der Gefäßweite 276.

Pharmakologische Beeinflussung des Gesamtkreislaufes durch Herz- und Gefäßmittel 277.

Herzinsuffizienz und Stauung 277.

Theorie der Digitaliswirkung 278.

Grundwirkungen der Digitaliskörper 278. — Blutdrucksteigerung und ihre Analyse 279. — Veränderte Blutverteilung bei der therapeutischen Wirkung 283. — Bedingungen der Wirksamkeit bei Stauungskranken 283. — Indirekte und direkte Veränderungen der Gefäßgebiete 285.

Praktische Anwendung der Digitalis 288.

Wirksame Bestandteile 289. — Wertbestimmung 290. — Anwendung reiner Substanzen 291. — Ihre Verschiedenheiten 291. — Kumulative Wirkung 292. — Dosierung der reinen Körper und der Blätter 295. — Formen der Anwendung 295. — Intravenöse Strophanthininjektion 296.

Behandlung der Herz- und Gefäßlähmung 297.

Herzschwäche 297. — Gefäßlähmung 297. — Kollaps in Infektionskrankheiten 298. — Mittel mit vorwiegender Herzwirkung 299. — Campher 300. — Mittel mit vorwiegender Gefäßwirkung 300. — Sensible Reize 300. — Strychnin 301. — Coffein 301. — Bedeutung der veränderten Blutverteilung 302. — Coffeinpräparate 303. — Coffeinhaltige Genußmittel 303. — Sonstige Coffeinwirkungen 303. — Vergiftung durch Coffein 303. — Schicksal im Organismus 304. — Campher bei Kreislaufstörungen 304. — Alkohol als Kollapsmittel 305. — Äther 306. — Kochsalzinfusion 306. — Gegen mechanischen Verblutungstod 307. — Adrenalininjektion als Kollapsmittel 308. — Experimentelle Beweise 308. — Klinische Erfolge 309. — Digitalissubstanzen 310.

Behandlung von Gefäßkrämpfen 311.

Allgemeine Gefäßkrämpfe 311. — Regionäre Gefäßkrämpfe 312. — Bekämpfung der Gefäßkrämpfe 313. — Amylnitrit gegen Angina pectoris 314. — Nitrite 316. — Nitroglycerin 316. — Coffein und Theobromin gegen Gefäßkrämpfe 317.

IX. Pharmakologie der Atmungsorgane (*H. Meyer*).

Beeinflussung des Atemcentrums durch die Blutgase 319.

Sauerstofftherapie 320. — Wirkung der CO_2-Spannung 320.

Erregung der Atmung 321.

Durch Alkohol 321. — Ester 321. — Äther 321. — Durch central erregende Arzneimittel 322. — Durch Atropin 322. — Auf reflektorischem Wege 323.

Beruhigung der Atmung 323.

Durch Morphin 323. — Verlangsamung und Vertiefung der Atmung durch Morphin 324. — Narkose des Hustencentrums 325. — Durch Morphin 325. — Durch Morphinderivate 326.

Behinderung der Atmung bei normalem Atemcentrum 326.

Behinderung der Atembewegungen durch Schmerzen 326.

Atmungshindernisse in den Atemwegen 327.

Mangelhafte Expektoration 327.

Expectorantia 327.

Sekretionsvermehrung durch Salze 328. — Durch Emetica 329. — Saponine 329.

Krampf der Bronchialmuskeln 330. — Behandlung durch Narkotica 331. — Durch Atropin und Lobelin 331. — Durch Adrenalin 332. — Durch Calciumchlorid 333. — Störungen des Lungenkreislaufes 333.

X. Pharmakologie der Nierenfunktion (*H. Meyer*).

Bedingungen der Harnausscheidung 334.
Disponibles Blutwasser 334. — Zureichender Blutdruck 334. — Blutdurchströmung der Niere 336. — Ausscheidung von Salzen, Harnstoff etc. 336. — Konzentrierung des Glomerulusfiltrats 338. — Zusammenwirken von Filtration, Sekretion und Resorption 339.

Beeinflussung des Wassergehalts im Blute 340.
Hydrämie durch Salze 340. — Salze als Diuretica 341. — Harnstoff als Diureticum 342. — Zucker als Diureticum 342. — Kalomel als Diureticum 342.

Beeinflussung der Nierendurchblutung 343.
Durch Stauung 343. — Durch Gefäßverengerung in der Niere 343. — Erweiterung der Nierengefäße durch Hydrämie 344. — Durch harnfähige Stoffe 344. — Durch Coffein und Theobromin 345.

Coffein 346.
Kreislaufswirkung 346. — Mechanismus der Coffeindiurese 348. — Sonstige Coffeinwirkungen 349. — Coffein als Diureticum 349.

Theobromin und Theophyllin 350.
Wirkung der Digitalissubstanzen auf den Nierenkreislauf 350.

Beeinflussung von Sekretion und Resorption 351.
Chemie des Harns 351. — Phlorrhizindiurese 351.
Desinfektion des Harns 352. — Alkalische Harnreaktion 353. — Beeinflussung der Harnsäureausscheidung in der Niere 353. — Atophan 353.

XI. Pharmakologie der Schweißsekretion (*R. Gottlieb*).

Einleitung 354.

Wasserabgabe durch den Schweiß 354. — N- und Salzausscheidung durch den Schweiß 355. — Funktion der Schweißdrüsen 355. — Ihre sekretorischen Nerven 356. — Ihre spinalen Centren 356. — Schweißerregung durch Wärme 356.

Giftwirkungen auf die Schweißcentren 357.

Giftwirkungen auf die peripheren Endapparate 357.
Periphere Drüsengifte 357.

Schweißerregende Mittel (Diaphoretica) 358.

Pilocarpin 358.
Vorkommen 358. — Drüsenwirkungen 359. — Nebenwirkungen 359. — Andere Diaphoretica 360. — Indikationen der Diaphoretica 360.

Unterdrückung der Schweißsekretion 361.
Atropin 361. — Agaricinsäure 361. — Camphersäure 361.

XII. Pharmakologie des Stoffwechsels (*H. Meyer*).

Einleitung 362.

Stoff- und Energiewechsel 362. — Beschleunigung des Energiewechsels 364. — Anregung des Stoffwechsels 365. — Mittelbare Stoffwechselwirkungen 366. — Unmittelbare Stoffwechselwirkungen 367.

Eigenwärme der Organe 367.

Strahlende Energie 367.
Chemisch wirksame Strahlen 367. — Fluorescierende Stoffe 367. — Röntgen- und Radiumstrahlen 368. — Radioaktive Wässer 369.

Wasser- und Salzwirkungen 370.
Anisotonie als Reiz 370. — Lokale Wirkung reinen Wassers 371. — Resorption des Wassers 372. — Wasserwirkung auf den Stoffwechsel 372. — Neutralsalze 373. — Stoffwechselwirkung der Salze 373. — Sekundäre Alkalientziehung 373. — Wirkung abführender Salze auf den Stoffwechsel 374.

Wirkung alkalischer Salze 374.
Auf die Reaktion des Blutes 374. — Auf den Stoffwechsel 375. — Behandlung der Gicht mit Alkalien 376. — Harnsäurelösende Wirkung der Alkalien 376. — Alkalizufuhr bei verminderter Blutalkalescenz 376. — Sonstige Alkaliwirkungen 378.

Wirkung der Säuren und sauren Salze 378.
Herabsetzung der Gewebsalkalescenz 378. — Einfluß auf den Stoffwechsel 378. — Örtliche Säurewirkung 379.

Einfluß der Schilddrüsensubstanz auf den Stoffwechsel 380.
Bei Insuffizienz der Schilddrüsentätigkeit 380. — Bei normalem Stoffwechsel 381. — Bei Fettsucht 381. — Jodothyrinvergiftung 381. — Anwendung des Jodothyrins 382. — Stoffwechselwirkungen anderer innerer Sekrete 382.

Wirkung von Jod und Jodverbindungen auf den Stoffwechsel 383.
Allgemeinwirkungen des Jods nach der Resorption 383. — Sekundäre Stoffwechselwirkungen 384. — Beziehungen des Jods zur Schilddrüse 385. — Wirkung bei Skrofulose 386. — Bei Lues 386. — Sonstige Jodwirkungen 386. — Präparate 386.

Wirkung des Chinins auf den Stoffwechsel 387.
Verlangsamung des Energiewechsels 387. — Herabsetzung des Eiweißumsatzes 387.

Wirkung oxydationshemmender Stoffe auf den Stoffwechsel 388.
Arsengruppe 388. — Sauerstoffmangel 388. — Wirkung auf Stoffansatz und Stoffzerfall 388.

Phosphor 389.
Einfluß auf Wachstum und Zellneubildung 390. — Auf Zellzerfall 390. — Phosphorvergiftung 391. — Therapeutische Anwendung des Phosphors 392.

Arsen 392.
Elementarwirkungen 392. — Einfluß auf Stoffansatz 393. — Auf Stoffzerfall 394. — Akute Arsenvergiftung 395. — Capillarlähmung 395. — Therapeutische Anwendung von Arsenverbindungen 396. — Verhalten im Organismus 397. — Gewöhnung an Arsen 397.
Antimonverbindungen 397. — Eisen 398. — Quecksilber 398. — Chronische Quecksilbervergiftung 398. — Lecithin 399.

Teilstoffwechsel einzelner Stoffe 400.
Kohlenhydratstoffwechsel 400. — Toxische Glykosurien 400. — Glykuronsäurebildung 402. — Säurebildung 402. — Purinstoffwechsel 402.

XIII. Pharmakologie der Muskeln (*H. Meyer*).

Einleitung 404.
Glatte und quergestreifte Muskeln 404. — Fibrillen und Sarkoplasma 405. — Direkte und indirekte pharmakologische Wirkungen 407. — Muskelcontractur 407.

Veratrin 408.
Seine Muskelwirkung 408. — Vergiftungssymptome 409. — Protoveratrin 409. — Strychnin 410.

Veränderungen der Muskelarbeit durch Gifte 410.

Coffein 410.
Wirkung des Coffeins auf die Muskelarbeit 410.

Alkohol 412.
Wirkung des Alkohols auf die Muskelarbeit 412. — Centrale Wirkungen 412. — Direkte Muskelwirkung 413. — Wirkung auf Erholungsfähigkeit 413. — Als Folge der Nährwirkung 413. — Rolle des Alkohols als Nahrungsmittel 415. — Begrenzte Verwertbarkeit 416.

Testikelextrakt 417.
Wirkung des Testikelextrakts auf Muskelarbeit 417.

XIV. Pharmakologie des Blutes (*H. Meyer*).

Beeinflussung der Blutmenge 418.

Beeinflussung der Blutbeschaffenheit 418.

Erythrocyten 418.

Eisen 418.

Ältere Theorien der Eisenwirkung 419. — Einwände 419. — Eisen in Nahrungsmitteln 421. — Eisenbilanz bei Zufuhr von Eisensalzen 422. — Ausscheidung in den Darm 422. — Entgiftung der Eisensalze 422. — Beweise der Resorption anorganischer Eisensalze 423. — Ihre Verwertung zur Hämoglobinbildung 423. — Einwirkung der Eisensalze auf die blutbildenden Organe 424. — Eisenwirkung bei Chlorose 425. — Beurteilung der Eisenpräparate 426. — Giftwirkungen der Eisensalze 427. — Mangan 427. — Arsen 427.

Wirkung des Höhenklimas auf das Blut 429.

Vermehrte Neubildung von Blutkörperchen 429. — Veränderte Blutverteilung 430.

Leukocyten 430.

Beeinflussung der Leukocyten durch Chinin 431; strahlende Energie 431; Benzol 432.

Veränderung der *Gerinnbarkeit* des Blutes 432. — Der *Viscosität* 433. — Der chemischen Zusammensetzung 433.

Toxische Wirkungen auf das Blut 434.

Kohlenoxyd 434. — Blausäure 435. — Methämoglobinbildung 435. — Hämolyse 435. — Ihre Folgen 436.

XV. Pharmakologie des Wärmehaushalts. Antipyretica (*R. Gottlieb*).

Wärmeregulierung 438.

Lokale Wirkungen der Kälte und Wärme 438. — Reflektorische Wärmeregulierung gegen Abkühlung 439. — Störung der Wärmeregulation durch Alkohol 440. — Regulation gegen Überhitzung 440. — Das Centralnervensystem als Wärmeregulator 441. — Wärmesparen bei Erregung der Centren 442. — Wärmeausgabe bei Beruhigung 443.

Störungen der Wärmeregulierung im Fieber 445.

Veränderte Einstellung der Wärmeregulation im Fieber 445. — Analogie mit Gehirnstichhyperthermie 446. — Auffassung beider als Erregung wärmeregulierender Centren 447. Pyrogene Stoffe 448.

Antipyrese als Beruhigung der Centren 449.

Narkotischer Grundcharakter der Antipyretica 451. — Kollaps bei Lähmung der Wärmeregulation 451. — Wirkung kalter Bäder im Fieber 452.

Direkte Wirkungen der Antipyretica auf Wärmebildung und Wärmeabgabe 453.

Wirkung der Antipyringruppe auf die Wärmeabgabe 453. — Wirkung des Chinins auf die Wärmebildung 455. — Salicylsäure 457. — Andere temperaturerniedrigende Substanzen 458.

Anwendung der Antipyretica 458.

Zur Beruhigung im Fieber 460. — Und als schwache Narkotica 460.

Übersicht über die Antipyretica 460.

Chininpräparate 460.

Anwendung 461. — Nebenwirkungen 461.

Antipyringruppe 462.

Anilin- und Paramidophenolderivate 462. — Acetanilid 463. — Phenacetin 463. — Lactophenin 463. — Pyrazolonderivate 463. — Antipyrin 463. — Pyramidon 464.

Salicylsäurepräparate 464.

XVI. Pharmakologie der Entzündungsvorgänge (*H. Meyer*).

Einleitung 466.

Bedeutung der Entzündung 466. — Vorgänge bei der Entzündung 466.

Entzündungserregende Agenzien 467.

Entzündungserregung durch Nerveneinfluß 467. — Hautreizmittel als indirekte Entzündungserreger 468.

Unmittelbar chemisch entzündungserregende Stoffe 468.

Specifische Gefäßgifte 468. — Ätzmittel und nekrotisierende Gifte 469. — Einteilung 470.

Anwendung der Entzündungsreize 470.

Ihre Erklärung 470. — Reflektorische Wirkungen 470.

Hautreizmittel 471.

Flüchtige lipoidlösliche Stoffe. 471. — Terpentinöl 471. — Balsamica 472. — Campher 472. — Arnicatinktur 472. — Verdünnte Säuren und Alkalien 472. — Lipoidunlösliche Stoffe 473. — Jod als Reizmittel 474. — Senföl 474. — Fibrolysin und Thiosinamin 475.

Vesicantia und Suppurantia, Blasen und Eiterung bewirkende Mittel 475. — Canthariden 475. — Seidelbastrinde 476. — Cardol 476. — Abrin 476. — Tuberkulin 476.

Kaustische und nekrotisierende Gifte 477.

Ätzalkalien 477. — Säuren 477. — Metallsalze 477. — Arsenik 478. — Antimonoxyd 478. — Enzyme 478.

Entzündungshemmende Agenzien 478.

Analgetische Mittel 478. — Deckmittel und Mucilaginosa 479.

Adstringentia 479.

Theorie ihrer Wirkung 479. — Gerbstoffe 480. — Metallsalze 480. — Wismutsalze 481. — Essigsaure Tonerde 481. — Kalkwasser und Chlorcalcium 482. — Suprarenin 482. — Colloide 483.

Ödem, Lymphagoga 483.

XVII. Pharmakologische Beeinflussung von Krankheitsursachen (*R. Gottlieb*).

Einleitung 484.

Begriff der ätiotropen Arzneimittel 484.

Allgemeine Antiseptica 484.

Entwicklungshemmung und Desinfektion 485. — Bestandteile der Bakterienzelle 485. — Ihre Veränderung als Ursache der Giftwirkungen 485. — Allgemeine Zellgifte als Bakteriengifte 486. — Giftspeicherung 487. — Eindringen der Gifte durch Lipoidlöslichkeit 487. — Durch Destruktion der Außenschichten 488. — Danach Unterscheidung zweier Gruppen 488. — Ionenwirkung von Metallsalzen 488. — Von Säuren 490. — Von Alkalien 490. — Phenol wirkt als ungespaltenes Molekül 490. — Verhalten bei Salzzusatz 490. — Einfluß des chemischen Milieus 491.

Übersicht der Antiseptica 492.

Desinfektion außerhalb des Organismus 492.

Chlor 492. — Ätzkalk, rohe Säuren und Eisenvitriol 493. — Formaldehyd 493.

Desinfektion der Haut 494.

Desinfektion von Instrumenten etc. 494.

Desinfektion von Schleimhäuten und Wunden 494.

Borsäure 495. — Borsäure und Borax als Konservierungsmittel 496. — Wasserstoffsuperoxyd 496. — Kaliumpermanganat 497. — Chlorsaure Salze 497.

Quecksilbersalze 498. — Quecksilbervergiftung 499. — Silbersalze 499. — Andere Metallsalze 499. — Antiseptica der aromatischen Reihe 500.

Phenol 500. — Toxikologie des Phenols 501. — Sozojodolsäure 502.

Kresole, Lysol 502. — Thymol 503. — Resorcin 503. — Pyrogallol 503. — Desinfektionsmittel für die Haut 504. — Perubalsam 504. — Salicylsäure 504.

Jodoform 504. — Toxikologie des Jodoforms 505. — Jodoformersatzmittel 505.

Desinfektion der Harnwege 506.

Desinfektion des Darmes 506.

Anthelmintica 506.

Wirkungsweise 506. — Rhizoma Filicis 507. — Flores Koso 508. — Kamala 508. — Cortex Granati 508. — Flores Cinae 508. — Santonin 508.

Specifisch desinficierende Mittel 509.

Innere Desinfektion 509.

Kreosottherapie 510.

Chinin gegen Malaria 512.

Chinin als specifisches Gift gegen niedere Protoplasmen 512. — Gegen die Malariaamöben 513. — Anwendungsweise 513.

Salicylsäure gegen Gelenkrheumatismus 514.

Freie Salicylsäure als Bakteriengift 514. — Freiwerden in den entzündeten Geweben 514. — Verteilung der Salicylsäure 514. — Anwendungsweise 515. — Nebenwirkungen 515. — Ester der Salicylsäure 515.

Wirkung von Arsen- und Antimonverbindungen gegen Protozoen 516.

Arsen gegen Trypanosomen 516. — Organische Arsenverbindungen 516. — Komplexverbindungen 517. — Atoxyl 518. — Giftwirkungen desselben 518. — Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung bei den organischen Arsenverbindungen 519. — Derivate 519. — Wirkung des 3wertigen Arsens 519. — Arsenophenylglycin 520. — Andere Trypanosomengifte 520. — Arsenverbindungen gegen Syphilis 521. — Salvarsan 521. — Seine Anwendung 522. — Antimonverbindungen 524.

Quecksilber gegen Lues 524.

Historisches 524. — Ätiotrope Wirkung 524. — Hg-Ausscheidung im Harn als Maßstab der Wirkung 525. — Inunktionskur 525. — Aufnahme vom Magen aus 526. — Injektionskuren 526. — Intoxikationssyptome 527.

Antitoxine 528.

Erforschung der erworbenen Immunität 528.

Aktive und passive Immunität 529. — Lyssabehandlung 529. — Tuberkulin 530.

Serumtherapie 531.

Toxine 531. — Antitoxine 532. — Ihre Spezifität 533. — Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin 533. — Entstehung der Antitoxine 534. — Antigen und Antikörper 534. — Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie 535. — Antitoxische Sera 536. — Grenzen ihrer Heilwirkung 537.

Serumbehandlung des Tetanus 537.

Wanderung des Tetanusgifts im Nerven 538. — Grenzen der Heilwirkung des Tetanusserums 539. — Sichere prophylaktische Wirkung 539. — Inkubationszeit beim Tetanus 539.

Serumbehandlung der Diphtherie 540.

Aufnahme des Diphteriegiftes in das Nervensystem 540. — Schutzwirkung des Diphtherieserums 541.

Toxinneutralisation durch Heilserum 541. — Seine Dosierung 542.

Bakteriolysine 542. — Bactericide Sera 542.

Hämolysine 542. — Agglutinine 544. — Präcipitine 544. — Cytotoxine 544.

XVIII. Bedingungen der Arzneiwirkung (*H. Meyer*).

Löslichkeit, Menge und Eindringungsvermögen der Substanzen als Bedingungen ihrer Wirksamkeit 545.

Konzentration der Gifte im Blut 546. — Ihre Abhängigkeit von Aufnahme und Ausscheidung 546. — Verteilung und Speicherung von Giften 546. — Verhältnis von Menge und Wirkungsstärke 547. — Messung 548.

Der Zustand der Organe als Bedingung der Arzneiwirkung 550.

Empfindlichkeit 550. — Ihre Beeinflussung durch innere Sekrete 551.

Entgiftung und Antagonismus 552.

Immunität 556.

Synergismus 558.

Überempfindlichkeit und Idiosynkrasie 560.

Anaphylaxie 562.

Schlußbetrachtungen 565.

Experimentelle Therapie 565. — Scheinbarer Gegensatz von Theorie und Praxis 565. — Wirkung und Folge 566. — Aufgabe des Arztes 566.

Pharmakologie der motorischen Nervenendigungen.

Einleitung.

Eine pharmakologische Beeinflussung des Nervensystems ist in allen seinen Teilen möglich; doch sind die Nervenendigungen und Nervencentren viel leichter den Giftwirkungen zugänglich als die Leitungsbahnen. Dies hängt wohl zum Teil mit der geringeren Blutversorgung der gefäßarmen Nervenstämme zusammen; vor allem aber liegen die funktionierenden Elemente der Nervenendigungen bloß, während die markhaltigen Nervenstämme durch ihre Scheide isoliert und vor dem Angriffe der Gifte geschützt sind. Doch ist dieser Schutz kein vollständiger. Wenn man bloßliegende Nervenstämme mit Giftlösungen benetzt oder sie flüchtigen, in den Markfetten löslichen Dämpfen (Äther, Chloroform u. s. w.) aussetzt, so können sowohl abnorme Erregungen als auch lähmende Wirkungen beobachtet werden (vgl. hierüber *Joteyko* und *Stephanowska*[1], *Sowton* und *Waller*[2]). Praktisch aber kommt eine Giftwirkung auf die Nervenstämme nur dann in Betracht, wenn man, z. B. bei der Cocainanästhesie, absichtlich eine hohe Konzentration des Giftes in der Umgebung des Nerven einwirken läßt, oder wenn eine subcutane Ätherinjektion zufällig einen Nervenstamm trifft und dann unerwünschte Giftwirkung äußert.

Lähmung der motorischen Nervenendigungen.

Wir beginnen mit der Pharmakologie der motorischen Nervenendigungen, u. zw. mit der pharmakologisch gut analysierten Wirkung des Curare. Therapeutisch wird es wenig gebraucht, doch soll uns das Curare dazu dienen, einige allgemeine Begriffe der Giftwirkung zu erläutern.

Wir halten es für zweckmäßig, erst nach dieser Erörterung die Pharmakologie des centralen Nervensystems und darauf die der sensiblen Nervenendigungen zu behandeln, endlich eine Übersicht über das vegetative Nervensystem anzuschließen.

Curare.

Das südamerikanische Pfeilgift Curare (Urari, Worara), das die Indianer am Orinoco, am Amazonenstrom und in Guyana zur Jagd und im Kriege benutzen, stammt von verschiedenen Giftpflanzen aus der Familie der Loganiaceen. Verschiedene Reisende, insbesondere auch *Humboldt*[3], haben von der Bereitung des wässerigen, trockenen Extrakts, zu dem die Indianer noch allerlei fremde Zusätze machen, und von

[1] *Joteyko* u. *Stephanowska*, Institut Solvay, Travaux Tome IV, publ. p. P. Heger 1901.

[2] *Sowton* u. *Waller*, Journ. of Phys. 1898, Suppl. 23.

[3] *Humboldt*, Reisen in den äquinoktialen Gegenden Amerikas 1799 bis 1804. 1860, Bd. 4, S. 80. Vgl. ferner über Curare *Appun*, Unter den Tropen, Jena 1870, und *Schomburgk*, Reise in Britisch-Guyana 1840—1844.

der enormen Wirksamkeit des frischen Präparats bei Verwundungen von Menschen und Tieren berichtet. Dabei war es schon *Humboldt* aufgefallen, daß das Fleisch der vergifteten Tiere ohne Schaden genossen werden kann, und daß mit Curare vergiftete Wunden ungestraft mit dem Munde ausgesaugt werden können, daß das Curare also bei Einführung in den Magen in der Regel unwirksam ist.

Wirksame Bestandteile. Die wirksamen Bestandteile des Extrakts sind leicht zersetzlich. Nach Europa gebracht, war das Gift, das bald das Interesse der Physiologen in hohem Grade fesselte, deshalb weit weniger wirksam als frisches Curare.

Die Curaresorten verschiedener Provenienz zeigen nicht bloß weitgehende Verschiedenheiten in der Intensität ihrer Wirkung, sondern auch qualitative Unterschiede. Durch die Untersuchungen von *R. Böhm*[1] weiß man jetzt, daß in den drei wichtigsten Handelssorten des Curare, dem Tubo-Curare (versandt in Bambusröhren), dem Topf-Curare (versandt in Tontöpfen, aus dem Amazonasgebiet stammend) und dem Calebassen-Curare (in Flaschenkürbissen, meistens aus dem Orinocogebiet über Venezuela kommend), stets verschiedene Alkaloide enthalten sind. Diese zerfallen in zwei Gruppen: die Curine von geringer oder ganz fehlender Curarewirkung und die Curarine, welche die Träger der typischen Curarewirkung sind. Von den genannten Sorten enthält das Tubo-Curare das am schwächsten, das Topf-Curare das am stärksten wirksame Curarin. Das Calebassen-Curare stammt hauptsächlich von Strychnos toxifera und enthält das am leichtesten zu gewinnende Curarin. Das Tubo-Curarin schädigt den Kreislauf, das Bambus-Curare ist deshalb als schlechtes Curare anzusehen; seitdem vorwiegend diese Sorten auf dem Markte sind, klagen die Physiologen über schlechtes Curare.

Curarin krystallisiert zu erhalten, ist bisher noch nicht gelungen. Das reinste Curarin (*Boehm*) ist bereits in Gaben von $^1/_{100}$—$^1/_{200}$ *mg* (0·028 *mg* pro 100 *g*) im stande, einen Frosch in typischer Weise zu lähmen. Hingegen kommt den Curinen die eigentliche Curarewirkung nicht zu; sie sind Herzgifte, die nur störende Nebenwirkungen verursachen. Je mehr Curarin also die Curaresorte enthält und je weniger Curin, desto reiner ist die Wirkung.

Wirkungsbild. Injiziert man einem Frosch eine wirksame Dosis Curare, so läßt er bald den Kopf sinken, verliert seine normale hockende Stellung und liegt auf dem Bauche auf; Reize bewirken anfangs noch kräftige Muskelaktion, bald aber werden die Bewegungen schwächer, und das Tier springt nicht mehr, nur die respiratorischen Bewegungen der Kehlmuskeln werden noch durch Hautreize hervorgerufen. Endlich wird der Frosch völlig bewegungslos, und selbst auf die stärksten Reize erfolgt kein Reflex. Der Frosch ist aber nicht tot: das Herz schlägt gut, es handelt sich also nur um eine „Lähmung“. Da die Muskeln bei direkter Reizung gut erregbar sind, so muß die Ursache der Lähmung im Nervensystem liegen.

Analyse. Die pharmakologische Analyse, ob die Nerven central oder peripher gelähmt sind, wurde bereits um die Mitte des vorigen Jahrhunderts von *Cl. Bernard*[2] und von *Kölliker*[3] ausgeführt. Durch Unterbindung der Art. iliaca oder durch Umschnürung des Oberschenkels mit

[1] *R. Böhm*, Beiträge zur Physiologie zu *C. Ludwigs* 70. Geburtstag. Leipzig 1887, S. 173; Abhandlungen der Kgl. sächsischen Akademie d. Wissenschaften. 1895, Bd. I, S. 410, XXII, u. 1897, XXIV, u. Arch. d. Pharmazie. 1897.

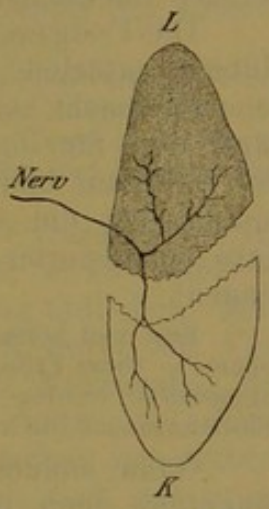
[2] *Cl. Bernard* u. *Pelouze*, Compt. rend. 1850, Bd. 31, S. 533. Ebenda. 1856, Bd. 43, S. 824; Leçons sur les effets des substances toxiques. Paris 1857.

[3] *Kölliker*, Compt. rend. 1856, Bd. 43, u. Arch. f. pathol. Anatomie. 1856, Bd. 10, S. 3.

Ausschluß des Nerv. ischiadicus kann man ein Hinterbein des Frosches ohne Störung der Innervation aus dem Kreislauf ausschalten. Das Blut gelangt dann in dieser Extremität nicht an die Peripherie. Vergiftet man durch Injektion am Rumpf mit Curare, so bleibt nur das unterbundene Bein von der Vergiftung verschont, der ganze übrige Frosch wird curarisiert. Im unterbundenen Bein beobachtet man sowohl spontane als bei Reizung irgendwelcher Hautstellen reflektorische Bewegungen. Reizt man vom Rückenmark oder vom bloßgelegten Ischiadicus aus, so erhält man in dem ausgeschalteten Bein Zuckungen, in dem vergifteten nicht. Daraus folgt, daß das Curare dem Centralnervensystem gegenüber zunächst unwirksam ist, daß der Angriffspunkt des Giftes also in der Nervenperipherie liegt; hier wiederum sind die Nervenstämme auszuschließen, da sie, in Curarelösung eingelegt, ihr Leitvermögen nicht verlieren. Es ergibt sich also, daß das Gift die Nervenendapparate in den Skeletmuskeln außer Tätigkeit setzt, ohne andere Gebiete zu beeinflussen.

Schon *Fontana*[1] war um die Mitte des XVIII. Jahrhunderts der Erkenntnis der Nervenendwirkung sehr nahe gekommen, indem er die Unwirksamkeit des Curare auf den Nervenstamm und auf die Muskeln erwies. Da er die besonderen Nervenendapparate noch nicht kannte, verlegte er den Angriffspunkt des Giftes in das Blut. Indes spricht er bereits von dem Einwand, „daß das Viperngift und das amerikanische Gift nur auf die letzten Enden der Nerven wirken könnten, und daß dies der Grund sei, warum sie unschuldig sind, wenn man sie auf die Stämme der Nerven legt". Da aber „die innere Substanz der Nervenstämme nicht von derjenigen unterschieden sei, welche sich an dem Ende der Nerven befindet", so weist er diese Hypothese zurück.

Fig. 1.



L oberer Teil des M. gracilis curarisiert.
K unterer Teil, vor der Curarewirkung geschützt.
Die beiden Teile an der Inskription getrennt.

Wie verhalten sich nun die sensiblen Nervenendigungen und Nervenbahnen? Sie sind in der Curarewirkung intakt. Da man von jeder vergifteten Hautstelle aus in dem nach *Cl. Bernard* geschützten Bein Reflexbewegungen auslösen kann, so folgt, daß die sensiblen Nervenendigungen erregbar geblieben sind, und daß die sensiblen Leitungsbahnen den Reiz zum Rückenmark tragen. Dieses Experiment lehrt aber auch weiter, daß die Reflexapparate im Rückenmark während der Curarisierung funktionsfähig bleiben.

Die Curarewirkung ist also auf die motorischen Endapparate beschränkt. Die motorischen Leitungsbahnen werden durch reines Curarin nicht beeinflußt.

Daß selbst die feinsten intramuskulären Nervenzweige — wenigstens in den ersten Stunden der Vergiftung — leitungsfähig bleiben, hat *Kühne*[2] in sinnreichen Versuchen am Musculus gracilis des Frosches nachgewiesen. Es gelang ihm, diesen durch eine Inskription in zwei funktionell selbständige Teile getrennten Muskel in seiner oberen Hälfte zu curarisieren, während die untere durch eine Umschnürung von der Vergiftung frei blieb. Da nun die gleiche Stammfaser, vor

[1] *Fontana*, Abhandlung über das Viperngift, die amerikanischen Gifte etc. Florenz 1781. Aus dem Französischen übersetzt. Berlin 1787.

[2] *W. Kühne*, Über die Wirkung des Pfeilgiftes auf die Nervenstämme. Heidelberg 1886, Festschrift des nat. med. Vereins, Wintersche Buchhandlung.

ihrem Eintritt in den Muskel gabelförmig geteilt, die beiden Teile des Muskels versorgt, so war nach dem Gesetz der doppelsinnigen Leitung im Nerven die Möglichkeit gegeben, den Reizeffekt von dem in seinen Endigungen von Curare umspülten Nervenaste durch die Stammgabel und von da zum anderen Nervenast zu verfolgen, dessen Endigungen von Gift frei geblieben waren: Die Reizung von dem giftumspülten intramusculären Nervenzweigchen aus zum unvergifteten Muskel hin gelang immer prompt (vgl. Fig. 1 auf S. 3).

Daß die Funktion der motorischen Nervenstämme selbst nach 24stündiger Einwirkung von wirksamen Curarinlösungen erhalten, und daß die Leitungsgeschwindigkeit in ihnen nicht herabgesetzt wird, haben neuere Versuche von *Garten*[1] gezeigt.

Das Curare schiebt also für die vom Centralnervensystem ausgehenden Impulse zwischen die motorischen Nervenfasern und ihre Endapparate in den Muskeln einen Widerstand ein, der bei der vollen Wirkung nicht mehr durchbrochen wird. Im Beginn der Vergiftung äußert sich der wachsende Widerstand in der zunehmenden Ermüdbarkeit der Nervenendigung, so daß bei rhythmischer Reizung immer kürzere und kürzere Zuckungsreihen erhalten werden (*Böhm, Santesson*[2]).

Folgen der Curarelähmung.

Die Folgen der Curarelähmung sind bei Fröschen und Warmblütern natürlich verschieden. Frösche können tagelang weiterleben, da auch nach Aufhören aller Atembewegungen die Hautatmung genügt, den für den Stoffwechsel notwendigen Sauerstoff zuzuführen. Der Kreislauf bleibt gut erhalten, die Harnsekretion geht von statten und besorgt die Ausscheidung des Giftes. Man kann daher mit dem Harn curarisierter Frösche Curarevergiftung an anderen Fröschen erzeugen[3].

Erst viel höhere Gaben als die schon voll wirksame Dosis — etwa 30fach höhere — töten Frösche, da sie den Kreislauf schädigen, und nun kein Harn mehr abgesondert werden kann. Nach kleineren Gaben hat *Tillie*[4] auch nach einer Lähmungsdauer bis zu 25 Tagen noch Erholung der Frösche eintreten sehen.

Ganz anders sind die Folgen der gleichen Grundwirkung am Säugetier, denn mit der Lähmung der Respirationsmuskeln tritt Erstickung und Tod der Tiere ein, wenn nicht künstliche Atmung eingeleitet wird. Doch bleiben die Atemmuskeln (Zwerchfell) unter allen Muskeln am längsten erregbar, so daß man Kaninchen bei vorsichtiger Applikation zureichender Gaben in völliger Lähmung aller übrigen Muskeln stundenlang auch ohne künstliche Respiration am Leben erhalten kann.

Sonstige Curarewirkungen.

Wird für künstliche Respiration gesorgt, so bleiben Herz und Gefäße von guten Curarepräparaten ganz unbeeinflußt. Die Ausscheidung des Giftes durch die Nieren geht vor sich, und auch Warmblüter können sich nach Abklingen der Curarelähmung wieder erholen. Erst durch größere Gaben werden außer den motorischen Nervenendigungen auch noch andere Funktionsgebiete betroffen. Sehr große Gaben Curarin erniedrigen den Blutdruck durch eine lähmende Wirkung auf die peripheren vasoconstrictorischen Apparate (*Tillie*[5]). Dadurch werden

[1] *S. Garten*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 68, S. 243.

[2] Vgl. *R. Böhm*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 35, S. 16, und *C. G. Santesson*, Ebenda. 1894, Bd. 35, S. 23.

[3] Vgl. *Jakabházy*, Arch. f exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42, S. 10.

[4] *J. Tillie*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, p. 1.

[5] *J. Tillie* a. a. O. Vgl. auch *Joseph* und *Meltzer*, Proc. Americ. Soc. f. Pharm. and exp. Ther. Dez. 1911.

die Gefäße ihres Tonus beraubt und der Blutdruck sinkt. Ischiadicusreizung und Atmungssuspension steigern endlich den Blutdruck nicht mehr. Größere Curaremengen heben ferner die hemmende Wirkung des Nervus vagus auf das Herz auf. Die motorischen Apparate des Herzens bleiben dagegen durch Curarin unbeeinträchtigt. Auch die Nervenendigungen in der glatten Muskulatur werden durch Curare nur wenig beeinflußt (*Bidder*[1]). Der Darm bleibt selbst nach größten Gaben erregbar, und die Peristaltik dauert fort.

Von großem Interesse für die Verwendung des Curare zu Vivisektionszwecken ist die Frage nach der Beeinflussung des Centralnervensystems durch das Gift. Nach Versuchen, die *Steiner*[2] an Fischen anstellte, scheint bei diesen Tieren eine Großhirnnarkose der peripheren Lähmung voranzugehen. Ob auch bei höheren Wirbeltieren das Großhirn erheblich beeinflußt wird, ist zweifelhaft. Das Rückenmark wird sicher nicht gelähmt, nach *Tillie*[3] durch große Curargaben sogar in der Art des Strychnins erregt. Auch läßt sich am Warmblüter im Beginn der Curarisierung eine Steigerung der Reflexerregbarkeit der vasomotorischen Centren beobachten[4].

Die Wirkungen der Curarisierung auf Körperwärme und Stoffwechsel (*Frank* und *Voit*[5]) sind nur als Folgen der Ausschaltung der gesamten Muskelinnervation anzusehen. Die Glykosurie, die man nach Curareinjektion an Tieren und auch an Menschen beobachtet hat, ist eine inkonstante, d. h. von unbekannten Bedingungen abhängige Erscheinung (*Morishima*[6]).

Unwirksamkeit vom Magen aus.

Schon seit langer Zeit ist es bekannt, daß das Curare nach Einführung in den Magen völlig unwirksam bleibt, u. zw. selbst in weit größeren Gaben als den bei subcutaner Einführung tödlichen. Man hat dies anfangs darauf zurückgeführt, daß das Gift durch die Verdauungssäfte zerstört werde. Obgleich die Säure des Magensaftes die leicht zersetzlichen Curarine in der Tat schädigt (*N. Zuntz*[7]), so erklärt dies bei weitem nicht die gewaltige Differenz zwischen der Gabengröße, die bei der Applikation per os notwendig ist, und der ungemein kleinen bei subcutaner Injektion wirksamen Dosis. Man hat deshalb angenommen, daß das Gift nach der Einführung in den Magen gar nicht resorbiert werde. *Cl. Bernard*[8] und *Hermann*[9] haben jedoch nachgewiesen, daß die Ursache der Unwirksamkeit des Curare vom Magen aus vielmehr in der im Verhältnis zur langsamen Aufsaugung raschen Ausscheidung des Giftes durch die Nieren zu suchen ist. Denn unterbindet man die Nierenarterie vor Einführung des Giftes und verhindert so eine Ausscheidung, so tritt die Wirkung auch vom Magen aus ein.

---

[1] *Bidder*, Arch. f. Anat. u. Phys. 1865, S. 337.

[2] *J. Steiner*, Das amerikanische Pfeilgift Curare. Habilitationsschrift. Erlangen 1877.

[3] *J. Tillie*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 1. Vgl. auch *Joseph* und *Meltzer*, Proc. Americ. Soc. f. Pharm. and exp. Ther. Dez. 1911.

[4] *Sollmann* u. *Pilcher* (American. Journal of Physiology. 1910, Bd. 26, S. 233) haben neuerdings nach intravenöser Einführung von Curare eine vorübergehende, aber deutliche Erregung der Vasomotorencentren nachgewiesen.

[5] *O. Frank* u. *F. Voit*, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 42, S. 309.

[6] *Morishima*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42, S. 28.

[7] *N. Zuntz*, *Pflügers* Arch. f. Physiol. 1891, Bd. 49, S. 437.

[8] *Cl. Bernard*, Revue des cours scientifiques. 1865, Nr. 11.

[9] *L. Hermann*, Arch. f. Anat. u. Physiologie. 1867, S. 64.

Allgemeines über die Giftwirkung.

Ehe wir weitergehen, wollen wir an diesem ersten Vergiftungsbilde einige allgemeine Gesichtspunkte über Gift- und Arzneiwirkung hervorheben. Unter der Wirkung einer chemischen Substanz verstehen wir die Gesamtheit der Veränderungen, die sie in den Funktionen des Organismus hervorruft. Die Wirkung des Curarins ist ungemein scharf gegen ein einziges funktionierendes Gebilde, die motorische Nervenendigung, gerichtet. Wir nennen dies eine elektive Wirkung. Am Orte der Injektion wirkt das Curare nicht auf das subcutane Gewebe, intravenös eingeführt wirkt es nicht auf die Blutkörperchen. Es kommt ihm also keine lokale Wirkung zu. Dagegen werden die Nervenendigungen im ganzen Körper betroffen, wo immer das Gift in genügender Menge ins Blut kommt. Wir nennen dies Fernwirkung.

Elektive Wirkung.

Wie die Wirkung der einfachen Dosis, so ist auch die der 50fachen nur auf die motorische Nervenendigung beschränkt und läßt alle übrigen Zellen des Organismus intakt. Bei vielen anderen Giften, die gleichfalls elektive Fernwirkungen besitzen, finden wir dagegen ein anderes Verhalten; steigert man z. B. die kleinste Dosis Atropin, welche die Drüsensekretionen aufhebt, so gesellen sich alsbald Veränderungen der Pupillen und der Pulsfrequenz hinzu und bei weiterer geringer Steigerung der Giftgabe werden auch noch andere Funktionen beeinflußt. Der ersten Wirkung folgt also bald die Wirkung von einem zweiten Angriffspunkte aus, während beim Curare die Fernwirkung nur auf eine einzige Funktion gerichtet, also in besonders hohem Grade „elektiv“ ist. Das Curare ist weiter auch ein gutes Beispiel dafür, wie verschieden sich die Folgen der gleichen Wirkung bei verschiedenen Tierarten gestalten können. Der Frosch kann tagelang die Lähmung überleben, beim Warmblüter ist Erstickung die Folge der gleichen Nervenendwirkung. Man spricht in diesem Sinne auch von primären und sekundären Wirkungen der Gifte.

„Wirkungen und Folgen.“

Die hier gegebene Analyse der Curarewirkung besteht in einer physiologischen Ortsbestimmung des hauptsächlichen Angriffspunktes. Die „Ortsbestimmung“ wird immer die erste Aufgabe der pharmakologischen Forschung sein. Das Wesen des Angriffs selbst haben wir bei der Curarelähmung sowie bei allen anderen pharmakologischen Wirkungen in einer chemischen oder physikalisch-chemischen Wechselwirkung des Gifts mit Bestandteilen der Zellen zu sehen. Mit welchen Bestandteilen der funktionierenden Gebilde die Reaktion vor sich geht, entzieht sich bei Curare, sowie überhaupt bisher in den meisten Fällen, einer näheren Einsicht. Dies ändert aber nichts an der prinzipiellen Auffassung, die bei jeder Giftreaktion eine Veränderung des Chemismus an den physiologischen Angriffspunkten annimmt. In einzelnen Fällen kennen wir auch die Zellbestandteile, mit denen das Gift reagiert, z. B. bei der Wirkung des Kohlenoxyds auf die roten Blutkörperchen das Hämoglobin. In anderen Fällen wieder können wir aus den Eigenschaften des Giftes den chemischen Angriffspunkt in den Zellen erschließen; so führt die Wirkung der Oxalsäure als Zellgift zur Erkenntnis von der Wichtigkeit der Kalksalze für das Zelleben. Bei den Alkaloiden dagegen kennen wir nur den Ort der Reaktion, wissen aber noch gar nichts von den reagierenden Protoplasmabestandteilen.

Wesen der Giftwirkung.

Bei der Analyse der Curarewirkung ist übrigens auch unsere Ortsbestimmung noch eine unvollständige, denn auch der Nervenendapparat (Nervenfibrillen vor dem eigentlichen Endapparat, Endplatte und letzte Verzweigungen) ist noch ein kompliziertes Gebilde (vgl. hierüber *Herzen*[1], *Joteyko*[2] sowie *Langley*[3]).

Jedenfalls wird hier eine Veränderung des funktionierenden Protoplasmas gesetzt, und wir müssen uns denken, daß eben dieses Protoplasma eine Anziehung auf das Gift ausübt, das in bestimmter, wenn auch sehr geringer Konzentration im Blute kreist. Dabei gibt uns Curare ein gutes Beispiel dafür, wie jene zwischen den Protoplasmabestandteilen und dem Gifte eintretende Reaktion an eine bestimmte, d. h. ausreichende Konzentration des Giftes im Blute und in den Gewebsflüssigkeiten, an einen „Schwellenwert" geknüpft ist. Wenn bei der subcutanen oder intravenösen Injektion der Giftgehalt des Blutes genügend rasch den Schwellenwert erreicht, so tritt die Reaktion und damit die Giftwirkung ein. Verteilt sich aber die gleiche Dosis auf ein größeres Tier oder tritt sie allmählich in das Blut ein, und können gleichzeitig auch schon die Ausscheidungsvorgänge in Aktion treten, wie dies z. B. bei der Aufnahme des Curare vom Magen aus geschieht, so wird jene Konzentration im Blute nicht erreicht und die Giftwirkung bleibt aus.

Ist die Bindung des Curare an die Nervenendigungen einmal eingetreten, so bleibt sie trotz der raschen Ausscheidung längere Zeit bestehen. Auch in dieser Speicherung haben wir den Ausdruck einer chemischen oder physikalisch-chemischen Affinität zwischen dem Gifte und den Protoplasmabestandteilen der Nervenendigung zu sehen. Näheres über die Natur dieser Affinität wissen wir nicht.

Ebenso rätselhaft wie der Eintritt erscheint auf den ersten Blick auch das Abklingen der Curarewirkung. Beim Kohlenoxyd erklärt sich die Wiederherstellung der Funktion aus der Dissoziation des gebildeten Kohlenoxydhämoglobins, die eintritt, sobald der Partialdruck des Kohlenoxyds im Blutplasma, d. h. die Konzentration in der Umgebung der giftempfindlichen Zellen abnimmt oder auf Null herabgeht. In ähnlicher Weise, d. h. aus dem Verstehen der Bindung des Giftes an das Zellsubstrat als einer reversiblen Reaktion, müssen wir uns auch bei anderen bisher nicht soweit analysierbaren Vergiftungen die allmähliche Rückkehr der Funktion erklären (*Böhm*[4]).

Therapeutische Anwendung der Curare.

Die therapeutische Anwendung des Curare ist oft angestrebt worden, aber nicht über Versuche hinausgekommen. Es liegt nahe, bei Krampfzuständen, z. B. bei Strychninvergiftung, den abnormen Erregungen des Centralorgans den Zutritt zu den Muskeln durch Curare zu versperren. Da die Atembewegungen zuletzt gelähmt werden, so kann man, wie das Tierexperiment zeigt, auch ohne künstliche Respiration einen Grad der Curarewirkung unterhalten, in dem sonst wirksame Strychningaben keine Krämpfe mehr erzeugen. Eine der-

[1] *A. Herzen*, Interméd. des Biol. 1898, 15.
[2] *J. Joteyko*, Inst. Solvay Trav. IV. 1901.
[3] *Langley*, Journ. of Physiol. 1905, Bd. 33.
[4] *R. Böhm*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 35, S. 16. Derselbe Ebenda. 1910, Bd. 63, S. 177.

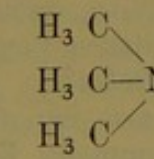
artige rein symptomatische Behandlung der Strychninvergiftung (vergleiche S. 20) könnte bei gleichzeitiger Eliminierung des Giftes durch Magenausspülung und durch Anregung der Diurese lebensrettend wirken, da die Krämpfe zu einer Erschöpfung der lebenswichtigen Nervencentren führen. Auch beim Menschen könnte das Leben bei Wundtetanus und Lyssa durch Unterdrückung der Krämpfe in solchen Fällen erhalten werden, in welchen die Schutzkräfte des Organismus überhaupt noch im stande sind, die Oberhand gegenüber der Infektion zu gewinnen. Ein Nachlassen der Krämpfe wurde in der Tat in einer Reihe von Tetanus- und Lyssafällen durch Curarebehandlung erreicht (*L. Vella*[1], *Busch*[2], *F. A. Hoffmann*[3], *Bergell*[4] bei Tetanus, *Offenberg*[5], *Penzoldt*[6] bei Lyssa u. a.). Bei der Dosierung wird man jedenfalls eine vollständige Lähmung der Nervenendigungen vermeiden müssen, weil die Lebenserhaltung durch lang dauernde künstliche Respiration in Frage gestellt würde.

Die Wirkungsstärke des anzuwendenden Curarepräparates muß vorher durch das Tierexperiment ausgewertet sein.

Curareartig wirkende Substanzen.

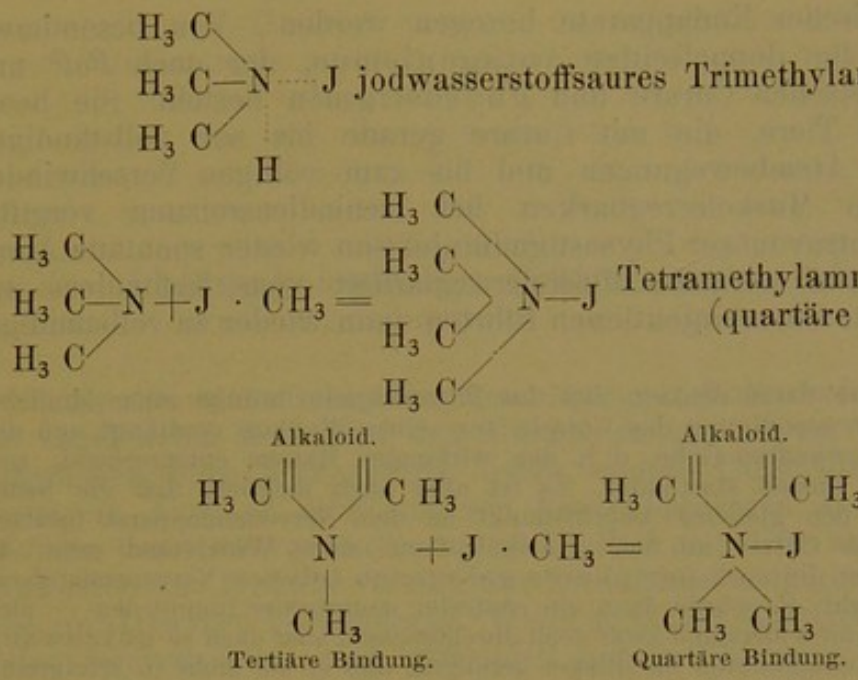
Auch zahlreiche andere Substanzen zeigen Curarewirkung. Dabei haben sich interessante Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung ergeben.

Die charakteristische Wirkung fast aller „Ammoniumbasen" ist die Lähmung der motorischen Nervenendigungen. Dem Chlorid des Trimethylamins[7], der tertiären Base, fehlt sie, während die Salze des Tetramethylammoniums[8] sowie des Tetraäthylammoniums[9] entsprechend der quartären Bindung Curarewirkung zeigen. Auch bei zahlreichen Alkaloiden, wie Strychnin, Morphin, Chinin etc., führt der Übergang in die quartären Basen, in Methylstrychnin, in Methylmorphin, Methylchinin etc., zu mehr oder weniger stark curareartig wirkenden Körpern (*Brown* und *Fraser*[10]). In diesem Zusammenhange ist die Angabe *Böhms* wichtig, daß das Curarin selbst eine quartäre Base ist und sich durch Methylieren des an sich unwirksamen Curins gewinnen läßt.



Trimethylamin (tertiäre Base).

[1] *L. Vella*, Comptes rend. Acad. Sciences. 1859, Bd. 49, S. 330.
[2] *W. Busch*, Niederrhein. Gesellsch. f. Natur- u. Heilkunde. Bonn 1867.
[3] *F. A. Hoffmann*, Berl. klin. Wochenschr. 1879, S. 637; Arch. f. klin. Medizin 1889, Bd. 45, S. 107.
[4] *P. Bergell* u. *Levy*, Therapie der Gegenwart. 1904, S. 396.
[5] *Offenberg*, Geheilte Hundswut. Bonn 1879.
[6] *Penzoldt*, Berl. klin. Wochenschr. 1882, S. 33.
[7] Vgl. *C. G. Santesson* u. *G. Koraen*, Skandinav. Arch. f. Physiologie. 1900, Bd. 10, S. 201.
[8] *Rabuteau*, Compt. rend. Ac. d. sciences. 1873, Bd. 76, S. 887; vgl. auch *Jodlbauer*, Arch. intern. de Pharmacodynamie. 1900, Bd. 7, S. 183.
[9] *Jordan*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 8, S. 15.
[10] *Brown* u. *Fraser*, Proc. Roy. Soc. Edinburgh 1869, S. 560.



Die lähmende Wirkung auf motorische Nervenendigungen kommt also besonders den quartären Basen zu. Dabei scheint die durch die Überführung der tertiären in die quartäre Base verstärkte Basizität der Verbindung (*Führer*[1]) und nicht die Gegenwart bestimmter Elemente maßgebend zu sein, denn auch die analogen Basen, die an Stelle des Stickstoffes Arsen[2], Antimon, Phosphor[3], Jod[4] oder Schwefel[5] enthalten (Arsonium-, Stibonium-, Phosphonium-, Jodonium- und Sulfinbasen), wirken curareartig. Es wäre aber unrichtig, anzunehmen, daß ausschließlich diese Konfiguration zu curareartiger Wirkung befähigt sei. Vielmehr wirken auch eine Reihe nicht quartärer Basen (Chinolin, Pyridin, Piperidin u. a.[6]), ferner Substanzen nichtbasischen Charakters, wie z. B. der Campher am Frosch, und endlich auch Tiergifte, wie das Cobra- und Brillenschlangengift[7], curareartig. Es ist indes wahrscheinlich, daß diese chemisch so verschiedenartigen Substanzen nicht alle den gleichen Angriffspunkt an dem Nervenendapparat besitzen oder zwar an gleicher Stelle, aber an verschiedenen chemischen Substraten angreifen.

Erregung der motorischen Nervenendigungen. Guanidin.

Erregenden Wirkungen sind die motorischen Nervenendigungen in der quergestreiften Muskulatur ebenfalls zugänglich, wie man dies seit langer Zeit vom Guanidin weiß[8]. Auch die fibrillären Muskelzuckungen, die man nach Physostigmin beobachtet, müssen auf Er-

[1] *Führer*, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 58, S. 1.
[2] *Bürgi*, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 56, S. 101.
[3] *Vulpian*, Arch. de Phys. norm. et path. 1868, 1; *Lindemann*, Arch. f. e. P. u. Ph. 1898, 41.
[4] *Gottlieb*, Ber. d. D. chem. Ges. 27, S. 1599.
[5] *A. Curci*, Arch. di farm. e ter. 1896, IV (Trimethylsulfinsalze).
[6] *Moore* u. *Prow*, Journ. of Physiology. 1898, Bd. 22.
[7] *Vollmer*, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 31; *Arthus*, Compt. rend. de l'acad. des sciences. 1910, Bd. 151, S. 91.
[8] *Gergens* u. *Baumann*, *Pflügers* Arch. 1876, XII. *Führer*, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 58, S. 1, und Ebenda 1911, Bd. 65, S. 401.

regung motorischer Endapparate bezogen werden[1]. Von besonderem Interesse ist der doppelseitige Antagonismus, der nach *Pal*[2] und *Rothberger*[1] zwischen Curare und Physostigmin besteht. Sie beobachteten, daß Tiere, die mit Curare gerade bis zur vollständigen Lähmung der Atembewegungen und bis zum völligen Verschwinden der indirekten Muskelerregbarkeit bei Ischiadicusreizung vergiftet waren, nach intravenöser Physostigmininjektion wieder spontane Atembewegungen und normale Muskelerregbarkeit vom Ischiadicus aus zeigten. Erneute Curareinjektionen führten dann wieder zu vollständiger Lähmung.

Man könnte daran denken, daß das Physostigmin infolge einer ähnlichen Affinität zur Nervenendigung das Curarin aus seiner Bindung verdrängt und daß, je nach der angewandten Gabe, d. h. den wirkenden Massen entsprechend, auch der umgekehrte Prozeß stattfindet. Es ist aber auch möglich, daß die beiden Gifte gar nicht den gleichen Angriffspunkt an dem Nervenendapparat besitzen; daß vielmehr das Curare an den „Endplatten" einen Widerstand setzt, das Physostigmin aber die noch peripherer gelegenen letzten Nervenendapparate erregbarer macht: Es würde dann ein centraler motorischer Impuls den — nicht absoluten — Curarewiderstand zwar noch durchbrechen, aber doch so geschwächt zu den letzten Endapparaten im Muskel gelangen, daß er sie nicht in erfolgreiche Erregung zu setzen vermag; werden aber diese Endapparate durch Physostigmin erregbarer, d. h. anspruchsfähiger gemacht, so genügt nun der vorher unwirksame Reiz und läßt den Muskel zucken. Jede weitere Verstärkung des Curareblocks würde dann aber auch diesen Erfolg wieder schwächen oder aufheben müssen. Ebenso wie Physostigmin heben noch etliche andere Basen[3] die Curarelähmung auf, unter andern auch das Cholin[4].

---

[1] *J. C. Rothberger, Pflügers* Arch. f. die ges. Phys. 1901, Bd. 87, S. 117, daselbst Literatur.

[2] *J. Pal*, Zentralblatt f. Phys. 1900, Bd. 14, S. 255.

[3] *J. C. Rothberger, Pflügers* Arch. f. die ges. Phys. Bd. 92.

[4] *J. Pal*, Zentralblatt f. Phys. 1910, Nr. 1, und *Abderhalden* u. *Müller*, Med. Klinik 1910, Nr. 22.

Pharmakologie des Centralnervensystems.

„Erregung" und „Lähmung".

An den motorischen Nervenendigungen finden wir die Fähigkeit, die zugeleiteten Reize auf den Muskel zu übertragen, durch Curarin aufgehoben oder herabgesetzt, durch andere Gifte hingegen wieder gesteigert. Auch an allen anderen Nervenapparaten und insbesondere auch an den Centren können Arzneimittel und Gifte nur eine Steigerung oder eine Herabsetzung der Funktion bedingen, niemals aber eine qualitative Veränderung. Wenn somit die Giftwirkungen im centralen Nervensystem auch prinzipiell nur in Lähmung oder Erregung bestehen können, so darf man doch nicht etwa meinen, daß es danach nur zwei große Gruppen wirksamer Substanzen geben könne, von denen die eine die Tätigkeit des gesamten centralen Nervensystems steigert, die andere sie herabsetzt — etwa nach dem alten Schema der „Sedativa" und „Excitantia"!

Mannigfaltigkeit der Wirkungsbilder.

Die verschiedenen Gifte unterscheiden sich, selbst wenn sie die Funktion des gesamten Centralnervensystems nur in einem Sinne beeinflussen, schon durch das charakteristische Nacheinander ihrer Wirkung. Es entsteht also eine große Mannigfaltigkeit der Wirkungsbilder schon allein dadurch, daß verschiedene Centralapparate jedem einzelnen Gifte gegenüber eine verschiedene Empfindlichkeit zeigen.

Der Unterschied der Empfindlichkeit der am feinsten auf das betreffende Gift reagierenden Centren und aller anderen Teile des Nervensystems ist oft ein so großer, daß praktisch für die therapeutischen Wirkungen nur ein einziger Angriffspunkt in Betracht kommt. So wirkt z. B. eine brechenerregende Apomorphingabe ausschließlich auf das Brechcentrum und läßt alle anderen Teile des Nervensystems so gut wie unbeeinflußt. So wirken ferner kleine Gaben Morphin ausschließlich auf die Schmerzempfindung in der Großhirnrinde und auf das Atemcentrum; dagegen treten die mannigfachen Morphinwirkungen auf andere Centren erst bei größeren Gaben hervor. Ebenso scharf lokalisiert sind die ersten Wirkungen zahlreicher anderer Substanzen, und aus den Unterschieden in der Empfindlichkeit der verschiedenen Angriffspunkte folgt das für jedes Wirkungsbild charakteristische Nacheinander der einzelnen Funktionsänderungen.

Neben der quantitativ verschiedenen Empfindlichkeit der einzelnen Angriffspunkte wird die Mannigfaltigkeit der Giftwirkungen aber auch dadurch bedingt, daß die einen Centren auf die gleiche Giftdosis mit Steigerung ihres Erregungszustandes antworten, andere aber mit Lähmung. Ein solches Nebeneinander von lähmenden Wirkungen auf die einen Centren und erregenden auf die anderen

findet sich ungemein häufig bei den vergiftenden Gaben der central angreifenden Arzneimittel. Die rauschartigen Zustände bis zu den heftigsten Delirien und Krämpfen bei aufgehobenem Bewußtsein (Atropinvergiftung, Campherver giftung etc.) sind dafür Beispiele.

Zahlreiche Gifte zeigen die Eigentümlichkeit, daß sie die gleichen nervösen Apparate, welche sie anfangs erregen, in einem späteren Stadium der Wirkung oder in größeren Gaben lähmen. Die Wirkung der Blausäure auf das Atemcentrum ist dafür ein charakteristisches Beispiel. Man hat vielfach darüber diskutiert, ob hier eine Gesetzmäßigkeit vorliegt, d. h. ob jeder chemische Reiz im Beginn erregend wirken müsse; da wir aber ebensowenig an der Nervenendigung nach Curarin wie am Atemcentrum im Beginn der Morphinwirkung eine Steigerung der Erregbarkeit nachweisen können, so kann es sich keineswegs um ein allgemein gültiges Gesetz handeln.

Die qualitativ verschiedene Reaktionsweise und die quantitativ verschiedene Empfindlichkeit der einzelnen funktionell zusammengehörigen Gebiete des Centralnervensystems können wir nur auf Unterschiede in den Affinitäten der Protoplasmastrukturen zu den Giften zurückführen. Unsere Kenntnisse über die chemische Physiologie des Centralnervensystems sind aber viel zu geringe, um auch nur annähernde Vorstellungen über die Art dieser verschiedenen Affinitäten zu gestatten. Gerade aus den Differenzen in der chemischen Verwandtschaft zu Giften können wir aber den Schluß ziehen, daß wahrscheinlich jedes nervöse Protoplasma von besonderer Funktion auch besondere Eigentümlichkeiten der Zusammensetzung aufweist; die elektive Aufnahme von Farbstoffen, wie sie z. B. *Ehrlich* für die vitale Methylenblaufärbung nachgewiesen hat, ist ein ähnlicher sichtbarer Beweis für die verschiedenen Affinitäten im Nervensystem.

Analyse der Giftwirkungen am Centralnervensystem.

Die Analyse der pharmakologischen Beeinflussung des centralen Nervensystems wird nach dem Gesagten im wesentlichen eine Feststellung des Angriffspunktes, resp. der Reihenfolge der verschiedenen Angriffspunkte sein. Wir beginnen mit der Betrachtung erregender Giftwirkungen, u. zw. mit der Besprechung des Strychnins.

Strychnin.

Das Strychnin kommt neben Brucin in Strychnosarten (Familie der Loganiaceen) vor, die aus dem tropischen Asien und Afrika stammen.

Vorkommen.

In dem in Indien einheimischen Baum Strychnos Nux vomica ist Strychnin im Holz, in der Rinde und in den Samen enthalten. Die an der Oberfläche behaarten, scheibenförmigen Samen aus den fleischigen Früchten des Baumes, die sog. Krähenaugen oder Brechnüsse, die gepulvert zum Vertilgen von Ratten u. s. w. dienen, sind besonders strychninreich. Sie enthalten etwa 1·3% Strychnin und daneben noch etwa 1·7% Brucin, das pharmakologisch dem Strychnin sehr nahe steht.

An Brucin weit reicher ist die Rinde des Baumes, die sog. falsche Angosturarinde. Auch die sog. Ignatiusbohnen von Strychnos Ignatii enthalten viel Strychnin (bis 2%) und daneben wieder Brucin, ebenso die Samen von Strychnos Tieuté und anderer Strychnosarten, die zum Teil als Pfeilgifte von Malayenstämmen gebraucht werden.

Das Strychnin ist ein in Wasser schwer lösliches Alkaloid, das sich durch Chloroform aus seinen wässerigen Lösungen gut ausschütteln läßt. Die Salze des Strychnins sind leicht in Wasser löslich. Man benutzt das Strychnin. nitric. Eine charakteristische Farbenreaktion gibt die Lösung des Strychnins in konzentrierter

Schwefelsäure, indem sie durch eine Spur Kaliumbichromat eine blauviolette Farbe annimmt, die allmählich in Blau und Grün übergeht.

Gesteigerte Reflexerregbarkeit.

Die Hauptwirkung des Strychnins ist elektiv gegen die reflexübertragenden Apparate im centralen Nervensystem gerichtet. Wenn die Reflexe bei pathologischen Störungen daniederliegen, sind kleine Strychningaben im stande, sie wieder hervorzurufen. Toxische Gaben bewirken eine derart gesteigerte Erregbarkeit der Reflexapparate, daß die geordneten Bewegungskombinationen nicht bloß in abnormer Intensität zu stande kommen, sondern bald auch in abnormer Ausbreitung. In der Norm findet die Ausstreuung der Reize im Rückenmark nach festen Gesetzen statt, so daß nach Reizung bestimmter sensibler Nerven bestimmte Bewegungen und Bewegungskombinationen zu stande kommen. Bei voll entwickelter Strychninvergiftung erhält man dagegen durch jeden Einzelreiz, welcher die Sinnesorgane trifft, eine gleichzeitige Contraction sämtlicher Skeletmuskeln, den Tetanus.

Injiziert man einem Frosch $^1/_{10}$—$^2/_{10}$ *mg* Strychninnitrat, so zeigt er bald eine Veränderung der auf Berührung eintretenden spinalen Reflexe. Während ein normaler Frosch auf leise Berührung überhaupt keine Bewegungen der Extremitäten ausführt und auf starke Tastsinnreize nur reagiert, wenn sie gewisse empfindliche Stellen treffen, so genügt nach Strychnin jede Berührung, um energische Reflexe auszulösen. Erschütterungen, die sonst unwirksam sind, führen bei dem übererregbar gewordenen Reflexapparat zu Streckbewegungen. Endlich schließt sich an irgend einen sensiblen Reiz ein Tetanusanfall an.

Tetanus.

Unter Tetanus versteht man eine sekunden- bis minutenlang andauernde tonische Contraction aller Skeletmuskeln, die sich aus blitzschnell einander folgenden Einzelcontractionen der Muskeln zusammensetzt. Die einzelnen Krampfanfälle werden durch längere oder kürzere Pausen voneinander getrennt; diese Intervalle können aber auch so kurz sein, daß der Körper einige Zeit hindurch völlig steif und unbeweglich wird. Da bei gleichzeitiger Contraction aller Skeletmuskeln die Extensoren über die Flexoren überwiegen, so kommt es zur Streckstellung der Extremitäten und des Rumpfes.

Der Frosch könnte in diesem Zustande wochenlang leben, da seine Hautatmung für den trägen Stoffwechsel genügt. Der Tetanus als solcher tötet Frösche auch bei tagelanger Dauer nicht; nach anderen tetanisierenden Giften, z. B. Tetanustoxin oder gewissen Polysulfiden (*E. Harnack*[1]), leben sie wochenlang, und auch Strychnin ruft in ganz kleinen Gaben (*Bongers*[2]) einen 8—14 Tage lang dauernden Zustand maximal gesteigerter Reflexerregbarkeit hervor, in dem jeder Reiz mit Streckkrampf beantwortet wird. Wenn dennoch etwas größere Strychningaben beim Frosch rasch zum Tode führen, so kann dies nicht eine Folge des Tetanus an sich sein, sondern hängt mit anderen Wirkungen des Giftes zusammen, auf die wir noch zurückkommen.

Analyse.

Eine nähere Analyse der Erscheinungen lehrt, daß der Angriffspunkt des Tetanus im Rückenmark zu suchen ist. Seine centrale Natur wird dadurch erwiesen, daß ein aus dem Kreislauf ausgeschaltetes Bein an den Krämpfen teilnimmt, daß diese aber nach Durchschneidung

[1] *E. Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34, S. 156.
[2] *P. Bongers*, Arch. f. Anat. u. Phys, 1884, S. 331.

des Nerven aufhören (*Johannes Müller*[1], *Kölliker*[2]). Die Streckkrämpfe unterscheiden sich bei einem Frosche, dem man vorher das Halsmark durchschnitten hat, in keiner Weise von denen intakter Frösche; zerstört man dagegen das Rückenmark, so hört der Tetanus auf. Der Hauptangriffspunkt des Strychnins liegt also im Rückenmark. Indes schließt dies nicht aus, daß Reflexvorgänge in den höheren Teilen des centralen Nervensystems in gleicher Weise durch Strychnin gesteigert werden.

Tetanus ein Reflexkrampf.

Daß der Tetanus ein Reflexkrampf ist, daß es sich also nicht um eine direkte Erregung handelt, das geht aus einem schon von *Hermann Meyer*[3] im Jahre 1846 angestellten Versuch hervor: nach Durchschneidung sämtlicher hinterer Rückenmarkswurzeln bleiben beim Frosche die Krämpfe aus. Die leiseste Berührung eines centralen Wurzelstumpfes genügt aber, um heftigsten Tetanus auszulösen. Ebenso hört der Tetanus auf und die Frösche werden schlaff, wenn man die Haut durch Bepinseln mit Cocainlösung anästhesiert und dadurch alle sensiblen Erregungen von seiten der Tastnerven ausschaltet (*Poulsson*[4]). Nach den kleinsten Dosen Strychnin ($^1/_{50}$—$^1/_{100}$ *mg*) genügt auch die Fernhaltung aller äußeren Reize und Erschütterungen, um den Ausbruch der Krämpfe zu verhindern. Es wird also nur die Erregbarkeit der reflexübertragenden Apparate gegenüber physiologischen Reizen enorm gesteigert.

Beteiligung der sensiblen Seite des Reflexbogens.

Das Gift kann dabei keinesfalls ausschließlich an den motorischen Rückenmarkselementen des Reflexbogens angreifen. Auch die sensiblen Rückenmarkselemente müssen beteiligt sein. Dies folgt eigentlich schon aus der Art der Muskelcontractionen im Strychninkrampf: es sind nicht ungeordnete oder fibrilläre Zuckungen, sondern koordinierte gleichzeitige Contractionen ganzer Muskelgruppen. Nach unserer Kenntnis des Baues des Rückenmarks können solche koordinierte Bewegungsakte nur durch Vermittlung der überall miteinander durch ungezählte Kollateralen und Anastomosen verbundenen receptorischen Neurone erzeugt werden, deren normale oder anormale Erregung sich, je nach den vorhandenen Bahnungen (Verwandtschaften) oder Widerständen, nah oder weit verbreiten und auf motorische Neurone entsprechend übertragen kann[5], während letztere für sich isoliert und nicht im stande sind, Erregungszustände aufeinander zu übertragen. Es ist in der Tat noch nie gelungen, durch künstliche Erregung eines motorischen Nerven in einem anderen motorischen Neuron eine Erregung mit auszulösen. Das auf nebenstehender Seite gegebene Schema des Rückenmarkes bringt diese Verhältnisse zur Anschauung.

Auf Grund dieser anatomischen Tatsachen haben nun *Houghton* und *Muirhead*[6] auch den experimentellen Beweis erbracht, daß das Strychnin in den verzweigten receptorischen Teilen des Reflexbogens angreifen muß.

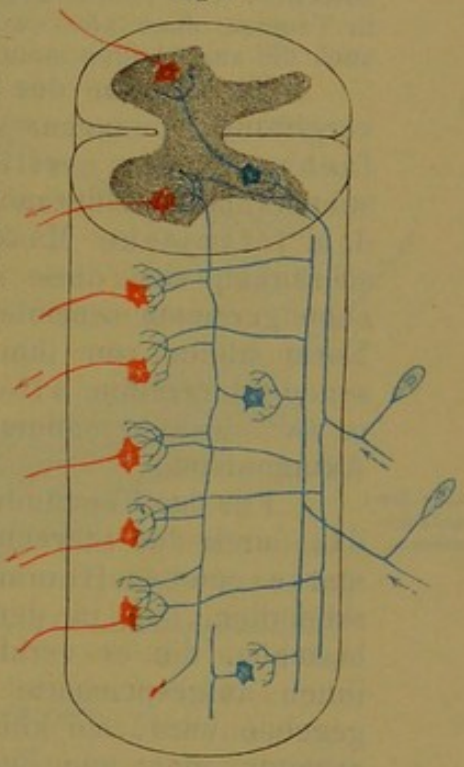
[1] *Johann Müller*, Handbuch d. Phys. d. Menschen. 1844, S. 49.
[2] *Kölliker*, *Virchows* Arch. 1856, Bd. 10, S. 239.
[3] *H. Meyer*, Zeitschr. f. rationelle Medizin. 1846, Bd. 5, S. 257.
[4] *E. Poulsson*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1889, Bd. 26, S. 22.
[5] Vgl. *Exner*, Entwurf zu einer Erklärung der psychischen Erscheinungen. 1894, S. 59.
[6] *Houghton* u. *Muirhead*, Med. News. 1895.

Houghton u. *Muirhead* bringen auf einen eng begrenzten Teil des freigelegten Rückenmarkes eines Frosches, dessen Blut- und Lymphcirculation aufgehoben ist, eine Spur Strychnin. Nach wenigen Sekunden läßt sich dann folgendes beobachten: Wird ein leichter taktiler Reiz an einer dem vergifteten Rückenmarksegment entsprechenden Hautstelle gesetzt, so erfolgt Streckkrampf des ganzen Tieres; wird aber eine beliebige andere Hautstelle gereizt, so ruft sie nur die gewöhnliche örtlich begrenzte Reflexbewegung hervor, und selbst die dem vergifteten Segment entsprechenden motorischen Apparate bleiben ruhig. Da sich also von der vergifteten Rückenmarkstelle aus und nur von dieser die Explosion über den ganzen Körper verbreitet, d. h. also auch alle unvergifteten motorischen Vorderhornzellen in tetanische Aktion versetzt, dies aber nur mittels der miteinander überall durch Anastomosen verknüpften receptorischen Zellapparate geschehen kann, so muß in diesen der Sitz der abnorm heftigen und ungehemmten Explosion angenommen werden. Das gleiche, völlig eindeutige Resultat hat später *Baglioni*[1] in sehr instruktiven Versuchen am isolierten, nur mit den hinteren Extremitäten verbundenen Hirn-Rückenmarkspräparat der Kröte erhalten. Jedenfalls liegt also auf der sensiblen Seite des Reflexbogens ein Angriffspunkt der Strychninwirkung im Rückenmarke.

In scheinbarem Widerspruch hiezu steht allerdings ein Versuch von *Sherrington*[2]. Auch nach Isolierung des Rückenmarks von allen äußeren Einflüssen (quere Rückenmarksdurchschneidung und Durchtrennung aller hinteren Wurzeln) trat nach Strychninvergiftung beim Hunde noch typischer Tetanus auf; ja, das gleiche Resultat konnte sogar noch sechs Wochen nach derselben Operation, also nach vollständiger Degeneration aller afferenten Neuronen erhalten werden[3].

Der Widerspruch ist aber nur scheinbar; denn von dem reizübertragenden (receptorischen) Apparat degenerieren nur die von der Peripherie eintretenden und vom Hirn absteigenden Neurone; es bleiben aber die selbständigen Schaltzellen mit ihren Fortsätzen erhalten (etwa den a-Zellen *Exners*[4] entsprechend), die danach im stande sein müssen, Erregungen, sei es chemische von Blut, sei es mechanische durch Erschütterung, zu empfangen und koordiniert auf die Vorderhornzellen zu übertragen. Diese Schaltneurone dürften die Angriffspunkte für das Strychnin bilden.

Fig. 2.



Schema des Rückenmarks.
Blau: receptorische Zellen und Bahnen;
Rot: motorische Zellen.

Wie jedoch neuere Untersuchungen von *Dusser de Barenne*[5] lehren, kommt der eigentliche Tetanus nur dadurch zu stande, daß das Strychnin gleichzeitig auch die Erregbarkeit der motorischen Rückenmarkselemente steigert. Bei streng lokalisierter Strychninapplikation auf der dorsalen Seite des Rückenmarks treten nur sensible Erregungen (Sensibilitätsstörungen) und etwas erhöhte Reflexerregbarkeit auf, u. zw. streng regionär in den von den vergifteten Rückenmarkssegmenten versorgten Gebieten. Tetanus entsteht aber nur, wenn auch die ventralen motorischen Rückenmarkselemente gleichzeitig vergiftet werden. Das Strychnin greift also sowohl an der sensiblen als auch an der motorischen Seite des Re-

Mitbeteiligung auch der motorischen Seite.

[1] *Baglioni*, Zeitschr. f. allg. Physiol. 1909, IX, S. 1.
[2] *Sherrington*, Phil. Transact. Roy. Soc. 1898, Bd. 190, S. 160.
[3] *H. Meyer*, Unveröffentl. Unters.
[4] *Exner*, l. c. S. 88, 92 u. a.
[5] *Dusser de Barenne*, Zentralbl. f. Phys. 1910, Bd. 24, Nr. 18, sowie Folia neuro-biologica. 1911, Bd. 5 u. 6.

flexbogens im Rückenmark an. Bei der Strychninwirkung vom Blute aus sind natürlich beide Angriffspunkte beteiligt.

Wenn *Dusser de Barenne* die sensible Seite (Dorsalfläche) in der Armgegend des Froschrückenmarks streng lokal mit Strychnin vergiftete, so traten in den Vorderextremitäten nur Wischbewegungen und vereinzelte Zuckungen auf. Wurde nun auch auf die motorische Seite des Reflexbogens (Ventralfläche) Strychnin aufgebracht, aber streng lokal nur im Niveau der Beinsegmente, so ergab die Reizung der Haut einer Hinterpfote doch nur normale Reflexe; der Reflex passiert eben in diesem Falle eine unvergiftete sensible Zelle im Niveau der Beinsegmente, und die Vergiftung der motorischen Zellen daselbst genügt nicht zur Entstehung des Tetanus. Dagegen führte in dem Versuche Reizung der Haut an den Vorderpfoten zu typischem Tetanus in den hinteren Extremitäten, denn in diesem Falle traf der Reiz eine vergiftete sensible Zelle des Armniveaus und erzeugte in der gleichfalls vergifteten Vorderhornzelle des Beinniveaus die abnorme Reaktion. Die Vorderextremitäten gerieten aber auch in diesem Falle nicht mit in Tetanus, denn hier waren nur die sensiblen Elemente vergiftet, nicht aber auch die zugehörigen motorischen.

Die Neurone des Rückenmarks werden also durch die Strychninvergiftung in eigenartiger Weise verändert, u. zw. mit einem zweifachen Erfolg; erstlich werden statt normaler kurz dauernder und submaximaler Reflexzuckungen jetzt nur noch maximale und anhaltende, d. h. tetanische Muskelcontractionen ausgelöst, und zweitens beschränken sich diese reflextetanischen Zuckungen nicht auf die dem eben gereizten sensiblen Neuron zunächst verwandten, d. h. in der Norm allein von ihm reflektorisch erregten motorischen Apparate, sondern ergreifen alle motorischen Apparate des ganzen Körpers, u. zw., was besonders hervorzuheben ist, auch die entsprechenden Antagonisten.

Theorie der Strychninwirkung.

Für das Verständnis beider Erscheinungen genügt die Vorstellung, daß durch das Strychnin in dem receptorischen Apparat des Rückenmarks gewisse Hemmungen beseitigt werden. Es ist sehr wahrscheinlich, daß in den sensiblen (receptorischen) Zellen Hemmungen bestehen, die es verhindern, daß bei einer Erregung die gesamte in ihnen aufgespeicherte Energie, ihre vorhandene Ladung ganz ausgegeben wird; sie können deshalb normalerweise nur intermittierend arbeiten oder, wie *Baglioni*[1] es näher ausgeführt hat, sie haben ein Refraktärstadium — entgegen den motorischen Vorderhornganglienzellen, die sich auf direkten Reiz kontinuierlich, d. h. tetanisch entladen[2]. Darauf beruht es, daß sich reflektorisch, d. h. durch Vermittlung der sensiblen Apparate normalerweise nie ein Muskeltetanus auslösen läßt, wohl aber durch direkte Reizung motorischer Ganglien. Wird durch Strychnin die Refraktäreigenschaft der sensiblen Apparate beseitigt, so geben auch sie jetzt ungehemmte kontinuierliche Erregungen und bewirken tetanische Contractionen.

Es werden aber auch noch Hemmungen anderer Art durch Strychnin beseitigt, u. zw. solche, die im normalen Zustande des Rückenmarks die Fortleitung der Erregung eines sensiblen Neurons auf Nebenbahnen verhindern. Die Nebenbahnen sind so vielfältig verbreitet und verzweigt, daß im Prinzip von jedem sensiblen Punkt aus auf vielleicht alle motorischen Zellen eine Erregung übertragen werden

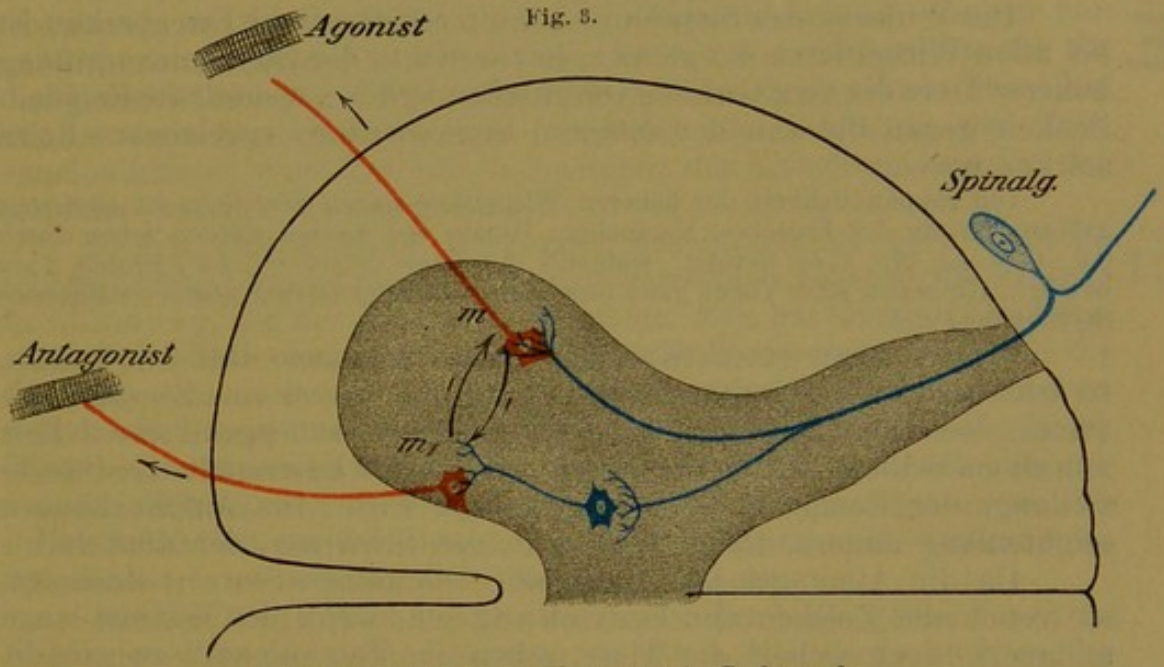
[1] *Baglioni*, Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1904, Bd. 4, S. 113.

[2] Vgl. *Birge*, *Dubois'* Arch. 1882, S. 481; *Baglioni*, Zeitschr. f. allgem. Phys. 1909, X, S. 87.

könnte; in der Norm läuft aber die Erregung auf dem kürzesten oder gebahntesten Wege zu der nächstverwandten motorischen Zelle, zu allen übrigen aber nur in unmerklicher und unwirksamer Stärke[1]. Anders in der Strychninwirkung! Darauf beruht die abnorme Ausbreitung der Reflexe.

Als ein spezieller Fall dieses Wegfalls von Hemmungen unter der Strychninwirkung sind Beobachtungen zu deuten, die man als „Reflexumkehr" bezeichnet hat: am strychninisierten Tiere bewirken gewisse sensible Reize, die sonst zu Hemmungen führen, nur noch Erregung. So ruft Depressorreizung nach *Bayliss*[2] am strychninisierten Tier nicht Blutdrucksenkung (Hemmung der Vasomotoren), sondern Blutdrucksteigerung (Erregung) hervor. Reizung der sensiblen Trigeminus-

Fig. 3.



Schema der intracentralen Hemmungen im Rückenmark.

endigungen in der Nasenschleimhaut führt in der Norm zu einer Hemmung der Inspiration; am strychninisierten Tier erfolgt dagegen inspiratorische Erregung (*Seemann*[3]).

Aus *Sherringtons*[4] grundlegenden Untersuchungen wissen wir ferner, daß die Erregung eines Agonisten, z. B. eines Beugemuskels, normalerweise unmittelbar mit einer Hemmung seines Antagonisten, z. B. des entsprechenden Streckers, verbunden ist, daher denn niemals beide zugleich reflektorisch in Contraction versetzt werden können. Man mag sich dies so vorstellen, daß zwischen zwei antagonistisch koordinierten motorischen Zellen ein dauernd bereiter gegenseitiger Hemmungsmechanismus tätig ist, der bewirkt, daß, wenn die eine Zelle *m* (vgl. Fig. 3) erregt, die antagonistische m_1 automatisch gehemmt wird.

[1] Vgl. *Exner*, l. c. S. 58, 59.
[2] *Bayliss*, Proc. Roy. Soc. Vol. 80, S. 339.
[3] *Seemann*, Zeitschr. f. Biol. Bd. 54, S. 155.
[4] *Sherrington*, Proc. Roy. Soc. Vol. 76, S. 285, und Journal of Physiology. Bd. 36, S. 185.

Dieser Mechanismus ist im Schema durch die doppelten Pfeile mit negativen Zeichen angedeutet. In der Norm erreicht die vom Spinalganglion eintretende Erregung nur die zugehörige Zelle m in wirksamer Stärke, zu m_1 gelangt nur ein unmerklicher Rest, denn der Weg ist nicht gebahnt oder mag besondere Hindernisse, etwa eingeschaltete Zellen, wie in dem Schema angedeutet, enthalten. Es wird also nur m erregt, m_1 aber auf irgend einem Wege gehemmt. Unter der Strychninwirkung nun wird die Nebenbahn zu m_1 — wie auch alle übrigen Nebenbahnen — von ihren Hemmungen befreit, sie läßt jetzt ebensoviel von dem Erregungsstrom durch, wie die Bahn zu m; beide Zellen, m und m_1, erhalten nun gleich starke Impulse, ihre gegenseitigen intracentralen Hemmungen kompensieren sich, und Agonist wie Antagonist geraten in Contraction.

Wirkungsbild am Warmblüter.

Die Wirkung des Strychnins auf die reflektorische Erregbarkeit ist bei allen Wirbeltieren die gleiche, nur treten in der Strychninvergiftung höherer Tiere die vom Gehirn vermittelten Reflexe, speziell die Empfindlichkeit gegen die von den höheren Sinnesorganen zugeleiteten Reize stärker hervor.

Die Empfindlichkeit der höheren Wirbeltiere gegen Strychnin ist eine weit größere als die des Frosches. Kaninchen, Hunde und Katzen werden schon durch 0·6—0·75 *mg* pro 1 *kg* getötet, während die letale Dosis für 1 *kg* Frosch 2 *mg* beträgt. Hingegen sind Vögel ganz besonders widerstandsfähig gegen verfüttertes Strychnin (*Falck*)[1].

Injiziert man einem Kaninchen eine wirksame Dosis Strychnin, so tritt bald eine eigentümliche Unruhe des Tieres ein. Es spitzt die Ohren, hebt den Kopf u. s. w.; endlich bricht auf irgend einen Reiz mit einem Schlage der Tetanus aus, bei dem die Extremitäten in Streckstellung, der Rumpf in Opisthotonus starr wird. Die Anfälle können minutenlang dauern. Dabei fühlt man das Schwirren der Muskeln.[2]

Da die Atmungsmuskeln an der tetanischen Starre teilnehmen, so treten alle Zeichen der Erstickung ein, wenn der Tetanus lange andauert, doch gehen die Tiere selten im Tetanusanfall zu grunde. Nach mehr oder weniger zahlreichen Anfällen stellt sich vielmehr bald ein Lähmungszustand ein, in welchem die Reflexerregbarkeit mehr und mehr abnimmt, der Blutdruck sehr niedrig bleibt, und die Respiration immer schwächer wird, bis sie endlich ganz erlischt.

Neben diesen charakteristischen Wirkungen auf die Reflexapparate des Rückenmarks kommt dem Strychnin an höheren Tieren auch eine erregende Wirkung auf die entsprechenden Centren im verlängerten Mark und Großhirn zu. Der Blutdruck steigt während der Strychninkrämpfe, und der Puls wird langsamer, u. zw. auch bei guter künstlicher Atmung der Tiere, also bei ausgeschlossener Erstickung. Selbst wenn die Krämpfe durch Curare unterdrückt sind, treten periodisch wiederkehrende Blutdrucksteigerungen mit Pulsverlangsamung auf (*S. Mayer*[3]). Sie sind die Folge gesteigerter Erregbarkeit der vasomotorischen Centren und des Vaguscentrums. Auf die Bedeutung dieser Kreislaufwirkung des Strychnins gehen wir an anderer Stelle ein. Ebenso erfährt das

[1] *Falck*, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1899, Nr. 29.

[2] Über die Aktionsströme der Muskeln im Strychnintetanus vgl. *Fahrenkamp*, Zeitschr. f. Biologie 1912, Bd. 59, S. 426.

[3] *S. Mayer*, Ber. d. kais. Akad. d. Wiss. in Wien, 1872, Bd. 64, II. Abt., S. 657.

Atmungscentrum eine Erregung. Es läßt sich experimentell feststellen, daß eine durch lähmende Gifte — Morphin — stark herabgesetzte Erregbarkeit des Atemcentrums unter der Wirkung des Strychnins sich wieder bessert, u. zw. nach Gaben, die noch nicht Krämpfe verursachen (*Biberfeld*[1]).

Von therapeutischer Wichtigkeit ist ferner die Verschärfung und Verfeinerung der Sinnesfunktionen durch Strychnin. Der Tastsinn, der Geruchsinn sowie der Geschmack werden verschärft, vor allem aber wird die Erregbarkeit des Sehorgans gesteigert, das Unterscheidungsvermögen von Farben und Helligkeitsunterschieden verbessert, das Gesichtsfeld erweitert. *Filehne*[2] hat gezeigt, daß der Angriffspunkt, mit der einzigen Ausnahme des Sehorgans, in dem sensorischen Centralapparate des Gehirns liegt. Am Auge greift die Erregbarkeitssteigerung an der Netzhaut an, die aber bekanntlich als ein vorgeschobener Gehirnteil anzusehen ist. Da somit der Angriffspunkt für die Verschärfung der Sinneswahrnehmungen nach Strychnin überall in den sensorischen Centren liegt, erscheint die Erhöhung der Reizempfindlichkeit der Sinne als ein Analogon der Erregbarkeitssteigerung sensibler Apparate im Rückenmark.

Lähmende Wirkung des Strychnins.

Hiemit sind aber die Wirkungen des Strychnins noch nicht erschöpft. Säugetiere sterben, wie bereits geschildert, ebenso wie Frösche in Lähmung, die den Krämpfen nachfolgt. Man hat diesen Lähmungszustand vielfach auf eine Erschöpfung des Nervensystems durch die Krämpfe selbst zurückgeführt. In der Tat geht mit der erhöhten Erregbarkeit der Reflexapparate eine erhöhte Erschöpfbarkeit Hand in Hand. Dieselbe ist ohneweiters verständlich durch den ungehemmten Explosionsvorgang, d. h. Energieverbrauch, in den receptorischen Apparaten. Sie finden keine Zeit zur Erholung und zum Wiederaufbau der verbrauchten Substanz, wie es sonst in der Norm der Fall ist.

Die Erschöpfbarkeit des Rückenmarks durch die Krämpfe erklärt aber keineswegs die rasche Lähmung, in die z. B. Frösche nach großen Gaben Strychnin verfallen; sie erklärt ebensowenig, daß Säugetiere schon nach wenigen Krampfanfällen an Respirations- und vasomotorischer Lähmung zu grunde gehen. Es sind dies vielmehr Folgen einer zweiten, einer lähmenden Strychninwirkung, die neben der tetanisierenden immer stärker hervortritt, je größere Giftmengen zur Resorption kommen.

Nach einem kurz dauernden Tetanus tritt dann sogleich allgemeine Lähmung ein. Frösche, die sich aus der Lähmung erholen können, zeigen nach dem Abklingen derselben von neuem lang andauernden Tetanus. Mit der durch große Strychningaben verursachten Herzlähmung hat die Paralyse des centralen Nervensystems nichts zu tun[3].

Die centrallähmende Wirkung ist nach größeren Strychningaben die eigentliche Todesursache (*Poulsson*[4]).

Beim Frosch — u. zw. weit ausgeprägter bei Rana esculenta als bei Rana temporaria — macht sich nach größeren Strychnin-

[1] *Biberfeld, Pflügers* Arch. f. d. ges. Physiologie. 1904, Bd. 103, S. 266.
[2] *Filehne, Pflügers* Arch. 1901, 83, daselbst Literatur, S. 369.
[3] *Igersheimer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 54. *Heubner* u. *Loewe*, Ebenda 1913, Bd. 71, S. 174.
[4] *Poulsson*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1889, Bd. 26.

gaben nebenbei auch noch eine curareartige Wirkung des Giftes bemerkbar.

Es ist eine auffallende Erscheinung, daß während der hochgradigen Steigerung der Reflexerregbarkeit gegenüber taktilen Hautreizen chemische Hautreize (Betupfen der Haut mit Essigsäure) sowie andere „Schmerzreize" (Schneiden) ohne Wirkung bleiben. Auch Reizung der Eingeweide, die beim normalen Frosch zu Abwehrbewegungen führt, ist beim strychninisierten wirkungslos. Die verschiedenen receptorischen Apparate des Rückenmarks werden also verschieden beeinflußt. Die Perception der Schmerzreize wird herabgesetzt, d. h. sie unterliegt von vornherein der lähmenden Wirkung des Strychnins. Nur für die Sinnesreize wird das Nervensystem durch Strychnin übererregbar[1].

Toxikologie des Strychnins.

Die Veranlassung zu Strychninvergiftung am Menschen ist meist Verwechslung oder medikamentöse Vergiftung durch Überschreitung der erlaubten Dosis. Vorboten der Vergiftung sind das Gefühl von Ziehen und Steifigkeit in einzelnen Muskeln, Empfindlichkeit gegen Sinneseindrücke, Unruhe und Zittern. Nach größeren Dosen (über 0·03 *g*) tritt dann gesteigerte Reflexerregbarkeit ein, heftiges Angstgefühl, und plötzlich setzen auf einen geringen Reiz hin die Anfälle von allgemeinem Starrkrampf ein. Die Anfälle können eine Dauer von mehreren Sekunden bis zu zwei Minuten haben, die Atmung sistiert, und der Tod kann im Anfall an Erstickung erfolgen. In den Pausen zwischen den Anfällen ist das Bewußtsein erhalten, während des Starrkrampfs durch die fortschreitende Erstickung getrübt. Nach 3—4 schweren Anfällen pflegt der Tod durch Erschöpfung des Nervensystems[2] einzutreten. Die mittlere letale Dosis für den erwachsenen Menschen beträgt 0·1—0·12 *g*.

Bei der Behandlung der Strychninvergiftung wird es die erste Aufgabe sein, den Eintritt, resp. die Heftigkeit der lebensgefährlichen Krämpfe zu bekämpfen. Der Strychninkrampf kann nun entweder verhindert werden, indem man die durch Strychnin übermäßig erregten Centren durch narkotische Substanzen beruhigt oder indem man den heftigen motorischen Impulsen durch Lähmung der motorischen Nervenendigungen mittels Curare den Weg zu den Skeletmuskeln abschneidet. Die Curarisierung wäre die zweckmäßigere Behandlungsart der Strychninvergiftung, weil dem Strychnin selbst lähmende Eigenschaften zukommen, und die Darreichung narkotischer Mittel diese lähmenden Wirkungen zu steigern droht. Aber das Curare kann, wie dort besprochen wurde, nur schwer derart dosiert werden, daß die Krämpfe aufhören, die Atmung aber noch bestehen bleibt.

Sind die Krämpfe noch nicht ausgebrochen, so gebe man Chloralhydrat oder, falls nichts anderes zur Hand ist, Alkoholica per os oder im Klysma. Alle Geräusche, Luftzug und andere sensible Reize sind fernzuhalten, endlich sind durch Apomorphin oder Magenausspülung die unresorbierten Giftreste aus dem Magen zu entfernen. Sind die Krämpfe bereits ausgebrochen, so leite man sofort die Chloroformnarkose ein und entleere nach Aufhören der Krämpfe den Magen durch Magenausspülungen; nach Abklingen der Chloroformnarkose gibt man

[1] Vgl. *Torata Sano*, *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 124.
[2] *Denys*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1885, Bd. 20.

Chloralhydrat als Klysma und bringt die Diurese in Gang, um das Strychnin während des Chloralschlafs zur Ausscheidung zu bringen.

Im Tierexperimente gelingt es auch durch künstliche Respiration die Strychninkrämpfe zum Verschwinden zu bringen. Auch Sauerstoffatmung mildert die Krämpfe oder unterdrückt sie, während eine Verminderung der Sauerstoffzufuhr die Krämpfe verstärkt[1].

Therapeutische Anwendung.

Von den therapeutischen Indikationen des Strychnins ist die Heilung oder Besserung von Amblyopien und Amaurosen ohne anatomische Veränderungen oder bei beginnender Sehnervenatrophie sichergestellt. Auch bei Verminderung der Hörfähigkeit aus central bedingten Ursachen sind Besserungen beschrieben (Gaben bis 0·01 *g*! pro dosi und 0·02 *g*! pro die Strychninum nitricum in subcutaner Injektion). Die Anwendung des Strychnins bei motorischen Lähmungen ist vielfach empfohlen worden. *Naunyn*[2] hat von mehrfach wiederholten, durch 6—8tägige Pausen getrennten Serien von 10—12 Injektionstagen (bis 0·01 *g*, aber nicht darüber hinaus ansteigende Gaben) gute Erfolge bei Paresen gesehen, niemals aber bei vollständigen Lähmungen. Das Mittel begünstigt die Wiederherstellung der motorischen Funktionen also nur dort, wo die Leitung nicht vollständig unterbrochen ist. Auch bei Sphincterenlähmungen und Enuresis nocturna wird Strychnin angewandt.

Unsicher ist die Wirkung des Extractum Strychni bei Atonie des Magendarmkanals (Gaben 0·01—0·05 *g*! pro dosi, bis 0·10 *g*! pro die). Die Anwendung der Tinctura Strychni (Gaben 0·5—1·0 *g*! pro dosi, bis 2·0 *g*! pro die) bei verschiedenen Magendarmstörungen dürfte wie die Anwendung anderer Bittermittel (s. dort) zu beurteilen sein; das Strychnin schmeckt noch in der Verdünnung von 1 : 60.000 deutlich bitter.

Physiologisch besser begründet ist die Anwendung des Strychnins als Antidot bei narkotischen Vergiftungen, insbesondere bei Vergiftung mit Chloralhydrat, Alkohol, centrallähmenden Schlangengiften u. s. w. In anderen Ländern wird das Mittel in dieser Richtung viel häufiger verwendet, während man in Deutschland lieber das ungefährlichere Coffein in der gleichen Indikation benützt. Da die Ausscheidung des Strychnins durch den Harn ungemein langsam erfolgt[3], so häuft sich das Mittel bei fortgesetztem Gebrauche im Organismus an, worauf zu achten ist.

Das Brucin, welches neben dem Strychnin in den Strychnossamen vorkommt, ist chemisch dem Strychnin nahe verwandt[4], wahrscheinlich ist es dessen Dimethoxylverbindung. Auch physiologisch wirkt es dem Strychnin ähnlich, aber schwächer.

Allgemeines über Alkaloide.

Das Strychnin ist das erste typische Alkaloid, das wir behandeln. Unter Alkaloiden versteht man stickstoffhaltige basische Stoffe, die hauptsächlich im Pflanzenreiche vorkommen. Gewöhnlich werden aber nur diejenigen Pflanzenbasen als Alkaloide bezeichnet, welche sich durch starke physiologische Wirkungen aus-

---

[1] *Osterwald*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44, S. 451.

[2] *Naunyn*, Über subcutane Strychneinspritzungen. Ges. Abhandlungen. 1909, Bd. 2, S. 790.

[3] Vgl. *Ipsen*, Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin. 1892, 3. F., Bd. 4, S. 15.

[4] Vgl. *Jul. Tafel*, *Liebigs* Annalen. 1898, Bd. 304, S. 26.

zeichnen; anderseits spricht man auch gewisse basische Zerfallprodukte der tierischen Gewebe, die sog. Ptomaine, als Fäulnis- oder Leichenalkaloide an.

Die meisten Alkaloide enthalten Stickstoff, Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff; nur wenige sind sauerstofffrei. Im allgemeinen sind die Alkaloide als substituierte Ammoniake oder Ammoniumbasen anzusehen; die meisten Alkaloide enthalten den Stickstoff als Bestandteil geschlossener Kohlenstoffringe (Pyrrolring, Pyridinring, Chinolinring u. s. w.).

Die basischen Eigenschaften der Alkaloide befähigen dieselben, ähnlich wie das Ammoniak, sich mit Säuren zu Salzen zu verbinden; daher rührt die Bezeichnung Alkaloide (alkaliähnliche Stoffe). Ammoniak, fixe Alkalien und andere Basen verdrängen nach dem Verhältnis ihrer Stärke und ihrer Massenwirkung die Alkaloide aus ihren wässerigen Salzlösungen, wobei die freien, in Wasser schwer löslichen Alkaloide abgeschieden werden.

Die Salze der Alkaloide sind zum Unterschiede von den freien Basen meist in Wasser leicht löslich. Auch Alkohol vermag die Mehrzahl zu lösen. Dagegen sind die Alkaloidsalze in Benzol, Äther, Chloroform, Amylalkohol meist unlöslich, während sich die freien Alkaloide in diesen sog. Ausschüttelungsflüssigkeiten mehr oder weniger gut lösen. Darauf beruht das Verfahren zur Isolierung der Alkaloide. Dasselbe kann hier nur kurz angedeutet werden. Die gifthaltigen organischen Massen werden mit saurem Alkohol ausgezogen, wobei die Alkaloidsalze in Lösung gehen. Nach dem Abdampfen des Alkohols wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen und diese Alkaloidsalzlösung durch Schütteln mit den geeigneten Ausschüttelungsflüssigkeiten (Benzol, Äther, Chloroform, Amylalkohol etc.) von allen Verunreinigungen befreit, die sich, wie z. B. Fette, Farbstoffe etc., in der Ausschüttelungsflüssigkeit lösen. Wird das Alkaloid dann durch Zusatz einer stärkeren Base, z. B. Ammoniak, aus der Alkaloidsalzverbindung freigemacht, so kann es nunmehr durch Ausschüttelung bei alkalischer Reaktion in das Lösungsmittel übergeführt werden und hinterbleibt bei dessen Abdampfen. Aus dem Rückstande kann dann das Alkaloid wieder als Salz in säurehaltigem Wasser aufgenommen werden, und mit dieser Lösung werden die für Alkaloide charakteristischen, sog. allgemeinen Alkaloidreaktionen angestellt sowie bestimmte chemische und physiologische Identitätsreaktionen. Dies ist in groben Zügen das sog. *Stas*sche Ausschüttelungsverfahren.

Alkaloidreaktionen. Mit Gerbsäure, Phosphormolybdänsäure, Phosphorwolframsäure sowie mit Pikrinsäure geben fast alle Alkaloide — u. zw. noch in den verdünntesten Lösungen — in Wasser unlösliche Salze, die sich als Niederschlag ausscheiden. Mit Platinchlorid und Goldchlorid vereinigen sich die salzsauren Salze der meisten Alkaloide zu schwer löslichen Doppelverbindungen, ebenso mit den Chloriden und Jodiden des Quecksilbers, Wismuts und Zinks. Diese Reagenzien können deshalb dazu dienen, die Gegenwart von Alkaloiden nachzuweisen.

Die chemischen Identitätsreaktionen sind meist Farbenreaktionen, die für die einzelnen Pflanzenbasen charakteristisch sind, aber nur in einigermaßen reinen Lösungen einwandfrei gelingen. In

vielen Fällen, wie z. B. gerade beim Strychnin, erweist sich deshalb die physiologische Reaktion durch den Froschversuch mit dem bei der Isolierung erhaltenen Rückstand als weit schärfer als die chemische Identitätsreaktion[1].

„Krampfgifte."

Von anderen Giften, die in prinzipiell gleicher Weise wie das Strychnin auf das Rückenmark und auf die anderen Teile des Centralnervensystems wirken, ist vor allem das Coffein zu erwähnen.

Strychnin ist das typische Reflexkrampfgift. Es gibt indes noch eine Reihe anderer toxischer Erregungen des Centralnervensystems, bei denen es zu Krämpfen kommt, die jedoch nicht durch sensible Reize ausgelöst werden, also nicht im gewöhnlichen Sinne reflektorischen Charakter haben. Solche Krämpfe unterscheiden sich auch dadurch von den Strychninkrämpfen, daß sie nicht alle Muskeln auf einmal befallen, sondern nur bestimmte Muskelgruppen. Im Strychninkrampf werden alle, auch die antagonistischen Muskeln, gleichzeitig in Contraction versetzt, woraus der Starrkrampf resultiert. Diese gleichzeitige Contraction der gesamten Muskulatur erklärt sich, wie oben besprochen, durch die ungehemmte Ausbreitung jeder sensiblen Erregung auf alle afferenten Nebenbahnen; dadurch entsteht eine gleichmäßige und gleichzeitige Erregung aller — auch der antagonistischen — motorischen Centren. Dagegen bleibt die Hemmung der Antagonisten bei der Wirkung anderer Krampfgifte bestehen, so daß es zu Zwangsbewegungen kommt, welche geordneten normalen Bewegungskombinationen entsprechen. Charakteristisch für diese klonischen Krämpfe ist ihr anscheinend spontanes, durch Summation innerer Reize bedingtes Auftreten. Ähnlich wie die Anfälle bei der Epilepsie erschöpfen sie sich vorübergehend nach kurzem Bestehen des Krampfzustandes, wodurch ein periodischer Typus — der epileptiforme Charakter — der Krämpfe entsteht.

Im Gegensatz zu den tonischen Krämpfen, die vom Rückenmark ausgelöst werden, gehen diese epileptiformen Krämpfe immer von höher gelegenen Centren aus, die auch in der Norm derartige Bewegungskombinationen beherrschen. Diese höheren Centren sind bei verschiedenen Tierarten in verschiedenen Teilen des Centralnervensystems lokalisiert.

Dadurch ist große Verwirrung in den Angaben über die Angriffspunkte der sog. „Krampfgifte" entstanden. *Prevost* und *Batelli*[2] prüften unter Verwendung starker Wechselströme, von welchen Teilen des Centralorgans klonische Krämpfe und von welchen nur tonische ausgelöst werden können. Es ergab sich dabei, daß an ausgewachsenen Hunden und Katzen nur von der motorischen Rindenregion aus klonische Krämpfe erhalten werden, während die tieferen Centren tonische Krämpfe geben. Hingegen fehlen die epileptiformen Krämpfe bei der Reizung der Hirnrinde von Kaninchen und Meerschweinchen sowie auch an neugeborenen Hunden und Katzen. Bei diesen Tieren können die klonischen Krämpfe vom Kopfmark ausgelöst werden, bei Fröschen sogar vom Rückenmark aus, bei dessen Reizung man an höheren Tierarten immer nur tonische Contractionen beobachtet (vgl. *Samaya*[3]). Es zeigt sich also, daß die Centren, deren Reizung klonische Krämpfe ergibt, in der Tierreihe vom Rückenmark zum Großhirn hinaufrücken.

[1] *Ranke, Virchows* Arch. 1879, Bd. 75.
[2] *Prevost* u. *Batelli*, Travaux du laborat. de physiol. de Genève. 1894, Bd. 5.
[3] *Samaya*, Trav. du lab. de physiol. de Genève. 1903, IV.

Danach haben wir den Angriffspunkt der toxischen Krämpfe epileptiformen Charakters bei höheren Tieren vornehmlich in der Hirnrinde zu suchen. Dies schließt aber keineswegs aus, daß die betreffenden Gifte gleichzeitig auch auf subcorticale Centren wirken.

Wir wissen z. B. von einem typischen Krampfgifte, dem Pikrotoxin aus den Kokkelskörnern (Menisperma cocculus), durch Durchschneidungsversuche, daß es neben seinem Hauptangriffspunkte oberhalb des Rückenmarks auch krampferregende Wirkungen an den Rückenmarkscentren besitzt (*Luchsinger*[1]). Anderseits gibt es auch Krampfgifte mit einer ganz eng umschriebenen Lokalisation ihres Angriffspunkts. Als Beispiel dafür seien hier Ester der Morphinglykolsäure angeführt, deren heftige Krampfwirkung, wie systematische Durchschneidungsversuche gezeigt haben, am Kaninchen nur in bestimmten Centren des Hirnstamms angreift, während Großhirn, Kleinhirn, Medulla oblongata und Rückenmark an der Entstehung der Krämpfe unbeteiligt sind (*Barnes*[2]).

Diese Vielgestaltigkeit in den möglichen Angriffspunkten klonischer Krämpfe macht es verständlich, daß unsere Kenntnisse über ihre Entstehung noch sehr mangelhafte sind. Unter den zahlreichen Giften, welche epileptiforme Krämpfe hervorrufen, ist besonders der Campher hervorzuheben. Die durch hohe Gaben von Campher an Warmblütern ausgelösten Krämpfe — klonische Zuckungen der Extremitäten, Trismus und Krämpfe der mimischen Muskeln — sind typisch für den periodischen Charakter sowie auch für die geringe Lebensgefahr, welche die klonischen Krämpfe als solche bedingen. Eine Lähmung folgt ihnen kaum nach. Die therapeutische Bedeutung der centralen Campherwirkungen beruht darauf, daß schon geringere als die krampfmachenden Gaben lebenswichtige Funktionen des Großhirns und der Medulla oblongata anregen. Ganz ähnlich wie der Campher verhalten sich darin andere Krampfgifte, wie z. B. das erwähnte Pikrotoxin und das Coriamyrtin aus Coriaria myrtifolia (*Köppen*[3]).

Krämpfe als „Nebenwirkung".

Eine Reizung von Krampfcentren kommt auch sonst als toxische Nebenwirkung bei einer Reihe anderer viel verwendeter Arzneimittel in Betracht. Schon für geringere Grade der Atropinvergiftung z. B. ist motorische Unruhe charakteristisch. Häufig treten auch Zwangsbewegungen an den Händen und Fingern ein. Nach schweren Vergiftungen mit Atropin kommt es anfallsweise zu klonischen Krämpfen der Extremitäten, zu Trismus, Rollbewegungen um die Längsachse und Drehbewegungen, und dieses Toben kann stunden- und tagelang andauern. Epileptiforme Anfälle entstehen auch in schweren Fällen von Cocainvergiftungen, daneben auch tetanische Krämpfe. Ein typisches Krampfgift ist ferner das Santonin aus den Wurmsamen (Flores Cinae); das gegen Spulwürmer viel angewandte Mittel hat häufig zu Vergiftungen Anlaß gegeben, in denen regelmäßig epileptiforme Krämpfe auftreten.

Erregungsmittel der Großhirnrinde.

Soweit die Krämpfe als toxische Nebenwirkungen in Betracht kommen, werden sie bei der Besprechung der betreffenden Mittel erwähnt werden. Hier ist vor allem hervorzuheben, daß eine ähnliche Erregung oder Steigerung der Erregbarkeit, wie sie in höheren Graden der Ver-

[1] *Luchsinger, Pflügers* Arch. 1878, Bd. 16, S. 532; *Gottlieb,* Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 30, S. 21.

[2] *Barnes,* Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46, S. 68.

[3] *Köppen,* Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 29, S. 327; *Gottlieb,* Ebenda. 1892. Bd. 30.

giftung sich an den sog. Krampfcentren kundgibt, auch die psychische Sphäre des Großhirns, die Centren bewußter Empfindung und willkürlicher Bewegung betrifft. Die Anfangsstadien solcher Wirkungen sind therapeutisch verwendbar, um die Großhirnfunktionen zu steigern, wenn sie in Lähmungszuständen daniederliegen. Daß in der Tat eine Steigerung der Erregbarkeit von Rindencentren durch diese Gifte möglich ist, hat schon die Besprechung der Strychninwirkung auf die centrale Perception von Sinnesreizen gezeigt. In analoger Weise können auch die übrigen Centren, deren Erregungszustand das Bewußtsein bedingt, durch erregende Gifte in ihrer Funktion direkt gesteigert werden. Wenigstens scheint uns bisher kein zwingender Grund dafür vorzuliegen, in den Symptomen der Großhirnexcitation immer nur die indirekte Folge einer Lähmung höherer psychischer Funktionen, speziell der Hemmungsvorrichtungen zu erblicken.

Am deutlichsten spricht für eine direkte Erregung von Gehirnfunktionen die Möglichkeit, Lähmungszustände des Großhirns durch erregende Gifte zu bekämpfen. Im Tierexperiment läßt sich sehr gut zeigen, daß es gelingt, den Zustand von Großhirnnarkose (Chloralhydrat-, Paraldehyd- oder Alkoholnarkose) durch erregende Gifte zu unterbrechen oder aufzuheben, auch wenn die Bewußtseinsvorgänge, die willkürlichen Bewegungen und die Schmerzempfindlichkeit bereits völlig erloschen und die meisten Reflexe, auch der Cornealreflex, schon sehr stark abgeschwächt waren.

So konnte *Binz*[1] die Gegenwirkung von Coffein gegen Alkoholnarkose an Hunden erweisen. *Mosso*[2] gelang es, Hunde aus tiefem Chloralschlaf durch die Injektion von 0·01 bis 0·02 *g* Cocainum hydrochloricum zu erwecken. *Schmiedeberg*[3] hat beobachtet, daß „mit Paraldehyd bis zur völligen Bewegungs- und Bewußtlosigkeit narkotisierte Kaninchen durch subcutane Injektion von $^1/_2$ bis 1 *mg* Pikrotoxin in kürzester Zeit so weit wiederbelebt werden, daß sie sich ziemlich lebhaft fortbewegen". Das gleiche gelang *Köppen*[4] mit 2 *mg* Coriamyrtin bei Kaninchen im Chloralschlaf, und für den praktisch wichtigen Campher ließ sich (*Gottlieb*[5]) an Kaninchen im tiefen Paraldehydschlaf zeigen, daß die Reflexe — auch der schon völlig verschwundene Cornealreflex — wiederkehren, und daß die Tiere erwachen und willkürliche Bewegungen machen. Diese Beobachtung demonstriert experimentell die belebende Wirkung des Camphers auf das Sensorium, die man unter günstigen Bedingungen der Resorption auch am Menschen in der Agonie machen kann.

Ihre therapeutische Anwendung

Die Indikation zur Anwendung dieser das Centralnervensystem erregenden Substanzen ist in allen akuten Lähmungszuständen gegeben, die durch ein Daniederliegen der lebenswichtigen Funktionen, der Atmungs- und Gefäßnervencentren, charakterisiert sind. Dahin gehört auch der sog. Kollaps.

Die Bedeutung des Camphers, des Coffeins und anderer Kollapsmittel sowie die des Atropins als Erregungsmittel bezieht sich allerdings in erster Linie auf Kreislauf und Atmung und wird deshalb bei der pharmakologischen Beeinflussung dieser Funktionen besprochen werden. Dabei kommt aber auch eine Erregung von Großhirnfunktionen

[1] *Binz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 9, S. 31.
[2] *Mosso*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 23, S. 205.
[3] *Schmiedeberg*, Grundriß der Pharmakologie. Leipzig 1906, S. 264.
[4] *Köppen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 29, S. 327, Vers. auf S. 343.
[5] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 30, S. 21, Vers. S. 39.

zur Geltung, solange überhaupt noch eine Gegenwirkung gegenüber der Lähmung des Centralnervensystems möglich ist.

Ihre Bedeutung in den Genußmitteln.

Abgesehen von der therapeutischen Anwendung dieser Mittel gegen Lähmungszustände spielt die Erregung der Großhirnfunktionen auch eine Rolle bei ihrer Anwendung als Genußmittel, so insbesondere beim Coffein. Denn auch am normalen Nervensystem ist die Steigerung der Erregbarkeit durch die kleinen in den coffeinhaltigen Genußmitteln enthaltenen Coffeinmengen deutlich nachweisbar. Am Tiere zeigt sich die toxische Wirkung des Coffeins als eine der Strychninwirkung analoge Reflexsteigerung mit vorwiegender Beteiligung des Rückenmarks; in den Fällen von Coffeinvergiftung am Menschen (*Curschmann*[1]) tritt die Großhirnwirkung — Unruhe und Aufregung — besonders stark hervor. Die Anfangsstadien der Großhirnerregung machen sich an empfindlichen Personen häufig schon nach kleinen Gaben im Sinne einer Reflexsteigerung geltend, weshalb viele Menschen nach der Aufnahme coffeinhaltiger Getränke, Tee und Kaffee, nicht einschlafen können. Eine feinere psychophysische Analyse der im wesentlichen durch das Coffein bedingten Wirkung des Tees hat *Kräpelin*[2] unter Anwendung messender Methoden gegeben und gezeigt, daß der Tee die Auffassung äußerer Eindrücke und die assoziative Verbindung der Vorstellungen erleichtert. Es bestätigt dies die tägliche Erfahrung, daß das Coffein den Ablauf gewisser Großhirnfunktionen zu begünstigen und der depressiven Wirkung des Alkohols und der geistigen Ermüdung entgegenzuwirken vermag.

Erregung und Lähmung nebeneinander.

Das Coffein ist ein nahezu rein erregendes Gift; auch in großen Gaben fehlt ihm im Gegensatz zum Strychnin ein nachfolgendes Lähmungsstadium. Dennoch ist nach vergiftenden Gaben auch beim Coffein eine gewisse Verwirrtheit vorhanden, welche auf die Lähmung einzelner Großhirncentren hinweist. Von den praktisch wichtigen Erregungsmitteln verhält sich der Campher dem Coffein ähnlich, da auch nach Campher Lähmungserscheinungen wenig hervortreten. Die meisten anderen krampferregenden Substanzen rufen dagegen in größeren Gaben neben der Erregung der einen Hirnfunktionen immer auch Herabsetzung anderer hervor, oder es folgt der Erregung eine Lähmung nach. Dies ist z. B. bei Cocain der Fall, so daß in der Vergiftung neben hochgradigster psychischer Erregung und motorischer Unruhe immer auch eine Trübung des Bewußtseins stärker hervortritt und der Erregung eine schwere Depression des Centralnervensystems nachfolgt. Schon in den Anfangsstadien der centralen Cocainwirkung sind Ausfallserscheinungen der höheren Hirnfunktionen deutlich, so daß man vom Cocainrausch spricht. Nur nach den kleinsten Gaben, wie sie z. B. bei dem Gebrauch des Cocakauens bei den Eingeborenen Südamerikas zur Anwendung kommen, tritt fast ausschließlich die Erregung in Erscheinung und spielt bei dem Gebrauch des Genußmittels eine Rolle.

Typisch für ein solches Nebeneinander von Erregungs- und Lähmungssymptomen des Großhirns ist das Atropin. Eine eigenartige

[1] *Curschmann*, Deutsche Klinik. 1873, S. 377, und *Kelp*, zit. nach *Binz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 9, S. 41.

[2] *Kräpelin*, Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena 1892, S. 216.

psychische Verwirrung (Halluzinationen und Sinnestäuschungen) begleitet schon geringe Grade der Vergiftung; in schweren Fällen sind die Vergifteten während der Krämpfe und Delirien bewußtlos, nach dem Abklingen des Erregungszustandes verfallen sie in einen halb komatösen Zustand und gehen bei ganz schweren Vergiftungen durch die nachfolgende Lähmung zu grunde. Bei einer Reihe von Alkaloiden, die dem Atropin nahe verwandt sind, führt hingegen die centrale Wirkung nach einem nur ganz kurz dauernden Stadium der Erregung sogleich zu einer Lähmung der Großhirnfunktionen. Am ausgesprochensten ist dies beim Scopolamin der Fall, welches in neuerer Zeit als Beruhigungsmittel eine große praktische Bedeutung gewonnen hat.

Scopolamin.

Das Scopolamin ist ein in verschiedenen Solaneen enthaltenes linksdrehendes Alkaloid, $C_{17}H_{21}NO_4$, das zuerst in Duboisia myoporoides gefunden wurde, aber auch neben Hyoscyamin in Hyoscyamus niger und in geringen Mengen auch in Atropa Belladonna und in anderen verwandten Pflanzen vorkommt. Es steht dem Atropin chemisch nahe; im Atropin ist die Tropasäure mit dem Tropin esterartig verbunden, im Scopolamin mit dem Scopolin.

Man hat das Scopolamin früher Hyoscin genannt und hat es aus dem Bilsenkraut Hyoscyamus niger dargestellt. Spätere Untersuchungen haben die Identität des reinen Hyoscins mit dem Scopolamin (*E. Schmidt*[1]) erwiesen, so daß der Name Hyoscin nunmehr aus dem Arzneibuch verschwunden und das Scopolamin als bromwasserstoffsaures Salz an seine Stelle getreten ist.

In seinen peripheren Wirkungen auf die Pupille, die Sekretionen u. s. w. schließt sich das Scopolamin dem Atropin eng an. Seine therapeutische Bedeutung verdankt es aber den centralen Wirkungen, welche sich von denen des Atropins durch ein weit stärkeres Hervortreten einer primären Lähmung gewisser Großhirncentren unterscheiden. Es war seit langer Zeit bekannt, daß das Extrakt des Bilsenkrautes beruhigend, also anders als das in ihm enthaltene Atropin und auch Hyoscyamin wirke. Unreine und wahrscheinlich Scopolamin enthaltende Präparate von Hyoscyamin wurden auch vielfach mit wechselndem Erfolge als Beruhigungsmittel bei Geisteskranken gebraucht. Das reine Hyoscin, das als drittes Alkaloid von *Ladenburg* aus der Droge dargestellt wurde, und das sich später als identisch mit dem Scopolamin erwiesen hat, wurde sodann von *Gnauck* u. a.[2] in die Therapie eingeführt. Es gelingt in der Tat, durch Scopolamin auch bei den schwersten Aufregungszuständen, in denen andere Schlafmittel sowie das Opium versagen, Schlaf oder wenigstens Beruhigung herbeizuführen.

Experimentell ist festgestellt, daß das Scopolamin an Kaninchen kaum merklich narkotisch wirkt; bei Hunden hingegen entsteht einige Zeit nach der Injektion einer wirksamen Dosis mehr oder weniger tiefer Schlaf. Vor dem Einschlafen tritt deutliche Unruhe auf, welche offenbar mit Halluzinationen und Sinnestäuschungen verbunden ist; unsicherer Gang, Schwanken, kurz ein rauschartiger Zustand geht der Müdigkeit und dem Schlafe voran. Der Mensch ist gegen die centrale

[1] *E. Schmidt*, Arch. der Pharmacie. 1892 u. 1894.

[2] *Gnauck*, Charité-Annalen. 1882, Bd. 8; *Wood*, Therapeutic Gazette 1885; *Kobert* u. *Sohrt*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1886, Bd. 22; *Erb*, Therapeut. Monatshefte 1887, S. 252.

Wirkung des Scopolamins viel empfindlicher, und schon Gaben von 0·5 *mg* sind meist zur Beruhigung ausreichend. Mydriasis und Akkommodationslähmung, Trockenheit im Munde und Rachen sind die begleitenden Nebenwirkungen.

Man gibt 0·25—1·0 *mg* Scopolaminum hydrobromicum (0·0005! Max. Dos. pro dosi, 0·0015! pro die D. A.) als subcutane Injektion, und in dieser Form der Anwendung liegt ein großer Vorteil für die Verwendung bei psychischen Aufregungszuständen.

Scopolaminschlaf. Wenn man auch von Scopolaminschlaf spricht und in der Tat selbst bei schweren psychischen Aufregungszuständen durch das Mittel Schlaf herbeiführen kann, so besteht doch ein Unterschied zwischen der Wirkung des Scopolamins und der schlafmachenden Wirkung der eigentlichen Hypnotica. Der erste Angriffspunkt des Scopolamins liegt nämlich nicht in den Centren für die Auffassung der Sinneseindrücke, durch deren Beeinflussung die eigentliche Hypnotica das Einschlafen begünstigen, sondern das Scopolamin räumt in erster Linie eine Erregung motorischer Centren weg. Die Patienten zeigen nach dem Eintritt der Scopolaminwirkung zuerst ein Erschlaffen der Muskulatur und die motorische Unruhe hört auf; erst nachher sinken die Kranken gleichsam in passiver Lage in sich zusammen, die Atmung wird durch die Erschlaffung der Epiglottis etwas röchelnd und die Sprechbewegungen sind gestört. Aber in diesem Stadium sind die Kranken noch bei Bewußtsein, fassen Gesichtseindrücke auf u. s. w. Erst nachher geht der Zustand in den Schlaf über, dem häufig Sinnestäuschungen, Halluzinationen und Delirien vorangehen.

Auch bei Nervenkrankheiten mit motorischen Reizerscheinungen und insbesondere bei Paralysis agitans wird das Mittel mit Vorteil verwendet. Auf seine Anwendung als Ersatzmittel des Atropins in der Augenheilkunde gehen wir an anderer Stelle ein. Ebenso müssen wir die Wirkung des Morphins näher kennen gelernt haben, ehe wir die Anwendung des Scopolamins in seiner Kombination mit Morphin als Narkoticum für chirurgische Eingriffe und als Unterstützungsmittel für die Inhalationsanästhesie besprechen können.

Nebenwirkungen. Das Scopolamin erweitert die Pupille und lähmt die Akkommodation wie das Atropin (s. d.); die Wirkungen am Auge treten nur rascher ein und sind flüchtiger als nach Atropin. Auch eine Hemmung der Sekretionen verursacht Scopolamin wie Atropin, und Trockenheit im Halse macht sich bei seiner Anwendung als lästige Nebenwirkung geltend. Dagegen ist die pulsbeschleunigende Wirkung am Menschen kaum ausgesprochen, ja das Scopolamin verlangsamt sogar manchmal den Puls, während im Tierexperimente die Lähmung des Hemmungsapparates am Herzen mit Sicherheit antritt.

Gefahren der Anwendung. Die Gefahren der Anwendung des Scopolamins liegen in einem Übergreifen der Lähmung auf das Atemcentrum[1] sowie in der Möglichkeit eines Herzkollapses. Im allgemeinen ist zwar der Abstand der schlafmachenden Scopolamingaben von den toxischen oder letalen sowohl beim Hunde als auch beim Menschen ein auffallend großer. Hunde, bei denen die wirksame Gabe mit 1 *mg* anfängt, vertragen mitunter 1 *g*, ohne daß damit die letale Dosis erreicht wäre. Doch scheint am Menschen, wie es in einzelnen Fällen auch beim Hund beobachtet wurde, die individuelle Empfindlichkeit sehr verschieden zu sein (vgl. *Kochmann,*

[1] Vgl. *O. Klauber,* Münch. med. Woch. 1911, Nr. 41.

Sachs[1] u. a.). In der wechselnden Resistenz der Kranken gegen das Mittel dürfte die wesentlichste Ursache dafür zu suchen sein, weshalb der Erfolg der centralen Scopolaminwirkung so verschieden ausfällt. Bei starken psychischen Aufregungszuständen sind nicht bloß höhere Dosen notwendig, es werden auch dem Erregungszustand entsprechend größere Dosen vertragen. Dies gilt allerdings nicht für alle Arten psychischer Erregung.

Verunreinigungen.

Man hat auch Verschiedenheiten in der Wirkungsstärke der angewandten Präparate beschuldigt. Es mag dies zum Teil mit der Schwierigkeit zusammenhängen, das Scopolamin aus den verschiedenen Solaneenarten völlig rein von anderen verwandten Alkaloiden zu gewinnen, denen eine von dem Mittel abweichende und zum Teil sogar entgegengesetzte Wirkung zukommt. So enthält Atropa Belladonna neben dem Scopolamin auch das Alkaloid Apoatropin, das weit schwächer mydriatisch und sehr giftig, u. zw. central heftig erregend, wirkt und das sich, wie es scheint, manchmal als Verunreinigung in Scopolaminpräparaten findet (vgl. *Kobert*[2]). Die Anwesenheit dieser gefährlichen und die Wirksamkeit des Scopolamins in entgegengesetztem Sinne beeinflussenden Verunreinigung läßt sich nach *Kessel*[3] leicht durch die Reduktion (Braunfärbung) einiger zu der Lösung zugesetzter Tropfen von Kaliumpermanganatlösung nachweisen.

Frage der Zersetzlichkeit.

Zur Erklärung der schwankenden klinischen Erfolge des Scopolamins hat man auch an die Möglichkeit der Zersetzung des Alkaloids in Lösungen, z. B. in den jetzt viel gebrauchten sterilisierten Ampullen gedacht (*Langer*[4]). Schon geringfügige Veränderungen des Scopolaminmoleküls könnten eine Abnahme der Wirksamkeit bedingen. So haben *Cushny* u. *Peebles*[5] gezeigt, daß das inaktive Alkaloid die peripheren Angriffspunkte viel schwächer beeinflußt als das *l*-Scopolamin; in der Wirksamkeit auf das Centralnervensystem war aber keine wesentliche Verschiedenheit nachweisbar. Eine genauere Prüfung der Wirksamkeit frisch hergestellter und steril aufbewahrter Lösungen (*Sachs*[6]) hat gleichfalls ergeben, daß zwar die antagonistische Wirkung älterer Lösungen gegen Muscarin (periphere Wirkung) abnimmt, daß aber eine Verringerung der centralen Scopolaminwirkung, auf die es therapeutisch ankommt, im Tierexperiment nicht nachweisbar ist. Auch die physikalischen und chemischen Eigenschaften steril aufbewahrter Lösungen ändern sich nicht (*Willstädter* u. *Hug*[7]). Danach ist es wahrscheinlich, daß die individuell verschiedene Resistenz der Kranken die Hauptursache der verschiedenen Erfolge ist. Sie dürfte — in Analogie mit der individuell sehr stark schwankenden Fähigkeit des Kaninchens, das nahe verwandte Atropin[8] zu zerstören — mit der individuell wechselnden Fähigkeit zur Zerstörung des Giftes zusammenhängen.

Morphingruppe.

Morphin.

Allgemeine Charakterisierung der Wirkung.

Unter den vielgestaltigen Bildern von Hirnnarkose nimmt die Wirkung des Morphins insofern eine isolierte Stellung ein, als bei ihr die Herabsetzung der Schmerzempfindung ganz besonders hervortritt. Hingegen ist es nicht möglich, die Erregbarkeit des Großhirns und Rückenmarks durch Morphin so tief herabzusetzen, wie durch die

[1] *Kochmann*, Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Ther. Bd. 13, 1903, S. 99; Therapie der Gegenwart. Mai 1903; *Sachs*, Berl. klin. Woch. 1912, Nr. 30.
[2] *Kobert*, Zeitschr. f. Krankenpflege. 1905, Bd. 27, Nr. 2.
[3] *Kessel*, Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Ther. 1906, Bd. 16.
[4] *Langer*, Therapeutische Monatshefte. 1912, S. 121.
[5] *Cushny* u. *Peebles*, Journal of Physiology. 1905, Bd. 32, S. 501.
[6] *Sachs*, Berl. klin. Woch. 1912. Nr. 30.
[7] *Willstädter* u. *Hug*, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1912, Bd. 79, S. 146.
[8] *Fleischmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, sowie *Metzner*, Ebenda. 1912, Bd. 68, [S. 110; vgl. auch *Döblin* u. *Fleischmann*, Zeitschr. f. klin. Med. 1913, Bd. 77, Hft. 3 u. 4.

Narkotica der Alkohol- und Chloroformgruppe; denn noch bevor es zu einer vollständigen Ausschaltung der Großhirnfunktionen kommt, wird durch Morphin immer auch die Medulla oblongata und insbesondere das Atemcentrum schwer geschädigt. Es entsteht dadurch die schwerste Lebensgefahr, noch bevor die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks erlischt. Die Morphinwirkung unterscheidet sich also von der des Alkohols oder Chloroforms durch eine andere Reihenfolge in dem Ergriffenwerden der einzelnen Hauptabschnitte des Centralnervensystems: durch Chloroform, Alkohol etc. wird nächst dem Großhirn das Rückenmark und zuletzt erst das Atemcentrum gelähmt; nach Morphin dagegen greift die Lähmung vom Großhirn bereits auf das Atemcentrum über, während die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks noch in weit geringerem Grade herabgesetzt ist.

Ausschlaggebend für die therapeutische Anwendung des Morphins ist die große Empfindlichkeit bestimmter Funktionsgebiete der Großhirnrinde den kleinsten Gaben gegenüber. Die Schmerzempfindung wird bereits durch solche Gaben herabgesetzt, welche die motorischen Centren kaum beeinflussen und die Perception der Sinneseindrücke noch keineswegs schwächen. Mit den Mitteln der Alkohol- und Chloroformgruppe läßt sich dies nicht erreichen; eine analgetische Wirkung macht sich bei diesen erst nach solchen Gaben geltend, die auch Schlaf erzwingen. Die gleiche Empfindlichkeit wie die Centren der Schmerzempfindung zeigen dem Morphin gegenüber nur das Atemcentrum und jene eng mit dem Atemcentrum verknüpften sensorischen Centren, die den Hustenreflex auslösen. Morphin ist demnach in erster Linie Schmerzmittel und Hustenmittel, zum Schlafmittel wird es erst in größeren Gaben.

Herkommen. Das Morphin stammt aus dem Opium, dem eingetrockneten Milchsaft der unreifen Früchte von Papaver somniferum. Nach dem Einschneiden der Mohnkapseln sickert der Milchsaft heraus, wird gesammelt und zu Kuchen geformt, die man, um das Zusammenkleben zu verhindern, in Mohnblätter einhüllt. Diese „Opiumkuchen" kommen aus Kleinasien und der Balkanhalbinsel zu uns. Auch in anderen Ländern, in Indien, China, Persien, wird Opium gewonnen, gelangt aber bei uns nicht zu medizinischer Anwendung. Auch die bei uns einheimische Mohnpflanze liefert einen opiumreichen Milchsaft, doch ist die Gewinnung bei uns nicht lohnend[1].

Das Opium ist eine braune amorphe Masse von bitterem und scharfem Geschmack und eigenartigem Geruch. Es enthält eine sehr große Zahl von Alkaloiden, von denen etwa 20 dargestellt sind. Doch macht der Gehalt an Morphin die Hauptmenge, mindestens 50% der Gesamtalkaloide aus. An Morphin enthält das Opium gewöhnlich etwas über 10%, mitunter aber auch bis 20%.

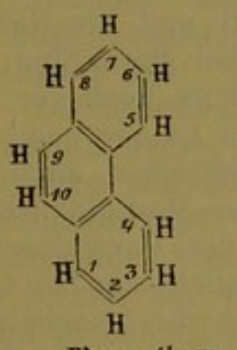
Unter den Nebenalkaloiden steht das Narkotin an erster Stelle; es ist in wechselnder Menge, manchmal bis 6%, im Opium enthalten. Das Narcein, das Papaverin, das Kodein und das krampferregende Thebain sind in viel geringerer Menge vorhanden. Die Alkaloide sind an Meconsäure gebunden und im Opium von indifferenten Körpern, Schleim, Harz, Salzen etc. begleitet.

Das Morphin findet sich in allen Teilen der Mohnpflanze. In den Mohnköpfen nimmt es mit der Reifung ab; die Samen sind morphinfrei.

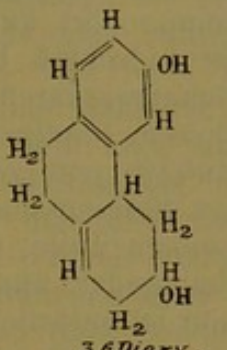
---

[1] Vgl. *Thoms* Arbeiten a. d. Pharmazeut. Institut zu Berlin. 1907, Bd. 4, S. 204.

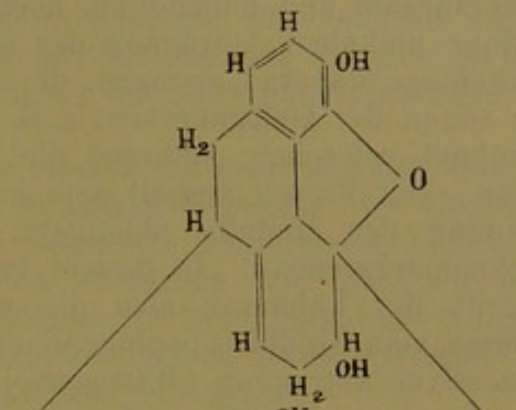
Das Morphin ist das erste Alkaloid, dessen chemische Reindarstellung gelang (*Sertürner* in seinen Arbeiten 1804—1816). Es hat die empirische Zusammensetzung $C_{17}H_{19}NO_3$ und ist eine einsäurige tertiäre Base. Die Konstitution des Morphins ist noch nicht sichergestellt, doch ist man ihrer Erforschung in den letzten Jahren bereits sehr nahegekommen. Man faßt die Morphinalkaloide als Abkömmlinge eines hydrierten Phenanthrenkerns auf, der zwei Hydroxylgruppen, eine alkoholische und eine phenolische, enthält und den dritten Sauerstoff in brückenartiger Bindung. *Chemisches.*



Phenanthren



3,6 Dioxy-2,4,9 Hexahydro-phenanthren



Morphinformel nach Knorr [2]

Im Kodein ist das phenolische Hydroxyl methyliert. Im Thebain (Dehydromorphindimethyläther) sind zwei H weniger enthalten als im Morphin und beide Hydroxylgruppen sind methyliert.

Das freie Morphin löst sich in Wasser sehr wenig, leichter in Alkohol, in Essigäther, Chloroform und Amylalkohol. Es bildet gut krystallisierende Salze, die sich in Wasser leicht lösen, das salzsaure Salz wird am meisten verwendet. Aus den Alkaloidsalzlösungen wird die freie Base durch Zusatz von Ammoniak oder Ätzalkalien abgeschieden, löst sich aber wieder im Überschuß von Kali- und Natronlauge. Das Morphin ist leicht oxydierbar und zersetzt deshalb leicht übermangansaures Kali unter Entfärbung, sowie auch Jodsäure. Das Morphin und seine Salze geben eine Reihe charakteristischer Farbenreaktionen. In konzentrierter Schwefelsäure löst es sich farblos; erhitzt man diese Lösung einige Zeit auf 100° und fügt etwas Salpetersäure hinzu, so entsteht eine blutrote Farbe; ebenso beim Erhitzen einer Morphinlösung mit Zucker und konzentrierter HNO_3. Sehr verdünntes Eisenchlorid gibt eine schöne Blaufärbung, das *Fröhde*sche Reagens (molybdänsaures Natron in konzentrierter Schwefelsäure) sowie Formaldehyd — Schwefelsäure lösen Morphin und seine Salze mit violetter Farbe.

Die Empfindlichkeit gegen Morphin nimmt in der Wirbeltierreihe im allgemeinen mit der höheren Entwicklung der Centren zu. Der Mensch ist weitaus empfindlicher als alle Tiere. Um an einem Frosch von 30 *g* Gewicht deutliche Morphinwirkung zu erzielen, braucht man Gaben, die einen erwachsenen Menschen schwer vergiften würden. *Wirkung am Frosch.*

Schon die Beobachtung am Frosch lehrt, daß die höchstentwickelten und in der Ontogenese zuletzt differenzierten Funktionsgebiete im Centralnervensystem die gegen Morphin empfindlichsten sind. Injiziert man einem Frosche 0·03—0·05 *g* Morphin. hydrochlor., so fallen zunächst die spontanen Bewegungen fort, der Frosch nimmt die dar-

[2] *Knorr*, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 1907. Bd. 40, S. 3347.

gebotene Gelegenheit zur Flucht nicht mehr wahr, während die auf äußere Reize eintretenden Bewegungen noch gut koordiniert sind und kräftig ausgeführt werden. In diesem Stadium verhält sich der Frosch demnach so wie ein Tier, dem man das Großhirn abgetragen hat. Weiter stellen sich Störungen in der Koordination der komplizierten Muskelbewegungen ein, das Tier sitzt nicht mehr normal und springt ungeschickt — ähnlich wie nach Abtragung der Vierhügel. Schreitet die Vergiftung weiter fort, so vermag der Frosch nach einiger Zeit überhaupt keinen Sprung mehr auszuführen, während er sich, wenn auch langsam und unbeholfen, noch aus der Rückenlage in die Normalstellung umkehrt: Abtragung des Kleinhirns. Endlich wird auch die Rückenlage dauernd ertragen, die Atmung hört auf und die Reflexe von seiten der Gehirnnerven, z. B. der Lidschluß bei Berührung der Hornhaut, erlöschen, während die Rückenmarksreflexe noch vor sich gehen. Der Frosch verhält sich in diesem Stadium so wie nach Abtrennung der Medulla oblongata. Zuletzt erst erlöschen auch die Rückenmarksreflexe. In diesem ersten Stadium der Morphinwirkung ergreift die Lähmung also die einzelnen Teile des Centralnervensystems vom Großhirn beginnend nacheinander, ähnlich wie bei einer sukzessiven Abtragung (*Witkowski*[1]); nur ist natürlich die Ausschaltung der einzelnen Funktionsgebiete durch das Gift nicht so scharf begrenzt, indem die Narkose des einen Gehirnteils bereits beginnt, ehe die des vorangehenden vollständig geworden ist.

Narkotisches Stadium.

Der charakteristische Beginn der Lähmung an den höchsten Centren und die spätere Wirkung auf die niedrigeren findet sich auch bei den höheren Tierarten wieder. Ein zweites, das tetanische Stadium der Morphinwirkung, kann hingegen in voller Entwicklung nur am Kaltblüter beobachtet werden, der bei seinem geringen Sauerstoffbedürfnis das Aufhören der Atembewegungen übersteht. Die gesteigerte Reflexerregbarkeit beginnt am Frosch mit dem „Krampfatmen"; zwischen langen Atempausen erfolgen reihenweise heftige und rasche Atembewegungen. Auch die Rückenmarksreflexe, die im ersten Stadium abgeschwächt waren, kehren nun wieder stärker zurück, und allmählich wird die Reflexerregbarkeit so groß, daß wie nach Strychnin auf taktile Reize Streckkrämpfe ausbrechen. Prinzipiell ist auch dieses zweite Stadium in der ganzen Wirbeltierreihe angedeutet. Je höher aber das Centralnervensystem entwickelt ist, desto mehr tritt das tetanische Stadium zurück; doch kann es auch bei Hunden nach Vergiftung mit großen Gaben beobachtet werden, wenn der Eintritt des Erstickungstodes durch künstliche Respiration verhindert wird[2]. Auch am Menschen sind abnorme Schreckhaftigkeit nach kleinen Gaben und in schweren Vergiftungen, namentlich bei Kindern, Krämpfe vorhanden. Im Gegensatz dazu ist bei den niedrigen Wirbeltieren das narkotische Stadium weniger deutlich ausgeprägt, ja, an Fischen wirkt das Morphin ganz wie Strychnin rein erregend, ohne ein vorangehendes Lähmungsstadium.

Tetanisches Stadium.

Bei den höheren Versuchstieren folgt der Verlauf der Narkose durch Morphin nicht einem so einfachen Schema wie am Frosch. Es

Wirkung an höheren Tieren.

[1] *Witkowski*, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 7.

[2] Vgl. die Versuche von *Lenhartz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 22.

bestehen vor allem zwischen den einzelnen Tierarten nicht allein Unterschiede in der Empfindlichkeit, sondern auch qualitative Verschiedenheiten in der Reaktionsweise des Nervensystems gegen Morphin. Hunde zeigen fast immer bald nach Einführung des Giftes Salivation, Würgbewegungen, Erbrechen und Defäkation; nach anfänglicher Unruhe tritt dann Beruhigung und stundenlanger Schlaf ein, nach großen Dosen auch Steigerung der Reflexe und Zuckungen. Bei Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte und Maus sowie an Vögeln entsteht gleichfalls Narkose. Hingegen zeigen Katze, Pferd und Rind von vornherein große Unruhe und Bewegungstrieb, Taumeln, Krämpfe, aber niemals eigentliche Narkose[1]. Reagieren die Tiere mit Narkose auf Morphin, so wird die Pupille meistens eng; reagieren sie mit Aufregungszuständen, so wird sie weit.

Die verschiedene Reaktion der einzelnen Tierarten gegen Morphin ist von Interesse, weil auch am Menschen Erregung der Großhirnfunktionen anstatt Beruhigung bei besonders disponierten Individuen vorkommen kann. Bei den meisten Menschen tritt dagegen nach Morphingaben von 0·01 bis 0·02 *g* allgemeine Beruhigung und Neigung zum Schlafe ein, während nach toxischen Gaben Schlafbedürfnis und Schlaf allmählich in tiefe Bewußtlosigkeit übergehen.

Herabsetzung der Schmerzempfindung.

Die wichtigste Wirkung kleiner Morphingaben ist die Herabsetzung der Schmerzempfindung. Am Hunde entsteht ein Zustand von Stumpfheit und Abneigung vor Bewegungen, die Schmerzempfindung ist dabei fast erloschen, ohne daß Abnahme der übrigen Sinnesempfindungen oder Schlaf einzutreten braucht. Die motorischen Funktionsgebiete der Hirnrinde sind auch in tiefer Morphinnarkose normal erregbar; *Hitzig*[2] konnte bei der Reizung der motorischen Rindencentren mit dem Induktionsstrom den Reizerfolg auch durch Anwendung größter Morphingaben nicht abschwächen. Ja, bei mittelstarker Vergiftung schien der Reizerfolg sogar regelmäßiger zu werden. Dabei wurden schmerzhafte Eingriffe, z. B. Zerren an der Dura, nicht mehr mit Schreien oder dem Versuche sich loszureißen beantwortet, der reflektorische Lidschluß aber erfolgte noch ungestört, und auch andere Reflexe bestanden fort.

Auch am Menschen nimmt die Schmerzempfindung ab, lange bevor das Sensorium beeinflußt wird. Man glaubte früher auch eine periphere Wirkung des Morphins auf sensible Nervenendigungen hiefür verantwortlich machen zu können. Die genaueren Untersuchungen der Tastempfindung sowie der Schmerzempfindung haben aber ergeben, daß eine Herabsetzung in der Erregbarkeit peripherer sensibler Apparate nicht vorliegt, da die Injektionsstelle nicht unempfindlicher wird als die entsprechende Stelle der anderen Körperhälfte (*Jolly* und *Hilsmann*[3]).

Es handelt sich also um eine centrale Hypalgesie. Eine solche isolierte Wirkung auf die schmerzempfindenden Centren ist durch kein

[1] Über die Reaktion der verschiedenen Tierarten gegen Morphin vgl. *Fröhner*, Monatshefte für prakt. Tierheilkunde. 1893, Bd. 4, sowie *Heß*, Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilkunde. 1901, Bd. 27.

[2] *Hitzig*, *Reicherts* u. *Du Bois'* Arch. f. Anat. u. Phys. 1873.

[3] *Hilsmann*, Dissertation, Straßburg 1874.

anderes Narkoticum zu erzielen. Ähnliches sehen wir nur, allerdings in geringerem Grade, bei den Mitteln der Antipyringruppe.

Euphorie. Für einen Erwachsenen und nicht an Morphin gewöhnten Menschen genügen zur Beeinflussung der Schmerzempfindung schon Gaben von 5 *mg* Morphin. hydrochloricum. Dagegen stellt sich auch nach 0·01 *g* keineswegs bei allen Menschen schon Schlafneigung ein. Gleichzeitig mit der Schmerzempfindung werden durch Morphin auch unangenehme Gemeingefühle, Müdigkeitsgefühl, Hunger sowie die Empfindung jedes Unbehagens beseitigt: es entsteht Euphorie. Darin ist die große Gefahr des Morphinismus begründet. Eine nähere psychophysische Analyse dieser Erscheinungen hat in den Versuchen *Kräpelins*[1] ergeben, daß die Auffassung äußerer Eindrücke während einer schwachen Morphinwirkung noch keineswegs herabgesetzt, sondern sogar entschieden erleichtert ist. Diese Anregung gewisser psychischer Vorgänge, die bei normalen Versuchspersonen nach 0·01 *g* Morphin nach etwa einer halben Stunde ihren Höhepunkt erreicht, erklärt es, daß vom Morphinisten schwierige geistige Arbeit während der Morphinwirkung verrichtet werden kann. Andere psychische Vorgänge dagegen, bei denen motorische Leistungen vorwiegen, z. B. die Ausführung einer motorischen Reaktion auf einen gegebenen Reiz, werden während der Morphinwirkung von vornherein erschwert. Mit dieser Erschwerung motorischer Vorgänge hängt die äußere Beruhigung zusammen, die schon lange vor der eigentlichen Schlafneigung nach Morphin eintritt und die — im schärfsten Gegensatz zu der Wirkung des Alkohols — die Neigung zu behaglichem ruhigem Hinträumen im Opiumrausch erklärt.

Wirkung auf das Atemcentrum. Neben der geschilderten Herabsetzung der centralen Schmerzempfindung, welche die hauptsächliche Indikation zur Morphinanwendung begründet, kommt dem Morphin im Centralnervensystem eine ähnlich elektive Wirkung nur noch auf das Atemcentrum zu; die Atmung wird durch kleine Gaben beruhigt, tiefer und langsamer. Die therapeutische Bedeutung dieser Wirkung besprechen wir an anderer Stelle.

Die Ruhigstellung des Darms durch Morphin gehört, wenn wir das Mittel zur Beseitigung von Schmerz oder Husten anwenden, insofern zu den „Nebenwirkungen", als sie in unerwünschter Weise zur Obstipation führt.

Eine Reihe von Nebenwirkungen läßt sich unter einen gemeinsamen Gesichtspunkt bringen, indem sie auf der Schwächung gewisser centraler, den Tonus der Oculomotorius- und Vaguscentren dämpfender Hemmungen beruhen, die unter der Morphinwirkung, wie im Schlaf, teilweise aufgehoben sind.

Dahin gehört die nach größeren Gaben auftretende Verengerung der Pupille und der Lidspalte (vgl. Pharmakologie des Auges); desgleichen der verstärkte centrale Vagustonus, die Herzverlangsamung. Auch der Dauerverschluß der Blase durch verstärkte Contraction des Sphincter vesicae läßt sich zum Teil aus dem Ausfallen der hemmenden Innervation erklären; dieser Blasenkrampf führt beim Menschen zu Harndrang, ohne daß Harn gelassen werden kann. Beim Meerschweinchen ist diese Morphinwirkung sehr regelmäßig

[1] *Kräpelin*, Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena, 1892, S. 225.

und so stark, daß der Tod durch Ruptur der Blase erfolgen kann (*Tappeiner*[1]).

Verhalten der Pupille.

Die Verengerung der Pupille ist diagnostisch wichtig. Sie tritt beim Einträufeln in das Auge nicht ein, ist also sicher nicht lokal bedingt, sondern centralen Ursprungs. Die Miosis ist aber nur für das narkotische Stadium der Morphinwirkung charakteristisch und macht im tetanischen Stadium eher einer Pupillenerweiterung Platz; sie fehlt von vornherein bei jenen Tieren, die auf Morphin mit Erregung höherer Hirncentren reagieren und die dementsprechend Mydriasis anstatt der Miosis zeigen. Endlich wirkt auch die Erstickung in den Endstadien einer Morphinvergiftung erweiternd auf die Pupille ein, so daß zwar die Miosis als häufiges Symptom der Morphinwirkung anzusehen ist, ihr Fehlen aber keineswegs Morphinvergiftung ausschließt.

Erbrechen.

Nach kleinen Gaben tritt Erbrechen selten und nur bei sehr empfindlichen Menschen ein. Geringe Atropingaben (0·2 *mg*) verhindern in der Regel den Eintritt dieser Nebenwirkung (s. Verdauung). Nach großen Morphindosen sind Übelkeit und Erbrechen sehr regelmäßige Initialsymptome der Vergiftung.

Kreislauf.

Der Kreislauf wird durch Morphin im allgemeinen wenig beeinflußt. Einer vorübergehenden Pulsbeschleunigung folgt am Menschen mäßige Pulsverlangsamung. Beim Hunde ist die Pulsverlangsamung hingegen sehr stark ausgesprochen. Sie beruht auf Steigerung des centralen Vagustonus. Im übrigen leidet der Kreislauf in der Morphinvergiftung erst sekundär durch Erlahmen des Herzens infolge der Erstickung und durch Lähmung der vasomotorischen Centren. Hingegen ist die Lähmung der Respiration von vornherein deutlich ausgesprochen und beherrscht das ganze Vergiftungsbild.

Akute Morphinvergiftung

Morphinvergiftung. Die vergiftenden Gaben beginnen bei 0·03 bis 0·05 *g* Morph. hydrochlor., und 0·2 *g* kann als minimal letale Dosis für Erwachsene bezeichnet werden. 0·3—0·4 *g* gilt bei an Morphin nicht Gewöhnten als mittlere letale Dosis. Verwechslung, Fehler im Rezepte sowie Selbstmord sind die häufigsten Veranlassungen. Drei Viertel aller Vergiftungen mit Morphin oder Opium betreffen Kinder unter 5 Jahren; es erklärt sich dies aus der enormen Empfindlichkeit des kindlichen Alters gegen dieses Gift. Bei kleinen Kindern kann schon die Verabreichung von Abkochungen getrockneter unreifer Mohnköpfe als Beruhigungsmittel Vergiftung hervorrufen. Da ferner Morphin in die Milch übergeht, ist durch Morphinaufnahme von seiten der Amme Vergiftung des Säuglings möglich. Foeten dagegen im Mutterleibe, die noch nicht selbsttätig atmen, sind gegen Morphin sehr resistent; die Anwendung in der Schwangerschaft ist daher unbedenklich; nur unmittelbar vor dem Geburtseintritt ist Vorsicht geboten, um das Atemcentrum des Neugeborenen nicht in Gefahr zu bringen.

Die Morphinvergiftung beginnt eine Viertel- bis eine halbe Stunde nach der Aufnahme des Gifts und ist durch eine allmählich an Tiefe zunehmende Benommenheit charakterisiert, die sich schließlich bis zum Koma steigert. Bis zum Eintritt des Schlafes während dieser fort-

[1] *Tappeiner*, Sitzungsber. d. Ges. f. Morph. u. Physiol. München 1899.

schreitenden Morphinnarkose kann es mehrere Stunden dauern. Der Schlaf kann anfangs noch durch äußere Reize wirksam bekämpft werden; allmählich aber wird er unabwendbar und geht in einen Zustand von Sopor über, in welchem die Vergifteten immer schlechter auf Anrufen, sensible Reize u. s. w. reagieren, endlich in vollständige Bewußtlosigkeit und tiefes Koma. Die Atmung wird allmählich seltener, unregelmäßig, aussetzend und röchelnd, die Haut wird blaß und kalt, die Gesichtsfarbe cyanotisch, während der Puls noch durch längere Zeit kräftig bleibt. Endlich erlöschen alle Reflexe, die verlangsamte Atmung wird immer flacher, wobei manchmal ausgesprochener *Cheyne-Stokes*scher Atemtypus auftritt, und unter Lähmung des vasomotorischen Centrums, bei niedrigem Blutdruck, sinkender Körperwärme erfolgt der Tod durch Respirationsstillstand, meist bei verengten Pupillen, manchmal auch unter Konvulsionen. In leichteren Fällen kann der Sopor wieder vorübergehen, öfters aber verfallen die Patienten auch nach vorübergehender Besserung von neuem in komatösen Zustand. Bei der Genesung bleiben Verstopfung, Beschwerden beim Harnlassen nach einem tagelangen soporösen Zustand noch einige Zeit zurück.

Behandlung. Bei der Behandlung der akuten Morphinvergiftung ist vor allem zu beachten, daß sich vor Ausbildung des Komas fast immer von selbst Erbrechen einstellt, daß aber die Erregbarkeit des Brechcentrums mit Eintritt der Narkose so schnell sinkt, daß dann auch Brechmittel unwirksam bleiben. Zur Entfernung des noch unresorbierten Giftes ist daher bei Morphin- und Opiumvergiftungen unbedingt die Magenausspülung vorzunehmen. Da das Morphin nach seiner Resorption, z. B. auch bei der Einspritzung unter die Haut, in den Magen ausgeschieden wird, so findet sich selbst 15—18 Stunden nach der Einführung noch Morphin im Magen, und die Ausspülung ist noch viele Stunden nach der Vergiftung vorzunehmen. Dies gilt auch für die Vergiftung durch subcutane Injektion. Ferner Entleerung des Darms durch Abführmittel! Die Versuche, durch Darreichung von Gerbsäure die noch unresorbierten Reste des Morphins schwer löslich zu machen, haben nur geringen Erfolg. Hingegen gelingt es, das Morphin im Magen durch übermangansaures Kali zu zerstören (Spülungen des Magens mit 0·4‰ Lösung oder Verabreichung von etwa 0·1 *g* übermangansaurem Kali).

Im übrigen bleibt nur die symptomatische Behandlung der Vergiftung, welche eine Vertiefung des komatösen Zustandes zu verhindern und vor allem dem drohenden Respirationsstillstand entgegenzuarbeiten hat. Deshalb sucht man die Vergifteten, solange der Sopor noch nicht eingetreten ist, wach zu erhalten: durch Umherführen, Hautreize und Erregungsmittel des Centralnervensystems, Campher, schwarzen Kaffee u. s. w.! Vertieft sich der soporöse Zustand dennoch, so verwendet man das stärkste chemische Erregungsmittel des Atemcentrums, Atropin, in subcutaner Injektion. Diese antidotarische Behandlung hat sich, in Übereinstimmung mit den Erfahrungen im Tierexperimente, bei richtiger Dosierung des Atropins in sehr zahlreichen Fällen der Vergiftung am Menschen als lebensrettend erwiesen. Man injiziert mindestens die Maximaldosis und wiederholt, je nach dem Verhalten der Atmung, diese Dosis auch öfters.

Anwendung des Morphins

Therapeutische Anwendung. Zur Bekämpfung von Schmerzen ist das Morphin durch kein anderes Mittel zu ersetzen. Gaben von 0·003 bis 0·03 *g*! pro dosi, 0·1 *g*! pro die. Die spezielle Besprechung seines Anwendungsgebietes bei den verschiedensten inneren und chirurgischen Krankheiten, wie vor allem den Koliken, Neuralgien u. s. w., gehört in die Klinik; kein Arzt wird dieses wertvollste aller Linderungsmittel bei Schmerzzuständen akuter Natur oder in hoffnungslosen chronischen Fällen entbehren wollen, in denen wir selbst die Gefahr des Morphinismus als das kleinere Übel ansehen müssen. Diese Gefahr ist bekanntlich immer im Auge zu behalten, da die zugleich mit der Abstumpfung der Schmerzempfindung entstehende Euphorie den Anreiz zu chronischem Mißbrauch des Mittels auch nach Beseitigung des Leidens in sich birgt. Zur rascheren Erzielung der Schmerzlosigkeit dient die subcutane Injektion (eingeführt 1855 durch *Wood*) von 1 bis 2%iger Lösung ($^1/_2$—1 cm^3), eventuell mit Zusatz von 0·2 *mg* Atropin. sulfur. Gerade in dieser Form der Anwendung führt das Morphin jedoch besonders leicht zum Morphinismus und ist Vorsicht am dringendsten geboten.

gegen Schmerzen,

gegen Husten,

Eine weitere Indikation der Morphinanwendung ist die zur Bekämpfung von Hustenreiz und der Atemnot bei circulatorischer Dyspnöe. Über die Bedeutung dieser Beruhigung des Atemcentrums wird an anderer Stelle gesprochen.

gegen Schlaflosigkeit,

Bei der Bekämpfung von Schlaflosigkeit wird Morphin durch die Hypnotica der Alkoholgruppe in allen Fällen übertroffen, in denen es sich um Behinderung des Schlafes durch psychische Erregung und nervöse Unruhe handelt. Nur dort ist Morphin als Schlafmittel anzuwenden, wo der Eintritt des Schlafes durch Schmerzen, Husten oder Dyspnöe verhindert wird. Größere Morphindosen dienen ferner zur Bekämpfung motorischer Erregungszustände bei Geisteskranken und bei Vergiftungen mit erregenden Giften. Hier ist speziell die Behandlung des Delirium tremens und der Atropinvergiftung zu nennen.

in Form von Opium.

Wo eine etwas langsamer sich entwickelnde Morphinwirkung oder vorzugsweise örtliche Einwirkung auf den Magendarmkanal erwünscht ist, bedient man sich der galenischen Präparate: 1. Opium pulveratum, 10% Morphin enthaltend, in Gaben von 0·02—0·1 *g* (0·15! pro dosi, 0·5! pro die); 2. Extractum Opii (wässeriges, trockenes Extrakt), 20% Morphin enthaltend, also in etwas kleineren Gaben zu verwenden. Maximalgaben 0·1! pro dosi, 0·3! pro die; 3. Doversches Pulver (Opium 1, Ipecacuanha 1, Milchzucker 8 Teile); 4. die Opiumtinkturen: Tinct. Opii simpl. und crocata, beide wie das Doversche Pulver 10% Opium, 1% Morphin enthaltend.

Opiumwirkung.

Die Nebenalkaloide des Opiums (vgl. S. 30) sind, wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, keineswegs unwirksam. Unter den Opiumalkaloiden der Morphingruppe — Morphin, Kodein und Thebain — überwiegt das Morphin allerdings so sehr, daß die Opiumwirkung lange Zeit als eine nur unwesentlich modifizierte Morphinwirkung angesehen werden konnte. Daneben sind aber im Opium auch Alkaloide der Isochinolingruppe — Papaverin und Narkotin — in beträchtlicher Menge enthalten, deren Wirkung erst neuerdings genauer studiert wird. Sie insbesondere scheinen durch ihren Synergismus mit

Morphin an den einen und durch ihren Antagonismus gegen Morphin an anderen Angriffspunkten die nicht unwesentlichen Verschiedenheiten zu bedingen, die zwischen der Wirkung des Opiums und seines Hauptalkaloids bestehen (*Pal*[1]). So besitzen das Papaverin und Narkotin z. B. ausgeprägte Wirkungen auf den Darm[2] (vgl. Pharmakologie der Verdauung). Auf das Großhirn sind sie für sich allein wenig wirksam. Doch ist die Gesamtheit der Nebenalkaloide des Opiums am Frosch nicht viel weniger narkotisch und tetanisch als die neben ihr im Opium enthaltene Morphinmenge[3]. Auch am Warmblüter wirkt der vom Morphin befreite Alkaloidrest morphinähnlich[3], und dementsprechend wird neuerdings über relative und hypnotische Wirkungen der morphinfreien Opiumalkaloide auch am Menschen berichtet (*Winternitz*[4]).

Daß das Opium quantitativ weit stärker wirkt als das in ihm enthaltene Morphin, haben zunächst schon die Versuche am Frosch gezeigt[5]. Kleine, an und für sich unwirksame Morphingaben erzeugen in Kombination mit kleinen und an und für sich unwirksamen Gaben der Nebenalkaloide, z. B. in Kombination mit an und für sich unwirksamen Gaben morphinfreien Opiums, schwere Giftwirkung, Narkose und Tetanus (*Gottlieb* und *v. d. Eeckhout*[3]). Dementsprechend ist auch die Toxizität des Opiums am Warmblüter beträchtlich größer als seinem Gehalte an Morphin entspricht[6].

Das Opium wirkt aber auch qualitativ etwas anders als Morphin. Dies kann zum Teil durch eine antagonistische Wirkung der Nebenalkaloide erklärt werden, da diese nicht nur eine weit schwächer narkotische Wirkung entfalten als das Morphin, sondern zum Teil ein weit stärker ausgeprägtes Stadium der Erregung erzeugen, so daß sie in toxischen Gaben als Krampfgifte wirken (*v. Schröder*[7]). Eine morphinartige Großhirnnarkose fehlt also bei manchen Nebenalkaloiden, während sie das Atemcentrum sogar erregen. So hat neuerdings *Meißner*[8] gezeigt, daß das Narkotin energisch erregend auf die Atmung einwirkt und die Morphinwirkung an diesem Angriffspunkte somit antagonistisch beeinflussen kann. Darauf ist es vielleicht zu beziehen, daß die Gesamtheit der Opiumalkaloide die Erregbarkeit des Atemcentrums weniger herabsetzt (*Wertheimer-Raffalowich*[9], *Löwy*[10], *Bergien*[11]) als das darin enthaltene Morphin für sich allein. Dabei scheint die Erfahrung am Menschen zu ergeben, daß die schmerzstillende Wirkung des Morphins in der Mischung der Gesamtalkaloide voll zur Geltung kommt.

---

[1] *Pal*, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 9.

[2] *Popper*, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 7, und *Popper* und *Frankl*, Ebenda. 1912, Nr. 28; vgl. auch *Meißner*, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 54, S. 395.

[3] *Gottlieb* und *v. d. Eeckhout*, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Suppl. S. 235.

[4] *Winternitz*, Münch. med. Woch. 1912.

[5] *Spitzer*, *Virchows* Archiv. 1891, Bd. 123.

[6] *Straub*, Münch. med. Woch. 1912, Nr. 28; *v. Issekutz*, *Pflügers* Arch. 1912, Bd. 145, S. 415; vgl. *Caesar*, Biochem. Zeitschr.

[7] *Schröder*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 17.

[8] *Meißner*, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 54, S. 395.

[9] *Wertheimer-Raffalowich*, D. med. Woch. 1910, Nr. 17.

[10] *A. Löwy*, Münch. med. Woch. 1910, Nr. 46.

[11] *W. Bergien*, Ebenda. 1910, Nr. 46.

Um die durch die Gegenwart der Nebenalkaloide modifizierte Morphinwirkung mittels eines subcutan injizierbaren und von unnützen Ballaststoffen des Opiums befreiten Präparates zu erreichen, hat *Sahli*[1] eine wässerige Lösung der salzsauren Salze sämtlicher Opiumalkaloide, das Pantopon, empfohlen. Es enthält die Alkaloide in dem gleichen gegenseitigen Verhältnis wie das Opium, aber in fünffacher Konzentration, so daß 0·02 *g* Pantopon etwa 0·01 *g* Morphium hydrochlorium entsprechen. *Pantopon.*

Unter dem Namen Laudanon sind neuerdings Gemische empfohlen worden, welche die Mehrzahl der Nebenalkaloide in künstlichen, von der Muttersubstanz etwas abweichenden Mischungsverhältnissen enthalten[2].

Straub[3] hat ferner angegeben, daß das Morphin schon durch die Gegenwart eines einzelnen dieser Nebenalkaloide, nämlich durch das an und für sich auf die Großhirnfunktionen nicht merklich wirksame Narkotin eine ähnliche Steigerung seiner Wirksamkeit und eine ähnliche Veränderung seines Wirkungscharakters erfährt wie im Opium. Durch das Zusammenwirken von Morphin und Narkotin in bestimmtem Verhältnis wird die Großhirnnarkose verstärkt, die Wirkung des Morphins auf das Atemcentrum aber gemildert. Für den therapeutischen Zweck bietet diese Kombination vielleicht Vorteile; sie ist in Form eines Morphin-Narkotin-Salzes der Meconsäure bequem anwendbar, das unter dem Namen Narkophin eingeführt wurde. 0·03 Narkophin enthalten 0·01 Morphin. *Narkophin.*

Ersetzt man in dem Morphin den Wasserstoff der phenolischen Hydroxylgruppe durch Alkylradikale, so erhält man die sog. Kodeine. Das wichtigste derselben, der Methyläther des Morphins, das Kodein selbst, kommt unter den Nebenalkaloiden in der geringen Menge von etwa 0·1% im Opium vor; der Äthyläther wird als Dionin, der Benzyläther als Peronin bezeichnet. Die Kodeine unterscheiden sich vom Morphin dadurch, daß bei ihnen die narkotische Wirkung auf die höheren Gehirncentren sehr stark zurücktritt, die auf das Atemcentrum aber bestehen bleibt; die reflexsteigernde Wirkung auf das Rückenmark ist verstärkt (vgl. *v. Schröder*[4]). Diese Substanzen sind wertvolle Ersatzmittel des Morphins bei der Behandlung des Hustens. *Kodein.*

Das Kodein hat in den letzten Dezennien eine immer steigende Bedeutung als Hustenmittel erlangt, seitdem es nicht mehr aus dem Opium gewonnen, sondern in viel billigerer Weise synthetisch aus dem Morphin dargestellt wird. Es stellt farblose Krystalle dar, die sich in Wasser schwer lösen, und bildet gut krystallisierende Salze, von denen das leicht lösliche Codeinum phosphoricum therapeutisch verwendet wird.

Das Kodein wirkt beim Menschen in der Dosis von 0·03—0·06 *g* etwa gleich stark als Hustenmittel wie 0·005—0·01 *g* Morphin. Doch ist es etwa 20mal weniger giftig. Eine beruhigende Wirkung zeigen auch therapeutische Dosen, aber selbst große Gaben rufen nicht eigentliche Narkose hervor, sondern in den wenigen Fällen von Idiosynkrasie

[1] *H. Sahli*, Therap. Monatsh. 1909, Januar, und Münch. med. Woch. 1910, Nr. 25.
[2] *Faust*, Münch. med. Woch. 1912, Nr. 46.
[3] *Straub*, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 41, S. 419; Münch. med. Woch. 1912, Nr. 28.
[4] *v. Schröder*, Archiv f. exp. Path. u. Pharm., 1883, Bd. 17.

beobachtet man nur Unruhe und leichte Muskelzuckungen sowie Mydriasis. Im Tierversuche sind die narkotischen Wirkungen auf das Großhirn so schwach ausgesprochen, daß sie bei Anwendung kleinerer Gaben von älteren Untersuchern übersehen werden konnten, während nach größeren Dosen die tetanischen Eigenschaften des Mittels ausschließlich hervortreten.

Das Kodein ist demnach als ein sehr milde wirkendes Morphin anzusehen. Durch diesen Ersatz des Morphins kann die Gefahr des Morphinismus bei der Behandlung chronischen Hustens vermieden werden. Weniger eignet sich das Kodein zur Unterdrückung der Schmerzempfindung sowie als allgemeines Beruhigungsmittel und ist als solches höchstens ein Ersatz des Morphins in der Kinderpraxis.

Mehr morphinähnlich wirkt das hydrierte Codein (Dihydrocodein, „Paracodin"), über dessen Anwendung als Hustenmittel neuerdings günstige Erfahrungen vorliegen[1].

Dionin. Der Äthylester des Morphins, das Dionin, schließt sich an das Kodein eng an (Gaben 0·03—0·05 *g* pro dosi), hingegen besitzt das Diacetylmorphin, das durch Ersatz der Wasserstoffe beider Hydroxylgruppen im Morphin durch Essigsäureradikale entsteht und als *Heroin.* Heroin bezeichnet wird, eine weit stärkere Wirkung. Das Heroinum hydrochloricum entfaltet zwar schon in Milligrammdosen eine beruhigende Wirkung auf das Atemcentrum (0·003—0·005 *g*! pro dosi), doch zeigen im Experimente auch verhältnismäßig geringe Gaben schon gefährliche Giftwirkungen an den Centren der Medulla oblongata.

Morphinismus. Für die Beurteilung dieser Morphinersatzmittel ist es die wichtigste Frage, inwieweit sie analog dem Morphin Gewöhnung hervorrufen. Wir kommen damit auf die ernsteste Nebenwirkung des Morphiums und Opiums, auf die Entstehung des chronischen Morphinismus bei fortgesetzter Anwendung. Bei einem chronischen Mißbrauch des Mittels wird Morphin nicht mehr bloß zur Bekämpfung der Schmerzempfindung oder des Hustens genommen, sondern der Kranke macht von dem Mittel schon Gebrauch, sobald sich Müdigkeit und Unbehagen einstellen. Bei wiederholter Anwendung tritt allmählich Gewöhnung ein, d. h. die Dosis muß gesteigert werden, um die gleichen Wirkungen zu erzielen. Hat sich so der Morphinismus durch fortgesetzten Gebrauch des Mittels entwickelt, so stellen sich, sobald die regelmäßige Giftzufuhr unterbleibt, „Abstinenzerscheinungen", Übelbefinden und Unruhe ein, und der Kranke muß nun erst recht zu dem Mittel greifen, wenn er sich Beruhigung und zugleich geistige Arbeitsfähigkeit verschaffen will. Bei dem einen Menschen wird die Steigerung der Dosis rascher, beim anderen langsamer notwendig; Fälle mit fortgesetzter täglicher Zufuhr von 1—2 *g* Morphin, sogar bis zu 4 *g* sind bei Morphinismus keine Seltenheit. Bei dem Mißbrauch solcher Gaben stellen sich, je nach der individuellen Widerstandsfähigkeit bei dem einen früher, bei dem anderen später, schwere psychische Alterationen sowie Störungen von seiten aller Organe ein. Von der Haut angefangen, welche trocken und spröde wird, aber auch manchmal zu heftigen Schweißen neigt, werden alle Organe betroffen; ganz besonders leidet die Verdauung; Magen- und Darmkatarrhe, Verstopfung u. s. w. treten

[1] *A. Fränkel,* Münch. med. Woch. 1913, Nr. 10.

ein. Abmagerung und Anämie sind die Folgen, manchmal von Albuminurie und Glykosurie begleitet. Bei dem Versuche einer Entziehung kommt es zu Abstinenzerscheinungen: Unruhe und Schlaflosigkeit, Verstimmung mit Angstgefühl, Aufregungszuständen, Übelkeit und Diarrhöen sowie auch Kollaps.

Der Anreiz zu Morphiummißbrauch liegt in der die therapeutischen Wirkungen begleitenden Euphorie. Deshalb sind jene Ersatzmittel des Morphins ungefährlicher, bei welchen die specifische Großhirnwirkung des Morphins zurücktritt; dann fehlt der Anreiz, die Dosis über die therapeutisch wirksame Gabe hinaus zu steigern. Kodein und Dionin machen keine Euphorie und verleiten nicht zu Mißbrauch, während bei fortgesetzter Anwendung des Heroins schwerer Heroinismus beobachtet wird.

Ursachen der Gewöhnung.

Über die eigentliche Ursache der Gewöhnung, d. h. aus welchem Grunde immer größere Gaben notwendig sind, um die gewohnte Wirkung zu erzielen, hat zunächst eine Untersuchung von *Faust*[6] wenigstens zum Teil Aufschluß gegeben. Es hängt dies nahe mit dem Schicksal des Morphins und der ihm verwandten Verbindungen im Organismus zusammen.

Man hat sich in früherer Zeit große Mühe gegeben, das Morphin oder seine Umwandlungsprodukte im Harn nachzuweisen, aber nur nach ganz großen Morphingaben gelingt es, kleine Mengen des Alkaloids unverändert im Harn wiederzufinden, und auch Umwandlungsprodukte des Morphins im Stoffwechsel konnten nicht entdeckt werden. Hingegen hat *Marmé*[1] am Hunde und danach *Alt*[2] am Menschen nachgewiesen, daß subcutan injiziertes Morphin unverändert durch den Magen ausgeschieden wird. Die Ausscheidung beginnt schon wenige Minuten nach der Injektion und dauert solange an als die Morphinwirkung. In quantitativ genaueren Versuchen stellte dann *Tauber*[3] fest, daß beim Hunde etwa 41% von der im Laufe einer Versuchsperiode von 10 Tagen injizierten Morphinmenge in den Faeces wieder erscheinen.

Die Morphinausscheidung in den Darmkanal hängt von dem Zustand der Schleimhaut ab; Hyperämie und vermehrte Sekretion der Darmepithelien begünstigen sie. So konnte *Mc. Crudden*[4] durch die lokale Einwirkung von Alkohol oder von gewebsreizenden Dekokten der Quillajarinde und der Senegawurzel die während einer Periode täglich subcutan einverleibter Morphingaben in den Faeces ausgeschiedene Morphinmenge auf 58—64% gegenüber 44—47% in den Normalversuchen steigern. Ebenso wurde in Versuchen *Langers*[5] unter dem Einfluß einer 10%igen in den Magen gebrachten Kochsalzlösung während einer Stunde doppelt so viel Morphin in den Magen ausgeschieden als beim Kontrolltier. Man könnte daran denken, bei Morphinvergiftung die Elimination durch den Darmkanal mit Hilfe solcher Mittel zu begünstigen, wie man die Elimination harnfähiger Gifte durch Steigerung der Diurese zu beeinflussen sucht.

Faust[6] hat nun bei seinen Untersuchungen über die Ursachen der Gewöhnung festgestellt, daß Hunde bei einmaliger Morphininjektion etwa 70% der eingeführten Menge durch den Magen und

---

[1] *Marmé*, Deutsche med. Woch. 1883, Nr. 14.
[2] *Alt*, Berl. klin. Woch. 1889, Nr. 25.
[3] *Tauber*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 336.
[4] *Mc. Crudden*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 374.
[5] *Langer*, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 45, S. 239.
[6] *Faust*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44, S. 217.

Darm ausscheiden, daß aber die Morphinmenge in den Faeces bei andauernder Zuführung allmählich steigender Gaben immer mehr abnimmt, so daß endlich trotz täglicher Injektion sonst letaler Gaben überhaupt kein Morphin mehr in den Ausscheidungen erscheint. Da nach dem Tode des Versuchstieres auch die Organe nur ganz geringe Mengen des Giftes enthielten, so schloß *Faust* mit Recht, daß der Organismus bei der Gewöhnung an Morphin die Fähigkeit erlangt, weitaus größere Mengen des Giftes zu zerstören, als es der nichtgewöhnte vermag. Beim Kodein dagegen tritt weder eine ausgeprägte Unterempfindlichkeit gegenüber steigenden Gaben ein noch auch ein gesteigertes Zerstörungsvermögen (*Bouma*[1]).

Jedenfalls ist durch diese Befunde eine Ursache der Morphingewöhnung aufgedeckt. Daß sie aber die wesentliche Ursache für die Unterempfindlichkeit des Morphinisten darstellt, ist nicht wahrscheinlich. Der Morphinist zeigt die Unempfindlichkeit den großen Morphindosen gegenüber gerade bei der subcutanen Einverleibung des Giftes, also bei sehr rascher Resorption und bei raschem Zutritt des Morphins zum Centralnervensystem. Um die Toleranz gegen die in den ersten Viertelstunden circulierende Giftmenge durch ein gesteigertes Zerstörungsvermögen zu erklären, müßte man also die Annahme machen, daß der Vorgang der Entgiftung ungemein rasch verläuft. Für die Beurteilung dieser zeitlichen Verhältnisse hat *Rübsamen*[2] in Versuchen an morphingewöhnten Ratten Anhaltspunkte gewonnen. Die Dosis konnte bis über die doppelte sonst letale gesteigert werden. Untersuchte man nun, wieviel nach der Injektion solcher Gaben am immunisierten Tier sich noch zu der Zeit im Körper findet, in der beim nicht vorbehandelten Tier der Höhepunkt der Vergiftung zu erwarten wäre, so zeigte es sich, daß noch so viel Morphin unzerstört im Körper nachweisbar war, daß die vorhandene Giftmenge an nicht vorbehandelten Tieren zu schweren Vergiftungserscheinungen führen müßte; die vorbehandelten Ratten zeigten aber kaum nennenswerte Symptome. Daraus muß auf eine celluläre Unterempfindlichkeit geschlossen werden. Gegen diesen Schluß ist nur der Einwand möglich, daß speziell das Centralnervensystem des immunisierten Tieres die Fähigkeit zur Morphinzerstörung in besonders hohem Grade erlange. Dagegen spricht aber der Befund *van Egmonds*[3], daß Hunde selbst im Zustande hochgradiger Gewöhnung an Morphin nach subcutaner Morphininjektion noch die charakteristische Pulsverlangsamung zeigen, u. zw. nach ungefähr den gleichen Gaben, die an ungewöhnten Tieren pulsverlangsamend wirken. Das Vaguscentrum „gewöhnt" sich also nicht an Morphin. In gleicher Weise zeigen Gewöhnungsversuche, die *Langer*[4] mit Heroin angestellt hat, daß bei fortdauernder Zufuhr zwar gegen die narkotische Wirkungskomponente dieses Giftes Resistenz eintritt, nicht aber gegenüber der tetanischen. Die gleichen Gaben wirken nach wie vor krampferregend.

Dennoch besteht ein unleugbarer Zusammenhang zwischen der „Gewöhnung" und der rascheren Zerstörung gewisser Gifte in dem

[1] *Bouma*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 50, S. 353.
[2] *Rübsamen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59, S. 227.
[3] *van Egmond*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. Bd. 65, S. 197.
[4] *Langer*, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 45, S. 221.

unterempfindlich gewordenen Organismus. Auch in anderen Fällen hat sich ein solcher Zusammenhang nachweisen lassen[1]. So wird auch der Alkohol nach täglich wiederholter Einführung rascher verbrannt als nach einmaliger Gabe (*Pringsheim*[2]). Hier kann aber an der cellulären Unterempfindlichkeit kein Zweifel bestehen, da der Alkoholiker bekanntlich auch eine erhöhte Resistenz gegen den in seiner Wirkung dem Alkohol nahestehenden Äther zeigt, obgleich der Äther im Organismus gar nicht verbrannt, sondern unverändert ausgeschieden wird.

Opiophagie. Ein Analogon des Morphinismus ist das Opiumrauchen und Opiumessen. Die Anwendung des Opiums als Genußmittel hat sich von Indien aus über ganz Asien und die Türkei verbreitet, in Persien sowie in der Türkei in Form des Opiumessens, in China und allen Ländern der chinesischen Einwanderung in Form des Opiumrauchens. Beim Opiumrauchen, wozu in China eigenartig bereitete Opiumextrakte (Tschandu) verwendet werden, geht sicher ein Teil des Morphins in den Rauch über, u. zw. durch unzersetztes Sublimieren. Der Opiumrauch erzeugt demgemäß im Tierversuch die charakteristischen Morphinwirkungen (*Pott*[3]). Da aber beim Opiumrauchen auch ein großer Teil des Morphins zerstört wird, treten die schädlichen Wirkungen nicht so rasch ein wie beim Opiumessen. Doch entstehen in beiden Fällen mit der Zeit die Symptome einer chronischen Vergiftung, die den Erscheinungen des Morphinismus nahe verwandt sind[4].

Ersatzmittel des Morphins. Man hat vielfach unter anderen Pflanzenalkaloiden nach Ersatzmitteln des Morphins gesucht, welche es in seiner elektiven Wirkung auf die Schmerzempfindung ersetzen könnten. Unter den anderen Opiumalkaloiden wirken das Papaverin und Narkotin nur sehr schwach narkotisch (*v. Schröder*[5]). Eine in Mexiko einheimische und dort seit langer Zeit als Genußmittel gebrauchte Droge, die Kaktee Anhalonium Williamsi, enthält das Pellotin (*Heffter*[6]), welches narkotisch und tetanisierend wirkt, am Menschen aber nur leichte Hypnose erzeugt (*Jolly*). Dem Morphin nahestehende Alkaloide kommen auch in anderen Papaveraceen vor. Am meisten Übereinstimmung mit dem Morphin zeigt das Chelidonin aus dem einheimischen Schöllkraut Chelidonium majus, das auch in einer anderen Papaveracee Stylophoron diphyllum vorkommt. Das tetanische Stadium der Morphinwirkung fehlt ihm, die Beeinflussung des Großhirns ist aber analog der durch Morphin. Es lähmt überdies die sensiblen Nervenendigungen nach Art des Cocains und verändert die Muskeln an der Applikationsstelle (*H. Meyer*[7]).

Haschisch. Als Ersatzmittel des Morphins wurden in früherer Zeit auch die Hanfpräparate vielfach versucht. Unter dem Namen Haschisch werden im Orient, namentlich in Ägypten sowie in Indien, Extrakte des Harzes des indischen Hanfs Cannabis sativa als Genußmittel gebraucht. In der Türkei wird das Harz auch geraucht. Die große Zersetzlichkeit des wirksamen Bestandteils, der neuerdings von *S. Fränkel*[8] aus der Droge dargestellt werden konnte, läßt es begreiflich erscheinen, daß die in Europa angestellten Selbstversuche nicht immer so typische Ergebnisse lieferten, wie man es nach der Schilderung des Haschischrauchens der Orientalen erwarten sollte. Von der Morphinwirkung unterscheidet sich der von Haschisch hervorgerufene Rauschzustand durch das Vorwalten heiterer Halluzinationen und durch lebhafte motorische Unruhe. Im Tierexperiment hat dagegen *Fränkel* mit dem daraus dargestellten Cannabinol nur Narkose und Katalepsie erzeugt.

Morphin und Scopolamin. Von großer praktischer Bedeutung ist die Verstärkung, welche die Wirkung kleiner Morphingaben durch die Kombination mit Scopolamin erfährt. Dieser Synergismus (vgl. das letzte Kapitel über „Be-

---

[1] Vgl. Versuche mit Harmalagiften von *Fiury*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 64, S. 105.

[2] *Pringsheim*, Biochemische Zeitschrift. 1900, Bd. 12, S. 143.

[3] *Pott*, Biochemische Zeitschrift. 1912, Bd. 42, S. 67.

[4] Vgl. *v. Bibra*, Die narkotischen Genußmittel und der Mensch. Nürnberg 1855.

[5] *v. Schröder*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 17.

[6] *Heffter*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 34, und 1898, 40.

[7] *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 29.

[8] *S. Fränkel*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 49, daselbst Literatur.

dingungen der Arzneiwirkung") läßt sich auch experimentell an verschiedenen Tierarten erweisen, u. zw. auch an solchen, bei denen das Scopolamin allein — selbst in größeren Gaben — gar nicht narkotisch wirkt. Die Kombination kleiner Morphingaben, und natürlich ebenso die Kombination von Pantopon und Narkophin, mit an und für sich kaum wirksamen Scopolamindosen führt demnach im wesentlichen zu einer Vertiefung der Morphinwirkung[1]. Übrigens verstärken sich auch Morphin und die Schlafmittel der Alkoholgruppe bei ihrer gleichzeitigen Einwirkung gegenseitig[2].

Alkohol.

Pharmakologische Gruppe des Alkohols.

Haben wir in der Gruppe des Morphiums Substanzen kennen gelernt, die auf das Centralnervensystem der Wirbeltiere einen vorwiegend lähmenden Einfluß ausüben, die aber an Wirbellosen ganz andere, an pflanzlichen Organismen gar keine specifischen Wirkungen entfalten, so gelangen wir nun zu einer großen und ganz andersartigen Gruppe von Körpern, die zwar auch vorwiegend lähmend wirken, deren Wirkung sich aber nicht nur auf das Nervensystem der Wirbeltiere, sondern auf das aller tierischen Organismen und auch nicht nur auf das Nervengewebe, sondern auf alles lebende Protoplasma erstreckt: das ist die sogenannte Gruppe des Alkohols. Mit dieser etwas willkürlich gewählten Bezeichnung umfassen wir eigentlich alle indifferenten organischen fettlöslichen Kohlenstoffverbindungen mit Ausschluß der nicht flüchtigen und in Wasser völlig unlöslichen und daher unresorbierbaren Kohlenwasserstoffe. Dahin gehören einfache und substituierte Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Aldehyde, Ketone, Äther, Ester, Säureamide, substituierte Harnstoffe u. a. m.

Für die ärztliche Anwendung kommt von dieser unbegrenzten Reihe nur eine beschränkte Anzahl von Substanzen in Betracht, die je nach der Dauer oder der Vergänglichkeit ihrer betäubenden Wirkung als Schlafmittel und Beruhigungsmittel (Hypnotica und Sedativa) oder als Betäubungsmittel (Anaesthetica) bezeichnet werden. Zwischen beiden Gruppen steht als verbindendes, zu beiden zugleich gehöriges Glied der Äthylalkohol. Seine Eigenschaften und Wirkungen sollen hier zuerst besprochen werden.

Alkohol. Der Alkohol $C_2H_5.OH$ entsteht aus Zucker durch die Hefegärung; hat sich in der Gärflüssigkeit Alkohol bis etwa 18% gebildet, so hört die Gärung auf, kann aber durch Verdünnen mit Wasser wieder in Gang gesetzt werden. Die Hefezellen werden also durch einen gewissen Alkoholgehalt der umgebenden Flüssigkeit betäubt, gelähmt. Diese funktionslähmende Wirkung des Alkohols erstreckt sich, wie die Beobachtung lehrt, auf alle lebenden Organismen.

Erregungserscheinungen nach Alkohol.

In vielen, wenn auch keineswegs in allen Fällen sehen wir, daß der lähmenden Wirkung eines Stoffes eine anfänglich erregende vorangeht. Wir haben zu untersuchen, ob dies auch bei dem Alkohol der Fall ist. In der Tat sind die ersten und im Beginn allein in die Augen

[1] *Bürgi,* Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 1; *Madelung,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 409.

[2] *Bürgi,* a. a. O.; vgl. auch *Führer.* Münchener med. Wochenschr. 1911, Nr. 4 und *Kochmann,* Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 12. S. 328.

fallenden Erscheinungen beim Menschen ein gesteigerter Sprech- und Bewegungstrieb, lebhafte Atmung, beschleunigter Puls, Rötung des Gesichts, alles Zeichen von „Erregung", der dann erst nach größeren Alkoholgaben eine allgemeine Depression, Müdigkeit, verlangsamte Atmung und Circulation, Verminderung aller Reflexe folgen.

Zunächst läßt sich feststellen, daß die primäre Veränderung, durch welche jene Erregung hervorgerufen wird, in den Großhirnhemisphären angreift; die Erregungserscheinungen sind um so schwächer, je weniger entwickelt das Großhirn ist, und wenn letzteres bei Tieren entfernt ist, so fehlen die Erregungserscheinungen ganz (Versuche von *Baratynsky*[1] an enthirnten und monatelang überlebenden Fröschen und Tauben).

Wesen der Erregung.

Über das Wesen dieser Erregung ist vielfach gestritten worden. Es ist zunächst nötig, den Begriff der Erregung sich klarzumachen. Jede Lebensäußerung, ob bewußt oder unbewußt, ist Reaktion, d. h. Antwort auf einen „Reiz"; spontane, d. h. ohne zureichenden Grund eintretende Veränderungen, Bewegungen, Tätigkeiten sind unmöglich. Ruft die Einwirkung einer Substanz im Organismus eine Reaktion hervor, so kann sie entweder selbst den unmittelbaren Reiz bilden (z. B. Kochsalz auf Nerven) oder sie ermöglicht das Einsetzen und Wirksamwerden anderer dauernd vorhandener, aber sonst unterschwelliger Reize, oder endlich sie bewirkt, daß die Entladung, die einem wirksamen Reize folgt, ausgebreiteter oder heftiger als normal ist. Im ersten Fall sprechen wir von „direkter Erregung", im zweiten und dritten von „Steigerung der Erregbarkeit". Vergleichsweise entspricht dem ersten Fall das Schließen des Quecksilberkontakts in einem elektrischen Stromkreis, dem zweiten das Empfindlichereinstellen der Kontaktspitze, dem dritten das Ausschalten von Widerständen oder Einschalten von Leitern. Es ist klar, daß im zweiten und dritten Falle, die sich übrigens meistens nicht auseinanderhalten lassen, eine Zustandsänderung des betreffenden Organapparates vorliegt, also entweder eine Reaktionsbeschleunigung oder eine Beseitigung von Hemmungen.

Alle Zellfunktionen haben wir uns nämlich als Resultat chemischer Vorgänge vorzustellen, u. zw. abbauender (katabolischer), die unter Energieentladung vor sich gehen, und aufbauender (anabolischer), die zu Neuansammlung von Energie führen. Die Energieentladung kann, nach Analogie katalytischer Beeinflussung chemischer Prozesse im Reagensglas, auch in der Zelle beschleunigt oder aber durch hemmende Stoffe verlangsamt werden. Beseitigung hemmender oder Zuführung beschleunigender Stoffe bewirken in gleicher Weise vermehrte Energieentladung, d. h. Steigerung der Funktion: „Erregung".

Die Beseitigung von Hemmungen ist vielleicht das häufigere Geschehen, weil die meisten oder vielleicht alle Organe oder Organfunktionen in einem Gegengewichts- und Wettstreitsverhältnis stehen, so daß jede Funktion in einer antagonistischen ihre normale Begrenzung oder Hemmung findet. Das Ausschalten (Lähmen) der einen bedeutet das Auslösen oder Verstärken (Erregung) der anderen. Dies Verhältnis gilt sogar nicht nur für antagonistische, sondern auch für gleichgerichtete, konkurrierende Funktionen: Ausschaltung des einen Herzvagus steigert die Erregbarkeit des anderen, d. h. in den peripheren im Herzen gelegenen Hemmungs-

[1] *Baratynsky*, Arch. des scienc. biol. St. Pétersbourg. 1894, Bd. 3, p. 167.

apparaten konkurrieren die Einflüsse des rechten und des linken Vagus[1]. In ähnlicher Weise konkurriert in den Endapparaten sogar auch die centrale Innervation mit peripher angreifenden chemischen Reizen: so steigert Durchtrennung des Halssympathicus die direkte (chemische) Erregbarkeit des peripheren Dilatatorenapparats der Katzeniris, dem er sonst vom Centrum aus Impulse zuführt.

Mit *Goltz* und *J. Loeb* schreiben wir dem Großhirn eine Hemmungs- und Abschließungsfunktion zu, die gegenüber allen anderen zentripetalen und zentrifugalen Prozessen im Nervensystem die Konzentrierung der Aufmerksamkeit und des Willens auf den jeweils zweckmäßigen Perceptions- oder Bewegungsakt überhaupt erst ermöglicht. Es liegt dann am nächsten, anzunehmen, daß der Alkohol im Anfang seiner Wirkung nur diese hemmende Großhirnfunktion schwächt und dadurch die ungeordneten, unkonzentrierten und deshalb planlos gesteigerten Reaktionen der widerstandsfähigeren tieferen Nervencentren (Basalganglien, Mark) hervortreten läßt; für das hemmungslose Gebaren des Berauschten, die Redseligkeit, sein unmotiviertes Lachen, Weinen, seine Zornesausbrüche u. s. w. gibt dies eine nach Analogie der gleichen Erscheinungen bei bilateraler Rindenerkrankung zureichende Erklärung; in gleichem Sinne deutet die mangelnde Regelung des Gleichgewichts und der Verlust des Muskelsinnes beim Berauschten auf eine unmittelbare Schwächung der Kleinhirnfunktionen. Indes bleibt die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß auch direkte Erregungswirkungen des Alkohols etwa im Bereich der Basalganglien und der Medulla oblongata merklich mitspielen, u. zw. kämen als solche in Betracht die Erregungserscheinungen im Gebiet motorischer Funktionen.

Motorische Erregung.

Die motorischen Erregungssymptome sind seit jeher bekannt; ihnen hauptsächlich verdankt der Alkohol den Ruf eines Belebungs- und Stärkungsmittels, dessen man sich in Fällen von Ermüdung oder körperlicher Schwäche zur Überwindung von Anstrengungen u. s. w. gern bedient. Eine genaue, d. h. kritische Feststellung der motorischen Erregung durch Alkohol und eine Analyse derselben verdanken wir aber erst der Arbeit der letzten Dezennien. Mit Hilfe des *Mosso*schen Ergographen hat zuerst *Warren Lombard*[2] durch Versuche mit willkürlicher und mit unwillkürlicher Muskelarbeit festgestellt, daß durch den Genuß kleiner Alkoholmengen zwar nicht die willkürliche Muskelarbeit verstärkt, wohl aber die Ermüdung hintangehalten wird, so daß sich eine längere und daher im ganzen größere Arbeitsleistung ergibt. Bei unwillkürlicher, durch peripheren elektrischen Reiz ausgelöster Arbeit ließ sich dagegen nicht nur keine Verbesserung, sondern sogar eine Verschlechterung des Arbeitserfolgs beobachten: daraus folgt, daß die durch Alkohol hervorgerufene Arbeitssteigerung hauptsächlich central bedingt sein muß. *Lombards* Resultat, das Hinausschieben der Ermüdung durch kleine Gaben von Alkohol, ist im wesentlichen bestätigt worden durch *Frey*[3], durch *Kräpelin*[4] und seine Mitarbeiter und zuletzt durch *Joteyko*[5]; *Rivers*[6] konnte diese Wirkung sehr kleiner

[1] *v. Tschermak*, Monatshefte f. Psych. u. Neurol. 1909, Bd. 26.
[2] *Warren Lombard*, Journ. of Physiol. 1892, 13.
[3] *Frey*, Mitt. aus Klin. d. Schweiz. 4. Reihe, 1896, Heft 1.
[4] *Kräpelin*, Über die Beeinfl. einf. psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena 1892.
[5] *Joteyko*, Trav. du labor. de l'Inst. Solvay, Bruxelles. 1904, 6, 4.
[6] *Rivers*, The infl. of alcohol and other drugs on fatigue. London 1908.

Alkoholmengen in sorgfältig kontrollierten Versuchen allerdings nicht mit Sicherheit bestätigen. Die psychophysische Erörterung *Kräpelins*[1] sowie die auf mathematischer Analyse begründete sehr plausible Deutung der Ergogramme durch *Joteyko* führen übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß es sich dabei hauptsächlich um eine durch Alkohol verursachte Erleichterung der cerebralen motorischen Prozesse handelt. (Vgl. hiezu Pharmakol. d. Muskeln.)

Nach *Kräpelin* kann diese Erleichterung der motorischen Vorgänge wegen der Möglichkeit, sie beliebig oft hintereinander durch wiederholte kleine Alkoholgaben hervorzurufen, nicht auf einer jeweiligen Abschwächung von Hemmungen, sondern nur auf einer unmittelbaren, rasch abklingenden Erregbarkeitssteigerung motorischer Centren oder Bahnen beruhen. Dieses Argument *Kräpelins* ist indes keineswegs zwingend: eine Betäubung von Hemmungscentren durch Alkohol kann ebenso als rasch vorübergehend angenommen werden, so daß sie sich wiederholt hervorrufen ließe.

Noch weniger stichhaltig ist aber die entgegengesetzte Annahme, dem Alkohol kämen überhaupt nur direkt lähmende Eigenschaften zu, es könne sich daher auch bei der sog. „Alkoholerregung" immer nur um die Folgen von Lähmungen, Gleichgewichtsstörungen u. s. w. handeln. Denn tatsächlich ist unmittelbare Steigerung der Erregbarkeit durch Alkohol nachgewiesen worden am isolierten Froschnerven (*Mommsen*[2], *Efron*[3], *Breyer*[4]), am Nervenmuskelpräparat (*Scheffer*[5] u. a.), an Flimmerzellen (*Engelmann* 1868, *Breyer* 1903) und auch an Pflanzenzellen, in denen Alkohol die Plasmaströmung beschleunigt (*E. Josing*[6]). Warum Gleiches nicht für Centralnervenapparate sollte gelten können, ist nicht einzusehen. Beinahe kommt es auf einen Streit der Bezeichnung hinaus: den Stromverbrauch in einem Kreis kann man vermehren ebenso durch Schwächung (Verkürzung, Ausschaltung) eines Widerstandes wie durch Verstärkung (Verbesserung) einer Leitstrecke, und ob in einem Teilstromkreis die Leitung verstärkt (der Widerstand verringert wird) oder ob sie im konkurrierenden Teilstrom geschwächt wird, kommt auf den gleichen Erfolg heraus; immer handelt es sich nur um Zuleitung vermehrter Stromenergie durch die betreffende erregte Strecke, nicht um Erzeugung von Energie.

Die Erregung bei einmaliger Einführung von Alkohol ist in keinem Fall von längerer Dauer ($^1/_2$—1 Stunde) und schlägt nach größeren Gaben in ihr Gegenteil um; bei abstinenten Erwachsenen dürften etwa 30—40 *g* entsprechend 250—300 cm^3 Wein oder einem Liter Bier die Grenzdosis bilden (*Kräpelin*), bei an Alkohol Gewöhnten liegt sie natürlich höher.

Mit der Erleichterung der motorischen Leistungen, zumal wenn sie bei Krankheits- und Erschöpfungszuständen nur mit großer Willensanstrengung zu stande gebracht werden können, ist eine Steigerung des Kraftgefühls und damit des gesamten Wohlbefindens verknüpft; auch können mittelbar andere Vorgänge im Körper des Patienten, wie Ernährung und Stoffwechsel, durch die erleichterte Innervation günstig beeinflußt werden. Damit ist die eine Seite der analeptischen anregenden Wirkung des Alkohols genügend erklärt. Es ist übrigens eine allgemein bekannte Tatsache, daß bei wiederholtem Genuß von Alkohol Gewöhnung an seine Nervenwirkung eintritt; die anfänglich verspürte Anregung bleibt aus, wenn nicht die Gaben gesteigert werden.

---

[1] *Hoch* u. *Kräpelin*, Psychol. Arbeiten, 1895.
[2] *Mommsen*, *Virchows* Arch. 1881, Bd. 83, S. 243.
[3] *Efron*, *Pflügers* Arch. 1885, Bd. 36, S. 467.
[4] *Breyer*, *Pflügers* Arch. 1903, Bd. 99, S. 481.
[5] *Scheffer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44, S. 24.
[6] *E. Josing*, Jahrb. f. w. Botanik. 1901, B. 36.

Daraus ergibt sich ohneweiters, daß gewohnter, täglicher Alkoholgenuß nicht nur nicht geeignet ist, die Körperarbeit zu erleichtern oder zu verbessern, sondern eher wegen seiner sonstigen schädigenden Wirkungen mittelbar zu verschlechtern. Die in verschiedenen Kriegen oder beim Sport gewonnenen Erfahrungen stehen hiemit in vollem Einklang.

Atmung. Die andere Seite der erregenden Alkoholwirkung, soweit das Centralnervensystem in Betracht kommt, betrifft die Atmung. Sie wird verstärkt, so daß die Atemgröße, d. i. die in der Zeiteinheit gewechselte Luftmenge, zunimmt; es ist dies eine Folge nicht nur sensibler Erregung des Geschmacks, Geruchs, der Bronchial- oder Magennerven oder der erhöhten Muskeltätigkeit, sondern wahrscheinlich auch unmittelbarer Erregung des Atemcentrums (*Wilmanns*[1] u. a.). Die Verstärkung der Atmung tritt selbst im Schlaf und nach schlafmachenden Dosen von Alkohol ein und wird daher am Krankenbett, bei Vergifteten oder im Chok Liegenden von Nutzen sein können; doch sind die leichter flüchtigen Glieder der Alkoholgruppe (Äther, Essigäther) für diesen Zweck viel wirksamer und brauchbarer. Daß übrigens für den gesunden, angestrengt arbeitenden Menschen die künstliche Verstärkung der Atmung als nutzlose Mehrinanspruchnahme des Atemapparates höchstens nachteilig sein kann, versteht sich von selbst.

Abschwächung der Perception und Assoziation. In den meisten übrigen Richtungen erleidet die Tätigkeit des Centralnervensystems durch Alkoholgenuß, soweit genaue Feststellungen darüber vorliegen, von vornherein eine Abschwächung. Das gilt insbesondere von der Fähigkeit, Sinneseindrücke aufzufassen und Vorstellungen zu verknüpfen (Perception und Assoziation). Geht dies schon aus der groben Erfahrung hervor, daß durch Alkoholgenuß die Urteilskraft niemals erhöht, vielmehr immer geschwächt wird — Unterschätzung von Wagnis oder Gefahr, Überschätzung der eigenen Person, unzeitgemäße Vertrauens- und Redseligkeit u. s. w., so ist es mit aller möglichen Strenge durch die experimentellen, messenden Versuche von *Kräpelin* und seinen Mitarbeitern und Nachfolgern nachgewiesen worden (cf. auch *Jacobj*[2], Beeinflussung des Kraftsinns durch Alkohol).

Für das körperliche und seelische Wohlbefinden ist bestimmend der Grad der Unlustgefühle und Hemmungen, unter deren wechselnd starkem Einfluß wir dauernd stehen, da positive Lustgefühle nie anders als nur vorübergehend bewußt empfunden werden können und sich dem *Weber-Fechner*schen Gesetz entsprechend bei gleichbleibendem Reize abstumpfen. Ebenso bedeutet auch Empfindung von Gesundheit nichts anderes als Nichtempfinden von krankhaften Störungen. Daraus folgt ohneweiters, daß jede allgemeine Verdunkelung des Empfindungs- und des von ihm bedingten Vorstellungslebens zur Euphorie führen muß; und wenn schon im täglichen Leben „der Wein des Menschen Herz erfreut“, so gilt dies selbstverständlich in noch höherem Grade für den körperlich und seelisch leidenden Zustand eines Kranken. Da aber erfahrungsgemäß von den Gemeingefühlen, d. i. dem Grade subjektiver Euphorie, reflektorisch auch fast alle Körperfunktionen, Appetit und die von ihm abhängige Verdauung, Stoff-

Wirkung auf die „Stimmung“.

[1] *Wilmanns, Pflügers* Arch. 1897, Bd. 66, S. 167.
[2] *Jacobj*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 32.

wechsel, Kreislauf, Atmung, Schlaffähigkeit, sehr wesentlich beeinflußt werden, so liegt es auf der Hand, daß in geeigneten Fällen der Alkohol eine sehr wertvolle Arznei sein kann, durch deren Wirkung die Kräfte des Kranken geschont und gehoben werden.

Dazu ist jedoch zu bemerken, daß bei manchen Nervenleidenden jede, auch nur einmalige, ganz mäßige Alkoholzufuhr schädlich wirken kann; so unter anderen bei Epileptikern, deren „Verstimmungen" in mancher Beziehung den durch Alkoholrausch hervorgebrachten Störungen gleichartig sind und durch Alkoholgenuß aufs heftigste gesteigert werden können (*Groß, Kräpelin*[1]); und ferner daß die Verordnung länger fortgesetzten oder dauernden Alkoholgenusses zur „Stärkung, Appetitanregung, Nervenberuhigung" etc. unter allen Umständen bei willensschwachen neurasthenischen Patienten die größten Bedenken hat.

Lähmung des Nervensystems durch große Gaben.

Nach großen Gaben Alkohol folgt die Betäubung, die vollständige Lähmung der Gehirntätigkeit — es schwindet das Bewußtsein und die Reflexfunktion des Hirns, der wärmeregulierenden Centren, weiter die des Rückenmarks und schließlich bei tödlichen Gaben auch die Erregbarkeit des im verlängerten Mark gelegenen Atemcentrums. Therapeutisch kann die Alkoholnarkose zur symptomatischen Bekämpfung heftiger Erregungszustände des centralen Reflexapparates, wie z. B. bei Strychninvergiftung, wohl benutzt werden, zumal wenn andere sonst vielleicht geeignetere Mittel nicht zur Hand sind; auch für operative Zwecke gilt das gleiche und bei manchen Naturvölkern wird in der Tat der zu Operierende mit Palmwein oder dergleichen bis zur vollständigen Empfindungslosigkeit trunken gemacht (*Felkin*[2]). Indes läßt sich weder die Dauer des Vorstadiums — der Erregung — noch die der vollständigen reflexlosen Narkose mit einiger Sicherheit vorausbestimmen; zu diesem Nachteil kommen die langen üblen Nachwirkungen[3].

Wirkung auf den Kreislauf.

Da der Alkohol, wie eingangs schon erwähnt, nicht nur auf die Nervensubstanz, sondern auch auf alles lebende Protoplasma zu wirken vermag, so beeinflußt er am Menschen keineswegs nur die Funktionen des Centralnervensystems, sondern mehr oder weniger auch alle anderen Organfunktionen. Hier soll nur so weit darauf eingegangen werden, als es zum Verständnis des allgemeinen Wirkungsbildes erforderlich erscheint. Zu diesem Bilde gehört u. a. eine Verstärkung der Herztätigkeit und Beschleunigung des Pulses, die beim Gesunden kaum oder gar nicht, beim Kranken aber oft in sehr wirksamer und augenfälliger Weise eintreten.

Wärmegefühl.

Weiterhin wird durch Alkohol der centrale Tonus der Vasomotoren herabgesetzt und dadurch werden die Gefäße erweitert. Diese Wirkung betrifft ganz besonders die Hautgefäße; mit ihrer Erweiterung hängt das Wärmegefühl zusammen, das bei der Alkoholaufnahme in

[1] *Kräpelin,* Münchner med. Woch. 1899, Nr. 42.

[2] *Felkin,* Lage und Stellung der Frau bei der Geburt. Dissert. Marburg 1885.

[3] Nach Versuchen von *Finkelnburg* (D. Arch. f. klin. Med. 1904, Bd. 80) veranlaßt Alkohol eine lange anhaltende Vermehrung der Liquorabsonderung und damit des Subarachnoidealdruckes; es ist nicht unwahrscheinlich, daß die erwähnten Nachwehen der Alkoholbetäubung zum großen Teil Folgen dieser Drucksteigerung sind.

der Kälte gesucht wird. Wir empfinden unsere Wärme nur nach dem Zustande der Endapparate der Temperaturnerven in der Haut, d. h. wir empfinden uns um so wärmer, je besser die Haut durchblutet wird. Trotz des tatsächlich gesteigerten Wärmeverlustes infolge des Transports von Wärme aus dem Körperinnern nach der wärmeabgebenden Oberfläche entsteht deshalb durch die Hautgefäßerweiterung schon nach kleinen Alkokolgaben ein trügerisches Wärmegefühl.

Wärmeverlust.

Bei nicht narkotischen Gaben wird der größere Verlust durch regulatorische Steigerung der Wärmeproduktion gedeckt, die Körpertemperatur ändert sich nicht; nach größeren Gaben aber werden die wärmeregulierenden Centren wie die anderen Hirncentren betäubt, die chemische Regulation wird unzureichend und der Körper kühlt sich stark ab. Die Gefahr des Erfrierungstodes des Berauschten im Winter ist die Folge. Die Störung der Wärmeregulation durch Alkohol ist, wie in dem Kapitel über die Antipyrese näher begründet werden wird, im Fieber besonders stark ausgeprägt, so daß man den Alkohol geradezu als ein Antipyreticum hat verwenden können. In der Tat ist seine thermische Wirkung prinzipiell gar nicht verschieden von der der eigentlichen Antipyretica; sie tritt jedoch erst in Gaben ein, die auch andere Funktionen in hohem Grade beeinträchtigen, so daß der Alkohol als „specifisches" Antipyreticum nicht zu brauchen ist, so wenig etwa wie Arsenik als Brechmittel, obschon dessen brechenerregende Wirkung ganz gleich der des Antimons ist.

Antiseptische Wirkung.

Man hat vom Alkohol auf Grund einiger klinischen Beobachtungen auch behauptet, daß er antiseptische und antibakterielle Wirkungen vom Blute aus entfalten könne. Diese Annahme entbehrt einer stichhaltigen Begründung; soweit aus den experimentellen Untersuchungen von *Laitinen*[1] Schlüsse zu ziehen sind, setzt er vielmehr die Widerstandsfähigkeit gegenüber bakteriellen Infektionen herab. Daß aber septisch fiebernde Kranke ganz außerordentlich große Mengen Alkohol vertragen, ohne berauscht zu werden, ist eine oft beobachtete merkwürdige Tatsache, die sich ähnlich erklären dürfte wie die außerordentlich hohe Widerstandsfähigkeit eines atropinvergifteten Hundes gegen Morphin (*Binz*[2]). Es ist auch möglich, daß der Fiebernde den Alkohol rascher verbrennt als der Gesunde; geprüft ist dies bisher nicht.

Dagegen kann der Alkohol äußerlich wegen seiner Fett- und Wasserlöslichkeit und seiner gewebehärtenden Kraft mit Vorteil als Desinfiziens verwandt werden (*Ahlfeld*[3]). Aus dem gleichen Grunde dringt Alkohol auf die Haut gerieben durch die Epitheldecke und ruft eine örtliche Reizung sensibler und vasodilatatorischer Nervenenden hervor: er ist ein „Hautreizmittel".

Schicksal im Organismus.

Der Alkohol wird im Warmblüterorganismus bis auf geringe durch die Atemluft entfernte Spuren (2—5%) verbrannt, selbstverständlich unter entsprechender Wärmebildung. An Alkohol gewöhnte Tiere verbrennen nach den Untersuchungen von *Pringsheim*[4] den

[1] *Laitinen*, Ztschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. 1900, Bd. 34. Heft 2.
[2] *Binz*, Zbl. f. klin. Med. 1893, 14. Jahrg.
[3] *Ahlfeld*, Volkmanns Samml. klin. Vortr. Nr. 310/311, 1901.
[4] *Pringsheim*, Biochemische Zeitschr. 1908, Bd. 12.

Alkohol rascher als nicht gewöhnte — etwa in $^2/_3$ der Zeit, welche die Verbrennung der gleichen Gabe an nicht gewöhnten Tieren beansprucht.

Daß durch die Verbrennung des Alkohols im Stoffwechsel calorisch äquivalente Mengen von Körperbestandteilen (Kohlenhydrate und Fette) gespart werden können, ist durch zahlreiche Untersuchungen (*Atwater, R. O. Neumann, Rosemann*[1] u. a.) festgestellt worden; er vermag, was nicht unwichtig zu sein scheint, die Kohlenhydrate, abgesehen von ihrem calorischen Energiewerte, unter Umständen auch physiologisch zu vertreten: bei diabetischer Acetonvergiftung drückt Alkoholzufuhr, ähnlich wie die der Kohlenhydrate, die Acetonbildung herab (*Neubauer*[2]). Der Alkohol kann daher — soweit von seinen toxischen Wirkungen abgesehen wird — als ein Surrogat von Nahrungsstoffen betrachtet und am Krankenbett gelegentlich auch als solches benutzt werden.

Ähnlich wie der Äthylalkohol wirken die ihm nahestehenden Glieder der homologen Reihe, jedoch so, daß im allgemeinen die narkotische Wirkungsstärke der homologen Alkohole mit der Zahl ihrer Kohlenstoffatome zunimmt[3]). Die unmittelbar narkotische Wirkung ist aber keineswegs maßgebend für die sonstige Giftigkeit dieser Stoffe und es ist besonders hervorzuheben, daß der unmittelbar am schwächsten wirksame Methylalkohol[4] von allen doch der giftigste ist; mehrere Stunden oder auch Tage nach dem Genuß von nur geringen Mengen (8—10 *g* oder sogar weniger) treten schwere Magen-Darmstörungen, Mattigkeit, in sehr vielen Fällen dauernde Erblindung und nicht selten im Coma der Tod[5] ein. Der resorbierte Methylalkohol wird im Organismus sehr langsam, u. zw. zum Teil zu Ameisensäure oxydiert. Formiate sind nun zwar wenig giftig, wenn sie als solche appliziert werden: sie dringen, wie es scheint, nicht in die nervösen Elemente ein; bildet sich aber Ameisensäure aus dem Methylalkohol innerhalb der funktionswichtigen Zellen, z. B. in den Retinalganglien, so wird die Giftwirkung verständlicher[6]. Wesentlicher ist vielleicht die kumulative Wirkung: nach einmaliger Vergiftung findet sich der Methylalkohol noch am dritten und sogar fünften Tage im Blute der Versuchstiere[7].

Inhalationsanaesthetica.

Wirkungstypus der Hypnotica und Anaesthetica.

In der Alkoholwirkung auf das Centralnervensystem haben wir gleichzeitig den Wirkungstypus für eine sehr große Anzahl anderer Verbindungen kennen gelernt, welche größtenteils der Fettreihe angehören. Es sind jene Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Äther, Ester etc., welche als indifferente Verbindungen weder saurer noch alkalischer, noch salzartiger Natur, weniger durch chemische als durch physikalische Affinität zu bestimmten Bestandteilen des Protoplasmas charakterisiert sind. Auch Substanzen, welche nicht aliphatisch sind, wie z. B. das Stickoxydul oder das Kohlendioxyd, gehören in diesem pharmakologischen Sinne zur Alkoholgruppe. Therapeutisch sind aus diesem Heere von Verbindungen selbstverständlich nur wenige brauchbar, bei denen die narkotische Wirkung rein ausgeprägt ist und stark genug hervortritt.

[1] *R. O. Neumann*, Arch. f. Hygiene. 1899, Bd. 36, und Münchner med. Wochenschr. 1901, Nr. 28; *Rosemann, Pflügers* Arch. 1901, Bd. 86, S. 307 (daselbst Literatur).
[2] *Neubauer*, Münchner med. Wochenschr. 1906, Nr. 17.
[3] *Führer*, Zeitschr. f. Biol. 1912, Bd. 57, S. 465.
[4] *Whitney*, Amer. Journ. of Physiol. 1912, Bd. 30, S. 463.
[5] Vgl. u. a. *E. Rost*, Med. Klinik, 1912, Nr. 3.
[6] Vgl. *Harnack*, Deutsche med. Wochenschr., 1912, Nr. 8.
[7] *Nicloux* et *Plout* C. r. soc. biol. 1912. Bd. 72, S. 63, und *Völtz*, Med. Klinik, 1912, Bd. 8, Nr. 17.

So verschieden bei oberflächlicher Betrachtung einerseits das Bild einer tiefen, aber kurz dauernden Narkose und anderseits die nur beruhigende, aber anhaltende Wirkung einer kleinen Dosis Sulfonal erscheinen mag, ihrem Wesen nach sind beide Arzneiwirkungen doch die gleichen. Nur machen wir in beiden Fällen von ganz verschiedenen Stadien ein und derselben Grundwirkung Gebrauch. Denn alle diese Substanzen, sowohl die Hypnotica als auch die Anaesthetica, schalten in großen Gaben durch ihre lähmende Wirkung die Funktion des Gehirns und zugleich die des Rückenmarks aus, während das Atemcentrum noch ausreichend funktioniert und auch der Kreislauf noch wenig geschädigt ist. Bei der Narkose durch Äther und Chloroform gestattet es die Aufnahme durch die Lungen, diesen stärksten, mit dem Leben eben noch verträglichen Grad der Giftwirkung auf das feinste abzustufen und gerade nur so lange festzuhalten, als es für den Zweck schmerzloser Operationen notwendig erscheint. Im Gegensatz hiezu macht man bei der Anwendung der Hypnotica gerade von den ersten Anfangsstadien der allgemeinen Alkoholwirkung Gebrauch, durch welche die Erregbarkeit der Großhirnrinde in bestimmten Funktionsgebieten nur eben herabgesetzt wird.

Historisches zur Inhalationsanästhesie.

Die Entdeckung der Inhalationsanästhesie verdankt die Heilkunst Experimenten, die über die Wirkung chemisch reiner Gase am Menschen angestellt wurden. Als durch *Lavoisier, Priestley* u. a. gegen Ende des XVIII. Jahrhunderts die Chemie der gasförmigen Verbindungen entstand, wurden auch die Wirkungen der Gase am Menschen vielfach studiert, ja man suchte dieselben sogar therapeutisch zu verwerten. Der englische Physiker *Humphry Davy* entdeckte am Beginne des XIX. Jahrhunderts die berauschenden Wirkungen des Stickoxyduls und erkannte schon damals, „daß das Stickoxydul unter anderen Eigenschaften auch die zu haben scheint, den Schmerz aufzuheben". „Man könnte es mit Vorteil bei chirurgischen Operationen anwenden." Aber weder *Davy* noch seine Zeitgenossen erkannten, vielleicht infolge der Unhandlichkeit des Stickoxyduls, daß der beobachtete Rauschzustand der Vorläufer einer wirklichen Narkose sei.

So kamen die anfangs mit großem Enthusiasmus geschilderten und häufig wiederholten Experimente der Stickoxyduleinatmung aus der Mode und wurden nur noch ab und zu demonstriert. Bei Gelegenheit einer solchen Demonstration in der kleinen amerikanischen Stadt Hartford machte nun 1844, 40 Jahre nach *Davys'* Studien, der Zahnarzt *H. Wells* von neuem die Entdeckung der Anästhesie durch Stickoxydul.

Es entging seiner Beobachtung nicht, daß eine Versuchsperson, die nach der Einatmung benommen umhertaumelte und sich dabei zufällig eine nicht unerhebliche Verletzung zuzog, keinerlei Zeichen von Schmerz zeigte. *Wells* vermochte aber dem Stickoxydul den Eingang in die Praxis nicht zu verschaffen; seine Bemühungen waren erfolglos, weil das Stickoxydul schwer zu handhaben und für größere Operationen ungeeignet war; erst viel später kam die Stickoxydulnarkose in verbesserter Technik wieder auf. Indessen wurde der Gedanke der Inhalationsanästhesie bald in glücklicherer Weise weiter verfolgt, u. zw. von einem Augenzeugen der *Wells*schen Versuche, dem Zahnarzt *Morton* in Boston, der im Verein mit dem Chemiker *Jackson* nach einem geeigneteren narkotischen Gase suchte. *Jackson* gab die Anregung, den Äther zu versuchen, dessen berauschende Wirkung am Menschen bekannt war, und von dem vielleicht schon früher einzelne Chirurgen Gebrauch gemacht hatten.

1846 führten *Morton* und der Chirurge *Warren* die erste größere Operation in Äthernarkose aus. 1847 wurde die Entdeckung der Äthernarkose der Pariser Akademie mitgeteilt und noch im gleichen Jahre berichtete *Flourens* an die Akademie, daß das Chloroform im Tierexperiment die gleiche Wirkung habe wie der Äther, nur viel stärker und rascher anästhesiere. *Simpson* in Edinburg hat 1847 das Chloroform zuerst am Menschen angewandt.

Bedeutung der Flüchtigkeit für die Anwendung der Anaesthetica.

Der große Fortschritt knüpft sich an die Entdeckung von flüchtigen narkotischen Substanzen. Kein anderer Resorptionsweg ist nämlich so geeignet, den für eine ausreichende Anästhesie erforderlichen Grad der Giftwirkung ohne Lebensgefahr rasch zu erreichen und in jedem beliebigen Momente ebenso rasch wieder abklingen zu lassen, als der Resorptionsweg durch die Lungen. Alle vom Magen aus angewandten Narkotica, die man früher zum Zwecke der chirurgischen Anästhesie versucht hatte — Mandragora, Opium, Alkohol — kommen weit langsamer zur Wirkung, vor allem aber beherrschen wir dabei den Gang der Resorption viel weniger und können ein weiteres Ansteigen der Giftkonzentration im Blute nicht mehr willkürlich unterbrechen, nachdem die Dosis einmal einverleibt ist. Um in kurzer Zeit eine vollständige Anästhesie zu erzielen, muß der schnellste Weg der Aufnahme für das Narkoticum gangbar sein, und ebenso muß auch die Wiederausscheidung des Giftes auf diesem raschesten Wege erfolgen, um die Konzentration im Blute jederzeit nach Bedarf regeln zu können. Bei der Äther- und Chloroformnarkose genügt es, die Inhalation zu unterbrechen, um die Eintrittspforte für das narkotische Gift sofort in das wirksamste Ausscheidungsorgan umzuwandeln. Die überraschende Schnelligkeit, mit der flüchtige Substanzen von den Lungen aus in das Blut aufgenommen werden und aus dem Blute in die Exspirationsluft austreten, erklärt sich leicht aus den Einrichtungen für die Sauerstoffaufnahme und CO_2-Ausscheidung in den Lungen. Die enorme Oberfläche der Lungencapillaren, von denen die Alveolarluft nur durch eine einschichtige Zellenmembran getrennt ist, erfüllt alle Bedingungen für einen möglichst raschen Austausch von Gasen und Dämpfen. Nicht für alle Gase jedoch ist dieser Weg gangbar. Dämpfe, wie Chlor oder schwefelige Säure, rufen durch ihre Reizwirkung in den zuführenden Luftwegen Stimmritzenkrampf und andere Reflexe hervor, die als Schutzeinrichtungen die Lungen vor dem Eindringen des Gases bewahren. Als Narkotica sind deshalb nur sogenannte „milde“ Gase und Dämpfe anwendbar, die derartige Abwehrreflexe, die allerdings auch bei Äther und Chloroform sehr wohl angedeutet sind, nur in geringem Grade auslösen.

Allgemeine Anästhesie.

Unter den narkotischen Gasen und Dämpfen, welche als atembar den Bedingungen der Aufnahme von den Lungen aus entsprechen, kommen praktisch vor allem Äther und Chloroform und für kleinere Operationen Bromäthyl, Chloräthyl und Stickoxydul in Betracht. Sie alle rufen, in geeigneter Weise angewandt, einen Zustand vollkommener Empfindungslosigkeit und Bewußtlosigkeit hervor: die allgemeine Anästhesie. Wir sprechen von allgemeiner im Gegensatz zu lokaler Anästhesie, welche die Aufhebung der Empfindlichkeit durch Lähmung der sensiblen Nervenendigungen an den zu operierenden Körperteilen erreicht.

Noch ehe es bei der Narkose zu völliger Bewußtlosigkeit kommt, hört die Wahrnehmung äußerer Eindrücke auf; auch solange das Bewußtsein noch erhalten und nur getrübt ist, werden schmerzhafte Eingriffe kaum mehr empfunden, es besteht Analgesie. Bei der Anwendung der Stickoxydulnarkose bleibt man meistens bei diesem ersten Stadium stehen: In der tiefen Chloroform- und Äthernarkose erlischt hingegen das Bewußtsein vollständig, und wie im tiefsten Schlafe hören alle willkürlichen Bewegungen auf. Da aber in der Narkose auch die schmerzhaftesten Eingriffe das Bewußtsein nicht mehr zu erwecken vermögen, so muß die Aufhebung der Funktion des Centralorgans noch ungleich weiter gehen als im tiefsten Schlafe. Dabei werden auch die tieferen Gehirnabschnitte (Basalganglien etc.) ausgeschaltet. Später wird auch das Rückenmark ergriffen, der Tonus der willkürlichen Muskeln erlischt, und keinerlei Reflexbewegung stört die Operation. Nur Atmung und Kreislauf, der Gaswechsel in den Lungen und der Stoffwechsel der Gewebe bleiben während der Narkose annähernd normal. Das Übergreifen der Wirkung auf die Centren der Atmung und des Kreislaufs hintanzuhalten, darin besteht die Kunst des Narkotisierens.

Eigenschaften des Äthers.

Der Äther (Diäthyläther), $C_2H_5OC_2H_5$, nach seiner Darstellung durch Erhitzen von Alkohol mit Schwefelsäure auch Schwefeläther genannt, ist eine klare, farblose, eigentümlich riechende und brennend schmeckende Flüssigkeit, die bei 35° C siedet. Dieser niedrige Siedepunkt ist für die Anwendung des Äthers von Bedeutung; er ist der Ausdruck seiner großen Flüchtigkeit, die bei der Handhabung der Äthernarkose von größter Wichtigkeit ist. Der Äther verdampft schon bei gewöhnlicher Temperatur unter starker Wärmeentziehung; dabei bewirkt er eine Abkühlung bis weit unter 0°.

Mit Ölen und Alkohol ist Äther in jedem Verhältnis mischbar. Aber auch Wasser löst Äther in nicht unbeträchtlicher Menge (1 Teil Äther auf 12 Teile Wasser bei 17° C) und Äther nimmt Wasser auf (1 Teil Wasser auf 35 Teile Äther).

Verunreinigungen des Äthers durch Wasser oder Alkohol verändern den Siedepunkt und das spezifische Gewicht (0·720, Deutsches Arzneibuch) und können dadurch leicht nachgewiesen werden. Weitere Reinheitsproben schreibt das Arzneibuch vor. Der Narkoseäther ist vor Licht geschützt und in wohlverschlossener Flasche aufzubewahren. Der Äther ist leicht entzündlich, und ein Gemenge von Äther und Luft ist explosibel. Diese Umstände verbieten es, Operationen mit Äthernarkose bei offenen Flammen auszuführen.

Lokale Reizwirkung.

Die Dämpfe des Äthers haben, entsprechend ihrer großen Flüchtigkeit, auch gelöst in den Gewebsflüssigkeiten, eine hohe Dampfspannung, sie durchdringen die Gewebe ungemein leicht und reizen am Orte der Applikation die empfindlichen Gewebselemente, Nervenfasern und Gefäßwände. Durch den eindringenden Äther werden vor allem die sensiblen Nervenendigungen in eine kurz dauernde intensive Erregung versetzt, der eine Abstumpfung der Empfindlichkeit nachfolgt. Diese Vorgänge an den Nervenendigungen kommen neben der Verdunstungskälte für die Lokalanästhesie der Haut in Betracht. Sie werden dort näher besprochen werden.

Die Reizwirkung auf sensible Nervenendigungen ist aber auch für die Deutung einiger indirekten Wirkungen auf das Centralnervensystem von Bedeutung, denn ein gewisser Anteil der Wirkung des Äthers auf die Centren der Respiration und Circulation beruht sicherlich auf reflektorischen Einflüssen, welche die sensible Reizung hervorruft.

Wirkungsbild.

Die Wirkung des Äthers nach seiner Aufnahme ins Blut ist fast ausschließlich auf das centrale Nervensystem gerichtet. Selbst wenn die Funktionslähmung des Centralorganes schon sehr weit vorgeschritten ist, hat der Kreislauf verhältnismäßig wenig gelitten. Der Äther verhält sich darin wie der Alkohol. Überhaupt kann man die Wirkung des Äthers als eine auf kurzen Zeitraum zusammengedrängte und sehr weitgehende Alkoholwirkung charakterisieren. Nur treten bei der raschen Aufnahme des Äthers, insbesondere von den Lungen aus, die Anfangsstadien der Gehirnwirkung mehr zurück, die wir in der Alkoholvergiftung zu sehen gewohnt sind. Doch finden wir auch beim Äther im ersten Stadium der Wirkung jenes eigentümliche Nebeneinander von Lähmungen in verschiedenen Funktionsgebieten des Großhirns und gleichzeitiger motorischer Erregung, deren nähere Analyse uns beim Alkohol beschäftigt hat. In dem zweiten Stadium der Ätherwirkung erstreckt sich dann die völlig ausgebildete Narkose, wie in den höchsten Graden der Alkoholvergiftung, auf alle Funktionen des Großhirns und auf die reflexvermittelnden Apparate des Rückenmarks, während die Centren der Medulla oblongata erst zuletzt affiziert werden. Der Tod erfolgt endlich durch Atmungsstillstand, während das Herz noch ausreichend arbeitet.

Ausscheidung.

Die Ausscheidung des Äthers erfolgt durch die Exspirationsluft, u. zw. verläßt der weitaus größte Teil des Narkoticums sehr schnell den Organismus.

Da die Wirkungen des Äthers auf das Nervensystem im übrigen mit denen des Chloroforms übereinstimmen, so sollen Äther und Chloroform in folgendem gemeinsam betrachtet werden.

Eigenschaften des Chloroforms.

Das Chloroform (Trichlormethan) $CH\,Cl_3$ ist eine klare, farblose Flüssigkeit, die bei 62° C siedet und deren Dämpfe einen süßlichen Geruch und Geschmack haben. In Wasser ist das Chloroform sehr wenig löslich, aber mit Alkohol, Äther und fetten Ölen in jedem Verhältnis mischbar. Im Gegensatze zum Äther sind die Dämpfe des Chloroforms weder brennbar noch explosibel; dennoch ist das Chloroformieren bei Gaslicht mit großen Nachteilen verbunden, da sich bei der Verbrennung des Chloroformdampfes in der Flamme unter den Verbrennungsprodukten Chlorkohlenoxyd (Phosgengas) und Salzsäure bilden, die durch ihre Dämpfe die Schleimhäute stark reizen[1].

Das Chloroform wurde von *Liebig* durch Einwirkung von Ätzkali auf Chloral dargestellt und gleichzeitig von *Soubeyran* durch Destillation von Alkohol mit Chlorkalk. Die letztere Darstellung ist die gewöhnlich geübte; wird unreiner Alkohol benutzt, so erhält man ein unreines Produkt, das erst wieder gereinigt werden muß. Ein völlig reines Chloroform wird aus Chloral gewonnen (Chloralchloroform); auch durch Destillation von Aceton mit Chlorkalk soll ein reines Präparat entstehen (Acetonchloroform). Diese Produkte sowie das durch Abkühlung auf —70 bis 80° C zur Krystallisation gebrachte und durch Krystallisation

[1] Vgl. *Gerlinger*, Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 47, 1902, S. 438.

gereinigte „Chloroform Pictet" oder das aus seiner krystallisierenden Verbindung mit Salicylsäureanhydrid freigemachte Salicylidchloroform haben für die Anwendung keinerlei Vorteile vor dem im Arzneibuche vorgeschriebenen Präparate. Die Proben des Arzneibuches auf die Reinheit des Chloroforms sind zuverlässig und bieten genügende Garantien für die ärztliche Anwendung.

Das Chloroform ist unter der Einwirkung von Licht und Luft leicht zersetzlich und muß in dunklen und vollgefüllten Gefäßen aufbewahrt werden. Durch einen geringen Alkoholzusatz wird das Chloroform haltbarer; das Arzneibuch erlaubt deshalb einen Zusatz bis 1% Alkohol.

Lokale Reizwirkung.

Das Chloroform wirkt weit stärker lokal gewebsreizend als der Äther. In flüssiger Form z. B. auf die äußere Haut gebracht, ruft Chloroform, nach dem Kältegefühl durch Verdunstung, Brennen und Rötung hervor; wird die Verdunstung verhindert, so kann es zur Entzündung und Blasenbildung kommen. Weniger intensiv, aber nachhaltiger wirkt das Chloroform in öliger Lösung als Hautreizmittel. Aut Schleimhäuten ist die lokale Reizwirkung des Chloroforms noch stärker ausgeprägt; in Vergiftungsfällen durch Verschlucken entstehen schwere Magenätzungen, blutiges Erbrechen und Durchfälle.

Ausscheidung.

Die Ausscheidung des Chloroforms erfolgt zum größten Teil unverändert durch die Lungenluft, u. zw. wird der größte Teil rasch aus dem Organismus entfernt; ein kleiner Teil aber wird im Organismus zersetzt und vermehrt die Chlorausscheidung im Harn[1].

Äther und Chloroform als allgemeine Zellgifte.

Die narkotische Wirkung des Chloroforms sowie des Äthers ist eine ganz allgemeine; wo sich auch immer in der organischen Welt Empfindungs- und Bewegungsvorgänge finden, überall werden diese Lebenserscheinungen aufgehoben, solange die Anaesthetica in genügender Konzentration einwirken. Am besten lassen sich die Veränderungen der Zelltätigkeit, die sie hervorrufen, dort verfolgen, wo Bewegungserscheinungen als sichtbarer Ausdruck des Zellenlebens auftreten. An Pflanzenzellen wird die Protoplasmabewegung aufgehoben. Bekannt ist der Versuch (*Dutrochet, Leclerc* u. *P. Bert*[2]) an der Mimosa pudica, deren Reizbarkeit unter dem Einflusse der Anaesthetica vorübergehend aufgehoben wird. Die Wirkung auf Bewegungsvorgänge an tierischen Zellen läßt sich am einfachsten an Flimmerzellen demonstrieren; die Wimperbewegungen des Flimmerepithels, z. B. an der hinteren Rachenschleimhaut des Frosches, hören auf ein leichtes, auf die Schleimhautoberfläche gebrachtes Körnchen fortzubewegen, so lange die anästhesierenden Dämpfe einwirken.

Bei weitergehender Giftwirkung erfolgt in allen Geweben der Zelltod. Die roten Blutkörperchen werden durch stärkere Konzentrationen zerstört, die Muskeln werden starr (*Kußmaul*[3]), die peripheren Nerven unerregbar (*I. Bernstein*[4]). Aber alle diese Veränderungen, die Blut, Muskeln und periphere Nerven außerhalb des Körpers durch Anaesthetica erleiden, sind ohne Bedeutung für die Lehre von der Narkose, denn die funktionierenden Apparate im Centralnervensystem und auch das Herz sind so viel empfindlicher als die anderen Organe, daß der Tod durch

[1] *Zeller*, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1883, Bd. 8, S. 70.

[2] *Dutrochet, Leclerc* u. *P. Bert*, zitiert nach *Dastre*, Les Anesthésiques. Paris 1890 (weitere Literatur über Pflanzennarkose Sammelreferat *O. Richter*, Med. Klin. 1907, Nr. 10).

[3] *Kußmaul, Virchows* Arch. f. path. Anat. 1858, Bd. 13

[4] *I. Bernstein, Moleschotts* Unters. Bd. 10, S. 280.

Atmungs- und Herzlähmung schon lange vor der Vergiftung jener Elemente eintritt. Durch diese weit größere Empfindlichkeit des Nervensystems ist die Möglichkeit gegeben, die Narkotica, welche im Grunde Gifte für alle lebenden Zellen sind, zur isolierten Beeinflussung der Empfindungs- und Bewegungsfunktionen zu verwenden. Zu brauchbaren Anaestheticis werden sie aber erst dadurch, daß sie auch im Nervensystem die einzelnen Funktionsgebiete in verschiedenem Grade ergreifen. Zuerst wird das Großhirn betäubt, dann erst die reflexvermittelnden Centren des Rückenmarks, während das Respirationscentrum unter allen Teilen des Centralnervensystems der lähmenden Wirkung am längsten widersteht.

Bild der Narkose.

Die Erscheinungen der Narkose beginnen mit einem rauschartigen Zustand, in dem das Bewußtsein getrübt und von ungeordneten Vorstellungen erfüllt wird. In diesem Stadium besteht stets mehr oder minder ausgeprägte motorische Unruhe; man spricht deshalb von einem Excitationsstadium der Narkose. Lautes und sinnloses Reden, Lachen u. s. w. und lebhafte Muskelbewegungen stellen sich ein; das Gesicht ist lebhaft gerötet, die Pupillen erweitert. Während die Erregungserscheinungen in vielen Fällen, besonders bei Frauen und Kindern, wenig ausgesprochen sind und rasch vorübergehen, kommt es bei Männern, besonders bei Potatoren, oft zu heftigen Delirien und tobsuchtsartigen Anfällen. Je rascher aber der Giftgehalt des Blutes zunimmt, desto schneller geht der rauschartige Zustand in völlige Bewußtlosigkeit über. Die Augäpfel nehmen dabei die sog. Schlafstellung ein, d. h. sie sind wie im normalen Schlafe nach innen und oben gerollt, die Pupillen sind etwas verengt. Die Sensibilität ist schon in diesem Stadium aufgehoben, noch ehe die Reflexe erlöschen. Ja, schon früher, so lange Berührung noch empfunden wird, und der Narkotisierte noch durch Anruf und Rütteln zu erwecken ist, besteht bereits Analgesie. Gerade in neuerer Zeit haben einige Chirurgen vorgeschlagen, diese Periode der Analgesie vor der völligen Aufhebung des Bewußtseins zu kleineren Operationen zu benützen.

Einige Zeit nach der völligen Aufhebung der Großhirnfunktion ergreift die Lähmung auch die reflexvermittelnden Centren. Zugleich mit den Rückenmarksreflexen erlischt auch der Muskeltonus, der Narkotisierte liegt völlig schlaff, empfindungs- und bewegungslos da, das sog. Toleranzstadium ist erreicht. Unter den Reflexen verschwindet dabei der Cornealreflex zuletzt, bekanntlich das Zeichen für den Chirurgen, daß die weitere Zufuhr des Anaestheticums eingeschränkt werden muß. Die Pupille muß auch in der tiefen Narkose verengt bleiben; eine allmähliche Erweiterung weist auf ungenügende Atmung hin, plötzliche Pupillenerweiterung ist das Zeichen einer eminenten Lebensgefahr.

Der Puls ist in einer regulären Chloroformnarkose nur wenig verlangsamt, das Gesicht pflegt nach einiger Zeit zu erblassen; weitgehende Pulsverlangsamung bis auf 50 Schläge und extreme Blässe sind die Zeichen einer gefahrdrohenden Schädigung des Kreislaufs. In der Ätharnarkose dagegen pflegt die Röte des Gesichts fortzudauern und der Puls ist meist beschleunigt. Die Atmung in einer tiefen Äther- oder Chloroformnarkose ist verlangsamt, aber regelmäßig und ausgiebig.

Verhalten der Sensibilität und Motilität.

Schon aus dem Bilde der Narkose ergibt sich, daß die Sensibilität der Großhirnrinde vor ihren motorischen Leistungen erlischt; Schmerz- und Tastempfindung sind schon in einem Stadium aufgehoben, in dem das Bewußtsein noch von traumhaften Vorstellungen erfüllt wird, die lebhafte Bewegungen veranlassen. Experimentell erwiesen ist diese verschiedene Empfindlichkeit der sensiblen und motorischen Rindenfunktionen durch die Beobachtungen von *Hitzig*[1].

Bei Gelegenheit seiner Reizversuche an der Großhirnrinde fand *Hitzig* die Reizbarkeit der motorischen Rindenfelder erst bei ganz tiefer Äthernarkose erloschen. „Selbst wenn jede Spur von Reflexen aufgehört hat, wenn selbst die intensivsten sensiblen Reize, wie Zerren der Dura des Gehirns und starke Induktionsströme an der Nasenschleimhaut durchaus keine Reflexe mehr auslösen, reagieren immer noch einzelne motorische Rindencentren." Es ist eine pharmakologisch interessante Tatsache, daß der Äther endlich dennoch im stande ist, die Reizerfolge an der Großhirnrinde aufzuheben, daß es aber *Hitzig* selbst durch sehr große Gaben Morphin niemals gelang, diese Reizerfolge auch nur abzuschwächen, auch nicht bei intravenöser Zufuhr. Dieser Vergleich demonstriert sehr gut den Gegensatz zwischen der Chloroform- und Ätherwirkung und der Morphinwirkung auf die motorische Sphäre.

Was die Versuche *Hitzigs* für die Großhirnrinde erwiesen haben, wurde von *Bernstein*[2] auch für das Rückenmark des Frosches festgestellt. *Bernstein* schützte durch Ausschluß der Circulation den unteren Teil des Rückenmarkes vor der Giftwirkung des im Blute circulierenden Chloroforms. Die motorischen Apparate der oberen vergifteten Rückenmarkshälfte waren dann noch im stande, auf die Reize zu reagieren, die ihr von der unteren unvergifteten Rückenmarkshälfte zuflossen, während die sensiblen Aufnahmeapparate in dem vergifteten Abschnitt selbst schon völlig unerregbar waren.

Es scheint also, daß überall im Centralnervensystem die motorischen Apparate der Narkose länger widerstehen. Sind es doch auch automatische motorische Centren, die die Atembewegungen noch erhalten in einem Stadium der Vergiftung, in dem längst keinerlei Reaktion mehr auf sensible Reize erfolgt!

Viele Tatsachen sprechen weiter dafür, daß die motorischen Centralapparate, ehe sie durch die Anaesthetica gelähmt werden, eine Steigerung ihrer Erregbarkeit erfahren. *Kräpelin*[3] konnte in der Tat in psychophysischen Versuchen für das erste Stadium der Bewußtseinsveränderung durch Äther und Chloroform eine Erleichterung der Bewegungsauslösung nachweisen. Der Wahrnehmungsakt war hingegen von Anfang an verlangsamt. Die beiden Seiten des Seelenlebens — die Aufnahme äußerer Eindrücke und die motorische Innervation — werden also ganz ähnlich wie in den Anfangsgraden der Alkoholwirkung entgegengesetzt beeinflußt.

Diese Verwandtschaft in den psychischen Wirkungen des Alkohols und kleiner Äthergaben spricht sich auch darin aus, daß dem Äther ausgeprägte euphorische Wirkungen zukommen. Dadurch wird es begreiflich, daß es in einzelnen Fällen[4] zu chronischem Äthermißbrauch gekommen ist. In Irland soll sogar das Äthertrinken ein ziemlich verbreitetes Laster sein.

Am peripheren Nervenstamm wird die Erregbarkeit durch lokale Chloroform- oder Äthernarkose sicherlich zuerst deutlich gesteigert, ehe

[1] *Hitzig*, Archiv f. Anat. u. Physiol. etc. 1873, S. 402.
[2] *I. Bernstein, Moleschotts* Untersuch. Bd. 10, S. 280.
[3] *Kräpelin*, Über die Beeinflussung psychischer Vorgänge etc. 1892.
[4] Vgl. *Ewald*, Berliner klin. Wochenschrift. 1875, Nr. 11.

sie bei weiterer Einwirkung der anästhesierenden Dämpfe herabgesetzt und endlich vernichtet wird. Die Untersuchungen von *Bernstein* und neuerdings von *Waller* und *Bethe*[1] haben dieses Resultat sichergestellt.

Auch an Pflanzenzellen ist die primär erregende Wirkung des Äthers und Chloroforms wie die des Alkohols zu beobachten: Die Atmung der Pflanzen wird gesteigert (*Elfving*[2]), die Kohlensäureassimilation vermehrt (*Kegel*[3]).

Narkosestörungen.

In der narkotischen Wirkung auf das Großhirn sind Chloroform und Äther nur quantitativ verschieden. Wenn wir uns aber jetzt von der Besprechung der Narkose zu der Erörterung der Narkosestörungen wenden, so ergeben sich schon wesentliche Differenzen zwischen diesen beiden gebräuchlichsten Anaestheticis.

Gewisse Narkosestörungen sind zunächst mechanische Folgen der Muskelerschlaffung, u. zw. des Zurücksinkens der Zunge auf den Kehlkopfeingang, wodurch Atembehinderung und Cyanose entstehen; dahin gehören ferner Störungen des Schluckaktes, die zu Aspirationspneumonie führen können. Eine andere häufige Störung, namentlich im Anfange der Narkose, ist das Erbrechen. Es ist wahrscheinlich central bedingt, nicht durch die örtliche Reizwirkung des mit dem Speichel verschluckten Anaestheticums.

Störende Reflexe.

Wenn Äther- oder Chloroformdämpfe eingeatmet werden, so tritt ferner, wie nach anderen reizenden Gasen, eine Reihe von Reflexen in Aktion, die man als Sperrvorrichtungen bezeichnen könnte, durch die der Organismus die Respirationswege vor dem Eindringen der Dämpfe zu schützen sucht. Besonders im Tierexperimente wird mit völliger Regelmäßigkeit von der Nasenschleimhaut aus ein reflektorischer Atemstillstand in Exspirationsstellung oder es werden Exspirationsstöße und krampfhafter Verschluß der Stimmritze ausgelöst. Den Reflex vermitteln die Endigungen des Trigeminus in der Nase (*Kratschmer*[4]). Je konzentrierter die Dämpfe eingeatmet werden, desto ausgeprägter tritt der Reflex auf. Nach einiger Zeit wird übrigens der reflektorische Atemstillstand überwunden, und die Atmung setzt dann mit langsamen, tiefen Atemzügen ein (Fig. 4). Gleichzeitig mit dem Hemmungsstillstand der Atmung tritt auch eine oft sehr erhebliche reflektorische Pulsverlangsamung auf. Es kann sogar zu vorübergehendem Herzstillstand kommen.

Am Menschen sind diese Reflexe weniger stark ausgebildet als an Kaninchen oder Katzen. Beginnt man daher die Narkose „einschleichend", d. h. mit geringen, noch nicht stark reizenden Konzentrationen, und steigt erst allmählich mit der Stärke der zugeführten Dämpfe an, so sind die reflexvermittelnden Apparate in der Regel schon so weit narkotisiert, daß störende Reflexe gänzlich vermieden werden können.

Störungen von seiten der Atmung.

Die erste resorptive Wirkung der Anaesthetica auf die Respiration beginnt mit einer Beschleunigung und Vertiefung der Atemzüge, die bei vagotomierten Tieren deutlich hervortritt, während bei erhaltenen Vagis reflektorische Wirkungen von den sensiblen Lungen-

[1] *Bernstein*, a. a. O.; *Waller*, Brain, 1896; *Bethe*, Allgem. Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903, S. 389.

[2] *Elfving*, Finsk. Velensk. Socis. Förh. 1886, zit. nach *Richter* l. c.

[3] *Kegel*, Dissertation Göttingen 1905.

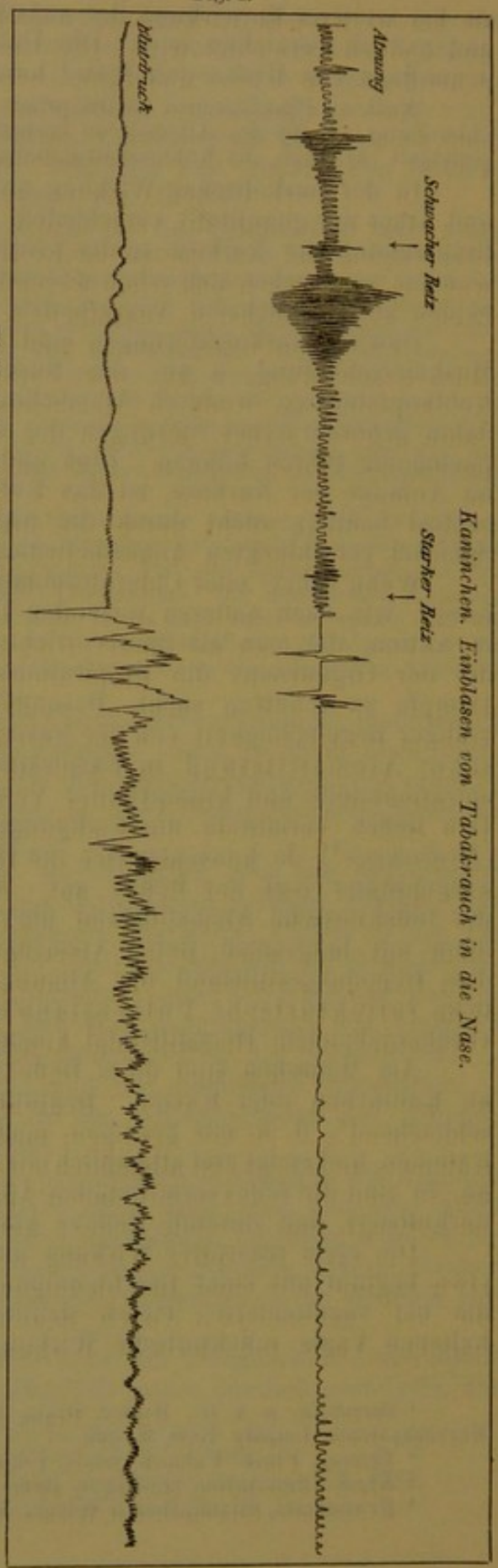
[4] *Kratschmer*, Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wissensch. Jahrg. 1870, Bd. 26.

nerven aus dieses Bild komplizieren. Nach *Knoll* und *Cushny*[1] kann man somit eine anfängliche Erregung des Atemcentrums annehmen. Im Toleranzstadium wird die Atmung, die während der Excitation unregelmäßig war, wieder regelmäßig und nur wenig verlangsamt; mit der Herabsetzung der Sensibilität hören alle Reflexe auf das Atemcentrum zu wirken auf, lange bevor das Atemcentrum selbst leidet (*Cushny*). Geht die Narkose über das therapeutisch brauchbare Maß hinaus, so folgt ein letztes Stadium, in welchem entweder die Respiration allmählich erlischt, immer flacher und flacher und endlich auch seltener wird oder auch mehr oder weniger plötzlich stocken kann. Im allgemeinen fand man im Tierexperimente, daß das Atemcentrum bei voll ausgebildeter Narkose der Ätherwirkung länger widersteht als der des Chloroforms. Auch in den chirurgischen Operationssälen erlebt man bei Anwendung der Äthernarkose viel seltener Asphyxieunfälle als bei Chloroformnarkose.

Lähmung der Vasomotorencentren.

Viel wesentlicher ist der Unterschied der beiden Anaesthetica in dem Grade ihrer Wirkung auf die vasomotorischen Centren und das Herz. Der lähmenden Wirkung des Äthers und Chloroforms sind die Gefäßnervenursprünge

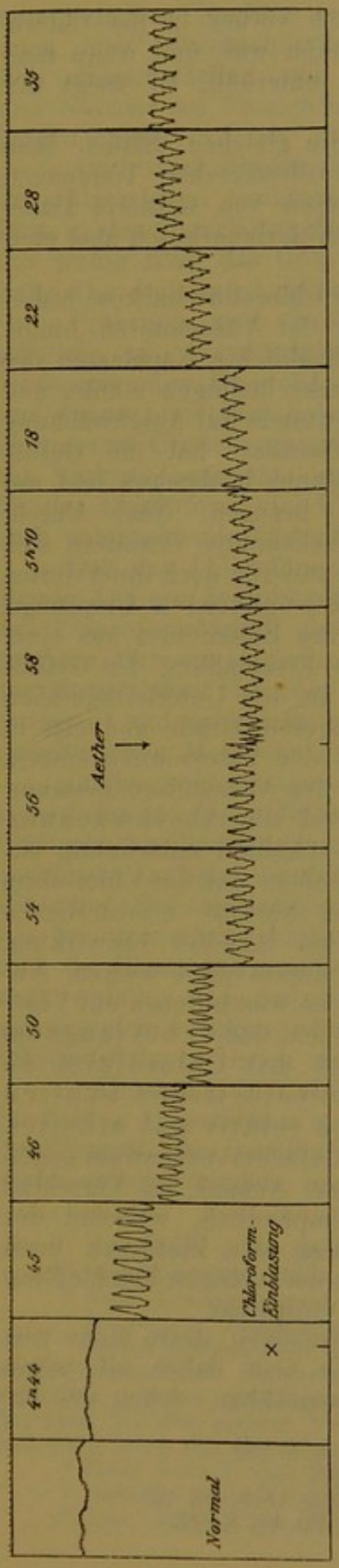
Fig. 4.



Einblasung reizender Dämpfe; reflektorische Wirkungen auf Blutdruck und Atmung.

[1] *Knoll*, Sitzungsber. der Wiener Akad. 1876, Bd. 74; *Cushny*, Zeitschr. f. Biolog. 1891, N. F., Bd. 28, S. 365.

Fig. 5.



Chloroform und Äther. Vergleich der Blutdruckwirkungen.

der Haut und ganz besonders der Gesichtshaut von Anfang an in besonders hohem Grade zugänglich. Im Anfang der Narkose ist deshalb das Gesicht gerötet. Bei der Chloroformeinatmung pflegt aber der Blutreichtum der Haut mit der fortschreitenden Vertiefung der Narkose abzunehmen, weil nun auch andere Gefäßgebiete ihren Tonus verlieren und die Hautgefäße entsprechend weniger Blut erhalten. In der Äthernarkose hingegen bleibt das Gesicht gerötet, da er die Erregbarkeit der vasomotorischen Centren anderer Gefäßgebiete weit weniger herabsetzt.

Chloroform veranlaßt eine viel stärkere Lähmung der Vasomotorencentren, so daß der Blutdruck auch bei vorsichtig geleiteter Narkose beträchtlich herabgesetzt wird, während er in der Ätherwirkung lange Zeit normal bleiben kann. Im Tierexperiment tritt dieser Unterschied sehr prägnant hervor, wenn man die Versuchstiere mit den eben zur vollen Narkose hinreichenden Dosen der beiden Anaesthetica narkotisiert. Wenn man den Chloroformgehalt des Blutes ganz allmählich anwachsen läßt, so daß erst nach 30—35 Minuten völlig gleichmäßiger Zuführung des Narkoticums Anästhesie erreicht wird, so tritt allerdings die Reflexlosigkeit bei normalem Blutdruck ein; aber bei der Fortdauer der gleichen Narkose sinkt der Blutdruck langsam und sukzessive immer mehr, so daß er z. B. nach 1stündiger Narkose auf die Hälfte des normalen Wertes, nach $2^1/_2$stündiger Narkose auf $^1/_3$ herabgesetzt ist (*Rosenfeld*[1]), während die Atmung noch völlig regelmäßig vor sich geht. Solche Versuche zeigen, daß der Kreislauf auch durch eine sehr vorsichtige Chloroformnarkose stark leidet und relativ viel stärker geschädigt wird als die Atmung. Dagegen gelingt es bei einer vorsichtigen Zufuhr von Äther, den Eintritt der vollen Narkose bei normalem Blutdruck zu erzielen. Der Carotisdruck sinkt auch bei stundenlanger Narkose nur

[1] *Rosenfeld*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 37.

ungemein wenig ab. Ja, wenn der Blutdruck vorher in der Chloroformnarkose langsam treppenförmig abgesunken war, und wenn man nunmehr die Narkose durch Äther weiter unterhält, so steigt der Blutdruck allmählich wieder an (Fig. 5).

Die Verhältnisse beim Menschen sind die gleichen. *Blauel*[1] fand bei der Messung des Blutdrucks mit dem *Gärtner*schen Tonometer, daß sich die Druckhöhe in 100 Äthernarkosen von mittlerer Dauer durchweg über der Norm bewegte, in 37 Chloroformnarkosen aber stets unter der Norm.

Wir haben die Blutdrucksenkung in der Chloroformnarkose bisher ohne Beweis als die Folge einer Lähmung der Vasomotoren hingestellt. Es ist aber klar, daß auch ein allmähliches Nachlassen der Herzkraft das sukzessive Sinken des Blutdrucks bedingen müßte, und ältere Untersucher haben dasselbe auch ohneweiters auf Abschwächung der Herztätigkeit zurückgeführt. Erst *Scheinesson*[2] hat die Gefäßerweiterung durch Chloroform am Kaninchenohr beobachtet und auf Lähmung der Gefäßnervenursprünge bezogen. Nach Durchschneidung der Gefäßnerven des einen Kaninchenohres erweitern sich bei Chloroforminhalation nur die Gefäße des anderen noch innervierten Ohres (*Knoll*[3]). Die Gefäßerweiterung ist also centralen Ursprungs. Die von *Pick*[4] beobachtete Beschleunigung des Blutstromes aus einer Mesenterialvene zeigt, daß das Blut bei der Erschlaffung der Gefäße in der Chloroformnarkose sich vorwiegend in den Unterleibsgefäßen ansammelt. Der Äther bewirkt in viel geringerem Grade und erst in viel höheren Dosen eine analoge Lähmung der Vasomotorencentren.

Störungen von seiten des Herzens.

Es ist sehr wohl möglich, daß neben der Vasomotorenlähmung schon in der regulären Chloroformnarkose auch eine Abschwächung der Herztätigkeit an dem allmählichen Druckabfall mitschuldig ist. Denn wir werden sogleich näher zu erörtern haben, daß das Chloroform in einer nur wenig höheren als der zur Narkose erforderlichen Konzentration ein schweres Herzgift ist; bei längerer Einwirkung könnten auch geringere Konzentrationen in diesem Sinne wirken. Anfänglich beruht aber die Blutdrucksenkung im wesentlichen auf Vasomotorenlähmung. Man darf dies daraus schließen, daß es bei langsam ansteigender Anreicherung des Blutes mit Chloroform zu einer vollständigen Lähmung der vasomotorischen Centren kommen kann, während das Herz noch relativ gut arbeitet. In einem solchen Zustande erweist sich das Gefäßnervencentrum gegen die stärksten Reize (Erstickung oder plötzliche Anämie bei Verschluß sämtlicher Hirnarterien [*Knoll*[3]]) völlig unempfindlich, während der mäßig verlangsamte, aber kräftige Herzschlag den Blutdruck noch auf einer Höhe zu halten vermag, die etwa der völligen Erschlaffung der Gefäße nach Halsmarkdurchschneidung entspricht.

Bei allmählicher Überdosierung.

Je mehr Chloroform aber im Blute circuliert, desto mehr tritt auch die Herzwirkung hervor. Es machen sich daher oft schon frühzeitig Irregularitäten des Herzschlages bemerkbar. Schon der für

[1] *Blauel*, Verhandl. des Chirurgenkongr. 1901, I, S. 132.
[2] *Scheinesson*, Archiv d. Heilkunde. 1869, S. 172.
[3] *Knoll*, Sitzungsberichte d. Wiener Akad. Jahrg. 1878, Bd. 78.
[4] *Fr. Pick*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42, S. 399.

eine reguläre Narkose erforderliche Chloroformgehalt im Blute — nach *Pohl*[1] durchschnittlich 0·035 % — genügt, um die Herztätigkeit abzuschwächen, wie sich dies aus Versuchen von *Sherrington* und *Sowton*[2] an überlebenden, mit Chloroformblut gespeisten Hundeherzen ergibt.

Auch ohne direkte Mitbeteiligung des Herzens sind die Folgen der allgemeinen Gefäßerschlaffung bedrohlich genug. Da sich das Blut in den Unterleibsgefäßen ansammelt, erhält die Körperoberfläche nur wenig Blut, das Gesicht der Narkotisierten wird blaß, die Haut kalt. Der Puls wird schlecht, der Kranke kollabiert in der Narkose.

Bei unvorsichtiger Zuführung.

Praktisch noch wichtiger als diese Blutdrucksenkung bei allmählich zu weitgehender Chloroformierung ist das plötzliche Versagen der Herztätigkeit, wenn zu große Mengen des Giftes auf einmal ins Blut gelangen. Beim Äther ist diese Gefahr in weit geringerem Grade vorhanden. Der Abstand der Giftkonzentration, die zur Narkose ausreicht, und jener, die die Herztätigkeit sistiert, ist für das Chloroform viel kleiner als für Äther. Darin liegt der praktisch entscheidende Unterschied zwischen beiden Anaestheticis.

Chloroform ein „Herzgift".

Daß das Chloroform die Herztätigkeit herabsetzt, ist schon von älteren Autoren beobachtet worden. Schon 1852 hat *Snow*[3] beobachtet, daß Chloroformdämpfe bei direktem Kontakt den Schlag des bloßgelegten Herzens sistieren. Später hat *Scheinesson*[4] die Abschwächung der Herztätigkeit bei der Zufuhr des Chloroforms durch Inhalation erwiesen, und zahlreiche neuere Versuche haben diesen Nachweis mit verschiedenen Methoden ergänzt[5].

In der vollkommensten Weise gelingt es mit Hilfe neuerer Versuchsmethoden, am isolierten Warmblüterherzen die direkt schädigende Wirkung des Chloroforms zu demonstrieren. Bei Gelegenheit der Kreislaufspharmakologie werden diese Methoden näher zu besprechen sein. Mit einer Versuchsanordnung, bei der der Blutdruck ausschließlich von der Herzarbeit abhängt, hat *Bock*[6] nachgewiesen, daß der Druck nach der Zumischung von Chloroformdämpfen zur Atmungsluft alsbald stark abfällt, und daß die Herztätigkeit unabhängig vom Centralnervensystem verlangsamt wird, während auch starke und andauernde Ätherëinwirkung Druck und Pulsfrequenz nur wenig verändert.

Zahlenmäßig läßt sich der große Unterschied in der Herzwirkung der beiden Anaesthetica am künstlich durchbluteten Herzen feststellen. Die Versuche, die *Dieballa*[7] am Froschherzen ausgeführt hat, und zahlreiche neuere Versuche an überlebenden Säugetierherzen[8] haben über-

---

[1] *Pohl*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28.
[2] *Sherrington* und *Sowton*, Br. med. Journal 1904.
[3] *Snow*, London Journal of medicine, 1852.
[4] *Scheinesson*, Dissertation Dorpat 1868.
[5] Hieher gehören auch interessante Versuche von *Gaskell* und *Shore* (British Medical Journal 1893), bei denen das chloroformhaltige Blut mit Hilfe einer Kreuzcirculation zwischen zwei Tieren bei dem einen nur auf das centrale Nervensystem einwirkte, bei dem anderen Versuchstier aber nur auf das Herz. Der Blutdruck sank stets, wenn das chloroformhaltige Blut das Herz erreichte.
[6] *Bock*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41, S. 158.
[7] *Dieballa*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 34, S. 137.
[8] *Loeb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51. Daselbst Literatur.

einstimmend gezeigt, daß die tödlichen Molekularkonzentrationen von Chloroform und Äther sich wie 1 zu 30—35 verhalten.

Pohl[1] fand im Blute eines Hundes, der bis zum Herzstillstand narkotisiert worden war, 0·058% Chloroform im linken Ventrikel; da nach *Pohl* der Gehalt in tiefer Narkose bei guter Herztätigkeit im Mittel 0·035% beträgt, nach *Nicloux*[2] 0·05%, so zeigen diese Zahlen zur Evidenz, wie gering der Abstand der narkotisierenden von der herzlähmenden Konzentration ist. Daraus erklären sich die Fälle von plötzlichem Herztod in der Chloroformnarkose. In der Äthernarkose kommen solche Fälle nicht vor[3].

Herztod in der Chloroformnarkose.

Um sich die Gefahr klarzumachen, der das Herz bei einer allzu raschen Aufnahme reichlicher Chloroformdämpfe ausgesetzt ist, muß man sich daran erinnern, daß das Herz bei unvorsichtiger Dosierung das zuerst gefährdete Organ ist. Es handelt sich in gewissem Sinne um eine lokale Wirkung des chloroformbeladenen Lungenblutes. Das giftreichste Blut erhält das linke Herz und soll das Anaestheticum erst in alle Bezirke des Körperkreislaufes verteilen; es kann daher bei einem plötzlichen Andrängen chloroformreichen Lungenblutes schon schwer vergiftet werden, bevor überhaupt eine allgemeine Narkose eingetreten ist. Stellt bei so brüsker Chloroformierung der linke Ventrikel seine Tätigkeit auch nur für kurze Zeit ein, so wird ein „Circulus vitiosus" geschaffen, der die Schädigung des Herzens mit jedem Augenblick steigert: durch seine unvollkommene Entleerung wird das Herz geradezu der dauernden Giftwirkung seines stagnierenden chloroformüberladenen Inhalts ausgeliefert, und die Fortdauer der Giftwirkung führt zum definitiven Herztod. So erklärt es sich, daß ein durch übergroße Chloroformmengen plötzlich paralysiertes Herz kaum mehr durch Unterbrechung der Giftzufuhr und durch künstliche Respiration allein zu beleben ist. Die Wiederbelebung ist eben nur möglich, wenn man das chloroformüberladene Blut aus dem linken Ventrikel herausbringen kann. Dies ist durch Kompression des Thorax zu versuchen und im Notfall durch Einführung von Adrenalin (1 : 100.000) (vgl. Kreislauf).

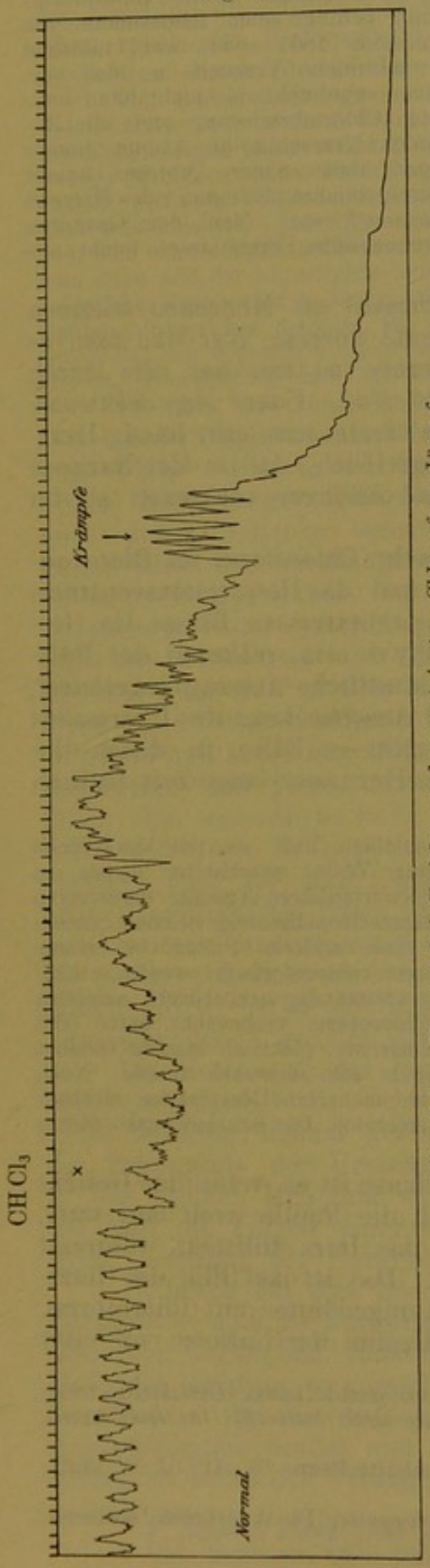
Entsprechend diesem Mechanismus seiner Entstehung zeigt der Chloroformtod vom Herzen aus auch ein wesentlich anderes Bild als das Versagen des Kreislaufes durch Vasomotorenlähmung. Im Tierexperiment läßt sich dies demonstrieren: zwingt man ein Tier, auf einmal reichliche Chloroformmengen aufzunehmen, so fällt der Blutdruck mehr oder weniger plötzlich ab, und die Herzpulse auf der Kurve verschwinden völlig. Nach dem Versagen des Kreislaufs treten aber noch mehrere Atemzüge auf, ja, es kommt geradezu zu Erstickungskrämpfen, ganz wie bei jeder anderen plötzlichen Unterbrechung des Kreislaufs. Der Herzstillstand macht dem Leben ein Ende, bevor überhaupt tiefe Narkose eingetreten ist (vgl. Fig. 6).

[1] *Pohl*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 28, S. 246. In einem anderen Falle, in dem *Pohl* einen chloroformgesättigten Luftstrom in die Lungen eingeblasen hatte, und in dem sofortiger Herztod eingetreten war, fanden sich allerdings 0·22% Chloroform im Herzblut; in diesem Falle dürfte aber ein großer Überschuß mit den letzten Atemzügen ins Blut gelangt sein.

[2] *Nicloux*, Les Anesthésiques généraux. Paris 1908, S. 27.

[3] Vgl. dazu *Embley*, Biochem. Journ. 1910, V., S. 19.

Fig. 6.



Plötzlicher Herztod bei Zuführung konzentrierter Chloroformdämpfe.

Viele in der Literatur verzeichneten Fälle von Chloroformtod nach wenigen Atemzügen sind sicherlich in gleicher Weise durch Überladung des Herzbluts infolge von unvorsichtigem Aufgießen oder Nachgießen entstanden, und die der Mitteilung solcher Fälle oft hinzugefügte Bemerkung, es könne sich nicht um übermäßige Zufuhr von Chloroform gehandelt haben, weil ja noch gar keine Narkose eingetreten sei, beruht auf völliger Verkennung der eigentlichen Todesursache.

Experimentelle Analyse des „Chloroformtodes".

Fassen wir nochmals zusammen, was das Tierexperiment über die Todesursachen bei der Chloroformvergiftung ergibt, so lassen sich zwei Typen auseinanderhalten. Wenn bei allmählicher Aufnahme allzu großer Chloroformmengen alle Organe gleichmäßig der Vergiftung unterliegen, so erfolgt das Erlöschen der Funktionen des Centralnervensystems sukzessive nach der Reihenfolge ihrer Empfindlichkeit. Sehr bald leidet das vasomotorische Centrum, und ein treppenförmiges Absinken des Blutdrucks ist die Folge der allgemeinen Gefäßlähmung; endlich versagt die Respiration, und der Tod erfolgt durch Atmungsstillstand, während das Herz noch regelmäßig und relativ kräftig schlägt. Das Herz ist also ultimum moriens. Diesem Typus entspricht auch der Tod in der Äthernarkose. Beim plötzlichen Übertritt großer Chloroformmengen ins Blut kommt es hingegen zur Herzlähmung infolge einer Überschwemmung des Herzblutes mit Gift. Kann das chloroformreiche Blut nicht aus dem Herzen herausgeschafft werden, so geht die Herzlähmung alsbald in den Herztod über. Die Atmung überdauert dann den Herzschlag.

Zwischen diesen beiden Typen der Chloroformvergiftung sind nun selbstverständlich Übergänge vorhanden. Der verschiedene Verlauf der tödlichen Chloroformierung, der sich daraus erklärt, hat zu

einer lebhaften Diskussion Anlaß gegeben, ob die Todesfälle in der Chloroformnarkose durch Atmungs- oder durch Herzlähmung bedingt seien. Insbesondere die Pariser Kommission 1855, die englische Kommission 1864 sowie zwei indische Kommissionen 1889 und 1890 haben durch zahlreiche Versuche an den verschiedensten Tierarten festgestellt, daß bei einer regelrecht mit nicht allzu konzentrierten Dämpfen bis zum Tode fortgeführten Chloroformierung stets die Respiration zuerst zum Stillstand kommt, und daß der Herzschlag die Atmung immer um einige (2—12) Minuten überdauert. Dagegen haben andere Autoren immer wieder darauf hingewiesen, daß der Tod auch durch primären Stillstand des Herzens eintreten kann (*Scheinesson, Schmey, Cushny, Ratimoff*[1] etc.). Nach dem Gesagten erklären sich diese Widersprüche in den experimentellen Ergebnissen leicht aus der Verschiedenheit der Versuchsbedingungen.

Chloroformtod beim Menschen.

Die Erfahrungen über den Chloroformtod am Menschen stimmen mit diesen Ergebnissen der Tierexperimente überein. Nur daß man es überdies beim Menschen häufig mit Herzen zu tun hat, die durch degenerative Veränderungen geschwächt sind. Unter den Sektionsresultaten nach plötzlichem Chloroformtod findet man sehr häufig Herzverfettung angeführt. Danach ist es begreiflich, daß in der Narkose chronisch kranker Menschen der Herztod häufiger vorkommt als im Experiment am gesunden Tier.

Wenn sich allmählich immer mehr Chloroform im Blute anhäuft, und endlich das vasomotorische und das Respirationscentrum funktionsunfähig werden, so kommt zu der extremen Blässe des Gesichtes auch Cyanose hinzu; es tritt Asphyxie ein, während der Pulsschlag fortdauert. Wird nun rechtzeitig künstliche Atmung eingeleitet, so setzt die natürliche Atmung nach der Ausscheidung des Übermaßes an Chloroform meist wieder ein. Doch gibt es Fälle, in denen die Respiration nicht wiederkehrt, obgleich das Herz noch lange Zeit deutlich fortschlägt.

Nothnagel und *Roßbach*[2] erwähnen einen solchen Fall, „wo die künstliche Atmung eine halbe Stunde lang in ausgiebigster Weise unterhalten wurde, so lange eben das Herz noch schlug, ohne daß wieder freiwillige Atmung eingetreten wäre". Charakteristisch für solche irreparable Respirationslähmung bei noch gutem Herzschlag ist z. B. die folgende Schilderung eines anderen Falles[3] bei einem 48jährigen Mann, der zur Amputation eines Fingers chloroformiert werden sollte: „Patient war unruhiger als gewöhnlich und war vollständig narkotisiert, nachdem er nicht mehr als zwei Drachmen (ca. 7 *g*) Chloroform verbraucht hatte. Die Operation sollte beginnen, als er 2—3mal aufschnarchte, plötzlich blau im Gesicht wurde, aufhörte zu atmen und der Radialispuls sehr schwach wurde. Noch 20 Minuten lang hörte man Herztöne, während nie mehr eine Respiration sichtbar wurde." Alle Wiederbelebungsversuche blieben erfolglos. Die Sektion ergab nichts Besonderes.

Weit ungünstiger für die Wiederbelebung ist es, wenn das Gesicht des Chloformierten plötzlich blaß wird, die Pupille weit und starr, wenn dabei der Puls verschwindet und das Herz stillsteht, während die Atmung noch einige Zeit weitergeht. Das ist das Bild des Herztodes durch plötzliche Überladung des Lungenblutes mit Chloroform. Solche Unglücksfälle kommen meist im Beginn der Narkose vor oder

[1] *Scheinesson*, a. a. O.; *Schmey*, Über den Chloroformtod. Inaug.-Diss. Berlin 1885; *Cushny*, Zeitschr. f. Biologie. 1891, Bd. 28, sowie auch *Ratimoff*, *Du Bois'* Arch. für Physiol. 1884, S. 576.

[2] *Nothnagel* u. *Roßbach*, Handb. d. Arzneimittellehre. S. 412 d. 6. Aufl., Berlin 1887.

[3] Fall von Jenop (Lancet 1874), zitiert nach *Kappeler*, Die Anästhesie. Deutsche Chirurgie 1888.

im Anschluß an heftige Excitation: der Narkotiseur sucht im Anfange allzu rasch das Toleranzstadium zu erreichen oder es bei heftiger Excitation durch unvorsichtiges Aufgießen zu erzwingen.

Von typischen Berichten über derartige Fälle sei der folgende angeführt: Behufs Entfernung einer Drüse in der Regio submaxillaris wird die Narkose an einem 45jährigen Mann eingeleitet. „Im Beginn derselben jedoch, nachdem kaum wenige Kubikzentimeter Chloroform auf die Maske gegossen waren, wurde der Patient plötzlich pulslos, während er noch einigemal ruhig und tief respirierte. Es wurde künstliche Respiration eingeleitet und jedesmal, wenn auf den Thorax gedrückt wurde, fühlte man eine deutliche Pulswelle in der Arteria radialis. Hörte man dann mit der künstlichen Respiration auf, so kam für eine kurze Zeit die natürliche Respiration in Gang, ohne daß sich jedoch ein spontaner Puls an der Radialis bemerkbar machte. Es wurde dann von neuem künstliche Respiration eingeleitet mit demselben Effekt und so wiederholte sich das Spiel weit über eine Stunde." Die Sektion ergab ein starkes Fettherz[1].

Todesfälle durch „Chok".

Vielfach hat man Todesfälle im Beginn der Narkose auch auf sogenannte Chokwirkung bezogen, und durch einzelne, sicher beglaubigte Fälle[2] ist es in der Tat erwiesen, daß unter analogen Verhältnissen hochgradiger Erregung bei überaus schwächlichen Personen auch durch beliebige sensible Reize der Herztod ausgelöst werden kann, ohne daß überhaupt ein Anaestheticum gereicht worden wäre. Es ist nicht undenkbar, daß auch die ersten Atemzüge der reizenden Chloroform- oder Ätherdämpfe in diesem Sinne durch ihre reflektorischen Wirkungen auf Atmung und Herz den Tod herbeiführen können, ohne daß es sich dabei um Überdosierung handelt. Doch sind diese schon früher erwähnten Reflexwirkungen — exspiratorischer Atemstillstand und Hemmungsstillstand des Herzens — beim Menschen wenig ausgeprägt und gehen rasch vorüber. Daß sie bei Narkoseunglücksfällen eine wesentliche Rolle spielen, ist schon deshalb unwahrscheinlich, weil diese Reflexwirkungen bei der Ätherinhalation keineswegs geringer sind als beim Chloroform und doch nur bei letzterem derartige Unglücksfälle öfters verzeichnet werden. Überdies kann man die reflektorische Herzhemmung durch eine vorherige Atropingabe ($^1/_2$ *mg*), die heftigen Reflexe auf die Atmung durch vorhergehende Morphininjektion (0·01—0·02) mit Sicherheit vermeiden, zumal wenn die Narkose „einschleichend" geleitet wird.

Vermeidbarkeit der Narkosegefahren.

Die Erörterung der Narkosegefahren für Respiration und Circulation zeigt, daß die Schwelle zwischen Schlaf und Tod in der tiefen Narkose schmal genug ist. Gleichzeitig geht aber gerade aus der Erkenntnis der Ursachen dieser Gefahren hervor, daß es sich in der größten Mehrzahl sicherlich um vermeidbare Fehler handelt. Sie sind die Folgen einer mangelhaften Handhabung und unvorsichtigen Dosierung der Narkose.

In bezug auf eine genaue und zuverlässige Abstufung der Wirkungsstärke sind die Narkotisierungsmethoden sehr wohl noch einer Verbesserung zugänglich. Indessen gelingt es auch mit den derzeit üblichen Methoden Gefahren zu vermeiden, wenn der Narkotiseur nur das richtige Verständnis für die Aufnahme- und Ausscheidungsbedingungen des Anaestheticums besitzt und darnach die Ursachen möglicher Gefahr richtig zu beurteilen vermag.

[1] *F. Schmey*, Inaug.-Diss. Berlin 1885, S. 11.
[2] Vgl. *Nußbaum*, Über Chloroformwirkung. Vortrag. Breslau 1884.

Gesetze der Aufnahme und Verteilung.

Die Aufnahme von Chloroform- oder Ätherdämpfen in die Blutflüssigkeit hängt von dem Absorptionskoeffizienten des Plasmas für diese Gase, von der Temperatur und von dem Partialdruck des Anaestheticums in der Alveolenluft ab. Da der Absorptionskoeffizient bei Körpertemperatur als konstant zu betrachten ist, so ist die Aufnahme von Chloroform oder Äther in jedem Momente direkt proportional dem Partialdruck des Anaestheticums in dem geatmeten Luftgemenge, d. h. proportional dem Volumprozentgehalt der Atmungsluft.

Selbstverständlich wirkt das Anaestheticum desto stärker auf das Nervensystem, je mehr davon in die funktionierenden Nervenelemente eingedrungen ist. Die Verteilung des Chloroforms im Organismus — und das gleiche gilt auch für den Äther — folgt nun ganz bestimmten Gesetzen. Die Zellen aller Gewebe und insbesondere die des Nervensystems entnehmen sich mehr Chloroform aus der Blutflüssigkeit, als diese selbst enthält. Auch die roten Blutkörperchen sind chloroformreicher als das Plasma. Die Ursache dieser ungleichmäßigen Verteilung zwischen der Ernährungsflüssigkeit und den zelligen Elementen ist, wie wir später näher auseinandersetzen werden, in einer höheren Lösungsaffinität für Chloroform zu suchen, welche die fettartigen Substanzen in den Zellen — Cholesterin, Lecithin etc. — dem Zellinhalt im Vergleich zu dem Blutplasma verleihen. Je nach dem Reichtum der einzelnen Zellterritorien an solchen „Lipoiden" nehmen dieselben mehr oder weniger Chloroform auf. Infolge ihrer größeren Lösungsaffinität entziehen die Gewebe dem Blute also das Anaestheticum gleichsam nach einem höheren Absorptionskoeffizienten. Deshalb kehrt das Blut im Anfang einer jeden Narkose chloroformärmer aus dem Körperkreislauf in das rechte Herz zurück, als es den Geweben durch das linke Herz (Lungenblut) zugeführt wurde. Nach den Analysen von *Nicloux*[1] enthält das Venenblut von Hunden selbst nach längerer Dauer guter Narkose durchschnittlich 0·05%, das Arterienblut aber 0·06—0·07%. Im Beginn der Chloroformierung ist die Differenz natürlich noch viel größer, und bei unvorsichtigem Aufgießen wird das linke Herz deshalb weit mehr gefährdet als das rechte. Bei akutem Herztode durch brüskes Einblasen eines gesättigten Chloroformluftstroms fand z. B. *Pohl*[2] im linken Herzen 0·22% Chloroform, im rechten aber nur 0·02%. Das sind jene Fälle, in welchen eine Überladung des Lungenbluts an Chloroform das linke Herz vergiften kann, ehe es zu einer genügenden Verteilung und Aufnahme des Chloroforms durch die anderen Gewebe und ehe es überhaupt zur Narkose kommt. Auf der Höhe einer vorsichtig geleiteten Narkose enthält das centrale Nervensystem hingegen mehr Chloroform als das Blut.

Entstehung eines Gleichgewichtszustandes.

Niemals werden die Gewebe aber dem Blute das ganze Chloroform entziehen können. Es muß sich vielmehr bei fortdauernder Einatmung allmählich ein Gleichgewichtzustand zwischen Blut und Gewebszellen herstellen, der dem Teilungskoeffizienten der Chloroformlöslichkeit in Blutflüssigkeit und Körpergeweben entspricht. Wenn dagegen die

[1] *Nicloux*, Les Anesthésiques généraux. Paris 1908, S. 34.
[2] *Pohl*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28.

weitere Zuführung aufhört und die Lungenausscheidung einsetzt, so daß die Giftkonzentration im Blute zurückgeht, so wird das Chloroform sich wieder von den Geweben zurück ins Blut bewegen, bis mit der fortdauernden Ausscheidung die normale Funktion wieder zurückkehrt.

Diese Vorgänge lassen sich mit der „Ausschüttlung" vergleichen, bei der eine in Wasser schlechter als in der Ausschüttlungsflüssigkeit lösliche Substanz sich entsprechend ihrer höheren Lösungsaffinität in der Ausschüttlungsflüssigkeit anreichert, dieser aber durch Schütteln mit reinem Wasser wieder entzogen werden kann. Wie bei der Ausschüttlung verteilt sich das Chloroform in jedem Momente entsprechend seiner Lösungsaffinität zwischen Blut und Körpergewebe.

Ist maßgebend für die Narkosentiefe.

Der Chloroformgehalt des Centralnervensystems ist demnach immer proportional dem des versorgenden Blutes. Er folgt schrittweise dem Steigen oder Sinken der Chloroformspannung im Blute. Der Chloroformgehalt der Blutflüssigkeit ist aber seinerseits wieder in ganz ähnlicher Weise von der Chloroformspannung in der Atemluft abhängig, d. h. von dem Volumprozentgehalt der Dämpfe (ihrem Partialdruck) in der Alveolarluft. Die Narkosentiefe steigt oder fällt also proportional mit der Konzentration des Anaestheticums in dem geatmeten Luftgemenge.

„Gefälle" zu den Geweben bei zunehmender Narkosentiefe.

Die Vorgänge bei der Narkose stellen sich somit in folgender Weise dar. Das Blut tritt in den Lungen in Austausch mit der Atmungsluft und nimmt bei einer gegebenen Chloroformkonzentration einen bestimmten Teil des Anaestheticums aus der eingeatmeten Luft auf. Zunächst wird der Gehalt der Exspirationsluft geringer gefunden als der des zugeführten Gemenges. *Harcourt*[1] fand z. B. in der Einatmungsluft 0·55% $CH Cl_3$, in der gleichzeitig ausgeatmeten Luft aber nur 0·34%. Das Blut hat also einen beträchtlichen Teil des aufgenommenen Chloroforms an die Gewebe abgegeben. Dies dauert so lange, bis sich ein Gleichgewichtszustand zwischen dem Chloroformgehalt des Blutes und dem der Gewebe hergestellt hat. Das Blut selbst findet indessen, solange es noch chloroformärmer aus den Geweben in die Lungen zurückkehrt, daselbst wieder den Ausgleich seiner Chloroformspannung mit der des geatmeten Gasgemenges. So entsteht bei der Atmung eines Gemisches von gleichbleibendem Chloroformgehalte ein Gefälle von der Atmungsluft zum Blute und von diesem zu den Gewebszellen, bis sich die Chloroformspannung der Gewebe durch das Blut hindurch mit der der Atmungsluft ins Gleichgewicht gesetzt hat. Ist dies erreicht, so ändert sich der Prozentgehalt in Blut und Geweben nicht mehr, solange der Gehalt der Atmungsluft an Chloroform der gleiche bleibt. Steigert man jedoch den Chloroformgehalt der Atmungsluft, so wiederholt sich dasselbe Spiel wie früher, es wird zunächst mehr Chloroform ins Blut aufgenommen, dementsprechend von den Geweben dem Blute mehr entzogen, und das Blut gleicht seine Chloroformspannung in den Lungen wieder so lange aus, bis sich ein neuer Gleichgewichtszustand eingestellt hat.

Prozentgehalt des Blutes.

Neuere Analysen von *Nicloux*[2] ergeben für tiefe Chloroformnarkosen von Hunden einen durchschnittlichen Prozentgehalt von

[1] *Harcourt*, Brit. med. Journ. 1905.
[2] *M. Nicloux*, Les Anesthésiques généraux. Paris 1908.

0·05% Chloroform, resp. für die Äthernarkose von 0·13—0·14% Äther im Blute.

Umgekehrtes „Gefälle" beim Abklingen der Narkose.

Sistiert die Chloroformzufuhr vollständig, so entledigt sich das Blut anfangs sehr rasch des Chloroforms. Entsprechend der verminderten Spannung im Blute strömt dann Chloroform aus den Geweben nach, es entsteht somit ein Gefälle in der entgegengesetzten Richtung, d. h. von den Geweben durch das Blut zur Ausatmungsluft. Schon bei einer Verminderung des Partialdrucks enthält die Exspirationsluft deutlich mehr Chloroform als die gleichzeitig zugeführte, z. B. in den Versuchen *Harcourts* 0·85% bei einer Zuführung von 0·66% Chloroform.

Ist die eingeatmete Luft frei von Chloroform, so reicht der Chloroformgehalt des Nervensystems nach kurzer Zeit zur Narkose nicht mehr aus, der Narkotisierte erwacht. Die letzten Reste des Chloroforms werden aber relativ langsam abgegeben, da die Affinität der Körpergewebe das Gift weit stärker festhält, als z. B. Wasser Chloroform festzuhalten vermag. Die allmähliche Abnahme des Chloroforms im Blute narkotisierter Hunde wird durch die folgende Tabelle von *Nicloux* illustriert. Man sieht, daß noch 7 Stunden lang nach dem Aufhören der Einatmung Chloroform im Blute nachweisbar bleibt.

Ausscheidung von Chloroform.

Ausscheidung von Chloroform nach Beendigung der Narkose.

Zeit nach Schluß der Narkose	Chloroformgehalt d. Blutes in Proz.	
	Versuch I	Versuch II
0 Minuten	0·054	0·0595
5 „	0·0255	—
15 „	0·0205	—
30 „	0·018	0·023
1 Stunde	0·0135	0·018
3 Stunden	—	0·0075
7 „	—	0·0015

Ausscheidung von Äther.

Die Ausscheidung von Äther aus dem Blute geht etwas rascher vor sich. Dadurch erklärt sich die raschere Erholung aus der Äthernarkose.

Ausscheidung von Äther nach Beendigung der Narkose.

Zeit nach Schluß der Narkose	Athergehalt des Blutes in Prozenten	
	Versuch I	Versuch II
0 Minuten	0·115	0·159
3 „	0·071	0·108
5 „	0·063	0·080
15 „	0·052	0·058
1 Stunde	0·025	0·021
2 Stunden	—	0·004

„Dosierungsgesetz".

Die Vorgänge bei der Narkose zeigen, daß jedem Partialdruck in der Lungenluft ein bestimmter Sättigungsgrad der Gewebe entspricht. Die Wirkungstiefe der Inhalationsanaesthetica ist deshalb in jedem Momente der Narkose abhängig von dem Partialdruck des Anaestheticums in dem geatmeten Gasgemenge.

Aus diesem zuerst von dem französischen Physiologen *P. Bert* begründeten Satze folgt die für die Handhabung der Narkose wichtigste

Konsequenz, daß die Narkosentiefe und die Gefahr bei der Narkose keineswegs unmittelbar von der absoluten verbrauchten Menge des Anaestheticums abhängt, sondern von dem jeweiligen Konzentrationsgrad in der Atemluft. Die Abstufung der Wirkungstiefe, die wir bei nichtflüchtigen Arzneisubstanzen durch die Abstufung der absoluten Gabengrößen erreichen, wird bei der Aufnahme gasförmiger Substanzen durch die Abstufung der Konzentration erreicht. Es kommt deshalb in jedem Momente der Narkose auf eine genügende Verdünnung mit Luft an.

Wie wir bei nicht flüchtigen Arzneimitteln die therapeutische und anderseits die toxische Dosis feststellen, so haben wir bei den flüchtigen zu ermitteln, bei welcher Konzentration eine ungefährliche Narkose von genügender Wirkungsstärke eintritt und ohne Schaden länger unterhalten werden kann, und bei welcher Konzentration die Narkosegefahren beginnen. Die therapeutisch wirksame und die toxische Konzentration ergeben die Grenzwerte für eine gefahrlose Narkosentiefe. *Paul Bert* nannte diesen Abstand die „Zone maniable".

Narkotisierungszone für Chloroform.

Diese Feststellungen durch Versuche mit dosierten Gemischen sind seit *P. Bert* mehrfach, in letzter Zeit mit einwandfreien Methoden, vorgenommen worden, und die von verschiedenen Autoren gewonnenen Zahlen für die wirksamen und toxischen Konzentrationen von Chloroform und Äther zeigen genügende Übereinstimmung. *Bert*[1] fand etwa 1·5 Volumprozent Chloroformdampf zur Narkose ausreichend. *Kionka*[2] bestimmte die Narkotisierungszone zwischen 0·6 und 1·2 Volumprozent.

Neuerdings hat *Rosenfeld*[3] die Wirkungsstärke verschiedener Chloroformluftgemenge an Kaninchen untersucht. Die Befunde ergeben sich aus der folgenden Übersicht.

Chloroformgehalt der Einatmungsluft und Narkosentiefe.
(*Nach Rosenfeld.*)

Gehalt in Volumprozenten	Dauer bis zum Eintritt d. Narkose	Tiefe der Narkose	Bemerkungen
0·54—0·69	nach 2 Stunden	noch keine Narkose	nur Hypnose
0·96—1·01	nach 30 bis 40 Min.	volle Narkose	anfangs normaler, dann während 4 Stunden ganz langsam fallender Blutdruck. Normale Respiration
1·16—1·22	nach 30 Minuten	volle Narkose	Respirationsstillstand nach zweistündiger Einatmung
1·41—1·47	nach 37 Minuten	tiefe Narkose	Respirationsstillstand nach einstündiger Einatmung
1·63—1·65	nach 12 Minuten	Respirationsstillstand	schon nach halbstündiger Einatmung

[1] *Bert*, Compt. rend. de l'Académie des sciences 1885, S. 1528, und über Narkosen am Menschen. C. r. de la Soc. de Biol. 1884, 5. Jan., u. *M. Aubeau*, Ebenda. 1884, 20. Juni.

[2] *Kionka*, Arch. f. klin. Chir. Bd. 58; *Geppert* (Deutsche med. Wochenschr. 1899) berechnet aus den mit seinem Narkoseapparat hergestellten Mischungen etwas höhere Werte, 1·5—3 Volumprozent.

[3] *Rosenfeld*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 37.

Narkotisierungszone für Äther.

Weiter bringen wir die Ergebnisse der Versuche von *I. G. Spenzer*[1] über die Äthernarkose an Katzen und Kaninchen.

Äthergehalt der Einatmungsluft und Narkosentiefe.

(*Nach Spenzer.*)

Gehalt in Volumprozenten	Dauer bis zum Eintritt d. Narkose	Tiefe der Narkose	Bemerkungen
1·5	nach 2 Stunden	kaum	nur ganz schwache Hypnose
2·5		noch ganz unvollständige Narkose	Reflexe erhalten
3·2—3·6	nach 25 Minuten	volle Narkose	Respiration und Herztätigkeit stundenlang gut
4·45	nach 15 Minuten	volle Narkose	Atmung verlangsamt, regelmäßig, Puls beschleunigt
6·0			Respirationsstillstand nach 8—10 Minuten der Einatmung

Die Tabelle zeigt, daß die Narkotisierungszone für Kaninchen von 3·5 bis 6·0 Volumprozent Äther reicht. Daß am Menschen die gleiche Konzentration zur Narkose genügt, geht aus Versuchen von *Dreser*[2] hervor, der auf der Höhe tiefer Äthernarkosen Luftproben aus der Binnenluft unter der Maske entnahm und darin im Durchschnitt 3·7 Volumprozent Ätherdampf fand.

Vergleich mit Chloroform.

Die Konzentration von etwa 1 Volumprozent Chloroformdampf reicht demnach aus, um Kaninchen selbst 4 Stunden lang bei normaler Atmung und bei nur ganz langsam absinkendem Blutdruck in voller Narkose zu halten. Aber bei dieser noch ungefährlichen Konzentration tritt die Narkose nur langsam ein. Bei einem um wenige Zehntelprozente höheren Gehalt, z. B. von 1·6 Volumprozent, vertieft sich die Narkose viel rascher, es droht aber auch schon der Respirationsstillstand nach halbstündiger Fortsetzung der Einatmung. Für das Chloroform ist die Narkotisierungszone demnach viel schmäler als für den Äther. Dieser Unterschied in der Größe des Abstandes der Concentratio therapeutica von der Concentratio toxica bei den beiden Anaestheticis ist der exakte Ausdruck für die jetzt allgemein anerkannte Erfahrung, daß die Chloroformnarkose eine größere unmittelbare Lebensgefahr bedingt als die Äthernarkose.

Ein Vergleich der beiden Konzentrationsbestimmungen ergibt weiter, daß von Äther ein mindestens dreimal höherer Volumprozentgehalt in der Atmungsluft notwendig ist als von Chloroform.

---

[1] *I. G. Spenzer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 33.
[2] *Dreser*, Beiträge zur klin. Chir. 1893, Bd. 10.

„Spätfolgen" der Äthernarkose.

Eine kurzdauernde Überdosierung ruft bei der Äthernarkose keineswegs so leicht unmittelbare Narkosestörungen von Seite des Kreislaufs und der Atmung hervor wie bei Chloroform. Dagegen macht sich eine Überschreitung der erlaubten Konzentration durch Spätfolgen der lokalen Reizwirkung geltend, welche allzu konzentrierte Ätherdämpfe an den betroffenen Schleimhäuten hervorrufen. Schon ein Luftgemenge mit 7 Volumprozent Ätherdampf reizt bei der Einatmung und erzeugt von der Kehlkopfschleimhaut aus reflektorisch Husten (*Dreser*[1]); durch vorübergehenden Glottisverschluß entsteht Erstickungsgefühl. Diese Reflexe, die gleichsam als Wächter gegen das Eindringen irrespirabler Dämpfe in die feineren Luftwege fungieren, werden aber bald überwunden, wenn der Äther bei fortgesetzter Einatmung die Sensibilität herabsetzt. Die Reizwirkungen treffen dann die Schleimhaut der Mund- und Rachenhöhle und die der ersten Respirationswege. Vor allem werden die Speicheldrüsen zu starker Salivation angeregt, und da der Tiefnarkotisierte nicht expektorieren und nicht schlucken kann, so entsteht eine reichliche Ansammlung von Schleim und Speichel in der Mund- und Rachenhöhle. Die rasselnde Atmung ist die Folge und späterhin Bronchitiden und Pneumonien. Es ist zweifelhaft, ob sie auf direkter Reizwirkung der Ätherdämpfe an der Tracheal- und Bronchialschleimhaut beruhen; wahrscheinlich entstehen sie indirekt durch Aspiration des überreichlich secernierten Speichels und Schleims[2]. Durch vorhergehende Injektion von Atropin oder Scopolamin kann der Hypersekretion bei der Äthernarkose vorgebeugt werden.

Spätfolgen der Chloroformnarkose.

Aber auch die Chloroformnarkose führt zu gefährlichen Nachwirkungen, wenn zu hohe Konzentrationen angewandt werden, oder auch wenn zulässige Konzentrationen allzu lange Zeit einwirken. Es entsteht dann „fettige" Degeneration der Leber, des Herzens und der Nieren. Dieselbe läßt sich selbst nur nach einmaliger langdauernder Chloroformierung im Tierexperimente mit Regelmäßigkeit nachweisen (*Ungar*[3]). Es handelt sich dabei um eine Gewebsvergiftung der inneren Organe, die parallel mit der Narkose des Gehirns eintritt, aber nicht von ihr abhängt, wie sich aus dem gleichen Befunde der Verfettung bei wiederholter subcutaner Injektion nichtnarkotisierender Chloroformgaben ergibt (*Nothnagel*[4]). Die sehr intensive Fettinfiltration der Leber und des Herzens (*Rosenfeld*[5]) ist der Ausdruck einer schweren Zellschädigung[6]. Hiedurch werden Spättodesfälle verständlich, in denen der Tod im Anschluß an Chloroformnarkosen entweder unter den Symptomen einer schweren Lebererkrankung oder unter Erscheinungen zunehmender Herzschwäche im

---

[1] *Dreser*, Sitzungsber. d. Niederrhein. Gesellsch. für Heilk. in Bonn 1894.

[2] Vgl. *Großmann*, Deutsche med. W. 1895; *Hölscher*, *Langenbecks* Arch. 1898, Bd. 57, sowie *Klipstein*, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 34.

[3] *Ungar*, Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med., Bd. 47; *Straßmann*, *Virchows* Arch. Bd. 115. Vgl. auch *Ostertag*, Ebenda, Bd. 118.

[4] *Nothnagel*, Berl. klin. Wochenschr. 1866.

[5] *Rosenfeld*, Studien über Organverfettungen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 55, und *Rubow*, Ebenda. 1904, Bd. 52.

[6] *Whipple* und *Sperry*, *John Hopkins* Hosp. Bull. 1909, Bd. 20; *Whipple* und *Hurwitz*, Journ. of experimental Medicine. 1911, Bd. 13; *Muskins*, Proc. of the Roy. Soc. of Medicine. 1912, Bd. 5, S. 49.

Koma erfolgte[1]. Die schädliche Nachwirkung äußert sich an der Niere durch das häufige Auftreten von Eiweiß und Cylindern im Harn[2]; durch *Kast* u. *Mester*[3] ist überdies gesteigerter Eiweißzerfall und das Auftreten von pathologischen Zerfallsprodukten des Eiweißes im Harn nachgewiesen.

Experimentell läßt sich zeigen, daß die Herzen von ausgewachsenen Kaninchen, die man innerhalb der voraufgehenden 24—48 Stunden ein- bis zweimal etwa 1 Stunde lang in regulärer Chloroformnarkose gehalten hat, in ihrer Leistungsfähigkeit gegenüber höheren Widerständen deutlich leichter versagen als normale[4].

Nach Äther sind alle diese Stoffwechselstörungen lange nicht in dem Grade nachweisbar wie nach der Chloroformnarkose. Insbesondere haben Versuche von *Selbach*[5] gezeigt, daß selbst langdauernde und häufig wiederholte Äthernarkosen im Tierexperimente den Tod nicht so leicht bedingen, wie wiederholte Chloroformnarkosen.

„Überdosierung" die Ursache der Narkosegefahren.

Fast alle Narkosegefahren entstehen nach dem Gesagten durch die Anwendung zu hoher Konzentrationen der Anaesthetica. Beim Chloroform führt schon eine geringe „Überdosierung" zu unmittelbarer Lebensgefahr; aber auch die Nachwirkung des Äthers auf die Respirationsorgane beruht auf der längeren Einwirkung nur ungenügend mit Luft verdünnter Ätherdämpfe. Deshalb gilt für das gefährlichere Chloroform mit Recht nur noch die Tropfmethode für erlaubt. Es wird dabei ausschließlich „physiologisch" dosiert, d. h. bei bald rascherer, bald wieder langsamerer Tropfenfolge nach der Beobachtung aller Narkosensymptome beurteilt, wann die genügende Konzentration erreicht ist.

Tropfmethode.

Immer beginnt man, um die reflektorischen Wirkungen der Dämpfe zu vermeiden, mit langsamerer Zuführung, etwa 20 Tropfen in der Minute, und steigt in der Folge langsam auf höchstens 60 Tropfen, um nach erreichter Toleranz wieder die Tropfenzahl zu verringern. Bei dem niedrigen Siedepunkt des Äthers ist es ungleich schwieriger, durch die Tropfmethode bei einer locker aufliegenden Atemmaske die zur Narkose hinreichende Konzentration herzustellen. Aber auch bei der Anwendung dicht aufliegender Masken gelingt es mit Äther nicht immer, durch die Tropfmethode zur Toleranz zu gelangen. Deshalb hat man früher den Äther meist in sogenannte „halbgeschlossene" Masken eingegossen, die mit undurchlässigem Stoff überzogen sind.

Daß diese Methoden eine genügende Sicherheit bieten, lehrt die Erfahrung der chirurgischen Praxis. Da aber die in jedem Momente erforderliche Tropfenfolge ausschließlich der subjektiven Schätzung des Narkotiseurs überlassen bleibt, und da man dabei kaum ein sicheres Urteil gewinnt, wieviel von dem aufgetropften Anaestheticum unter den augenblicklichen Bedingungen wirklich in die Einatmungsluft gerät, so hat man Apparate zu konstruieren gesucht, welche mit größerer Sicherheit auf eine bestimmte Konzentration „eingestellt" werden können.

Narkoseapparate.

---

[1] Vgl. *Bandler*, Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1896, Bd. 1; *Ambrosius, Virchows* Arch., Bd. 138; *Fränkel, Virchows* Arch., Bd. 127; *Kast* u. *Mester*, Zeitschr. f. kl. Med., Bd. 18. u. a.

[2] *Rindskopf*, Deutsche med. Wochenschr. 1893, Nr. 40.

[3] *Kast* u. *Mester*, a. a. O.

[4] Unveröffentlichte Untersuchungen (Heidelberg).

[5] *Selbach*, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 34.

Die ersten Versuche solcher Narkosen mit „dosierten Gemischen" hat *P. Bert*[1] am Menschen durchgeführt. *Dreser* und *Geppert* sowie *Kionka* und *Krönig*[2] haben Narkoseapparate konstruiert, deren Anwendung geeignet wäre, die Unsicherheiten und Gefahren der Narkose zu beseitigen. Diese exakt arbeitenden Apparate sind für einen allgemeinen Gebrauch zu kompliziert und haben sich nicht eingebürgert. Am meisten wird der *Roth-Drägersche* Apparat benutzt, der die Anaesthetica in Verdünnung mit Sauerstoff zuführt.

Wirklich sichere Rechenschaft über die Konzentration der Anaesthetica in der Lungenluft geben nur solche Narkoseapparate, welche das fertig dosierte Gemisch direkt den Luftwegen zuführen, nicht aber unter eine mehr oder weniger fest aufliegende Maske. Solche Apparate verwendet man im Tierexperimente[3]. Dasselbe Prinzip ist auch beim Menschen anwendbar.

Abhängigkeit der Aufnahme von der Atmung.

Wird das Anaestheticum auf eine Maske aufgetropft oder durch einen Narkoseapparat unter eine nicht fest aufliegende Maske zugeführt, so hängt die Aufnahme sehr wesentlich von der Atmung ab. Bei jeder Inspiration strömt von außen Luft unter die Maske zu, und eine rasche und tiefe Atmung des Narkotisierten sorgt auf diese Weise für die Verdünnung der Binnenluft unter der Maske; auch verdrängt die Exspiration einen großen Teil der Maskenluft nach außen. Nur ein Teil des zugeführten Narkoticums gelangt also bei kräftiger Atmung wirklich in die Lunge. Störungen der Atmung müssen hingegen die Anhäufung des Narkoticums unter der Maske in hohem Grade begünstigen. Wenn der Narkotisierte daher eine Zeitlang seicht atmet, so enthält die Maskenluft danach mehr von dem Anaestheticum.

Individuelle Empfindlichkeit.

Bei jeder Methode der Narkose ist deshalb eine sorgfältige Beobachtung der Atmung erforderlich. Gleichzeitig müssen alle anderen Narkosesymptome überwacht werden, denn schon am Tier ist die Empfindlichkeit der einzelnen Individuen der gleichen Art den Anaestheticis gegenüber eine verschiedene. Beim Menschen ist die Empfindlichkeit, ähnlich wie die gegen den Alkohol, erst recht großen Schwankungen unterworfen. Dadurch wird, wie sich *v. Mikulicz*[4] ausdrückt, eine jede Narkose zu einem neuen Experiment, das je nach der Reaktion des Organismus dauernd kontrolliert werden muß.

Im allgemeinen sind, nach dem Durchschnittsverbrauch von Chloroform in der Zeiteinheit beurteilt, Frauen leichter narkotisierbar als Männer, und die Resistenz ist im mittleren Lebensalter am größten. Bekannt ist, wie schwer Potatoren zu narkotisieren sind.

Intravenöse Narkose.

Neuere Bestrebungen gehen darauf aus, die Schwierigkeiten einer exakten Dosierung bei der Lungenaufnahme durch die intravenöse Einverleibung des Narkoticums zu umgehen (*Burkhardt*[5]). Trotz der raschen Lungenausscheidung sättigen sich die Gewebe bei dem Einströmen von 0·5% Äther in Kochsalz- oder Ringer-Lösung rasch genug mit dem Narkoticum, und die dauernde Infusion ermöglicht bei genauer Regulierung der Einflußgeschwindigkeit — eventuell unter Abwechslung mit reiner Salzlösung — sehr ruhige Narkosen.

---

[1] *P. Bert*, Journal de Pharm. et de Chim. 5. Serie, Bd. 8.

[2] *Dreser*, Arch. f. exp. Pharm. u. Path. 1896, Bd. 37; *Geppert*, Deutsche med. Wochenschr. 1899; *Kionka*, Arch. f. klin. Chir. 1895, Bd. 50, u. 1899, Bd. 58.

[3] Vgl. *Kronecker* u. *Ratimoff*, *Dubois'* Archiv, 1884, und *Cushny*, Zeitschr. f. Biologie.

[4] *Mikulicz*, Deutsche Klinik. Bd. 8.

[5] *Burkhardt*, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1909, Bd. 61, S. 323, und Münchner med. Wochenschr. 1909, Nr. 33 und Nr. 46.

Bei Anwendung von Äther in dieser Konzentration scheint eine Schädigung der Blutkörperchen nicht einzutreten, und auch die Furcht vor Thrombosen hat sich als unbegründet erwiesen.

In Rußland hat die intravenöse Narkose mit einem nicht flüchtigen Narkoticum, dem Hedonal (vgl. S. 91), in neuerer Zeit vielfache Anwendung gefunden (*Krawkow*[1]). Doch scheint die lange Dauer der Nachwirkung zu stören. Andere Hypnotica (Isopral, vgl. S. 89) sollen sich in dieser Richtung günstiger verhalten (*Burkhardt*[2]). Doch muß jeder Narkose mit nicht flüchtigen Stoffen der Nachteil anhaften, daß die Möglichkeit sofortiger Aufhebung oder Verminderung der Narkose ausgeschlossen ist. Jede Narkose mit nicht flüchtigen Stoffen erscheint deshalb als ein prinzipieller Rückschritt.

Vergleich zwischen Äther und Chloroform.

Vergleicht man die Wirkungen des Chloroforms mit denen des Äthers, so ergibt sich aus den angeführten Tatsachen ohneweiters, daß die unmittelbare Lebensgefahr bei Überschreitung der zulässigen Konzentration in der Chloroformnarkose eine ungleich größere ist (vgl. darüber auch die Narkosestatistik der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, die 1903 auf ca. 3000 Chloroformnarkosen, aber erst auf 14.600 Äthernarkosen je einen Todesfall in der Narkose ergab). Ferner bedingen Chloroformnarkosen von langer Dauer auch bei vorsichtiger Handhabung schwer vermeidbare Gefahren für den Stoffwechsel, die bei der Äthernarkose kaum vorhanden sind. Die Hypersekretion, welche nach Äther Spätfolgen verursachen kann, läßt sich dagegen durch vorherige Atropin- oder Scopolamingaben vermeiden. Endlich kontraindiziert die Giftwirkung des Chloroforms auf das Herz seine Anwendung an Kreislaufkranken.

Wenn das Chloroform dennoch so viel angewandt wird, so erklärt sich dies daraus, daß eine vollständige Narkose durch Chloroform viel leichter erreicht wird als durch Äther. Für kurz dauernde Operationen genügt allerdings schon die Analgesie, die bei getrübtem Bewußtsein im „Ätherrausch“[3] oder in der sog. „Halbnarkose“[4] eintritt. Um die wesentlichen Nachteile des Äthers für große Operationen: den langsamen, resp. schwierigen Eintritt der Narkose und das meist sehr ausgeprägte Aufregungsstadium zu umgehen, leitet man häufig die Narkose mit Chloroform ein — die Anwendung von Bromäthyl (*Kocher*[5]) ist mit Recht verlassen — und unterhält sie dann dauernd mit Äther weiter. Vor allem aber gelingt es, die Wirkung des Äthers durch die Kombination mit anderen Narkoticis zu verstärken.

Kombinierte Narkosen.

Mischnarkose.

Schon bald nach der Einführung der Narkose hat man es rein empirisch vorteilhaft gefunden, an Stelle eines Anaestheticums, des Äthers oder des Chloroforms, Mischungen beider, oft auch unter Zusatz von Alkohol, zur Narkose zu verwenden (A. C. E.-Mischung, englische Mischung, *Billroth*-Mischung u. a.). Man hatte den Eindruck, daß die Narkose mit solchen Gemengen weniger leicht die Gefahren der Herz- und Atmungslähmung mit sich bringe.

Der Alkohol in der Mischung spielt kaum eine andere Rolle als die eines Verdünnungsmittels[6]; nur die Verminderung der Dampf-

[1] *Krawkow*, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 32.
[2] *Burkhardt*, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 15.
[3] Vgl. *Sudeck*, Deutsche med. Wochenschr. 1901.
[4] Vgl. *v. Mikulicz*, Berl. klin. Wochenschr. 1894.
[5] *Kocher*, Chir. Operationslehre. Jena, Fischer, 1902.
[6] *Filehne* u. *Biberfeld*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1906, Bd. 3, S. 171.

spannung der Anaesthetica durch den Alkoholzusatz kann nebenbei auch von gewisser Bedeutung sein, da dadurch die Verdunstung der eigentlich wirksamen Anteile der Mischung verlangsamt und die Gefahr der Überdosierung verringert wird. Für die Kombination von Äther und Chloroform müssen wir dagegen auf Grund neuerer Feststellungen über die gegenseitige Verstärkung der Narkotica (vgl. das letzte Kapitel „Über die Bedingungen der Arzneiwirkung") die Frage aufwerfen, ob sich die narkotischen Effekte des Äthers und Chloroforms bei der Mischnarkose einfach addieren oder ob sie sich, wie man dies auch angenommen hat, gleichsam gegenseitig potenzieren. Im ersteren Falle müßte die Hälfte der hinreichenden Dampfkonzentration von Äther und die Hälfte der eben narkotisierenden Konzentration von Chloroform gerade den einfachen Wirkungswert erreichen, der zur vollen Narkose ausreicht, dürfte ihn aber nicht übertreffen. Tritt dagegen durch die gleichzeitige Einwirkung eine darüber hinausgehende Potenzierung ein, etwa durch stärkere Aufnahme des Chloroforms in das Nervengewebe unter solchen Bedingungen (vgl. *Führer*[1]), so müßte der Gesamteffekt ein größerer sein, als sich aus der Addition ergäbe. *Honigmann*[2] glaubte dies im Tierexperimente — zwar nicht im Mittelwerte seiner Versuche, aber doch „unter Umständen" — feststellen zu können. Dagegen konnte *Madelung*[3] bei der dauernden Einwirkung genau dosierter Gemenge von Äther und Chloroform immer nur eine Narkosentiefe erzeugen, wie sie bei der einfachen Addition der Einzelwirkungen zu erwarten war; Gemische mit einer geringeren als der halben Grenzkonzentration für reines Chloroform versagten auch in der Kombination mit der halben Grenzkonzentration an Äther. Diese Ergebnisse stimmten überein mit früheren Versuchen von *Bürgi*[4], der mit der Kombination von Schlafmitteln der Alkoholgruppe untereinander, z. B. von Chloralhydrat mit Urethan, gleichfalls nur einfache Addition der Wirkungen beobachtet hatte, während ihre Kombination mit Morphin oder die von Morphin und Scopolamin (vgl. S. 43) zu einer darüber hinausgehenden Verstärkung des Gesamteffektes führt. Aus neueren Arbeiten[5] über die Wirkung von Arzneikombinationen geht hervor, daß jede derselben einer besonderer Untersuchung bedarf. Für den vorliegenden Fall ergibt sich aus den Versuchen von *Madelung*, daß die Vorteile einer Mischnarkose nicht in einer gegenseitigen Verstärkung der Anaesthetica zu suchen sind, sondern wahrscheinlich nur darin bestehen, daß man bei Anwendung der Mischung die Gefahren des Chloroforms nur für die Hälfte des narkotischen Gesamteffektes in Kauf nehmen muß.

Dagegen gelingt es durch die Kombination mit Morphin und mit Scopolamin eine deutliche Verstärkung des narkotischen Effektes der *Kombination mit Morphin-Scopolamin.*

[1] *Führer*, Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft. 1909, Bd. 42, S. 887, und Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 2.

[2] *Honigmann*, Arch. f. klin. Chir. 1899, Bd. 58.

[3] *Madelung*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 409.

[4] *Bürgi*, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 1.

[5] Vgl. darüber *Führer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 29 u. S. 348, sowie *Kochmann*, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 37, und *W. Heubner*, Medicinische Klinik. 1913, Nr. 9; *v. Issekutz*, *Pflügers* Archiv. 1913, Bd. 151, S. 456.

Inhalationsanaesthetica zu erreichen. Eine vorherige Injektion von 0·01 *g* Morphin in Verbindung mit 0·5 *mg* Scopolamin unterdrückt nicht nur das sonst so störende Excitationsstadium im Beginn der Narkose, sondern ermöglicht auch — wie man zunächst rein empirisch beobachtet hat — die Einleitung der Narkose und ihre Unterhaltung mit erheblich geringeren Konzentrationen des Anaestheticums in der Einatmungsluft.

Im Tierexperimente läßt sich diese Erfahrung in exakter Weise bestätigen. *Madelung*[1] konnte nach vorheriger Injektion an und für sich keineswegs narkotisierender Gaben von Morphin-Scopolamin die Versuchstiere durch ein dosiertes Luftgemenge mit 2·5—3·0 Volumprozent Äther in tiefe Narkose versetzen, während nicht vorbehandelte Tiere zu gleich tiefer Narkose 4·5 Volumprozent brauchten. Dementsprechend gelingt es beim Menschen nach Vorbehandlung mit Morphin-Scopolamin mit minimalen Chloroformmengen und auch bei Äthernarkose mit der ungefährlichen Tropfmethode auszukommen. Das Scopolamin bietet dabei noch den Vorteil, die Speichelsekretion zu hemmen, wie dies schon auf S. 73 hervorgehoben ist.

Morphin-Scopolamin-Narkose.

Auch die Kombination von Morphin mit Scopolamin allein vermag einen Zustand von Analgesie und Bewußtseinstrübung hervorzurufen, in dem man selbst größere Operationen schmerzlos ausführen kann (*Schneiderlin, Korff* u. a.[2]). Diese Beobachtungen lenkten zuerst die Aufmerksamkeit auf die bedeutende, auch im Tierexperiment erweisbare[3] Verstärkung der Morphinwirkung durch Scopolamin (vgl. darüber S. 43). Die „Morphin-Scopolamin-Narkose" nach *Schneiderlin-Korff* ist geradezu als Ersatz der Inhalationsanästhesie empfohlen worden. Weitere Erfahrungen haben aber, gestützt auf den Tierversuch[4], ergeben, daß solche Gaben, die auch ohne nachfolgende Inhalationsanästhesie zu einer Narkose von genügender Tiefe führen, größere Gefahren bedingen, als alle anderen Anästhesierungsmethoden[4]. Prinzipiell bedeutet jede Injektionsnarkose einen Rückschritt gegenüber der Inhalationsanästhesie, denn bei der Einführung nicht flüchtiger Narkotica begibt man sich des größten Vorteils, beim Auftreten gefahrdrohender Symptome die Narkose auf dem raschesten Wege der Giftelimination, durch die Lungenausscheidung jederzeit unterbrechen zu können.

Die Gaben von Morphin und Scopolamin, deren Kombination einen zur Vorbereitung für die Inhalationsanästhesie geeigneten „Dämmerschlaf" herbeiführt, sind ungefährlich. Sie werden jetzt auch vielfach benützt, um einen gewissen Grad der Bewußtseinstrübung und Amnesie während der Entbindung hervorzurufen[5]; dabei muß aber die Dosierung des Morphins eine besonders vorsichtige sein, um die auf S. 35 erwähnten Gefahren für die Respiration der Neugeborenen zu vermeiden (0·3—0·6—1·0 *mg* Scopolamin auf mehreren Injektionen verteilt, aber nicht mehr als 0·01 *g* Morphin).

Stickoxydul.

Die meisten Unglücksfälle in der Chloroform- und Äthernarkose ereignen sich bei kleinen Operationen, für die man z. B. in der Zahnheilkunde rasch und ohne genügende Assistenz kurz dauernde Anästhesie erzielen will. Es war deshalb ein Fortschritt, als man zur raschen Herbeiführung kurzdauernder Narkosen das Stickoxydul anwandte. Die Lokalanästhesie hat dasselbe heutzutage allerdings fast ganz aus der Praxis kleiner chirurgischer Eingriffe verdrängt.

---

[1] *Madelung*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 409.

[2] *Schneiderlin*, Ärztliche Mitteilungen aus und für Baden, Mai 1900, und *Korff*, Münchner med. Wochenschr. 1901, Nr. 29.

[3] *Kochmann*, Arch. int. de Pharmacodyn. 1903, Bd. 12.

[4] Vgl. *Kochmann*, Münchner med. Wochenschr. 1905.

[5] *Gauß*, Archiv für Gynäkologie, Bd. 78; *Krönig*, Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 23; vgl. ferner *Mansfeld*, Wiener klin. Wochenschr., Nr. 1, und *Björkenheim*, Ergebnisse der Geburtshilfe und Gynäkologie. 1911, Bd. 2, S. 1.

Das Stickoxydul, N_2O, durch dessen rauscherregende Eigenschaften man zuerst zur Entdeckung der Inhalationsanästhesie kam, ist sehr viel später — in den Sechzigerjahren des vorigen Jahrhunderts — in die Praxis eingeführt worden.

Eigenschaften.

Es ist ein farbloses, schwach süßlich riechendes Gas, schwerer als atmosphärische Luft und in Wasser ziemlich löslich. Es wird durch Erhitzen von Ammoniumnitrat, NH_4NO_3, gewonnen, welches dabei glatt in $N_2O + 2H_2O$ zerfällt. Das N_2O kommt in Bomben, unter starkem Druck verdichtet, in den Handel.

Einatmung von Stickoxydul ohne Sauerstoff.

Stickoxydul ist wie Wasserstoff oder Stickstoff ein ohne Reizwirkung atembares Gas. Obgleich Stickoxydul außerhalb des Organismus Verbrennungen besser als die atmosphärische Luft zu unterhalten vermag, indem es unter dem Einfluß der Hitze in N und O zerfällt, kann es dennoch im Organismus keinen Sauerstoff abgeben und die Gewebsatmung nicht unterhalten. Damit hängt es zusammen, daß man das Stickoxydul nur ganz kurz anwenden kann, wenn man es rein, d. h. ohne Sauerstoffverdünnung einatmen läßt.

Die praktische Brauchbarkeit der Einatmung von reinem Stickoxydul beruht darauf, daß bei der ungemein raschen Aufnahme des Gases in das Blut die Narkose schon vor der Erstickung eintritt. Daß es sich in der Stickoxydulnarkose nicht um Erstickung allein handelt, geht schon aus dem Fehlen typischer Erstickungskrämpfe an Warmblütern hervor, die sich ohne die Gegenwart eines Narkoticums bei vollständigem Sauerstoffabschluß schon am Ende der ersten Minute einstellen müßten.

Läßt man einen Menschen Stickoxydul unverdünnt unter Abschluß von Luft einatmen, während die Exspirationsluft durch ein Ventil entweichen kann, so entsteht ein Rauschzustand; schon nach einer Minute schwindet das Bewußtsein, und gleichzeitig mit Cyanose tritt Anästhesie und Muskelerschlaffung ein. Läßt man nun wieder Luft zu, so dauert die Anästhesie noch etwa $^1/_2$ Minute weiter an. Nach wieder $^1/_2$ Minute erfolgt rasche Erholung[1]. Die Bewußtlosigkeit tritt somit bei Atmung von Stickoxydul unter Luftabschluß in einem noch ungefährlicheren Stadium des Erstickungsverlaufs ein als bei reiner Erstickung (*Zuntz* u. *Goltstein*[2]). Läßt man Tiere N_2O weiter atmen, nachdem die zu Beginn inspiratorische Dyspnoë schon den exspiratorischen Charakter angenommen hat, so bleiben die bei der Erstickung sonst eintretenden Krämpfe aus, und die Tiere gehen in Asphyxie zu grunde. Der Herzschlag überdauert die Atmungslähmung längere Zeit.

seiner narkotischen Wirkung.

Am besten läßt sich die narkotische Wirkung des Stickoxyduls am Frosch nachweisen, bei dem die Erstickung in irrespirabler Gasatmosphäre für sich allein erst nach Stunden wirken würde. Während Frösche z. B. in einer Wasserstoffatmosphäre stundenlang reflexerregbar und beweglich bleiben, werden sie in reinem Stickoxydul alsbald bewegungslos und die Wirkung sensibler Reize (Betupfen mit Essigsäure) erlischt. Wird der Frosch wieder an die Luft gebracht, so kehren Reflexerregbarkeit und Beweglichkeit nach wenigen Minuten wieder zurück. Daß Stickoxydul auch beim Menschen narkotisch wirkt, selbst wenn jede Erstickung dabei ausgeschlossen wird, falls

[1] Vgl. den Versuch bei *Binz*. Vorles. S. 37.
[2] *Zuntz* u. *Goltstein*, *Pflügers* Arch. Bd. 17.

nur der Sättigungsgehalt des Blutes einen genügenden Grad erreicht, geht aus sehr interessanten Versuchen von *Paul Bert* hervor, auf die wir gleich zurückkommen werden.

Einatmung von Stickoxydul mit Sauerstoff.

Läßt man Stickoxydul mit so viel Sauerstoff verdünnt einatmen, daß die Erstickung vermieden wird, so beobachtet man Erscheinungen, die *L. Hermann* nach Selbstversuchen in folgender Weise beschreibt: „Deutlich süßer Geschmack des Gases, bald Brausen und Trommeln in den Ohren, Undeutlichwerden der Gesichtswahrnehmungen, erhöhtes Wärmegefühl und Gefühl außerordentlicher Leichtigkeit der Glieder, vermutlich durch Verlust des Muskelgefühls." Die Muskelbewegungen werden maßlos schwankend, die Empfindlichkeit ist etwas herabgesetzt, besonders gegen schmerzhafte Eindrücke, weniger in bezug auf das Tastvermögen. „Der Ideengang ist abnorm und schwunghaft, gewöhnlich heiter, oft lautes Lachen, das Bewußtsein schwindet nie vollständig, ebensowenig tritt vollkommene Anästhesie ein. Wird jetzt das Atmen des Gases unterbrochen, so tritt sehr schnell vollständig normaler Zustand ein" (*L. Hermann*[1]).

Anwendung.

Bei der Atmung von mit Sauerstoff verdünntem Stickoxydul tritt nur aus dem Grunde keine volle Narkose ein, weil der Spannungsdruck (Partialdruck) des Stickoxyduls in einer Mischung mit 21 Volumprozent O_2 nicht ausreicht, um von dem schwach wirksamen Narkoticum eine genügende Menge in das Blut eintreten zu lassen. Zur völligen Narkose ist vielmehr ein Druck von 760 *mm* Hg, d. i. der Druck einer vollen Atmosphäre notwendig. Um denselben zu erreichen, kann man entweder N_2O unverdünnt, d. h. unter dem Druck einer ganzen Atmosphäre einatmen lassen; dann muß aber gleichzeitig mit der Narkose Erstickung eintreten. Oder man preßt, wie dies *P. Bert* zuerst getan hat, in das Volum des N_2O noch 20% O_2 hinein und läßt dieses Gasgemisch, welches nun unter dem resultierenden Druck von $^6/_5$ Atmosphären steht, einatmen. *P. Bert*[2] hat gezeigt, daß man auf diese Art gefahrlose und tiefe Narkosen ausführen kann. Aber die praktische Handhabung solcher Narkosengemische unter Druck ist eine zu komplizierte. Deshalb blieb die Anwendung des Stickoxyduls auf ganz kurz dauernde Narkosen mit dem reinen Gase oder auf unvollkommene Halbnarkosen mit Stickoxydul + Sauerstoff beschränkt. Man läßt entweder reines Stickoxydul aus der Bombe in einen Gummibeutel strömen und von da durch ein Mundstück einatmen, während die Exspirationsluft durch ein Ventil entweicht; eine leichte Umstellung sorgt für Luftzutritt am Ende der ersten Minute. Oder man verwendet das Gemisch von 80% N_2O und 20% O_2, das sog. „Lachgas", das bei gewöhnlichem Atmosphärendruck nur Trübung des Bewußtseins und Analgesie in einem ungefährlichen Rauschzustande erzeugt.

Kombination mit Morphin und Scopolamin.

Die Einwirkung von Stickoxydul neben einem solchen zur dauernden Atmung genügenden Volumprozentgehalt an Sauerstoff (20—15%) führt nicht zu voller Narkose, weil die bei einer Dampfspannung von $^4/_5$ Atmosphären Partialdruck ins Blut übertretende Konzentration an Stickoxydul für sich allein dazu nicht ausreicht. Wohl aber gelingt es auch unter gewöhnlichem Druck durch die Kombination mit durchaus ungefährlichen und noch keineswegs an und für sich narkotisierenden Gaben von Morphin-Scopolamin die Wirkung solcher Stickoxydul-

[1] *L. Hermann*, Lehrb. d. exp. Toxikol. Berlin 1874, S. 244.
[2] *P. Bert*, Gazette méd. de Paris. 1878 und 1879.

Sauerstoff-Gemenge genügend zu vertiefen und das Lachgas dadurch auch zu langdauernden Narkosen bei schweren Eingriffen verwendbar zu machen (*Neu*[1]). Die Vorteile eines solchen Narkoseverfahrens liegen vor allem in der Reizlosigkeit und den geringen Nebenwirkungen des Stickoxyduls und in der ungemein raschen Erholung aus der Narkose. Nach dem Sistieren der Zuführung sinkt der Stickoxydulgehalt des Blutes sehr rasch unter den Schwellenwert irgend welcher Wirkung. Tiere sind 1—2 Minuten nach der Unterbrechung einer tiefen Narkose wieder völlig normal.

Bromäthyl.

Bromäthyl (C_2H_5Br, Äthylbromid, Aether bromatus) ist eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit vom Siedepunkt 38—39°. Es wird durch Licht und Luft leicht zersetzt und ist deshalb in braunen, möglichst vollständig gefüllten Flaschen aufzubewahren. Es kommt jetzt sehr rein in den Handel; braun gefärbte Präparate dürfen nicht benutzt werden.

Die Bromäthylnarkose hat ähnliche Vorteile wie die mit Stickoxydul, ist aber technisch leichter auszuführen. Beim Aufgießen einer größeren Menge — etwa 5—10 *g* Bromäthyl — in eine halbgeschlossene, undurchlässige Maske tritt die Betäubung außerordentlich rasch, schon nach 10—20 Atemzügen ein. Ist die Wirkung nach $1^1/_2$ Minuten nicht erreicht, so soll die Einatmung nicht fortgesetzt werden, da sie sonst keineswegs ungefährlich ist. Aber auch wenn man sich der Tropfmethode zur Zuführung des Bromäthyls bedient, tritt die Anästhesie verhältnismäßig rasch ein und das Excitationsstadium ist meist nur kurz. Die Erholung aus der Narkose ist eine rasche. Nur der Knoblauchgeruch der Exspirationsluft nach dem Erwachen ist störend und dauert manchmal lange Zeit an. Erbrechen ist viel seltener als nach Chloroform. Für tiefe Narkosen ist das Bromäthyl zu verwerfen, weil die Respiration stark beeinflußt wird und fast gleichzeitig mit dem völligen Erlöschen der Reflexe zum Stillstand kommt. Für länger dauernde Operationen ist das Bromäthyl auch unbrauchbar, weil die Narkose leicht unregelmäßig verläuft, und vor allem, weil infolge einer langen Retention der Substanz im Organismus sekundäre Störungen, Schädigungen der inneren Organe in noch höherem Grade als nach Chloroform eintreten und Spätfolgen bedingen. Auch experimentell lassen sich diese Spätfolgen am Tiere nachweisen (*Dreser*[2]).

Für kurzdauernde Narkosen hat sich neuerdings auch das Chloräthyl $C_2H_5 \cdot Cl$ als geeignet erwiesen, das infolge seiner großen Flüchtigkeit (Siedepunkt 12·5° C) zur Erzeugung der Kälteanästhesie verwendet wird. Nach dem Aufgießen von 3—8 *g* in eine halbgeschlossene Maske tritt innerhalb 1—2 Minuten Analgesie ein und dauert darnach 4—5 Minuten lang an. Das Erwachen erfolgt rasch und ohne nachfolgendes Benommensein[3].

Für länger ausgedehnte Narkosen ist Chloräthyl nicht brauchbar, schon, weil die allzu große Flüchtigkeit des Mittels eine gleichmäßige Zuführung erschwert. Überdies führt eine bis zur Reflexlosigkeit fortgesetzte Narkose zu Reizerscheinungen von Seite des Centralnervensystems, Muskelspasmen und zu Dyspnoe, die rasch in Asphyxie umschlagen kann (*König*[4]).

Hypnotica der Alkoholgruppe.

Wirkungstypus.

Eine andere Reihe von Substanzen, die in ihrer Grundwirkung dem Typus der Alkoholgruppe folgen, wenden wir als Schlafmittel an. Wir benutzen dabei solche Glieder der Alkoholgruppe, deren Resorptionsbedingungen es gestatten, die Wirkung auf die allerersten Grade zu beschränken, aber dieses erste Stadium stundenlang festzuhalten. Aber auch abgesehen von den Bedingungen einer gleichmäßigen und nicht allzu raschen Aufnahme des Mittels und einer all-

[1] *Neu*, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 36. Vgl. auch *Esch*, Monatshefte für Geburtshilfe und Gynäkologie 1912, Bd. 36.

[2] *Dreser*, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 36.

[3] Vgl. *Herrenknecht*, Über Äthylchlorid und Äthylchloridnarkosen. Leipzig 1904, sowie *Lotheisen*, Arch. f. klin. Chirurgie. 1898, Bd. 57.

[4] *König*, Arch. f. klin. Chirurgie. 1913, Bd. 99.

mählichen Ausscheidung sind keineswegs alle Substanzen der Alkoholgruppe als Schlafmittel verwendbar: bei manchen wirkt z. B. eine anfängliche motorische Erregung störend, bei anderen wieder liegen schädliche Nebenwirkungen auf Atmung und Kreislauf oder Stoffwechsel der schlafmachenden Wirkung allzu nahe.

Stadien der Wirkung. Die Wirkung der Hypnotica zeigt im wesentlichen den Typus der Alkohol- und Chloroformgruppe. Es lassen sich z. B. nach Chloralhydrat an höheren Versuchstieren (Kaninchen) alle Stadien einer Narkose unterscheiden. Im Beginn fällt es zunächst auf, daß sich die Tiere seltener als sonst bewegen und geringere Reaktionen auf psychische Eindrücke aufweisen. Neben dieser Großhirnwirkung sind aber auch im ersten Stadium schon diejenigen Centren in ihrer Funktion gestört, welche die Koordination der Bewegungen besorgen (Mittelhirn, Kleinhirn und Medulla oblongata). Im zweiten Stadium wird die Lähmung des Großhirns vollständiger, die Koordinationscentren leiden noch mehr, und das Tier ist nicht mehr im stande sich aufzurichten, sondern verharrt in Seitenlage. Der Cornealreflex ist in diesem Stadium abgeschwächt, die Atmung nur wenig verlangsamt. Daß auch das Rückenmark dann schon an der Narkose teilnimmt, geht aus der *Narkotische Wirkung der späteren Stadien.* abgeschwächten Gegenbewegung bei dem Versuche, die Extremitäten abzuziehen, hervor. Im Gegensatz zur Wirkung des Morphins zeigt das Tier in diesem Stadium auf schmerzhafte (pathische) Reize sogar eine lebhaftere Reaktion als in der Norm: die Tiere zappeln auf Kneifen und richten sich aus der liegenden Stellung für kurze Zeit auf; erst allmählich werden auch diese Schmerzreflexe abgeschwächt zu einer Zeit, in der auch der Cornealreflex nur noch spurweise vorhanden ist, und Ziehen an den Extremitäten gar keine Gegenaktion mehr hervorruft[1].

Todesursache. Endlich werden in einem letzten Stadium alle Reflexe — auch der Cornealreflex — vollkommen aufgehoben, die Atmung immer mehr verlangsamt, und Atmungslähmung ist die Todesursache.

Nebenwirkungen. Das Verhalten des Blutdrucks und der Grad der Verlangsamung der Atmung in den verschiedenen Stadien sind bei den einzelnen Schlafmitteln verschieden. Nach Chloralhydrat z. B. fällt der Blutdruck infolge von Vasomotorenlähmung schon im zweiten Stadium, solange der Cornealreflex noch vorhanden ist, der Herzschlag wird gleichfalls schon frühzeitig verlangsamt, und die Atmungsfrequenz nimmt beträchtlich ab; nach anderen Schlafmitteln dagegen folgt die Funktionsstörung der Kreislaufs- und Atmungscentren sowie die Herznarkose erst im letzten Stadium unmittelbar vor dem Erlöschen des Cornealreflexes und der anderen Reflexe.

Aus dem geschilderten Verlaufe ergibt sich, daß die volle narkotische Wirkung sich auf Centren der verschiedenen Abschnitte des Centralnervensystems erstreckt, daß aber nach dem allgemeinen Typus der Alkohol- und Chloroformgruppe die Lähmung immer am Großhirn beginnt und das Rückenmark schon ergreift, ehe sich eine Wirkung auf die lebenswichtigen Centren der Medulla oblongata entwickelt.

---

[1] Über das Verhalten der einzelnen Reflexe vgl. bei *Köppen*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1892, Bd. 29, S. 327.

Nur im ersten Stadium der Schlafmittelwirkung tritt ein Zustand der Tiere ein, der dem normalen Schlafe entspricht. Hunde nehmen ihre Schlafstellung ein, sind aber jederzeit erweckbar, der Muskeltonus erschlafft wie im normalen Schlafe, und die Atmung ist nicht stärker verlangsamt als in diesem. Nur die Koordinationsstörung tritt beim Erwecken aus dem künstlichen Schlaf stärker hervor als beim natürlichen und überdauert nach dem Erwachen die anderen Wirkungen. *Einschlafen im Anfangsstadium.*

Nur von diesen allerersten Wirkungsgraden macht man bei der Anwendung der Substanzen als Schlafmittel Gebrauch. Die Herabsetzung der Erregbarkeit gewisser sensorischer Großhirnfunktionen ist dabei das Wesentliche. Durch die Schlafmittel wird die Schwelle für den Eintritt der Sinnesempfindungen ins Bewußtsein eine höhere. Darauf kommt es aber für den Vorgang des Einschlafens gerade an.

Wir sind über die physiologischen Ursachen des Schlafes noch nicht genügend orientiert. Wahrscheinlich erzeugen die mit der Tätigkeit des Nervensystems sich bildenden Ermüdungsstoffe bei ihrer Anhäufung allmählich die Neigung zum Einschlafen. Um das Einschlafen wirklich herbeizuführen, genügt es dann in der Norm, die von der Außenwelt her durch die Sinnesorgane eindringenden Reize möglichst abzuschwächen. Wir verdunkeln das Zimmer, wir halten Schalleindrücke ab, sorgen für gleichmäßige Wärme und entledigen uns der drückenden Kleidungsstücke, kurz, wir halten absichtlich alle stärkeren Reize ab, die die Sinnesorgane treffen. Schwächere Reize treten aber in der Ruhe vor dem Einschlafen nicht mehr ins Bewußtsein. *Vorgang des Einschlafens.*

Das Wesen der sog. essentiellen Schlaflosigkeit besteht nun in einer Übererregbarkeit der Großhirnrinde, derzufolge sonst unterschwellige normale Reize trotz der Ruhe vor dem Einschlafen doch ins Bewußtsein treten. Anderseits kann Schlaflosigkeit auch zu stande kommen bei normaler Erregbarkeit der Großhirnrinde, aber bei überstarken Reizen, sei es, daß psychische Vorgänge, Aufregung durch Unlust- oder Lustgefühle, Sorge u. dgl. den Eintritt des Schlafes verhindern, sei es, daß äußere pathologische Reize einwirken, wie Schmerzempfindungen, Atemnot, Husten, Fieber u. dgl. In solchen Fällen, in denen starke körperliche Reize das Einschlafen stören, gelingt es am besten die Schlaflosigkeit zu beseitigen, wenn man die krankhaften Reize beseitigen kann: Digitalis wird z. B. als das beste Schlafmittel dienen, wenn Herzstörungen die Ursache der Schlaflosigkeit sind. Wo wir aber die pathologischen Reize selbst nicht hinwegräumen können, wird die Herabsetzung der Perception dieser Reize den Schlaf bringen; für Schmerzempfindungen, Hustenreiz, Dyspnoë wird dies am besten durch das specifische Schmerzmittel, durch Morphin, geschehen. Bei der essentiellen Schlaflosigkeit, die nicht durch abnorme Reize, sondern primär durch eine pathologische Erregbarkeit der Großhirnrinde bedingt ist, führen die Hypnotica der Alkoholgruppe den Schlaf weit besser als Morphin herbei. Dagegen wirken sie bei starken Schmerzen nur in großen Gaben, welche schon eine allgemeinere Narkose zahlreicher Hirncentren hervorrufen, und durch die man auch bei extremen Graden gesteigerter Hirnerregbarkeit, z. B. bei Maniakalischen, eine Beruhigung selbst motorischer Hirncentren erzwingen kann. *Ursachen der Schlaflosigkeit.*

Einfluß der Hypnotica auf die Schlaftiefe.

Daß wir mit den kleinen Gaben der Hypnotica nichts anderes erreichen als die Sinnesreize vom Bewußtsein fernzuhalten, geht am besten aus Experimenten *Kräpelins* über die Wirksamkeit der Weckreize bei schlechtem Schlafen und unter Schlafmittelwirkung hervor.

Das Einschlafen tritt bei der Überregbarkeit des Gehirns nicht ein, weil schon die geringsten Reize als Weckreize wirken. Ist der Dämmerzustand des Einschlafens einmal in bewußtlosen Schlaf übergegangen, so vertieft er sich in der Norm sehr rasch, und wenn auch große individuelle Verschiedenheiten in dieser Beziehung bestehen, so wird das Maximum der Schlaftiefe doch meist schon innerhalb der ersten Stunde erreicht. Systematische messende Versuche, in denen die Schallstärke festgestellt wurde, welche gerade genügt, um in bestimmten Zeiten nach dem Einschlafen zu wecken, haben gelehrt, wie groß die Verschiedenheiten der erreichten Schlaftiefe bei verschiedenen Menschen sind. Die Höhe der Weckschwelle in einem bestimmten Abschnitt des Schlafes ist also das Maß der Schlaftiefe. Trägt man nun die Weckschwellenwerte in eine Kurve ein, so erhält man für die einzelnen Versuchsperioden Schlafkurven, aus denen das raschere oder langsamere Ansteigen zum Maximum der Schlaftiefe und der allmähliche Abfall bis zum Erwachen ersichtlich ist (*Kohlschütter*[1]). Bei gutem Schlafe liegen die Gipfelpunkte der Kurve höher und werden in rascherem Anstieg erreicht als bei schlechtem Schlafe, in dem sich die Kurve nach einer ungenügenden Schlaftiefe der ersten Stunden längere Zeit auf einer mäßigen Höhe hinzieht, anstatt am Morgen als Ausdruck eines erfrischten Aufwachens der Abscisse zuzustreben. Unter dem Einfluß des Schlafmittels, z. B. des Paraldehyds, nähert sich nun der leise und ungenügende Schlaf dem Typus des normalen.

Als Beleg dafür bringen wir die von *Michelson* bei der Beobachtung mehrstündigen Nachmittagsschlafs unter sonst möglichst gleichen Bedingungen mit und ohne Paraldehyd gewonnenen Kurven (Fig. 7). Die beiden Schlaftiefenkurven *II a* und *II b*, die unter dem Einfluß von Paraldehyd gewonnen sind, zeigen im Vergleich zu Kurve *I*, der Kurve des normalen leisen Nachmittagsschlafs, eine weit bedeutendere Schlaftiefe, sie steigen viel steiler an und nähern sich somit dem Typus des normalen Nachtschlafs.

Psychophysische Versuche.

In völliger Übereinstimmung mit dieser Feststellung, daß die Schlafmittel die Wirksamkeit der Weckreize herabsetzen, stehen die Ergebnisse der Untersuchung einfacher psychischer Reaktionen. Die Versuche *Kräpelins* und seiner Schüler haben ergeben, daß die Verschlechterung in der Auffassung äußerer Reize ein charakteristisches Merkmal der Schlafmittel (Paraldehyd, Chloralhydrat, Trional) darstellt, das auch beim Alkohol nicht fehlt. Kleine Gaben von Morphin besitzen diese Wirkung auf die Auffassung nicht und sind dementsprechend auch nicht als eigentliche Schlafmittel anzusehen. Daneben erschweren die Hypnotica auch die Auslösung motorischer Innervationen, allerdings in recht verschiedenem Maße. Während z. B. Paraldehyd und ganz besonders Alkohol erst nach größeren Gaben die motorischen Leistungen herabsetzen und in kleinen Gaben sogar motorisch erregend wirken, zeigen Chloralhydrat und Trional von vornherein eine Neigung zu motorischer Beruhigung neben der erschwerten Auffassung der Sinneseindrücke[1]. Deshalb kommt ihnen auch die reinere Schlafmittelwirkung ohne störende Rauschsymptome zu, während der Alkohol nur in beschränktem Sinne als Schlafmittel zu bezeichnen ist, indem die anfängliche motorische Erregung bei vielen Menschen Weckreize schafft und dadurch das Einschlafen verhindert.

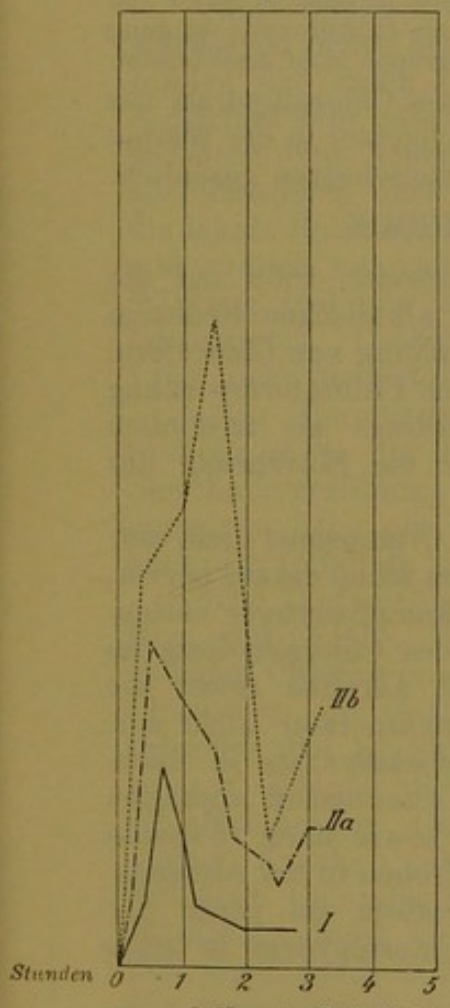
---

[1] *Kohlschütter*, Ztschr. f. rat. Med. 1863. Bd. 17; *Mönninghoff* u. *Piespergen*, Ztschr. f. Biol. 1883, Bd. 19, und insbesondere *Michelson*, *Kräpelins* psychophysische Arbeiten und Diss. Dorpat 1891.

Die Fernhaltung äußerer Reize durch die Schlafmittel stellt somit die Grundbedingung für den Eintritt des Schlafes her. Da bei Neurasthenikern das späte und schwer eintretende Einschlafen oft die Hauptstörung bildet, so kommt es hier in erster Linie darauf an, den Schlaf schon in seinem ersten Anfang zu vertiefen. Dieser Bedeutung als Einschlafmittel entsprechen die leicht resorbierbaren Hypnotica, Chloralhydrat, Paraldehyd u. a. am besten. Bei anderen Formen der Schlafstörung, z. B. in der typischen Form des Greisenschlafs, erfolgt zwar das Einschlafen leicht, bald danach wachen die Menschen aber wieder auf und können dann nicht mehr einschlafen. In solchen Formen der Schlafstörung werden andauernder wirkende Schlafmittel am Platze sein, z. B. Trional, von dem *Hänel*[1] sogar am folgenden Tage noch eine Verminderung des Auffassungsvermögens nachweisen konnte.

Bedeutung der Resorptionsbedingungen.

Fig. 7.



——— *I Normale Schlaftiefenkurve eines mehrstündigen Nachmittagsschlafes.*

——— *IIa* } *Schlaftiefenkurve des Nachmittagsschlafes unter sonst gleichen Bedingungen nach Paraldehyd.*

····· *IIb* }

Im allgemeinen wird man für die Schlafmittel einen raschen Eintritt und genügende Dauer der Wirkung verlangen. Beides wird am besten durch wasserlösliche Stoffe erreicht, die sich im Mageninhalt gleichmäßig verteilen und nach dem allmählichen Übertritt in den Darm zur Resorption gelangen. Zugleich sollen die Schlafmittel nicht zu rasch wieder ausgeschieden oder zerstört werden. Aber auch eine allzu langsame Ausscheidung ist unerwünscht, weil unter diesen Umständen die Müdigkeit noch am nächsten Tage anhält, wie man dies vielfach nach Sulfonal, Trional und auch nach Veronal beobachtet.

Vor allem aber sollten alle Schlafmittel in therapeutischen Dosen frei sein von gefährlichen Nebenwirkungen auf Circulation, Respiration und Stoffwechsel, sowie auch von störenden Wirkungen auf den Magen. Bei weiterer Steigerung oder häufiger Wiederholung der Gaben sind naturgemäß alle Schlafmittel gefährlich. Bei besonderer individueller Empfindlichkeit oder pathologischer Disposition (Herzkranke, Lungenkranke) können diese Nebenwirkungen, insbesondere bei den stärker wirkenden Hypnoticis, auch schon bei schlafmachenden Gaben eintreten. In noch höherem Grade gilt dies von jenen größeren Gaben der Hypnotica, die man bei psychischen Exeitationszuständen verwendet, um auch die motorischen Hirncentren zu beruhigen, oder die man antidotarisch bei Vergiftung mit Krampfgiften oder bei Wundstarrkampf etc. gibt, um auch die Erregbarkeit des Rückenmarks zu vermindern.

Freisein von Nebenwirkungen.

Das älteste Glied der Reihe ist das Chloralhydrat. Es stellt trockene, luftbeständige und durchsichtige Krystalle von stechendem Geruch und schwach bitterem und ätzendem Geschmack dar und ist in Wasser, Alkohol und Äther sehr leicht löslich. Konzentrierte Lösungen von Chloralhydrat ätzen die Schleimhäute; deshalb soll das

Chloralhydrat.

[1] Vgl. *Hänel* in *Kräpelins* psychophysischen Arbeiten. 1897, Bd. 2, Heft 2.

Mittel stets in genügender Verdünnung und nicht in fester Arzneiform gereicht werden, um so eine Schädigung der Magenschleimhaut durch konzentrierte Lösungen zu vermeiden.

Das Chloralhydrat ist Chloral + 1 Molekül Wasser. Das Chloral $CCl_3 \cdot COH$ ist eine farblose, ätzende Flüssigkeit: Trichloracetaldehyd, der Aldehyd der Trichloressigsäure. Es wurde von *Liebig* 1832 durch Einleiten von Chlor in Äthylalkohol erhalten, und dieser Reaktion bedient man sich noch heute zur fabrikmäßigen Darstellung. Mit Wasser vereinigt sich das Chloral unter Erwärmung zu Chloralhydrat. $CCl_3 \cdot COH + H_2O = CCl_3CH(OH)_2$. Dasselbe ist nach *V. Meyer* und *Caro* nicht als eine Krystallwasserverbindung, sondern als Dihydroxylverbindung aufzufassen, da es im Gegensatz zum Chloral die Aldehydgruppe nicht mehr besitzt.

Chloroform-Abspaltung. Von besonderem Interesse ist die Reaktion des Chloralhydrats mit wässerigen Alkalien. Schon in der Kälte und noch leichter in der Wärme wird Choral durch Alkalien in Chloroform und Ameisensäure gespalten.

$$CCl_3 \cdot COH + KOH = CHCl_3 + HCOOK.$$

Diese Spaltung des Chlorals brachte *Liebreich* 1869 auf die Hypothese, daß das Chloralhydrat auch bei der alkalischen Reaktion des Blutes zu einer allmählich erfolgenden Abspaltung von Chloroform im Organismus und dadurch zu einer protrahierten Chloroformwirkung führen müsse. Diese Hypothese hat sich allerdings als irrtümlich herausgestellt; doch verdankt ihr die Therapie die Einführung des ersten synthetischen Schlafmittels (*Liebreich*[1]).

Chloralhydrat wirkt als ungespaltenes Molekül. In Wirklichkeit wird das Chloralhydrat im Organismus nicht zerlegt, sondern wirkt als ganzes Molekül. Es geht dies schon daraus hervor, daß es zum weitaus größten Teil ungespalten in komplizierterer Verbindung ausgeschieden wird. Zu einer Zersetzung des Chloralhydrats im Sinne des Reagensglasversuchs mit wässerigen Alkalien reicht die Carbonatalkalescenz des Blutes bei der Körpertemperatur nicht aus.

Ferner müßte, falls eine Spaltung des Chloralhydrats in nachweisbarem Umfang stattfände, Chloroform in der Atmungsluft enthalten sein; dieses läßt sich aber nach *Hammarsten*[2] sowie nach *Hermann* und *Tomascevicz*[3] selbst mit den empfindlichsten Proben in der Atmungsluft nicht nachweisen. Ebensowenig ist Chloroform im Blute der chloralisierten Tiere enthalten, wohl aber ist Chloralhydrat in allen Stadien der Narkose darin nachweisbar[4].

Schicksal im Organismus. Das Chloralhydrat erscheint, wie schon erwähnt, fast vollständig im Harn wieder, u. zw. zum weitaus größten Teil als Trichloräthylglykuronsäure (Urochloralsäure) und nur zum kleinsten Teil als unverändertes Chloralhydrat. Ein sehr geringer Anteil wird im Organismus längere Zeit zurückgehalten, erfährt eine allmähliche Zersetzung und verursacht eine länger andauernde Mehrausscheidung von Chloriden im Harn (*Liebreich* 1869).

Bei seiner Umwandlung in Urochloralsäure (*Musculus* u. *Mering*, *E. Külz*[5]), geht der halogensubstituierte Aldehyd Chloral zuerst durch einen Reduktionsprozeß in den zugehörigen Alkohol über und wird sodann an Glykuronsäure gebunden. Die Urochloralsäure ist ungiftig; die Bindung an Glykuronsäure, die auch sonst bei

---

[1] *Liebreich*, Das Chloralhydrat, ein neues Hypnoticum und Anaestheticum. Berlin 1869.

[2] Zit. nach *Hermann*, Lehrb. d. exp. Toxikologie. Berlin 1874, S. 271.

[3] *Pflügers* Arch. Bd. 9, 1874, S. 35.

[4] Vgl. *Archangelsky*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46, S. 347.

[5] *Musculus* u. *Mering*, Bericht der Deutsch. chem. Gesellschaft. 1875, Bd. 8, S. 640; *v. Mering*, Ztschr. f. physiol. Chem. 1882, Bd. 6, S. 480; *E. Külz*, *Pflügers* Arch. 1882, Bd. 28, S. 506.

zahlreichen Substanzen der Fettreihe und insbesondere bei cyclischen Verbindungen stattfindet, stellt demnach einen Entgiftungsvorgang dar.

Reduzierende Wirkung des Harns.

Der Kuppelung von Arzneisubstanzen mit Glykuronsäure kommt auch für den praktischen Art dadurch Bedeutung zu, daß einige der gepaarten Glykuronsäuren, z. B. das Stoffwechselprodukt des Chloralhydrats, Kupferoxyd in alkalischer Lösung reduzieren. Harne, welche diese gepaarten Glykuronsäuren enthalten, können deshalb bei der Anstellung der Reduktionsprobe einen Gehalt an Zucker vortäuschen. Doch vergärt Hefe die Glykuronsäure nicht, und die gepaarten Verbindungen drehen die Ebene des polarisierten Lichts nach links.

Therapeutische Anwendung.

Chloralhydrat führt in der Regel in der Gabe von 1·0 *g* an Erwachsenen Schlaf herbei; Gaben von 2·0 bis 3·0 *g* bewirken tiefen Schlaf. Infolge der guten Löslichkeit und Resorbierbarkeit des Mittels tritt der Schlaf sehr bald nach dem Einnehmen ein und hält etwa 8 Stunden an, meist ohne Nebenwirkungen zu hinterlassen. Bei manchen Personen aber entstehen nach Chloralgebrauch Exantheme, andere reagieren auf die lokale Reizwirkung des Mittels im Magen mit gastrischen Störungen, und endlich kommen Idiosynkrasien vor, bei denen die hypnotische Wirkung ausbleibt und statt derselben sogar Erregungserscheinungen hervortreten. Deshalb sollte bei einem ersten Versuch die Gabe von 1·0 *g* nicht überschritten werden (*Stintzing*[1]).

Zur Beruhigung psychischer Erregungszustände, bei Delirium tremens sowie zur Bekämpfung von Krämpfen (Eklampsie, Tetanus, Strychninvergiftung), sind bedeutend höhere Gaben über die Maximaldosis von 3·0 *g* pro dosi hinaus notwendig. Dabei machen sich aber auch die Gefahren des Mittels in hohem Grade geltend.

Gefahren des Chloralhydrats.

Die Gefahren des Chloralhydrats beziehen sich vor allem auf Herz und Gefäße. Wie seine Wirkung überhaupt einer protrahierten gelinden Chloroformwirkung gleicht, so werden auch, ganz wie durch Chloroform, die Gefäßnervencentren und das Herz relativ frühzeitig betroffen. Bei Kranken mit Fettherz, Myodegeneration, Arteriosklerose u. s. w. können diese gefahrdrohenden Störungen auch schon nach schlafmachenden Gaben eintreten; nach großen Dosen kann bei solchen Kranken plötzlicher Herztod eintreten. Wie das Chloroform ruft auch Chloralhydrat schon in therapeutischen Gaben Sinken des Blutdrucks durch die Anfänge vasomotorischer Lähmung hervor. Der Puls wird weich und die Pulsamplitude groß. Die Grenzen zwischen der therapeutisch wirksamen Konzentration im Blute und der die Circulation schädigenden liegen nahe beieinander. In den Versuchen von *Archangelsky*[2] betrug der Chloralgehalt des Blutes im tiefen Chloralschlaf des Hundes 0·03—0·05 %; bei einem Gehalte von 0·056 % war aber der Blutdruck schon auf die Hälfte gesunken, bei 0·07 % trat Respirationsstillstand ein.

Die Gefäßerschlaffung führt zu einer Verlangsamung des Kreislaufs und bei längerer Dauer dieses Zustandes kann es bei Respirationskranken zu Cyanose und sogar zu Lungenödem kommen. Auch die starke direkte Einwirkung des Chloralhydrats auf die Atemcentren mahnt zur Vorsicht.

Bei dauerndem Gebrauch entsteht die Gefahr der Gewöhnung. Der Mißbrauch ist auch deshalb gefährlich, weil das Chloralhydrat,

---

[1] Vgl. *Stintzing* in *Pentzoldt* u. *Stintzings* Handb. d. spez. Therap.
[2] *Archangelsky*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46.

ähnlich der Wirkung protrahierter Chloroformnarkosen, eine Degeneration parenchymatöser Organe hervorruft.

Wie bei der Phosphorvergiftung ist dabei der Eiweißzerfall gesteigert und der Abbau des Eiweißes geht nicht bis zu den normalen Endstufen vor sich, sondern bleibt bei höheren Abbauprodukten noch unbekannter Natur, wahrscheinlich peptonartigen Substanzen, stehen (*Harnack*[1]).

Toxikologie. Insbesondere in der ersten Zeit seiner Anwendung sind durch zu hohe Dosierung zahlreiche akute Arzneivergiftungen durch Chloralhydrat vorgekommen. Durch fortgesetzten Gebrauch als Beruhigungsmittel entstanden besonders in Irrenanstalten Fälle von chronischem Chloralismus. Heute sind die Arzneivergiftungen weit seltener geworden, häufiger ist Selbstmordvergiftung. Tödlicher Ausgang ist schon nach Gaben von 4·0 *g* beobachtet worden.

Akute Vergiftung. Die Symptome der akuten Vergiftung entsprechen im allgemeinen den Erscheinungen von lebensgefährlicher Narkose und Koma, wie wir sie schon nach anderen narkotischen Vergiftungen geschildert haben. In der tiefen Lähmung stellen sich bald die Erscheinungen ungenügender Atmung und schwere Kreislaufstörungen ein. Die Körpertemperatur sinkt. Bei sehr rascher Resorption des Chloralhydrats kann der Tod infolge der lähmenden Wirkung auf das Herz sehr plötzlich erfolgen, die Patienten stürzen zusammen. Bei langsamerer Aufnahme des Giftes entwickelt sich Koma, vollständige Anästhesie, Erlöschen der Reflexe, und der Tod erfolgt bei sehr schlechter Herztätigkeit durch Respirationsstillstand. Die Pupille ist dabei, im Gegensatz zu dem gewöhnlichen Verhalten bei Morphinvergiftung, weit. Bei gleichen Graden der Narkose ist der Kreislauf durch Chloralhydrat weit stärker gefährdet, aber die Atmung bleibt länger ausreichend als nach Morphin, welches die Atmung schon vor dem Blutdruck in bedenklicher Weise affiziert.

Behandlung der Vergiftung. Die Therapie der akuten Chloralvergiftung besteht in Entfernung des Gifts durch Magenausspülung (Brechmittel versagen selbstverständlich infolge der Lähmung der den Brechakt vermittelnden Reflexe). In schweren Fällen muß man die künstliche Atmung einleiten. So lange dies noch nicht notwendig ist, handelt es sich darum, durch Reizmittel die Funktion der vasomotorischen und Atmungscentren zu erhalten. Dazu verwendet man, wie bei anderen narkotischen Vergiftungen, sensible Reize (Hautreizmittel), subcutane Injektion von löslichen Coffeinpräparaten, von Campher sowie von Atropin.

Chronische Vergiftung. Die chronische Chloralvergiftung zeigt die verschiedensten Anomalien insbesondere auf dem Gebiete der Verdauungsorgane, vasomotorische sowie psychische Störungen; ferner sind Hauterkrankungen sehr häufig. Eine Gewöhnung erinnert an den chronischen Morphinismus. In derartigen Fällen kommt es bei der Entziehung zu Angstzuständen und Schlaflosigkeit.

Die anderen Mittel der Gruppe. Die Nachteile des Chloralhydrats veranlaßten bald ähnlich wirkende Ersatzmittel aufzusuchen, und die Zahl der eingeführten sowie der wirklich auch zur Zeit in vielfacher Anwendung stehenden Schlafmittel aus der Alkohol- und Chloroformgruppe ist eine recht große geworden. Dennoch entspricht keines der Hypnotica allen Anforderungen zugleich; bei dem einen stören der unangenehme Geschmack und Ge-

[1] *Harnack* u. *Remertz*, Fortschr. d. Med. 1893, Bd. 11, Nr. 7.

ruch (Paraldehyd), bei anderen ungünstige Verhältnisse der Aufnahme und Ausscheidung (Sulfonal); bei den einen wird eine oft wiederholte Darreichung durch den leichten Eintritt von Angewöhnung (Amylenhydrat), bei den anderen durch gefährliche Nebenwirkungen ausgeschlossen, die bei dauernder Anwendung eintreten. Anderseits begründen auch die verschiedenen Formen der Schlafstörung und die wechselnde individuelle Empfänglichkeit für die einzelnen Mittel das Bedürfnis der Praxis nach zahlreichen Hypnoticis; die Nebenwirkungen der einzelnen Mittel fallen je nach den verschiedenen Krankheitszuständen leichter oder schwerer ins Gewicht. Auch machen die Nachteile der dauernden Anwendung eines Mittels die Abwechslung notwendig.

Überblickt man die Reihe der Hypnotica, die dem Chloralhydrat gefolgt ist, so ergibt sich die empirische Regel, daß die halogenfreien Verbindungen im allgemeinen weit weniger auf Herz und Gefäße einwirken als die halogenhaltigen. Diese Erfahrung entspricht den Beobachtungen, die man bisher auch bei den Inhalationsanaestheticis gemacht hat. Der Abstand der schlafmachenden Gaben von jenen, welche schon Respirations- und Circulationsstörungen hervorrufen, ist im allgemeinen bei den halogenfreien Schlafmitteln ein größerer.

Chloralamid.

Ersatzmittel des Chloralhydrats, welche das Molekül dieses ungemein reaktionsfähigen Körpers in einer Verbindung enthalten, aus der das Chloral im Organismus wieder abgespalten wird, können nach dem Gesagten keine prinzipiellen Vorteile vor dem Chloralhydrat selbst voraushaben. Dies gilt auch von dem offizinellen Chloralamid, Chloralum formamidatum, das durch die Vereinigung wasserfreien Chlorals mit Formamid entsteht. $CCl_3\,CHO + H\,.\,CONH_2 = CCl_3\,CH\,(OH)\,NH\,.\,CHO$.

Das Chloralformamid stellt Krystalle dar, die in Wasser (1 : 20) viel schwerer als Chloralhydrat löslich sind und nicht ätzend, sondern schwach bitter schmecken. Das Fehlen von Reizwirkungen im Magen und der wenig ausgesprochene Geschmack sind die Vorteile, die es vor dem Chloralhydrat voraus hat. Die schlafmachende Dosis ist $1^1/_2$fach so groß wie bei Chloralhydrat, 1·5—3·0 *g* (4·0! pro dosi). Der Schlaf tritt eine halbe bis zwei Stunden nach der Einnahme ein.

Amylenchloral.

Unter dem Namen „Dormiol" ist eine Verbindung von Chloral mit dem Dimethyläthylcarbinol (Amylenhydrat) empfohlen worden (*Fuchs* u. *Koch*[1]). Dieses Amylenchloral ist eine wasserhelle, ölige, campherartig riechende Flüssigkeit. Es wird in Gelatinekapseln zu 0·5 *g* verabreicht. 0·5—1·5 *g* bewirken nach einer halben bis einer Stunde Schlaf ohne üble Nebenwirkungen (*Peters*[2]).

Isopral.

Ein neueres chlorhaltiges Schlafmittel ist ferner Trichlorisopropylalkohol oder Isopral (*Impens*[3]). Das Präparat ist leicht löslich und gut resorbierbar. 0·5—1·0 *g* wirken in $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde schlafmachend (*Urstein*[4]). Wenn die Giftwirkung auf das Herz auch gering ist, so tritt doch auch bei diesem halogenhaltigen Hypnoticum im Tierexperiment Blutdrucksenkung ein; bei Herz- und Gefäßerkrankungen ist also Vorsicht geboten.

Paraldehyd.

Ein von Nebenwirkungen auf andere Organfunktionen wirklich freies Schlafmittel der Gruppe ist der Paraldehyd, von *Cervello*[5]

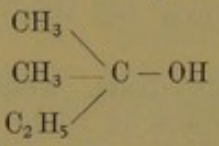
[1] *Fuchs* u. *Koch*, Münchner med. Wochenschr. 1898, Nr. 37.
[2] Vgl. *Peters*, Münchner med. Wochenschr. 1900, Nr. 14.
[3] *Impens*, Therap. Monatsh. 1903, S. 469 u. 533.
[4] Vgl. *Urstein*, Therapie d. Gegenwart. 1904, S. 64.
[5] *Cervello*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 16, S. 265.

1883 empfohlen. Der Paraldehyd ist das Polymerisationsprodukt des gewöhnlichen Aldehyds $CH_3 \cdot COH$, von dem drei Moleküle im Paraldehyd zu einer ringförmigen Verbindung zusammengetreten sind.

Klare, farblose, leicht entzündliche Flüssigkeit von eigentümlich unangenehmem Geruche und brennendem Geschmack. In Wasser ist Paraldehyd genügend leicht löslich (1 : 8) und leicht resorbierbar, so daß der Eintritt des Schlafes schon kurze Zeit (10—15 Min.) nach der Aufnahme erfolgt. Er wirkt stark narkotisch, ohne dabei Respiration und Circulation oder den Stoffwechsel schädlich zu beeinflussen. Zur Wirkung bei essentieller Schlaflosigkeit genügt meist die Gabe von 3·0 *g* und selbst bei einer lange fortgesetzten Anwendung dieser Dosis entstehen keinerlei Gefahren und unangenehme Nebenwirkungen. In schweren Fällen von Agrypnie müssen die Gaben auf 4·0—6·0 gesteigert werden (5·0! pro dosi); doch werden auch weit größere Gaben (selbst 30—60 *g*) ohne Gefahr ertragen (*Bumke*[1]). Nach manchen Beobachtern soll nach Paraldehyd ähnlich wie nach Alkohol rasch Gewöhnung eintreten, doch ist dies durchaus nicht immer der Fall (*Bumke*[2]). Der einzige Nachteil dieses relativ unschädlichen und wirksamen Schlafmittels besteht in seinem unangenehmen scharfen Geschmack, der sich am besten durch Rotwein oder Tee decken läßt, sowie in dem fuselähnlichen Geruch des Mittels, der sich infolge der unveränderten und langsamen Ausscheidung durch die Lungen noch am folgenden Tage in der Atmungsluft geltend macht.

Amylenhydrat.

Das Amylenhydrat (Amylenum hydratum) ist Dimethyläthylcarbinol, der tertiäre Alkohol der Amylreihe



Eine farblose, ölige und in Wasser ziemlich leicht (1 : 8) lösliche Flüssigkeit von ähnlich unangenehmem Geruche wie Paraldehyd. Bezüglich der Intensität seiner hypnotischen Wirkung steht das Amylenhydrat zwischen Chloralhydrat und Paraldehyd (1·0 *g* Chloralhydrat = 2·0 Amylenhydrat = 3·0 Paraldehyd). Wie die Verbindungen der Amylreihe, die sog. Fuselöle, im allgemeinen stärker auf das Centralnervensystem wirken als z. B. der Äthylalkohol, so treten auch bei Amylenhydrat die Nebenwirkungen auf Respiration und Circulation stärker hervor als beim Paraldehyd. Doch gilt das Amylenhydrat in dieser Richtung als weniger bedenklich als Chloral. Die gewöhnliche Gabe ist 2·0 *g* (4·0! pro dosi) in Gelatinekapseln, Lösung oder Klysma. Das Mittel hat den Nachteil, ähnlich wie der Alkohol, schon in schlafmachenden Gaben einen rauschartigen Zustand zu verursachen, indem es auch die motorischen Centren stark beeinflußt, so daß an Tieren Unruhe sowie schwere Krampfzustände in der Vergiftung eintreten (*Harnack* und *Herm. Meyer*[3]).

Urethan.

Das Urethan genügt allen Anforderungen in bezug auf Freisein von unangenehmen Nebenwirkungen sowie in bezug auf Löslichkeit, Geschmack und Geruch. Im Tierexperimente bewährt es sich als ein ausgezeichnetes Hypnoticum, welches die Herztätigkeit auch in stark narkotischen Gaben so gut wie gar nicht beeinflußt (*Schmiedeberg*[4]). Es ist ein unschädliches und brauchbares Schlafmittel für die Kinderpraxis, für Erwachsene aber ist die schlafmachende Wirkung des Urethans zu schwach und unsicher, so daß es sich nicht einbürgern konnte.

---

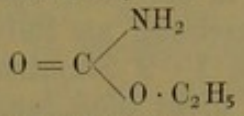
[1] Vgl. *Bumke*, Münchner med. Wochenschr. 1902, Nr. 47, S. 1958, und Monatschrift f. Psychiatr. u. Neurol., Bd. 12, woselbst vollständige Literatur.

[2] Vgl. *Bumke*, a. a. O., und *Stintzing* in *Penzoldt-Stintzings* Handb. d. Ther. d nn. Krankh. Bd. 5, S. 396.

[3] *Harnack* u. *Herm. Meyer*, Ztschr. f. klin. Med. 1894, Bd. 24, S. 374.

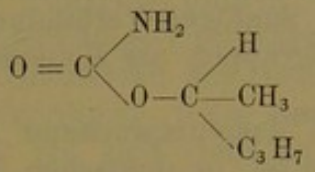
[4] *Schmiedeberg*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1885, Bd. 20, S. 203.

Das Urethan ist Carbaminsäureäthylester



farb- und geruchlose Krystalle von salzigem Geschmack, in Wasser leicht löslich. Bei Erwachsenen hat man Gaben von 2·0—4·0 *g* gegeben.

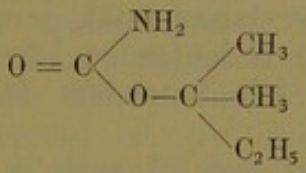
Unter dem Namen Hedonal hat *Dreser*[1] ein gleichfalls der chemischen Klasse der Urethane angehöriges Hypnoticum empfohlen, das an Stelle der Äthylgruppe in der Carbaminsäure das Radikal des Methylpropylcarbinols enthält: *Hedonal*



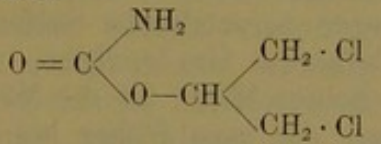
Es stellt farblose Krystalle von pfefferminzartigem, etwas unangenehmem Geschmack dar, die in Wasser schwer löslich sind. In Gaben von 1·0—2·0 *g* erzeugt das Hedonal eine weit stärkere Schlafwirkung als das Äthylurethan (man gibt es am besten in Oblaten als Pulver). Die Wirkung des Hedonals wird von einzelnen Autoren gerühmt, scheint aber nach *E. Müller* auch in Fällen von leichter Schlaflosigkeit unzuverlässig zu sein und bei höheren Gaben häufig zu versagen. Gefährliche Nebenwirkungen entfaltet es nicht. Mitunter stört den Schlaf eine starke Polyurie, die das Mittel hervorruft. Auch scheint an Hedonal sowie an Urethan leicht Gewöhnung einzutreten (*E. Müller*[2]).

Neuerdings sind zwei weitere Carbaminsäureester als Schlafmittel empfohlen worden: das Aponal und das Aleudrin.

Das Aponal: *Aponal.*



steht, wie ersichtlich, dem Hedonal chemisch nahe und ist der Carbaminsäureester des tertiären Amylalkohols (des Amylenhydrats). Das schwer lösliche campherartig riechende Krystallpulver ist in Einzelgaben von 1·0—2·0 *g* mit gutem Erfolge geprüft worden[3]. Das Aleudrin: *Aleudrin.*



ist der Carbaminsäureester des Dichlorisopropylalkohols. Es ist als Sedativum in der Gabe von 0·5 *g*, als Schlafmittel zu 1·0—2·0 *g* empfohlen worden[4].

Der chemischen Gruppe der Disulfone sind das Sulfonal und Trional entnommen. Die Wirkung dieser Substanzen wurde von *Baumann* und *Kast*[5] bei Gelegenheit physiologischer Versuche entdeckt, und zunächst das Sulfonal 1888 in die Therapie eingeführt. *Sulfonal.* Das Sulfonal ist Diäthylsulfondimethylmethan $(CH_3)_2 = C = (SO_2 C_2 H_5)_2$ und bildet farblose und geschmacklose, in kaltem Wasser kaum (1 : 500)

[1] *Dreser*, Versamml. d. Naturforscher und Ärzte 1899.

[2] Vgl. *E. Müller*, Münchner med. Wochenschr. 1901, Nr. 10, S. 383, woselbst ausführl. Literaturzusammenstellung.

[3] *Huber*, Medizinische Klinik 1911, Nr. 32.

[4] *Maaß*, Biochemische Zeitschrift 1912, Bd. 43, und Deutsche med. Wochenschrift 1912, Nr. 26.

[5] *Kast*, Berliner klinische Wochenschrift und Therapeutische Monatshefte, 1888; *Baumann* u. *Kast*, Zeitschrift für physiolog. Chemie 1890, Bd. 14.

lösliche Krystalle. Es erzeugt in der Gabe von 1·0—2·0 *g* (2·0 *g*! pro dosi, 4·0 *g*! pro die) bei der Darreichung als Pulver mit genügender Menge von warmer Flüssigkeit nach 1—2 Stunden Schlaf. Die Wirkung tritt infolge der Schwerlöslichkeit nicht bloß langsamer ein als bei anderen Schlafmitteln, sondern hält infolge ungünstiger Zersetzungs- und Ausscheidungsbedingungen auch länger an. Nach dem Erwachen besteht häufig leichtes Schwindelgefühl, oft macht sich noch am folgenden Tage Schläfrigkeit geltend. Wirksamer noch als das Sulfonal sind Trional und Tetronal, die analogen Verbindungen, in welche an Stelle einer, resp. beider Methylgruppen am Kohlenstoff des Sulfonals Äthylgruppen eingeführt sind.

Trional. Das Trional, das dementsprechend als Diäthylsulfonmethyläthylmethan zu bezeichnen ist (im deutschen Arzneibuch Methylsulfonal genannt), wird jetzt von den meisten Beobachtern dem Sulfonal vorgezogen, weil es löslicher ist als dieses, den Schlaf infolgedessen rascher herbeiführt und auch günstigere Zersetzungs- und Ausscheidungsverhältnisse darbietet (*Morro*[1]). Gaben von 1·0—1·5 *g* rufen schon nach $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde Schlaf hervor (4·0! pro dosi).

Nebenwirkungen von Sulfonal und Trional. Sulfonal und Trional haben in erlaubten Gaben keinen schädlichen Einfluß auf Kreislauf, Atmung und Verdauungsapparat. Nach großen Dosen oder nach anhaltendem Gebrauch kleiner Gaben treten aber Vergiftungserscheinungen auf, die sich vor allem auf den Verdauungsapparat und den Stoffwechsel sowie auf das Centralnervensystem beziehen. Einmalige Gaben rufen derartige Vergiftungserscheinungen nur bei einer sehr bedeutenden Überschreitung der gewöhnlichen Dosis hervor; dies gilt besonders für das relativ ungiftigere Trional[2].

Trional bringt wie Sulfonal oft noch in der zweiten Nacht guten Schlaf; diese Nachwirkung beweist, daß eine gewisse Menge des Mittels noch nach 24 Stunden in wirksamer Form im Organismus vorhanden ist. Auch die Gefahren liegen in der langen Nachwirkung beider Substanzen. Dem schwerer zersetzbaren Sulfonal ist die Gefahr der Kumulierung noch in höherem Grade eigen, und auf eine zu lange fortgesetzte Anwendung beider Mittel ist die Mehrzahl der zahlreichen Vergiftungen zu beziehen, die man früher bei unvorsichtiger Anwendung, besonders von Sulfonal, häufig beobachtet hat[3].

Kast[4] hat die Regel aufgestellt, bei Männern die Gaben von Sulfonal nicht über 2·0 *g* und bei Frauen, die der Vergiftung, wie alle Statistiken beweisen, weit leichter unterliegen, nicht über 1·0 *g* zu steigern und bei längerem Gebrauch immer Pausen von einem bis mehreren Tagen in der Darreichung eintreten zu lassen. Auch vom Trional gilt wohl, daß die Gaben niemals täglich einander folgen und daß sie 1·25 *g* nicht übersteigen sollen.

---

[1] Vgl. *Morro*, Deutsche med. Wochenschr. 1894, Nr. 34 und 46, und *v. Mering*, Therap. Monatsh. 1896, S. 421.

[2] Vgl. die angeführten Fälle bei *Kobert*, Lehrb. d. Intoxikationen, 2. Aufl. Stuttgart 1906.

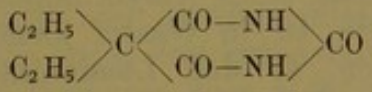
[3] Vgl. darüber die Zusammenstellungen von *Friedländer*, Therap. Monatsh. 1894, S. 183 u. 370, und *v. Taylor* u. *Sail*, Neurol. Zentralbl 1901, Nr. 11, S. 516. Referat.

[4] *Kast*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 31, S. 6?.

Die Symptome der Sulfonal- und Trionalvergiftung bestehen in anhaltender Benommenheit, Ataxie, Obstipation, Erbrechen und Magenschmerzen sowie in Reizerscheinungen von seiten der Niere, Albuminurie und Nephritis. In den meisten Fällen macht sich auch eine eigenartige tiefgreifende Zersetzung des Blutfarbstoffs geltend, die zum Auftreten von Hämatoporphyrin im Harne führt. Die dadurch bedingte Rotfärbung des Harns ist zwar kein konstantes, aber ein sehr häufiges Symptom der Sulfonal- sowie auch der Trionalvergiftung. Da dieses Symptom schon frühzeitig eintritt, so kann es als Warnungssignal dienen und eine regelmäßige Untersuchung des Harns ist deshalb bei jedem fortdauernden Gebrauche der Disulfone geboten. In die Entstehung der Hämatoporphyrinurie fehlt uns noch jeder nähere Einblick; experimentell läßt sie sich nicht an Hunden, wohl aber an Kaninchen erzeugen[1]. *Sulfonal- und Trional-vergiftung.*

Die ausgedehnteste Anwendung als Schlafmittel findet derzeit das Veronal, die Diäthylbarbitursäure. Es wurde von *E. Fischer* und *v. Mering*[2] 1903 in die Therapie eingeführt. *Veronal.*

Das Veronal



ist ein schwach bitter schmeckendes, in Wasser schwer lösliches Krystallpulver. Die mittlere schlafmachende Dosis beträgt 0·5 *g*, bei Frauen genügen manchmal schon Gaben von 0·25—0·3 *g* (0·75 *g*! pro dosi und 1·5 *g*! pro die). Nach solchen Gaben tritt gewöhnlich nach einer halben bis einer Stunde Schlaf ein, doch bestehen gerade in bezug auf den zeitlichen Eintritt der Wirkung große individuelle Schwankungen. Das Veronal ist ein sicheres und bei nicht allzu häufiger Wiederholung erlaubter Gaben ein ungefährliches Hypnoticum.

Das Mononatriumsalz der Diäthylbarbitursäure (Veronalnatrium oder Medinal) ist in Wasser besser löslich und wird deshalb für einzelne Arzneiformen dem Veronal vorgezogen.

Nebenwirkungen auf Herz und Atmung kommen kaum zur Beobachtung, sondern höchstens unerwünschte Erscheinungen, wie Schwindel, Brechneigung und allzu lang dauernde Schläfrigkeit am folgenden Tage. Diese protrahierte Wirkung hängt mit der langsamen Ausscheidung des Veronals zusammen[3]. Es bleibt im Stoffwechsel größtenteils unverändert. Nach subcutaner Anwendung von Veronalnatrium erscheinen von kleinen Gaben im Tierversuch etwa 90% im Harn wieder, aber die Ausscheidungsgröße sinkt nach großen Gaben bis auf 40—50% herab und nimmt auch bei fortgesetzter Zufuhr nicht zu (*Bachem*[4]). Deshalb ist es nicht zu verwundern, daß das Mittel unter

[1] *Neubauer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 43, S. 456.

[2] *E. Fischer* u. *v. Mering*, Therapie d. Gegenw. 1903. S. 97, u. Med. Klinik. 1905, Nr. 52, S. 1327.

[3] Vgl. darüber *E. Fischer* u. *v. Mering*, Therapie d. Gegenw. 1904, sowie *Aug. Hoffmann*, Inaug.-Diss., Gießen 1906.

[4] *Bachem*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 228; Über die Analyse der Veronalvergiftung, vgl. *Jacoby*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 66.

Umständen kumulativ wirken kann. Es sind schon mehrere Fälle von tagelang anhaltender Schläfrigkeit und Benommenheit beobachtet worden.

Die tödliche Gabe für den Menschen beginnt bei etwa 4·5 *g* bis 5·0 *g* und die Vergiftung ist durch tiefe Bewußtlosigkeit bei relativ guter Atmung und Herzaktion, durch völliges Erlöschen der Cornealreflexe bei erhaltener Lichtreaktion der kaum verengten Pupillen charakterisiert. Nur bei den schwersten Fällen kommt es, ähnlich wie bei der akuten Morphiumvergiftung, zu Miosis und Pupillenstarre. Für die Therapie der Vergiftung kommt die Gegenwirkung des Coffeins und anderer centraler Erregungsmittel in Betracht. Im Tierexperimente hat sich besonders Essigäther zur Verbesserung der Atmung bei Veronalvergiftung bewährt[1].

Proponal. Die Dipropylbarbitursäure, das Proponal, wirkt rascher und stärker als Veronal[2], doch besitzt das Mittel vor dem Veronal keine besonderen Vorzüge. Dagegen scheint sich das neueste Glied dieser *Luminal.* Reihe, das Luminal, gut zu bewähren. Es unterscheidet sich vom Veronal durch den Ersatz eines Äthyls durch die Phenylgruppe. Die Phenyläthylbarbitursäure ist in Wasser kaum löslich, leicht dagegen in verdünnten Alkalien, so daß Luminalsalze auch zu subcutaner Injektion Verwendung finden können. (Luminalnatrium mit 90% Luminal.) Die Wirkung des Mittels und die notwendige Gabengröße schwanken individuell zwischen 0·1 *g* und 0·4 *g*, es entsprechen 0·2 bis 0·3 *g* Luminal etwa 0·5 *g* Veronal (vgl. *Rosenfeld*[3]).

Neuerdings kommt auch die krystallinische Verbindung der Diäthylbarbitursäure mit Codein in den Handel, u. zw. in Kombination mit einem Zusatz von *Codeonal.* Veronalnatrium (*Bachem*, *Gaupp*[4]) unter dem Namen Codeonal. Die übliche Einzeldosis von 0·34 *g* (2 Tabletten) entspricht 0·036 *g* Codein und 0·3 *g* Veronalnatrium.

Milde Schlafmittel sind die auch chemisch einander nahestehenden *Neuronal.* Neuronal, Bromural und Adalin.

Das Neuronal ist Bromdiäthylacetamid:

$$C_2H_5-\underset{\displaystyle C_2H_5}{\overset{\displaystyle Br}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-CO.NH_2$$

(*Fuchs* und *E. Schultze*[5]). Es ist ein in Wasser schwer lösliches Pulver von brennendem Geschmack, das in Gaben von 0·5 bis 1·0 *g* wirksam ist. Bisher ist von bedenklichen Nebenwirkungen oder Kumulierung nichts berichtet worden[6].

Sehr viel gebraucht wird als schwaches Hypnoticum und gutes *Bromural.* Sedativum von rasch eintretender, aber milder Wirkung das Bromural,

---

[1] Vgl. *K. Tholl*, Inaug.-Diss., Bonn 1912.

[2] *Römheld*, Therapie d. Gegenw. 1906, S. 190; *Ziehen*, Deutsche med. Wochenschrift 1908.

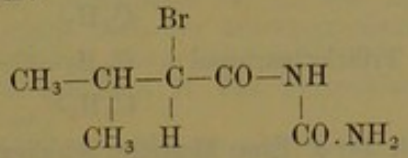
[3] *Rosenfeld*, Therapie d. Gegenw. 1912, August.

[4] *Bachem*, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 6; *Gaupp*, Ebenda. 1912, Nr. 7.

[5] *Fuchs* u. *E. Schultze*, Münchner med. Wochenschr. 1904, Nr. 25.

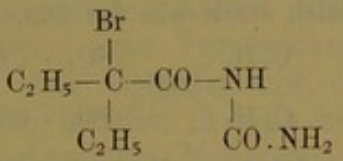
[6] *Bleibtreu*, Münchner med. Wochenschr. 1905, Nr. 50; *K. Schultze*, Therapie d. Gegenw. 1905, S. 14.

über das *Krieger* und *v. d. Velden*[1] zuerst berichtet haben. Es ist Bromisovalerianylharnstoff:



Das Mittel wirkt in Gaben von 0·6—1·0 *g* (in Tabletten). Im Tierexperiment läßt sich durch große Gaben Bromisovalerianylharnstoff selbst tiefe Narkose ohne Beeinträchtigung des Kreislaufs und der Atmung hervorrufen (*v. d. Eeckhout*[2]).

In seiner Wirkung und Zusammensetzung steht dem Bromural das neuere Schlafmittel Adalin nahe, der Bromdiäthylacetylharnstoff, *Adalin.*



ein fast unlösliches, geruch- und geschmackloses Pulver[3]. Wie im Bromural ist auch hier das Brom fest gebunden und führt zur Verstärkung der hypnotischen Wirkung, aber nicht zur Bromwirkung. In der Gabe von 0·25—0·5 *g* als Sedativum und von 0·5—1·0 *g* als Schlafmittel scheint sich das Adalin als gutes und unschädliches Mittel zu bewähren.

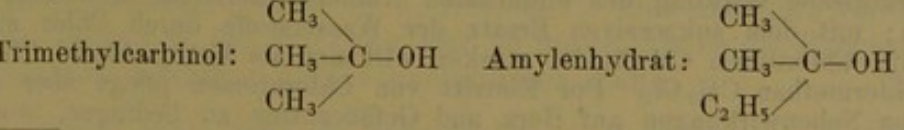
Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung.

Wir haben hier nur diejenigen Substanzen der Alkoholgruppe besprochen, welche als Anaesthetica oder Hypnotica ausgedehntere Anwendung finden. Viel größer ist die Zahl von überhaupt wirksamen Verbindungen der Fettreihe, und man hat sich begreiflicherweise vielfach bestrebt, die Beziehungen ausfindig zu machen, welche zwischen der Konstitution dieser Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Aldehyde, Ketone, Sulfone, Ester u. s. w. und ihrer Wirkung bestehen. In der Tat hat sich eine Reihe von Gesetzmäßigkeiten ergeben, auf Grund deren es möglich war, bei der Suche nach neuen wirksamen Verbindungen zutreffende Analogieschlüsse zu machen.

Kohlenstoffbindung.

Im allgemeinen sind die Verbindungen der Alkylgruppen mit tertiär oder quartär gebundenen Kohlenstoffatomen stärker wirksam als die analogen Verbindungen, welche den Kohlenstoff nur mit einem oder mit zwei anderen C-Atomen verbunden enthalten. Deshalb wirken primäre Alkohole weniger narkotisch als sekundäre und diese weniger als tertiäre (*v. Mering* u. *Schneegans*[4]). Im allgemeinen gilt ferner die Regel, daß an den C gekuppelte Äthylgruppen den Verbindungen stärker narkotische Eigenschaften verleihen als Methylgruppen an der gleichen Stelle. So ist z. B. der Äthylalkohol stärker narkotisch als der Methylalkohol. In der Reihe der tertiären Alkohole haben *v. Mering* und *Schneegans* gefunden, daß das Trimethylcarbinol

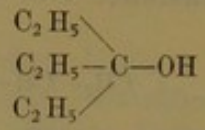
Rolle der Äthylgruppen.



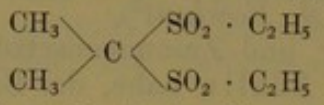
[1] *Krieger* u. *v. d. Velden*, Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 6.
[2] *v. d. Eeckhout*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 338.
[3] *Impens*, Med. Klinik. 1910, Nr. 47, u. *Traugott*, Berliner klin. Wochenschrift 1912, Nr. 3.
[4] *v. Mering* u. *Schneegans*, Therap. Monatsh. 1892, S. 327.

erst in einer Dosis von 4·0 *g* am Kaninchen schlaferregend wirkt, das Dimethyläthylcarbinol (Amylenhydrat) nach 2·0 *g*; Triäthylcabinol

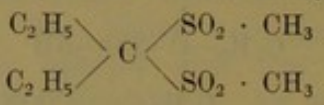
Triäthylcarbinol:



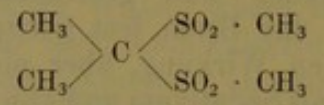
noch stärker, schon nach 1·0 *g*. Eine ähnliche Abhängigkeit der Narkosestärke von der Anzahl der im Molekül enthaltenen Äthylgruppen haben *Baumann* und *Kast*[1] in der Sulfonreihe festgestellt, in welcher die Kuppelung der Alkylradikale an die mit dem quartären C verbundenen SO_2-Gruppen der direkten Kuppelung an den C gleichwertig zu sein scheint. Das Sulfonal, welches die Äthylgruppen am Sulfonrest enthält,



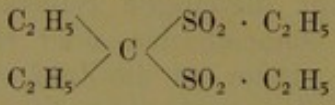
wirkt deshalb ungefähr gleich stark wie das Dimethylsulfondiäthylmethan



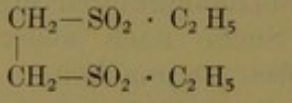
Die analoge Verbindung, welche nur Methylgruppen enthält, das Dimethylsulfondimethylmethan



ist unwirksam, die mit drei Äthylgruppen dagegen, das Trional, ist als Schlafmittel schon in kleinerer Gabe brauchbar als das Sulfonal, und die Verbindung mit 4 Äthylgruppen, Diäthylsulfondiäthylmethan,



das Tetronal, wirkt noch stärker. Diese Abhängigkeit der Wirkungsstärke von der Zahl der Äthylgruppen gilt jedoch nur für eine bestimmte Anordnung im Molekül, die z. B. beim Sulfonal vorliegt. Schon in solchen Disulfonen, bei welchen die Sulfongruppen an verschiedene Kohlenstoffatome gebunden sind, wie z. B. im Äthylendiäthylsulfon



erweisen sich die Äthylgruppen nicht mehr als wirksam (*Baumann* und *Kast*[2]).

Die Regel hat also nur bedingte Gültigkeit, und der Eintritt anderer Atomgruppierungen ins Molekül beeinträchtigt die Bedeutung der Äthylgruppen oder hebt sie auf. Dennoch hat der Analogieschluß, welcher der Bindung von Äthylgruppen an ein tertiäres oder quartäres C-Atom besonders starke Wirksamkeit zuschreibt, den Weg, z. B. zur Synthese des Veronals, gewiesen (*Fischer* und *v. Mering*[3]).

Bedeutung der Halogensubstitution.

Ferner steigert die Einführung von Halogenatomen bei direkter Bindung an C die narkotische Wirkungsstärke an und für sich wirksamer Moleküle. So ist die narkotische Wirkung des einfachsten Kohlenwasserstoffs, des Methans CH_4 fraglich; mit dem sukzessiven Ersatz der Wasserstoffe durch Chlor steigt die Wirkung, Chloroform $CHCl_3$ ist stärker wirksam als Methylchlorid CH_3Cl und als Dichlormethan CH_2Cl_2. Der Eintritt von Chloratomen pflegt aber auch die toxischen Nebenwirkungen auf Herz und Gefäßcentren zu bedingen, worauf wir

[1] *Baumann* u. *Kast*, Ztschr. f. physiol. Chem. 1899, Bd. 14, S. 52, vgl. auch *Hildebrandt*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 90.

[2] *Baumann* u. *Kast*, Ztschr. f. physiol. Chem. 1899, Bd. 14, S. 52, vgl. auch *Hildebrandt*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 90.

[3] *Fischer* u. *v. Mering*, Therapie d. Gegenw. 1903.

schon beim Vergleich des Äthers mit dem Chloroform, des Alkohols und der chlorfreien Ersatzmittel des Chloralhydrats mit diesem hingewiesen haben. Überhaupt geht aus dem Studium dieser Verhältnisse hervor, daß nicht allein der Grad der narkotischen Wirkungen, sondern auch der Wirkungscharakter durch den Eintritt der Chloratome verändert werden kann (*Kionka*[1]). Der Eintritt eines weiteren Chloratoms in das Chloroform macht z. B. das Tetrachlormethan CCl_4 zu einem krampferregenden Gift (*v. Ley*[2]).

Der verstärkende Einfluß der Halogeneinführung ist auch bei der Bromsubstitution am C nachweisbar (*Fuchs* und *Schultze* und *v. d. Eeckhout*[3]).

Die narkotische Wirkung der Trichloressigsäure ist im Vergleiche zum zugehörigen Aldehyd, dem Chloral, eine sehr geringe; dies mag als Beispiel für die allgemeine Regel gelten, daß die Einführung der Säuregruppen die Wirksamkeit der Atomgruppierungen abschwächt oder aufhebt.

Veränderungen der Konstitution verändern die Eigenschaften der Verbindungen.

Das Studium der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung in der Alkoholgruppe hat demnach zu dem Ergebnis geführt, daß der Eintritt gewisser Atome und Atomgruppen in bestimmte wirksame Komplexe eine Verstärkung oder Abschwächung zur Folge hat. Es fehlt aber die Einsicht, warum sich z. B. die Äthylgruppen nur bei ihrem Eintritt in eine bestimmte Konfiguration, aber nicht in anders konfigurierte Moleküle als wirksam erweisen. Daß die Äthylgruppen nicht als solche zur Wirkung gelangen, steht jedenfalls fest, denn die Verbindungen, deren Wirksamkeit man auf Äthylgruppen zurückführt, wie z. B. die Disulfone (*Diehl*[4]) oder der Äthylalkohol, wirken sicher nicht erst nach ihrer Zersetzung. Die Äthylgruppen wirken also nicht etwa nach ihrer Absprengung aus dem ganzen Komplex. Wenn dennoch ihre Anzahl im Moleküle den Grad der Wirksamkeit bedingt, so ist der Zusammenhang nur so zu verstehen, daß der Eintritt der Äthylgruppen gewisse chemische oder physikalische Eigenschaften des ganzen Moleküls verändert, von denen die Narkose abhängt. Das gleiche gilt von der verstärkenden Wirkung der Halogenatome, denn das Chloroform z. B. wird während der Narkose fast vollständig wieder ausgeschieden und erleidet im Organismus kaum eine Zersetzung; eine Chlorabspaltung kann also nicht die Ursache seiner im Vergleich zu dem chlorfreien Methan so bedeutend verstärkten Wirksamkeit sein.

Ein instruktives Beispiel für diese Verhältnisse bieten auch die Halogensubstitutionsprodukte des Isovalerianylharnstoffs. Am Kaltblüter wirken sowohl das Chlor- und Brom- als auch das Jodsubstitutionsprodukt weit stärker als die halogenfreie Verbindung. Da aber nur der gechlorte und gebromte Körper das Halogen in genügend fester Verbindung enthält, das Jodprodukt sich aber bei der Temperatur des Warmblüters zersetzt und rasch Jod abspaltet, so verhält sich die letztere Verbindung am Warmblüter verschieden von den anderen: sie wirkt bei der höheren Körpertemperatur nicht stärker als die halogenfreie Muttersubstanz (*v. d. Eeckhout*[5]). Das Halogen im Molekül verstärkt demnach die Wirkung nur so lange, als es die Eigenschaften des gesamten Atomkomplexes beeinflussen kann.

[1] *Kionka*, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. Bd. 7, S. 476.
[2] *v. Ley*, Inaug.-Diss. Straßburg 1889.
[3] *Fuchs* u. *Schultze*, Münchner med. Wochenschr. 1904, Nr. 25; *v. d. Eeckhout*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 338.
[4] *Diehl*, Inaug.-Diss. Marburg 1894.
[5] *v. d. Eeckhout*, a. a. O.

Theorie der Narkose.

Eine Theorie der Narkose (*Hans Meyer*[1] und *Overton*[2]), auf die wir nunmehr einzugehen haben, gibt uns darüber Rechenschaft, welche physikalisch-chemischen Eigenschaften der Substanzen für die Wirksamkeit entscheidend sind und wie sich dieselben durch die Gegenwart bestimmter Gruppen im Molekül verändern.

Schon *Buchheim*[3] hat die Aufgabe der Pharmakologie dahin präzisiert, sie habe erstlich die Angriffspunkte der Arzneimittel im Organismus festzustellen, dann aber auch die Wirkung aus der Reaktion zwischen Zellsubstanzen und Gift zu erklären. Diese zweite Aufgabe, die Wirkungen von den Eigenschaften der chemischen Agentien und von ihren Beziehungen zum Substrate des Angriffspunktes herzuleiten, ist bisher nur in wenigen Fällen einer Lösung zugänglich gewesen. Ein solcher Fall ist die Kohlenoxydvergiftung. Analoge Verhältnisse wie bei der Reaktion des Kohlenoxyds mit dem Hämoglobin dürfen wir auch für die elektive Wirkung des Curarins und anderer Ammoniumbasen auf die motorische Nervenendigung annehmen (*Führer*[4]). Aber die Entstehung einer chemischen Verbindung zwischen dem Gift und einem Protoplasmabestandteil, wie wir sie nach Analogie der Kohlenoxydwirkung in vielen Fällen vermuten dürfen, können wir nur bei reaktionsfähigen Fremdsubstanzen annehmen. Unter den Narkoticis der Fettreihe finden sich jedoch viele chemisch ganz indifferente Körper, denen dennoch die charakteristische Wirkung auf das Nervensystem zukommt. Wollen wir uns darüber Rechenschaft geben, welche Eigenschaften der in ihrem chemischen Verhalten sonst so ungemein verschiedenen Narkotica der Fettreihe den gemeinsamen pharmakologischen Grundcharakter bedingen, so müssen wir nach Eigenschaften suchen, die ihnen allen — den chemisch indifferentesten unter ihnen, z. B. den gesättigten Kohlenwasserstoffen, wie auch den reaktionsfähigsten, z. B. den Aldehyden (Chloralhydrat) — zukommen.

Lösungsaffinität der Narkotica zu Fetten.

Welche Eigenschaften haben sie nun gemeinsam? Allen kommt die physikalische Eigenschaft zu, sowohl im Wasser als auch in Fetten löslich zu sein. Die Lösungsaffinität zu Fetten bei gleichzeitig genügender Wasserlöslichkeit ist für die Aufnahme der Narkotica in die Zellen maßgebend; sie bedingt ihre eigenartige Verteiluug in die verschiedenen Körpergewebe. Aus ihr erklärt die physikalisch-chemische Theorie der Narkose auch die Wirkung der Narkotica.

Bibra und *Harleß*[5] haben schon 1847, kurz nach der Entdeckung der Äther- und Chloroformwirkung, die Narkose aus der Eigenschaft, Fett zu lösen, erklärt; sie glaubten, auf Grund quantitativer Bestimmungen des Fettgehaltes normaler und narkotisierter Tiere gefunden zu haben, daß die Anaesthetica dem Gehirn direkt fettartige Substanzen entziehen; sie nahmen dabei eine Art Auslaugung der Hirnfette an und hielten dies für die Ursache der Narkose.

---

[1] *Hans Meyer*, Zur Theorie d. Alkoholnarkose. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42.

[2] *Overton*, Studien über die Narkose. Jena 1901.

[3] *Buchheim*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5, S. 272.

[4] Vgl. *Führer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58 u. 59.

[5] *Bibra* u. *Harleß*, Über die Wirkung des Schwefeläthers.

Von einem Herauslösen der fettartigen Bestandteile der Nervenzellen kann aber keinesfalls die Rede sein; damit wäre ja die charakteristische Wiederherstellung der Funktion nach dem Aufhören der Narkose unvereinbar.

Hermann[1] studierte die hämolytische Wirkung von Äther und Chloroform u. s. w. und erklärte sie aus dem Vermögen der Anaesthetica, das Lecithin in den roten Blutkörperchen zu lösen. Er stellte diesen Prozeß in Parallele mit der Narkose des lecithinreichen Centralnervensystems.

In den erwähnten Hypothesen ist der richtige Kern enthalten, die narkotische Wirkung der Substanzen aus ihrer gemeinsamen Eigenschaft, der Lösungsaffinität zu Fetten, zu erklären. Sie wirken auf das Nervensystem, weil sie sich in den fettartigen Bestandteilen desselben lösen und mit den „Lipoiden" des Nervengewebes in eine physikalisch-chemische Bindung treten.

Elektive Aufnahme in das Nervensystem.

Schon *Buchheim*[2] hat es klar ausgesprochen, daß vorzugsweise auf das Nervensystem gerichtete Giftwirkungen als Reaktionen mit solchen Zellbestandteilen aufzufassen sind, „die dem Nervensystem eigentümlich sind oder vorwiegend daselbst vorkommen". Nun unterscheidet sich das Centralnervensystem von anderen Geweben besonders durch seinen Reichtum an fettartigen Bestandteilen. Eine Fremdsubstanz kann aber nur dort wirken, wo sie in genügender Menge in die Zellen aufgenommen wird. Die elektive Wirkung der Narkotica im Nervensystem hat deshalb eine genügende Aufnahme in seine funktionierenden Elemente zur Vorbedingung. Narkotische Substanzen müssen zuerst „neurotrop" sein, im Sinne eines zuerst von *Ehrlich* gebrauchten Ausdrucks.

Auf die Affinität zu den fettartigen Substanzen hat die Speicherung von Stoffen im Nervensystem zuerst *Ehrlich* zurückgeführt und mit besonderem Nachdruck auf die Bedeutung hingewiesen, die dem Studium der Verteilung wirksamer Substanzen überhaupt zukommt. Er bediente sich zu solchen Studien in erster Linie der Farbstoffe, deren Lokalisation entweder bei intravitaler Färbung ohneweiters augenfällig ist oder durch gewisse Reaktionen leicht nachgewiesen werden kann. Von solchen Gesichtspunkten ausgehend, hat *Ehrlich* festgestellt, daß sich die Mehrzahl der basischen Farbstoffe, welche in das Hirn aufgenommen werden, gleichzeitig auch im Fettgewebe speichern. Neurotropie und Lipotropie gehen also zusammen. Wurde in einem neurotropen Farbstoff eine Sulfosäuregruppe eingeführt, so erwies sich die Verteilung dadurch gänzlich verändert; durch den Eintritt der Säuregruppe büßten die Farbstoffe ihre neurotropen Eigenschaften ein, und *Ehrlich* stellte diese Beobachtung mit der Tatsache in Parallele, daß auch für das Nervensystem giftige Stoffe, wie z. B. Phenol, Alkaloide u. a., ihre Giftigkeit durch Einführung der Sulfosäuregruppe einzubüßen pflegen. Auch sie verlieren ihren neurotropen Charakter (*Ehrlich*[3]).

So konnte *Ehrlich* an den Farbstoffen demonstrieren, wie sich ihre Affinitäten und damit ihre Fähigkeit, in das Nervensystem einzudringen, mit bestimmten Änderungen der Konstitution mitverändern, und wie sich die Verteilung somit als ein erklärendes Bindeglied zwischen Konstitution und Wirkung einschiebt (*Ehrlich*[4]).

Die Lösungsaffinität zu fettartigen Substanzen beherrscht also die Verteilung der Narkotica. Sie ist überhaupt für die Aufnahme der Fremdsubstanzen in alle Zellen maßgebend. Für die meisten organi-

[1] *Hermann*, Arch. f. Anatomie u. Physiol. 1866.
[2] *Buchheim*, Arch. f. Heilkunde. 1870, Bd. 11.
[3] *Ehrlich*, Therap. Monatsh. März 1887.
[4] Vgl. *Ehrlich*, Festschrift f. *Leyden*, Vortrag 1898.

schen Verbindungen hat *Overton*[1] festgestellt, daß sie desto schneller in das Protoplasma eindringen, je größer ihre Fettlöslichkeit im Verhältnis zur Löslichkeit in Wasser ist. *Overton* nimmt deshalb eine Imprägnierung der Plasmahaut mit Stoffen, „Lipoiden" an, welche ähnliche Lösungsaffinitäten besitzen wie die Fette.

Neben der Fettlöslichkeit ist auch eine gewisse Wasserlöslichkeit nötig, damit die Aufnahme stattfinden kann. Substanzen, die in Wasser ganz unlöslich und auch nicht flüchtig sind, werden entweder behufs ihrer Aufnahme gespalten, wie z. B. die Fette, oder sie bleiben, wie das Paraffin, unresorbiert.

Verteilung der Narkotica.

Die Verteilung im Organismus wird sonach nicht von der Fettlöslichkeit allein, sondern von dem Verhältnis zwischen Fettlöslichkeit und Löslichkeit in wässerigen Medien beherrscht. Daß in der Tat die Narkotica bei ihrer Verteilung im Organismus vornehmlich in jene Zellen übergehen und in jenen Organen gespeichert werden, in deren Organisation fettartige Stoffe vorwalten, zeigen die folgenden Tatsachen. *Pohl*[2] hat nachgewiesen, daß das Chloroform reichlicher in den roten Blutkörperchen als im Serum enthalten ist, weil die ätherlöslichen Bestandteile der Erythrocyten (Lecithin und Cholesterin) es dort festhalten. Dieselbe ungleichmäßige Verteilung zwischen Blutkörperchen und Plasma zeigt auch der Äther, das Chloralhydrat und Aceton (*Frantz, Archangelsky*[3]). Demselben Verteilungsgesetz folgt die Verteilung zwischen die einzelnen Organe. Wir geben hier die Untersuchungen von *Nicloux*[4] über die Verteilung des Chloroforms in einer Tabelle wieder.

Verteilung des Chloroforms bei der Narkose von Hunden

(nach *Nicloux*).

	Versuch I Narkosedauer 30 Minuten Prozent	Versuch II Narkosedauer 30 Minuten Prozent	Versuch III Narkosedauer 84 Minuten Prozent	Versuch IV Narkosedauer 80 Minuten Prozent
Arterienblut	—	0·070	0·064	—
Venenblut	0·0525	—	—	0·049
Großhirn	**0·059**	0·0555	0·0545	0·046
Medulla oblongata	—	**0·085**	**0·0795**	**0·075**
Rückenmark	—	**0·083**	**0·0805**	—
Leber	0·047	0·0505	0·0525	0·0485
Niere	0·0465	0·0465	0·046	0·039
Milz	0·0335	0·038	0·031	0·031
Herz	—	0·041	0·0395	0·039
Muskel	0·015	0·0215	0·0245	—
Fett: *a*) subcutan	0·049	—	0·037	0·0265
b) Netz	—	—	**0·068**	**0·0685**
c) i. d. Umgebung d. Niere	—	—	**0·132**	**0·0875**

[1] *E. Overton*, Studien über Narkose. Jena, Fischer 1901.

[2] *Pohl*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28.

[3] *Frantz*, Inaug.-Diss. Würzburg 1895; *Archangelsky*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46.

[4] *Nicloux*, Les Anesthésiques généraux. Paris 1908.

Es ist aus der Tabelle ersichtlich, daß besonders gewisse Teile des Nervensystems sowie die gut mit Blut versorgten Fettlager reicher an Chloroform sind als die anderen Organe. *Bedeutung der Lipoide für die Verteilung.*

Es tritt also insbesondere das Fettgewebe in Konkurrenz mit dem Nervensystem. In der Tat konnte neuerdings *Mansfeld*[1] zeigen, daß bei abgemagerten Tieren einzelne innerlich gegebene Narkotica stärker wirken, und daß das Gehirn von Hungertieren z. B. einen fast doppelt so großen Anteil des einverleibten Chloralhydrats bindet als das gutgenährter Tiere, bei denen das Fettgewebe einen Teil des Narkoticums für sich in Anspruch nimmt. Die Bindung an dieses sowie an andere nicht giftempfindliche Gewebe, wie z. B. an die Leber, kommt aber nicht zur Wahrnehmung; eine Narkose der Leberzellen oder der roten Blutkörperchen äußert sich nicht sogleich in einer Veränderung der Funktion, und eine akute Schädigung dieser weniger giftempfindlichen Zellen tritt offenbar erst bei einer Konzentration ein, welche vom Nervensystem aus schon tödlich wirkt.

Es war nach dem Gesagten zu erwarten, daß die Lösungsaffinität gleichzeitig im Mageninhalt vorhandener Fette die Narkotica im Magen festhalten und den Resorptionsvorgang verlangsamen müßte. In der Tat konnte *Salzmann*[2] zeigen, daß Paraldehyd, Amylenhydrat und Äthylalkohol gleichzeitig mit Fetten in den Magen von Katzen gebracht, geringere narkotische Wirkung entfalten als ohne Fettzusatz.

Wie wir uns die Lösungsaffinität zu den Lipoiden der Gewebe als Regulator für die Speicherung der Narkotica in den verschiedenen Gewebszellen vorzustellen haben, darüber geben Beobachtungen Aufschluß, welche *Pfeffer* über die Aufnahme von Farbstoffen in Pflanzenzellen und *Hofmeister* über die Aufnahme in leblose kolloidale Substanzen (Gelatineplatten) angestellt haben (*Pfeffer*, *Hofmeister*[3]). Aus verdünnten, wässerigen Lösungen gehen die Farbstoffe in weit höherer Konzentration in Pflanzenzellen oder in Leimplatten über. Sie bilden mit dem kolloiden Inhalt der Pflanzenzellen, resp. mit der Gelatine, feste Lösungen, falls sie eine Lösungsaffinität zu diesen Stoffen haben. Die Aufnahme erfolgt selektiv, indem die einen Farbstoffe zurückgewiesen und die anderen so lange aufgenommen werden, bis sich ein Gleichgewichtszustand ausgebildet hat, der einem bestimmten Teilungskoeffizienten zwischen dem Kolloid als Lösungsmittel und dem Wasser entspricht. Überträgt man die gefärbten Pflanzenzellen oder Leimplatten wieder in farbstofffreies Wasser, so geben sie den Farbstoff allmählich wieder an das Wasser ab. Der Vorgang ist also reversibel. Nach dem Schema einer solchen Lösungsreaktion können wir uns auch die Aufnahme der Narkotica durch die Lipoide des Nervensystems im Verlaufe der Narkose und die Wiederherstellung der Funktion nach der Ausscheidung aus dem Blute denken. Der ganze Vorgang entspricht vollkommen der chemischen Manipulation der sog. „Ausschüttelung" einer Substanz, die in zwei nicht miteinander mischbaren Medien verschieden löslich ist. *„Lösungsreaktion" mit den Lipoiden.*

Aus den bisherigen Auseinandersetzungen geht hervor, daß die Verteilung der Narkotica und ihre selektive Speicherung im Nerven- *Narkose als Folge dieser Lösungsreaktion.*

[1] *Mansfeld*, Arch. int. de Pharmacodynamie et de Thér. 1905, Bd. 15, 1907, Bd. 17.

[2] *Salzmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 233.

[3] Vgl. *Pfeffer*, Untersuchung a. d. botan. Inst. Tübingen. 1866; *Hofmeister*, Arch. f. exp. Path. u. Therap. 1811, Bd. 29; vgl. auch *Spiro*, Habilitationsschrift Straßburg. 1897.

system auf der Lösungsaffinität zu den Lipoiden beruht. Die Theorie der Narkose geht aber noch einen Schritt weiter und sucht auch die Wirkung der Narkotica aus dieser Lösungsreaktion zu erklären. Danach ist die Aufnahme in die Nervenfette nicht allein eine Vorbedingung für den Eintritt irgendwelcher noch unbekannter Reaktionen, welche die Narkotica etwa mit anderen Zellbestandteilen eingehen; vielmehr hätten wir in der Lösungsreaktion mit den Nervenfetten das Wesen der narkotischen Wirkung zu sehen. Zu einer solchen Auffassung werden wir durch die Feststellung der quantitativen Beziehungen geführt, die zwischen der Wirkungsstärke der Narkotica und den Teilungskoeffizienten ihrer Wasser- und Fettlöslichkeit bestehen.

Teilungskoeffizient.

Es ist natürlich undurchführbar, den Teilungskoeffizienten zwischen Gehirnlipoiden und Blutplasma wirklich zu bestimmen, der, der Theorie nach, die Stärke der narkotischen Wirkung beherrscht. Deshalb mußte man sich mit einem annähernden Ausdruck für die Lösungsaffinität der Narkotica einerseits zu den fettartigen Substanzen des Nervengewebes und anderseits zu den wässerigen Körpersäften begnügen. Als einen solchen annähernden Ausdruck kann man den Teilungskoeffizienten zwischen Öl und Wasser ansehen. *Hans Meyer* und *Overton*[1] haben diesen Teilungskoeffizienten für eine sehr große Anzahl indifferenter Verbindungen von narkotischem Grundcharakter mit der Wirkungsstärke der Verbindungen verglichen. Die Wirkungsstärke wurde durch die geringste molekulare Konzentration ausgedrückt, welche zur Narkose von kleinen, in den Flüssigkeiten schwimmenden Froschlarven oder Fischen ausreicht. Die Schwellenwerte für den Eintritt der Narkose lassen sich bei dieser Versuchsanordnung ziemlich exakt feststellen, weil sich dabei ein konstanter Gleichgewichtszustand zwischen dem Medium von bestimmtem Giftgehalt und den darin schwimmenden Versuchstierchen herstellt. In einer Lösung von $1^1/_2\%$ Äthylalkohol werden z. B. Kaulquappen schon nach 2—3 Minuten vollständig narkotisiert, und die Narkose bleibt stundenlang gleichmäßig bestehen. In 1% iger Lösung tritt hingegen auch nach tagelangem Aufenthalt noch keine vollständige Narkose ein.

Schwellenwerte der Wirkungsstärke.

Wirkungsstärke und Teilungskoeffizient.

Der Vergleich der Teilungskoeffizienten mit der narkotischen Wirkungsstärke der Substanzen zeigt nun, daß die zur Narkose ausreichende Molekularkonzentration nahezu regelmäßig mit dem wachsenden Teilungskoeffizienten abnimmt. Die Wirkungsstärke steigt also mit der relativen Fettlöslichkeit, wie die folgenden Beispiele zeigen mögen.

	Teilungskoeffizient $\frac{\text{Löslichkeit in Fett}}{\text{Löslichkeit in Wasser}}$	Wirksame Molekularkonzentration
Trional	4·4	0·0013
Tetronal	4·0	0·0018
Sulfonal	1·1	0·006
Bromalhydrat	0·7	0·002
Chloralhydrat	0·22	0·025
Äthylurethan	0·14	0·025
Alkohol	0·03	0·5

[1] *Hans Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42; *Overton* a. a. O.

Einen weiteren Beleg für die gesetzmäßigen Beziehungen der Narkose zu den Teilungskoeffizienten hat eine Versuchsreihe[1] geliefert, in der die Wirkungsstärke einiger Substanzen bei verschiedener Temperatur verglichen wurde, u. zw. in solchen Fällen, in denen sich der Teilungskoeffizient zwischen Öl und Wasser nicht unwesentlich mit der Temperatur ändert.

Gleichsinnige Änderungen bei Temperaturveränderung.

Verbindung	Schwellenwerte der narkotischen Wirkung Wirksame Verdünnung der Normallösungen		Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$	
	bei 3° C	bei 30° C	bei 3° C	bei 30° C
Salicylamid	1:1300	1:600	2·23	1·40
Benzamid	1:500	1:200	0·67	0·43
Monacetin	1:90	1:70	0·093	0·066
Äthylalkohol	1:3	1:7	0·024	0·046
Chloralhydrat	1:50	1:250	0·053	0·236
Aceton	1:3	1:7	0·140	0·195

Bei 3 der untersuchten Substanzen nimmt der Teilungskoeffizient mit der Erwärmung von 3° auf 30° zu; 3 andere Substanzen dagegen zeigen bei höherer Temperatur einen niedrigeren Teilungskoeffizienten für Fett. Ganz entsprechend diesem Steigen oder Sinken der relativen Fettlöslichkeit steigt oder fällt auch die narkotische Kraft der Substanzen, so daß z. B. Kaulquappen bei 30° durch eine bestimmte Chloralhydratlösung gerade betäubt werden, beim Abkühlen der Lösung aber wieder erwachen, um bei erneutem Erwärmen wieder in Narkose zu verfallen.

Kausale Beziehungen und ihre Deutung.

Durch diese Untersuchungen sind die kausalen Beziehungen zwischen dem Speicherungsvermögen des Nervensystems für indifferente lipoidlösliche Stoffe und der narkotischen Wirkung erwiesen. Über die Deutung dieser Beziehungen gehen die Meinungen jedoch auseinander[2]. Man hat in den Zelllipoiden des Nervensystems nur das Lösungsmittel sehen wollen, welches die Narkotica in den Bereich des „Leistungskerns" der giftempfindlichen Zellen bringt; daselbst könnten sie dann mit anderen uns noch völlig unbekannten Zellbestandteilen in Reaktion treten. Nach dieser Auffassung ist es zwar verständlich, daß die Speicherung eine Vorbedingung der Wirkung ist, und daß bei ansteigender Speicherung, z. B. durch Veränderung der Lösungsaffinität mit der Temperatur, auch die Wirkungsstärke sich im gleichen Sinne ändert. Aber der weitgehende quantitative Parallelismus, den die Wirkungsstärke der verschiedenen Narkotica und ihre Teilungskoeffizienten untereinander aufweisen, findet bei dieser Auffassung keine zureichende Erklärung. Denn nimmt man eine nicht weiter verfolgbare „Kontaktwirkung" der in das Zellinnere

[1] *Hans Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46.

[2] An die hier skizzierte Theorie der Narkose hat sich in letzter Zeit eine ausgedehnte Diskussion über die Art der Lipoidaffinität der Narkotica (Lösung, Adsorption, „Haftdruck") sowie über die Beziehungen der Narkose zu den Oxydationsvorgängen angeschlossen (vgl. darüber u. a.: *R. Höber*, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, 3. Auflage, 1911). Wir haben es für richtig gehalten, an dieser Stelle auf diese noch nicht abgeschlossene Diskussion nicht einzugehen.

gelangten Narkotica auf ein unbekanntes Substrat an, so käme man zu dem Schlusse, daß die Stärke dieser Kontaktwirkung bei den verschiedenen Narkoticis quantitativ gleich sein müßte, sonst wäre der Parallelismus der Wirkungsstärke mit der Konzentration in den Zelllipoiden nicht verständlich. Nimmt man aber an, daß die Narkotica mit irgend welchen noch unbekannten Zellbestandteilen des Stoffgemenges im Nervensystem, z. B. mit den Eiweißkörpern, in eine physikalisch-chemische Reaktion treten, von deren Grad dann die Wirkungsstärke abhängen muß, so müßte diese hypothetische Reaktion eben der gleichen Skala chemischer Verwandtschaft folgen, wie die Lösungsaffinität zu Fetten, die supponierten Zellbestandteile müßten also selbst lipoide Eigenschaften haben; sonst könnte die Wirkungsstärke den Teilungskoeffizienten der Fettlöslichkeit nicht parallel gehen. Wir sehen deshalb die Zelllipoide des Nervensystems nicht allein als die Lösungsmittel der Narkotica in der Zelle an, sondern als ihr eigentliches Wirkungssubstrat. Durch die lockere physikalisch-chemische Bindung mit den Narkoticis verlieren sie ihre normale Beziehung zu den übrigen Zellbestandteilen, wodurch dann eine Hemmung des ganzen Chemismus der Zelle eintritt.

Zu den Folgen dieser Hemmung gehört unter anderem auch eine verminderte Aufnahme oder Verwertung von Sauerstoff, wie sie bei der Narkose von *Verworn*[1] und seinen Schülern nachgewiesen worden ist. Daß Sauerstoffentziehung selbst ebenfalls lähmend wirkt, u. zw. in sehr ähnlicher Weise wie die Narkose, hat *Mansfeld*[2] gezeigt. Oxydationshemmung ist also sicher eine die Narkose steigernde Begleiterscheinung der Äther- und Chloroformnarkose, gewiß aber nicht ihre Ursache; denn Lebensvorgänge wie die Nervenerregung werden erst durch viel (hundertfach!) stärkere Grade der Narkose gehemmt, als wie sie zur Hemmung des Sauerstoffverbrauches erforderlich sind[3], und auch diejenigen Lebensprozesse werden durch Narkose gehemmt, für welche gar nicht der Sauerstoff die Energie liefert[4].

Zelllipoide als „Wirkungssubstrat".

Man hat sich vielfach gewöhnt, nur Eiweißkörper als wesentliche Träger der Zellfunktion anzunehmen. Dagegen spricht aber das allgemeine Vorkommen von Lecithin und anderen Lipoiden in allen lebenden Zellen. Es scheint, daß diese Stoffe nicht die Rolle von Reservesubstanzen in der Zelle spielen wie das Fett selbst, sondern in innigster Verbindung mit Eiweiß zum funktionierenden Protoplasma einer jeden Zelle gehören. Verbindungen von Eiweiß mit Lecithin folgen aber ähnlichen Lösungsaffinitäten wie das Lecithin selbst; man müßte sie im Sinne der Theorie als Lipoide bezeichnen.

Es stimmt übrigens mit der allgemeinen Verbreitung der fettähnlichen Stoffe in allen Zellen überein, daß die Narkotica dieser Reihe nicht bloß die Elemente des Nervensystems, sondern alle lebenden Zellen zu lähmen vermögen; wenn die Narkotica in erster Linie Nervengifte sind, so hängt dies damit zusammen, daß sich die Funktionsstörung am Nervensystem am deutlichsten kundgibt.

Nebenwirkungen durch andere Reaktionen.

Die vorgetragene Theorie hat zur Voraussetzung, daß sich der erörterte Parallelismus auch in weiteren Untersuchungen bestätigen läßt.

---

[1] *Verworn*, Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 37.

[2] *Mansfeld*, *Pflügers* Arch. 1909, Bd. 129, S. 69, und 1910, Bd. 131, S. 457.

[3] Vgl. dazu *Dontas* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 59, S. 430; *Höber*, Z. f. allgem. Physiol. 1910, X, S. 173; *Warburg*, Z. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 69, S. 452, und Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 6; *Winterstein*, Biochemische Zeitschrift 1913, Bd. 51.

[4] Über anaeroben Stoffwechsel vgl. *Winterstein*, Z. f. allg. Physiol. 1907, VI, S. 315.

Eine vollkommene Übereinstimmung wird man aber keinesfalls erwarten dürfen, denn der Teilungskoeffizient zwischen Öl und Wasser ist nur ein annähernder Ausdruck für die wirklich wirksamen Lösungsaffinitäten zu den Gehirnlipoiden und zum Blutplasma. Vor allem aber kann man nur bei chemisch indifferenten und wenig reaktionsfähigen Gliedern der Gruppe annehmen, daß ihnen neben der Lösungsaffinität zu den Lipoiden nicht noch andere Affinitäten zu anderen Substanzen in dem Stoffgemenge der Nervenzellen zukommen. Die verschiedenen Nebenwirkungen der einzelnen Narkotica weisen sogar auf solche Nebenreaktionen hin. Dennoch ist die narkotische Grundwirkung bei den Substanzen der Alkohol- und Chloroformgruppe prinzipiell eine so gleichartige, daß wir genötigt sind, auf eine gleichartige, ihnen allen zukommende Reaktion als Ursache der gleichen Grundwirkung zu schließen. Je mehr sich aber der Wirkungstypus narkotischer Substanzen von dem der Alkohol- und Chloroformgruppe entfernt, desto mehr sind dafür Reaktionen auf ein anderes Wirkungssubstrat in Anspruch zu nehmen. So könnte z. B. das Phenol infolge seiner Lipoidlöslichkeit zur Gruppe des Alkohols gerechnet werden und wirkt ja auch in der Tat narkotisch, es kommen ihm aber auch andere Affinitäten z. B. zu Eiweißsubstanzen zu, und demgemäß ist der Wirkungstypus auch ein eigenartiger.

Andere Typen der Narkose.

Die Theorie der Alkoholnarkose läßt sich keineswegs auf jede Art von Narkose ausdehnen. Auch viele andere Arten von Störungen im chemischen Gleichgewichte der Nervenzellen müssen ihre Funktion hemmen und äußerlich ähnliche Erscheinungen hervorrufen. Es sei hier an die narkotische Wirkung der Magnesiumsalze erinnert (*J. Meltzer*[1]). Nur bei den chemisch indifferenten Stoffen haben wir den Wirkungsmechanismus anzunehmen, den wir hier erörtert haben. In diesem Sinne gehören auch Substanzen, die chemisch nichts mit der Fettreihe zu tun haben, wie das Stickoxydul oder das Kohlendioxyd, zur pharmakologischen Gruppe des Alkohols. Sie wirken narkotisch, und auch Stickoxydul und freie Kohlensäure sind lipoidlöslich, während den unwirksamen kohlensauren Salzen diese Eigenschaft abgeht. Dagegen ist es für die Alkaloide wahrscheinlich, daß sie neben der Verwandtschaft zu fettartigen Stoffen, welche sie in freiem Zustande zeigen, auch noch Affinitäten zu anderen Zellbestandteilen besitzen. Schon die Vielgestaltigkeit der Alkaloidwirkungen im Nervensystem deutet auf verschiedenartige Angriffspunkte in dem Chemismus der Nervenzellen. Ein so gleichartiger Wirkungstypus wie der Alkoholgruppe kommt den verschiedenen Alkaloiden nicht zu. Sie beeinflussen auch keineswegs die Funktion aller Zellarten (z. B. zahlreiche Pflanzenzellen nicht), und schon deshalb ist es unwahrscheinlich, daß ihre Grundwirkung durch die Affinität zu den in allen Zellen verbreiteten Lipoiden beherrscht wird.

Andere central lähmende Gifte.

Von den zahlreichen organischen Substanzen, die das Nervensystem pharmakologisch beeinflussen, haben wir bisher nur die therapeutisch wichtigsten herausgegriffen. Auf die Nervenwirkung mancher anderen

[1] *J. Meltzer* u. *J. Auer*, Am. Journ. of Phys. 1905/06, XIV, XV, XVI; Journ. of exp. Med. 1906. VIII.

Stoffe wollen wir bei der Besprechung ihrer auf andere Organe gerichteten Hauptwirkung zurückkommen. Wieder andere Substanzen, die ihren wesentlichen Angriffspunkt im Centralnervensystem haben, sind nur von toxikologischer Bedeutung. Manche unter ihnen sind freilich auch als Arzneimittel vielfach in Gebrauch gewesen; aber die moderne Medizin verwendet sie nur noch so selten, daß wir mit wenigen Worten über sie hinweggehen können. So sind z. B. die Tubera Aconiti von Aconitum Nappellus auch bei uns noch offizinell und dienen zur Bereitung galenischer Präparate (Tinktur). Besonders in der Homöopathie werden Aconitpräparate sehr viel verwendet.

Aconitine. Die aus den einzelnen Aconitumarten gewonnenen Aconitine sind untereinander verschieden; sie sind esterartige Verbindungen von Aconinen mit Essigsäure, Benzoësäure und anderen Säuren. Am Orte ihrer Applikation verursachen sie eine Erregung und darauffolgende Lähmung der Nervenendigungen; daher erhöhtes Wärmegefühl, Brennen und nachfolgende Anästhesie. Nach wiederholter innerlicher Anwendung von 1—2 *mg* beobachtet man Parästhesien, Kriebeln, Gefühl von Taubheit etc. in den Extremitäten und dann auch Abnahme oder völlige Aufhebung von Schmerzempfindungen, wie sie z. B. bei der Trigeminusneuralgie bestehen. Diese Wirkungen betreffen wahrscheinlich das centrale Nervensystem oder die Spinalganglien[1]. Nach toxischen Dosen folgen Erstickungskrämpfe, Lähmung und Tod. Schon sehr kleine Dosen, Bruchteile von Milligrammen, können schwere Erscheinungen hervorrufen; 3—4 *mg* Aconitinnitrat können töten. Vergiftungen waren meistens eine Folge der ungleichmäßigen Wirkungsstärke der verschiedenen Aconitinpräparate[2].

Auch zahlreiche anorganische Verbindungen wirken toxisch auf das Centralnervensystem. Dies gilt auch für die normal im Organismus vorkommenden Salze, wenn ihre intravenöse oder subcutane Zuführung das normale Gleichgewicht der Ionen ändert. Eine eigen-
Magnesium-salze. artige Stellung nehmen die Magnesiumsalze ein, indem ihre lähmende Wirkung ohne vorangehende Erregung elektiv gegen das Nervensystem gerichtet ist, während das Herz kaum beeinflußt wird und die Muskeln auf direkte Reizung erregbar bleiben[3]. Die Magnesiumionen, die in geringen Mengen normale Bestandteile der Gewebe sind, berauben, wenn sie den Organismus bei intravenöser oder subcutaner Zuführung überschwemmen, alle Teile des Nervensystems ihrer Erregbarkeit. Beim Frosch steht die curareartige Lähmung der motorischen Nervenendigungen im Vordergrunde (*Binet*[4]). Auch beim Warmblüter ist sie vorhanden[5], aber sie folgt dem Respirationsstillstand erst nach und kann daher nur bei künstlicher Respiration beobachtet werden. Komplette Anästhesie und Lähmung der höheren motorischen Centren (Verschwinden des Lidreflexes etc.), Blutdrucksenkung gehen dem Respirationsstillstand voraus (*Meltzer* und *Auer*). Die Vagusendigungen werden völlig unerregbar. Bei direktem Kontakt mit Magnesiumsalzen werden auch die motorischen und sensiblen

[1] Vgl. *Wartmann*, Diss. Würzburg 1883, und *Cohn*, Diss. Berlin 1888; vgl. insbesondere *Hartung*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 66, S. 58.

[2] Vgl. *Kunkel*, Handb. d. Toxikol. 1901, S. 67; *Kornalewski*, Ztschr. f. Medizinalbeamte, 1904, S. 469.

[3] *S. J. Meltzer* u. *J. Auer*, Americ. Journal of Physiology. 1905/06, Bd. 14, 15 u. 16, und Journal of experim. Medic. 1906, Bd. 8.

[4] *Binet*, Revue médic. de la Suisse romane. 1892, S. 523.

[5] *Wiki*, Journal de physiologie et pathol. générale. 1906, Nr. 5.

Nervenbahnen leitungsunfähig. Diese Wirkungen haben neuerdings auch praktische Verwertung gefunden[1].

Alle Vergiftungssymptome durch Magnesiumsalze werden in kurzer Zeit rückgängig durch die prompte antagonistische Wirkung von Calciumsalzen (*Meltzer* und *Auer*[2]). Calcium vermag also die Störung des Ionengleichgewichtes durch überschüssige Magnesiumionen wieder auszugleichen.

Kaliumsalze.

Die lähmende Wirkung der Kaliumsalze ist nicht so elektiv; bei intravenöser oder subcutaner Einführung erweisen sie sich gleichfalls als Nervengifte, gleichzeitig aber auch als Herzgifte.

Auch die Anionen von Neutralsalzen können specifische, therapeutisch verwertbare Nervenwirkungen bedingen, so insbesondere bei den Bromiden.

Bromsalze.

Die Wirkung der Bromsalze hat einige Verwandtschaft mit der Großhirnwirkung der Schlafmittel. Deshalb können wir die Bromide hier im Anschluß an die indifferenten Hypnotica der Alkoholreihe besprechen. Die verschiedenen Bromalkalien verhalten sich im Organismus pharmakologisch ganz gleich. Wir müssen daher ihre Wirkungen dem Bromkomponenten und nicht ihren verschiedenen Metallkomponenten (Kalium, Natrium etc.) zuschreiben.

Bald nach der Entdeckung des Broms und der Bromalkalien (*Ballard* 1826) hat man das Bromkalium therapeutisch angewandt, und zwar anfangs als Ersatz des ihm chemisch ähnlichen Jodkaliums. Dabei lernte man bald seine Wirkungslosigkeit bei Lues, aber seine Wirksamkeit als Beruhigungsmittel für das Nervensystem kennen. 1864 wurde es zuerst von *Henri Behrend*[3] gegen gewisse Formen der Schlaflosigkeit verwendet und bald darauf auch bei Epilepsie (*Vigouroux*[4]).

Wirkung großer Gaben an Gesunden

Bromsalze reizen die Gewebe bei starker Konzentration ihrer Lösungen[5]; verdünnte Lösungen werden ohne stärkere Reizsymptome ertragen und rasch resorbiert. Erst sehr große Gaben, z. B. 10 *g*, rufen am Menschen — abgesehen von salzigem Nachgeschmack und dem Gefühl von Druck und Wärme im Magen — eine gewisse Benommenheit und Störungen in der Auffassung sowie in den Sprechbewegungen hervor; außerdem besteht nach so hohen Gaben eine auffallende Aufhebung der reflektorischen Reizbarkeit des Gaumens und Rachens und der hinteren Pharynxwand, so daß die Würgbewegungen bei Berührung ausbleiben (*Kroß*[6]). Bromsalze sind also nicht als Hypnotica im eigentlichen Sinne anzusehen, d. h. therapeutische Gaben von 1·0—2·0 *g* rufen am gesunden Menschen nicht einen Zustand hervor, der der normalen Schlafneigung und Müdigkeit gleicht. Nur die pathologisch gesteigerte Erregbarkeit des Centralnervensystems, und zwar vornehmlich nur die bestimmter Hirngebiete wird durch die Bromionen herabgesetzt, wenn dieselben in genügend großer Konzentration im Blute circulieren. Im Tierexperimente ist es erst neuerdings (*Januschke* und *Inaba*[7]) gelungen, durch große Gaben von Bromsalzen tiefen Schlaf

---

[1] Vgl. *Meltzer*, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 3.
[2] *J. Meltzer* u. *J. Auer*, American. Journal of physiology. 1908, Bd. 21, S. 400.
[3] *Henri Behrend*, Lanc. Mai 1864, S. 607.
[4] *Vigouroux*, Gaz. des hôpitaux 1864; *Voisin*, Bull. de thérapeut. 1866.
[5] Vgl. Salzwirkung.
[6] *Kroß*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 6, S. 1.
[7] *Januschke* u. *Inaba*, Ztschr. f. d. g. experim. Medizin 1913, Bd. 1, S. 129.

und Narkose an Meerschweinchen — weniger gut an Kaninchen — hervorzurufen; der Bromschlaf tritt dabei erst nach längerer Zeit ein, ist aber von sehr langer Dauer. Noch von größerer Wichtigkeit für das Verständnis der therapeutischen Wirkung der Bromsalze ist die Beobachtung, daß auch schon kleinere Gaben, die noch nicht im stande sind, einen schlafähnlichen Zustand an normalen Tieren zu erzeugen, schon die krampferregende Wirkung des Camphers und Cocains bekämpfen, d. h. höhere Hirncentren vor einer toxischen Übererregung schützen (vgl. S. 24), während die Bromgaben den Rückenmarkskrampfgiften, wie z. B. dem Strychnin, nicht entgegenzuwirken vermögen.

Psychophysische Wirkung kleiner Gaben.

In das Wesen der beruhigenden Wirkung, welche die Bromsalze bei der Behandlung nervöser Erregungszustände entfalten, haben wir keinen näheren Einblick. Die psychophysische Analyse hat nur ergeben, daß die Beeinflussung meßbarer psychischer Vorgänge durch Bromsalze sehr wesentlich von der Wirkung der eigentlichen Schlafmittel abweicht, indem nach Gaben von 2·0—4·0 *g* weder die Auffassung der Sinneseindrücke wie nach den Hypnoticis herabgesetzt wird, noch auch eine Erschwerung der centralen Auslösung von Bewegungsvorgängen nachweisbar ist (*Löwald*[1]). Dagegen werden intellektuelle Leistungen durch Brom günstig beeinflußt, und zwar insbesondere dann, wenn ihr Ablauf vor der Bromgabe durch lebhafte Unlustgefühle, durch „innere Spannungen" (Erregung) gestört wurde. Die Bromwirkung scheint demnach gewisse Erregungen zu beseitigen, welche die Unluststimmungen begleiten. Auch in ausgesprochenen Krankheitszuständen beeinflussen die Bromsalze vorzugsweise derartige mit Verstimmung einhergehende Zustände nervöser Übererregbarkeit, so bei Neurasthenie und Epilepsie. Auch bei der gesteigerten Erregbarkeit der Arteriosklerotiker führen Bromsalze zu Beruhigung und Schlaf (*Homburger*[2]). Anderseits sind sie z. B. bei einfachen manischen Erregungszuständen ohne Wirkung (*Löwald*). Es handelt sich also bei den als Schlaf- und Beruhigungsmitteln üblichen Gaben von 1·0—2·0 *g* Bromkalium um eine sehr specifische Beeinflussung der Großhirnrinde.

Wirkung bei Epilepsie.

Die nach großen Gaben experimentell nachweisbare Herabsetzung der Erregbarkeit im Centralnervensystem kann bei der Behandlung der Epilepsie durch Bromkalium in Betracht kommen. Hier kommen Gaben von täglich 5—10 *g* und mehr zur Anwendung, und nach solchen Gaben ist auch bei Gesunden ein deutlicher Einfluß auf sensorische und motorische Großhirnfunktionen erweisbar.

Albertoni[3] konnte im Tierversuch zeigen, daß Bromkalium in großen, aber noch nicht vergiftenden Gaben, insbesondere bei fortgesetzter Darreichung, die elektrische Erregbarkeit der motorischen Großhirncentren am Hunde in hohem Maße herabsetzt. Während an nicht vorbehandelten Tieren die Reizung der Hirnrinde mit Strömen bestimmter Stärke immer allgemeine epileptische Krämpfe hervorrief, der Reizerfolg von den gereizten Centren sich also auf die gesamte motorische Region ausbreitete, hob Bromkalium die Möglichkeit auf,

[1] *Löwald, Kräpelins* psychophysische Arb. Bd. 1, H. 4.
[2] *Homburger*, Therap. d. Gegenw. 1904, S. 302.
[3] *Albertoni*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1882, Bd. 15, S. 248.

durch Rindenreizung allgemeine Krämpfe auszulösen. Für die Behandlung der Epilepsie steht die günstige Wirkung der Bromide auf die Zahl der Intensität der Anfälle fest. An eine nähere Einsicht in den Zusammenhang wird erst zu denken sein, wenn die Genese der epileptischen Krämpfe dem Verständnis nähergerückt ist.

Retention der Bromsalze.

Die günstige therapeutische Wirkung tritt erst bei einem verhältnismäßig hohen Grade der Sättigung des Organismus mit Bromsalz ein. Dann aber überdauert die Einschränkung der Anfälle die Medikation einige Zeit. Dies findet darin seine Erklärung, daß die Bromsalze nicht etwa innerhalb der nächsten 24—36 Stunden nach ihrer Einführung schon wieder vollständig durch den Harn ausgeschieden werden. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Ausscheidung zwar ungemein rasch nach der Einführung einsetzt, daß aber in den ersten 24—36 Stunden nur etwa ein Zehntel bis ein Viertel der eingeführten Menge im Harn erscheint; noch 20 Tage nach dem Aufhören der Medikation ist die Ausscheidung unvollendet[1]. Es werden also große Mengen von Bromsalzen im Organismus lange Zeit zurückgehalten[2].

„Sättigung" des Organismus.

Durch diese Retention der Bromsalze bei ihrer fortdauernden Einführung erklärt sich eine Art von Sättigung des Organismus mit Brom. Von täglichen Gaben werden anfänglich nur etwa 10—48% — je nach der Größe der Diurese — im Harn ausgeschieden. Bei der fortdauernden Zufuhr nimmt aber die Ausscheidung von Tag zu Tag zu, bis sich z. B. nach 17tägiger Zufuhr von 7 bis 8 *g* BrNa ein Zustand von Bromgleichgewicht einstellt, in dem der Organismus von der betreffenden Gabengröße nichts mehr zurückhält, und Ausscheidung und Einnahme sich decken (*Laudenheimer, Fessel*[3], *v. Wyß*[2]).

Es circulieren während der Bromkur reichlich Bromsalze im Blute. Der Chlorgehalt des Blutes ist dabei entsprechend vermindert, $^1/_4$ bis $^1/_3$ des Chlors im Blutserum ist durch die äquivalenten Brommengen ersetzt. Die Bromsalze verdrängen also die Chloride (*Laudenheimer, v. Wyß, Ellinger* und *Kotake*[4]). Die sonst chlorreichsten Gewebe enthalten am meisten Bromsalze, und da die Bromide dabei zum Teil die Rolle der Chloride übernehmen, so tritt z. B. auch im Magensafte Bromwasserstoffsäure an die Stelle der Chlorwasserstoffsäure (*B. Külz, Nencki* und *Schoumow-Simanowsky*[5]). Das Verhältnis von Brom zu Chlor im Magensaft kann nach *Hoppe*[6] geradezu als Maß für die erreichte Bromsättigung des Organismus dienen. Von praktischer Wichtigkeit ist es, daß demgemäß auch der Eintritt eines therapeutisch wirksamen Grades von Bromanhäufung von der gleichzeitigen Chlorzufuhr abhängt. Wie *Richet* und *Toulouse*[7] zeigten, wird der Heilerfolg

[1] *Féré, Herbert* u. *Peyrot*, Compt. rend. de la société de biol. 1892, S. 513; *Nencki* u. *Schoumow-Simanowsky*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 34, S. 313; *Pflaumer*, Diss. Erlangen 1896.

[2] Vgl. darüber insbesondere *v. Wyß*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 55, S. 266, und 1908, Bd. 59, S. 186, sowie *E. Frey*, Ztschr. f. exp. Path. u. Therap. 1910, S. 461.

[3] *Laudenheimer*, Neurol. Zentralbl. 1897, S. 538; *Fessel*, Münchner med. Wochenschr. 1899, S. 1270; *Hondo*, Berl. klin. Wochenschr. 1902, S. 205.

[4] *Ellinger* u. *Kotake*, Medizinische Klinik. 1910, Nr. 38, S. 1474.

[5] *B. Külz*, Ztschr. f. Biol. 1887, Bd. 23, S. 460; *Nencki* u. *Schoumow-Simanowsky* a. a. O.

[6] *Hoppe*, Zentralbl. f. Neurologie. 1906, S. 994.

[7] *Richet* u. *Toulouse*, Compt. rend. de l'acad. des sciences 1899, Bd. 129, S. 850.

bei Epilepsie rascher und mit kleineren Bromgaben erreicht, wenn eine kochsalzarme Diät während der Bromkur eingehalten wird. Aber auch Bromismus tritt bei NaCl-armer Diät leichter auf.

Überschreitet die Verdrängung der Chloride durch das retinierte Brom nämlich ein gewisses Maß, so treten Vergiftungssymptome auf. Reichliche Kochsalzzufuhr entfaltet dann eine Heilwirkung (*v. Wyß*). Sie kann auf einer beschleunigten Eliminierung des angestauten Broms unter dem Einflusse des Kochsalzes beruhen, das in den Geweben wieder an die Stelle der Bromide tritt (*Laudenheimer, Ellinger* und *Kotake*[1]). Es ist aber auch möglich, daß die bei chronischer Bromzufuhr entstehenden Vergiftungssymptome nicht eigentliche Bromidwirkungen sind, sondern Folgeerscheinungen des mit der Bromzufuhr zunehmenden Chloridmangels. Denn im Tierexperimente lassen sich auch durch Chlorentziehung allein ähnliche Erscheinungen erzeugen (*Grünwald*[2]). Kochsalzzufuhr würde nach dieser Auffassung nicht durch eine beschleunigte Wiederabgabe von Bromid, sondern durch Verbesserung des Chloridbestandes heilend wirken (*v. Wyß*[3]).

Die folgenden einer ausführlicheren Versuchsreihe von *Ellinger* und *Kotake*[4] entnommenen Zahlen zeigen, wie die Bromidausscheidung im Harn durch gleichzeitige NaCl-Zufuhr gesteigert, durch andere Salze aber nicht in gleicher Weise beeinflußt wird, und wie das Blut sich dementsprechend bei NaCl-armer Diät viel wirksamer mit Brom beladen muß, als bei reichlicher Kochsalzzufuhr.

Bromsalz-Kochsalz-Versuch.	Bromsalz-essigsaures Natron-Versuch.
Kaninchen: 6tägige Darreichung von 300 *g* Rüben + 0·322 *g* NaBr + 2·0 NaCl.	Kaninchen: 6tägige Darreichung von 300 *g* + 0·322 *g* NaBr + 2·0 *g* CH_3.COONa.
Gesamtausscheidung von Brom: **0·74 *g***.	Gesamtausscheidung von Brom: **0·41 *g***.
Blutprobe am 6. Tage enthält: 0·064% Br. d. i. **9·52%** der Gesamt-Halogen-Molen.	Blutprobe am 6. Tage enthält: 0·16%, d. i. **23·8%** der Gesamt-Halogen-Molen.

Der folgende Vergleich zweier Versuche[4] zeigt schlagend, wie die in einer ersten Periode erreichte Bromsättigung des Blutes auf Kochsalzzugabe in einer zweiten Periode alsbald zurückgeht, und wie das Kochsalz dabei im Gegensatz zu anderen Salzen die Bromausscheidung im Harn befördert.

Kaninchen *A*. I. Periode:	Kaninchen *B*. I. Periode:
8tägige Darreichung von 0·322 *g* NaBr **ohne** NaCl.	8tägige Darreichung von 0·322 *g* NaBr **ohne** CH_3.COONa.
Harn am 7. und 8. Tage enthält: Chlor 0·67 *g*, Brom 0·28 *g*, d. i. **15·3%** der Gesamt-Halogen-Molen.	Harn am 7. und 8. Tage enthält: Chlor 0·56 *g*, Brom 0·26 *g*, d. i. **16·8%** der Gesamt-Halogen-Molen.
Blutprobe am 8. Tage enthält: Chlor 0·22%, Brom 0·15%, d. i. **23·8%** der Gesamt-Halogen-Molen.	Blutprobe am 8. Tage enthält: Chlor 0·23%, Brom 0·16%, d. i. **23·8%** der Gesamt-Halogen-Molen.

[1] *Laudenheimer*, Zentralbl. f. Neurologie. 1910, S. 461; *Ellinger* u. *Kotake* a. a. O.
[2] *Grünwald*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 360.
[3] *v. Wyß*, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 8.
[4] *Ellinger* u. *Kotake*, Medizinische Klinik. 1910. Nr. 38, S. 1474.

II. Periode:	II. Periode:
4tägige Fütterung von 0·322 *g* Na Br + 2·0 *g* Na Cl.	4tägige Fütterung von 0·322 *g* Na Br + 2·0 *g* $CH_3 . COO Na$.
Harn am 1. und 2. Tage enthält: Chlor 2·52 *g*, Brom 0·51 *g*, d. i. **7·7** % der Gesamt-Halogen-Molen.	Harn am 1. und 2. Tage enthält: Chlor 0·67 *g*, Brom 0·26 *g*, d. i. **15·3** % der Gesamt-Halogen-Molen.
Blutprobe am 4. Tage enthält: Chlor 0·28 %, Brom 0·064 %, d. i. **9·2** % der Gesamt-Halogen-Molen.	Blutprobe am 4. Tage enthält: Chlor 0·24 %, Brom 0·18 %, d. i. **23·9** % der Gesamt-Halogen-Molen.

Bromismus. Durch die Anhäufung allzu großer Bromsalzmengen bei dauernder Zufuhr erklären sich wahrscheinlich die unerwünschten Bromwirkungen, die sich bei längerer Anwendung meistens einstellen: sog. Bromismus. In den leichtesten Formen werden davon vorzugsweise die Haut und die Schleimhäute betroffen; es entstehen mannigfache Exantheme, meist in Form der sog. Brom-Akne, in schwereren Fällen auch pustulöse Hautausschläge. Neben der Haut sind verschiedene Schleimhäute betroffen. Man beobachtet Bromschnupfen, Conjunctivitis und Katarrhe der Luftwege. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um Reizerscheinungen bei der Ausscheidung der Bromsalze oder ihrer Umwandlungsprodukte durch die Drüsen der Haut und der Schleimhäute. Man hat in dem Inhalte der Pusteln Brom nachweisen können, aber es ist fraglich in welcher Form. Vermutlich entsteht unter dem Einfluß des sauren Inhalts von Schweiß- und Talgdrüsen Bromwasserstoffsäure, die sich leicht unter Abspaltung von freiem Brom zersetzt; da freies Brom stark reizend wirkt, so wäre damit die Reizwirkung am Orte der Ausscheidung verständlich. Mit Ausscheidungserscheinungen könnte auch die Magen- und Darmstörung zusammenhängen, die beim chronischen Bromismus öfters beobachtet wird und zu Abmagerung und Kachexie führt. Endlich treten Störungen des Centralnervensystems, Abnahme des Gedächtnisses, Apathie, sowie Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen auf, die vielleicht auch Folgen des gleichzeitigen Chlormangels sind. Kochsalz kann als Gegenmittel dienen[1].

Brompräparate. Am meisten werden zu den „Bromkuren" die Bromalkalien verwendet, deren Wirksamkeit natürlich von ihrem Gehalte an Brom abhängig ist. Bromkalium, Kalium bromatum (Kaliumbromid, weiße Krystalle, in Wasser leicht löslich) enthält etwa 67 %; Natrium bromatum (Natriumbromid, ein krystallinisches, in Wasser noch leichter lösliches Pulver) enthält 77 %, Ammonium bromatum (Ammoniumbromid) 81 % Brom. Die Bromsalze werden am besten zur Vermeidung gastrischer Störungen mit viel Wasser eingenommen. Eine verdünnte Lösung der drei Salze zusammen (Bromkalium und Bromnatrium zu gleichen Teilen, Brom-ammonium in halber Menge) kommt mit Kohlensäure gesättigt als *Erlenmeyer*sches Bromsalzwasser in den Handel. Auch brausende Bromsalzmischungen (*Sandow*sches Bromsalz) werden vielfach angewendet.

Um den Bromismus zu vermeiden, sind neuerdings auch vielfach organische Bromverbindungen in die Therapie eingeführt worden, deren Überlegenheit behauptet wird. Doch darf man nicht vergessen, daß diese Ersatzmittel der Bromsalze auch weit weniger Brom enthalten als diese, so daß sich das Fehlen von

[1] *v. Wyß* (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59, S. 186) ist geneigt, nicht die Bromanhäufung, sondern das Chlordefizit im Blut als Ursache der Bromvergiftung anzusehen. Die reichlichere Kochsalzzufuhr würde nach dieser Auffassung nicht durch Austreibung überschüssigen Broms heilend wirken, sondern durch Beseitigung des Chlormangels. Vgl. dazu *Grünwald*, Zentralbl. f. Physiol. 1908, XXII, Nr. 16.

Intoxikationserscheinungen auch aus der geringeren Bromeinführung erklärt. Es kommen Verbindungen des Broms mit Fett, das Bromipin (ein Additionsprodukt des Sesamöls mit Brom, mit einem Gehalt von 10 und 33% Brom), neuerdings auch das Kalksalz der Dibrombehensäure (Sabromin mit 30% Brom), ferner Verbindungen des Broms mit Eiweißstoffen (Bromeigone mit etwa 11%) und mit Leim (Bromokoll mit etwa 20% Brom) sowie eine Verbindung mit Hexamethylentetramin (das Bromalin mit etwa 32% Brom) in den Handel. Neuerdings wurde eine 36% Brom enthaltende Bromcalciumharnstoffverbindung Ureabromin empfohlen. Es ist bisher nicht bewiesen, daß diesen organischen Verbindungen wesentliche Vorteile gegenüber den Bromsalzen zukommen[1].

Neuerdings haben *Ellinger* und *Kotake*[2] die Bromverteilung und Ausscheidung nach Darreichung eines 48% Brom enthaltenden organischen Brompräparates, des Dibromzimtsäureäthylesters (Zimtesterbromids), untersucht und seinen Verteilungstypus wie auch seine physiologische Wirkung dem Bromnatrium entsprechend gefunden. Dagegen zeigte das Sabromin eine andersartige Verteilung, es fand sich reichlich in den Fettdepots des Unterhautzellgewebes und der Leber eine Bromanhäufung und Chlorverdrängung im Blute wie nach Bromnatrium, ließ sich aber durch unschädliche Gaben von Sabromin nicht erreichen. Es läßt sich heute noch nicht entscheiden, welcher Typus der Verteilung für den therapeutischen Erfolg der günstigste ist.

Die bromhaltigen Hypnotica (Bromural, Neuronal, Adalin etc.) haben mit einer „Bromwirkung" nichts zu tun, da es im Organismus nicht zur Abspaltung von Bromionen aus ihnen kommt; sie wirken vielmehr nur als lipoidlösliche Schlafmittel der Alkoholgruppe, u. zw. als ungespaltene Moleküle.

Dagegen ist das neuerdings in Gaben von 0·5—1·09 als Sedativum empfohlene Adamon, ein 35% Brom enthaltender Dibromdihydrozimtsäure-Borneolester, als Brompräparat anzusehen (*v. Rad*[3]).

Baldrianpräparate.

Zu den Arzneimitteln, welche als ganz schwache Narkotica wirken, gehören auch die Baldrianpräparate. Obwohl sie in neuerer Zeit viel von ihrem alten Ansehen verloren haben, werden sie zur Behandlung hysterischer Erkrankungen noch häufig herangezogen. Die in der Radix Valerianae enthaltenen wirksamen Bestandteile sind sehr zersetzlich, und die Wirkungen der aus der Droge gewonnenen Extrakte und Tinkturen sind daher recht inkonstant.

Die wirksamen Bestandteile sind in dem ätherischen Baldrianöl enthalten, welches Rückenmark und höhere Hirncentren im Sinne der Narkose beeinflußt (*Grisar, Binz*[4]). Von reinen Substanzen sind aus dem ätherischen Baldrianöl Borneol und die Bornylester verschiedener Fettsäuren, insbesondere der Isovaleriansäure erhalten worden. Diesen Estern kommt, ähnlich wie der ganzen Droge, in größeren Gaben eine deutlich lähmende Wirkung auf das Centralnervensystem zu (*Kionka*[5]). Der Isovaleriansäurebornylester ist unter dem Namen Bornyval, der Menthylester der Isovaleriansäure in Mischung mit Menthol unter dem Namen Validol in die Therapie eingeführt worden. Auch diese Ester sind leicht zersetzlich und die Isovaleriansäure selbst wenig wirksam (*Kochmann*[6]). Vielleicht ist das schwache Narkoticum Isovaleriansäurediäthylamid (Valyl) besser geeignet, die ähnlichen Wirkungen der Droge zu ersetzen.

---

[1] Inwieweit nach Einführung dieser Präparate Bromalkali im Organismus entsteht, vgl. *Bilinski*, Therap. Monatshefte, Februar 1910, u. *Bermann*, ebenda, April 1910.

[2] *Ellinger* u. *Kotake*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 87.

[3] *v. Rad*, Therapie der Gegenwart. 1912, S. 93.

[4] *Grisar*, Inaug.-Diss. Bonn 1873; *Binz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5, S. 109.

[5] *Kionka*, Arch. int. de Pharmacodynamie. 1904, Bd. 13, S. 215.

[6] *Kochmann*, Deutsche med. Wochenschr. 1904, S. 57.

Pharmakologie der sensiblen Nervenendigungen.

Erregung sensibler Nervenendigungen.

Die sensiblen Nervenendigungen sind allenthalben der direkten Giftwirkung chemischer Substanzen ausgesetzt. Die Erregung der Nervenausbreitungen äußert sich als Schmerz, als Wärme oder Kältegefühl etc. Vielfach löst sie auch Reflexe aus, wie z. B. die Erregung der sensiblen Nerven des Magens Erbrechen, die Erregung der Trigeminusendigungen in der Nasenschleimhaut Reflexe auf die Atmung. Bei den Ätzgiften ist die Reizwirkung auf die Nervenendigungen Teilerscheinung einer allgemeinen Gewebsläsion, auf die der Zelltod nachfolgt. Man kennt aber auch Stoffe, denen eine ganz specifisch erregende Wirkung auf sensible Endapparate zukommt, wie z. B. das Veratrin.

Reflektorische Wirkung derselben.

Von der Reizung sensibler Nervenendigungen macht man bei Kollapszuständen und narkotischen Vergiftungen Gebrauch, um reflektorisch die daniederliegende Erregbarkeit der Kreislauf- und Atmungscentren zu steigern. An der Haut wendet man zu solchen Zwecken entweder mechanische Reize an — Bürsten der Haut, Abklatschen etc. — oder thermische, z. B. kalte Übergießungen. Von chemischen Reizmitteln sind nur diejenigen brauchbar, die durch die verhornten Epidermisschichten rasch genug hindurchdringen, um zu den sensiblen Nervenendigungen zu gelangen, am besten also flüchtige Stoffe, wie Senföl, Essigsäure oder Ameisenspiritus. Reflektorische Reizung spielt aber ohne Zweifel auch bei der subcutanen Campher- und insbesondere bei der Ätherinjektion eine Rolle. Auch Riechreize, wie Ammoniak, sowie Geschmacksreize, wie die Ätherarten in bukettreichen Weinen, gehören hieher, denn auch sie wirken reflektorisch auf Blutdruck und Atmung.

Lokalanästhesie.

Auf der Möglichkeit, die sensiblen Nervenendigungen durch gewisse Arzneimittel vorübergehend und ohne dauernde Schädigung zu betäuben, beruht die Lokalanästhesie, die in neuerer Zeit ein immer größeres Anwendungsgebiet erlangt hat.

Terminale und Leitungsanästhesie.

Im allgemeinen ist eine lokale Anästhesie möglich durch Aufhebung der Erregbarkeit der sensiblen Nervenendigungen oder durch Unterbrechung der Leitfähigkeit sensibler Nervenbahnen. Man kann die Anästhesierung, welche die Nervenendigungen zum Angriffspunkt hat, als terminale bezeichnen und ihr die Ausschaltung eines Nervengebietes aus der sensiblen Sphäre durch Leitungsunterbrechung an Nervenstämmen als Leitungsanästhesie gegenüberstellen. Die Unterbrechung der centripetal leitenden sensiblen Bahnen kann dabei schon an den feinsten Nervenfasern erfolgen und in diesem Falle läßt sie sich nur schwer von der Lähmung der Endigungen selbst trennen; sie kann aber auch an den großen Nervensträngen und

Sammelbahnen hervorgerufen werden, bis zu den sensiblen Rückenmarkswurzeln hinauf.

Die Anästhesierung der sensiblen Elemente kann durch physikalische und durch chemische Einflüsse erfolgen. Die ältesten Erfahrungen beziehen sich auf die Unterbrechung der Nervenleitung durch

Kompression. Kompression. Daß durch Druck auf große Nervenstränge Parästhesie und Unempfindlichkeit entstehen kann, wird durch das Einschlafen der Glieder bei zufälligem Andrücken eines Nerven gegen seine knöcherne Unterlage bewiesen. Neuralgische Schmerzen werden durch Druck auf den Nerven vorübergehend gelindert. Die Kompressionsanästhesie, die in der Form der Ligatura fortis schon den alten Chirurgen bekannt war, spielt heute keine Rolle mehr. Eine zweite Methode, Anästhesie

Anämisierung. zu erzielen, besteht in der Anämisierung eines Gebietes. Die akute Anämie durch Unterbindung eines großen Gefäßes, z. B. der Cruralis, ist nach einiger Zeit von Anästhesie gefolgt. Dabei leiden zuerst die Endapparate, während die Nervenstämme auch bei vollständiger Unterbrechung der Blutzufuhr lange Zeit erregbar bleiben. Für sich allein ist aber die Anämisierung nicht im stande, in genügend kurzer Zeit komplette Anästhesie zu erzeugen. Bei der *Esmarch*schen Blutleere durch centripetal fortschreitende Einwicklung der Glieder mit der elastischen Binde wirken Kompression und Anämie zusammen. Hingegen hat die lokale Anämie durch die *Esmarch*sche Binde und, wie wir sehen werden, auch durch andere Methoden eine sehr große indirekte Bedeutung zur Unterstützung der Cocainwirkung gewonnen.

Kälteanästhesie Weiter ist extreme Kälte im stande, sowohl die Nervenendigungen als auch die Stämme unerregbar zu machen. Daß Glieder durch dauernden Kontakt mit Schnee und Eis gefühllos werden, ist eine alte Erfahrung.

Systematisch hat zuerst *James Arnott* 1849 die Kälte zur Erzeugung der lokalen Anästhesie verwendet, indem er eine Eiskochsalzmischung auf den zu anästhesierenden Hautbezirk einwirken ließ. *Richet* hat dann 1859 den praktisch entscheidenden Schritt zur Verwertung dieser Erfahrungen gemacht, indem er die Verdunstungskälte bei der Verdampfung von Äther auf der Haut zur Anästhesierung benützte, und *Richardson* verbesserte 1866 diese Technik durch Einführung des Ätherzerstäubers.

Die Wärmeentziehung bei der Kälteanästhesierung der Haut wird desto intensiver sein, je niedriger der Siedepunkt des verdampfenden Stoffes liegt. Die Durchfrierung der Haut läßt sich deshalb mit dem schon bei 12·5° siedenden Chloräthyl rascher herbeiführen als mit Äther. Das Chloräthyl (Aethylum chloratum, Äthylchlorid oder Kelen, C_2H_5Cl) ist eine farblose Flüssigkeit von brennend süßem Geschmack. Es hat derzeit den Äther fast vollständig verdrängt. Chlormethyl, CH_3Cl, ist ein Gas. Mischungen der beiden Substanzen, z. B. Anästhyl Bengue und Metäthyl Henning, deren Siedepunkt bei 2—0° liegt, werden jetzt mit Vorteil verwendet, um rasche Anästhesierung zu erreichen.

der Haut, Unter dem Einfluß der niedrigen Temperatur kontrahieren sich zuerst die glatten Muskeln der Haut und der Gefäße; die Haut wird blaß. Bei längerer Einwirkung hingegen rötet sich die Haut. Wird die Abkühlung aber unter den Gefrierpunkt der Gewebe fortgesetzt, so wird die Haut plötzlich weiß und hart. Dabei erlischt die Funktion der sensiblen Nervenendigungen, die Circulation stockt und das Gewebe wird gefühllos. Anämie und Kälte wirken also zur Erzeugung der Anästhesie zusammen. Bei allzu langer Dauer der Erfrierung entsteht aber die Gefahr der Gangrän. Auch ruft die rasche Durchfrierung

des Gewebes zunächst starken Schmerz hervor, während eine langsame Abkühlung und Durchfrierung auch reizlos möglich ist. Der der Anästhesie vorangehende Schmerz ist daher beim Ätherspray geringer als beim Chloräthyl.

der Schleimhäute.

Eine eigentliche Durchfrierung und komplette Kälteanästhesie ist nur an der Haut möglich, da stark von Blut durchströmtes Gewebe der Tiefenwirkung der Kälte eine Grenze setzt. An Schleimhäuten ist die Kälteanästhesie deshalb desto unvollkommener, je hyperämischer sie bei Entzündungszuständen sind. Dennoch leistet die Durchfrierung der oberflächlichen Schichten bei kleinen Incisionen, Spaltung von Abscessen u. s. w. und besonders in der Zahnheilkunde wertvolle Dienste.

Anästhesie durch chemische Einwirkungen

Bis zur Mitteilung *Kollers* über die Cocainanästhesie am Auge (1884) beschränkte sich die Lokalanästhesie auf die erörterten Methoden, d. h. im wesentlichen auf die Anwendung der Kälte. Erst die Kenntnis der Cocainwirkung lehrte die Möglichkeit einer elektiven Beeinflussung der sensiblen Nervenapparate durch chemische Substanzen.

Eine jede Substanz, welche durch Umsetzung mit den Zellbestandteilen eine Veränderung in dem chemischen Gefüge des Protoplasmas hervorruft, wird beim Kontakt mit dem Gewebe auch die Funktion der Nervenendigungen stören müssen. Alle Substanzen also, die mit starken chemischen Affinitäten zu den Bestandteilen des Protoplasmas begabt sind, und die wir später als Ätzmittel genauer besprechen werden, bewirken deshalb zugleich mit allgemeiner Gewebeschädigung auch an den sensiblen Elementen anfänglich heftige Reizung (Schmerz) und nachträgliche Gefühllosigkeit, resp. dauernde Vernichtung der Funktion. Die Anästhesie ist in diesem Falle die Folge des Zelltodes der sensiblen Elemente. Man wird deshalb eigentliche Ätzmittel nicht zur Anästhesierung verwenden können. Da die Nervenendigungen aber am empfindlichsten reagieren, so werden sie von den allgemeinen Zellgiften, z. B. von eiweißfällenden Substanzen, schon beim Kontakt mit relativ geringen Konzentrationen angegriffen, und deshalb können gewisse Ätzgifte in großer Verdünnung anästhesierend wirken, ohne zunächst andere Gewebsbestandteile zu schädigen. Ein Beispiel dafür ist die unerwünschte Einwirkung von Karbolsäurelösungen, welche die Epidermis leicht durchdringen und an der Haut auch in solchen Verdünnungen Brennen und später Schrumpfung und Unempfindlichkeit hervorrufen, die sonst noch nicht schädigend einwirken. Umschläge mit 1—2%iger Carbolsäure anästhesieren bei längerem Kontakt die Haut, können aber dabei auch Gangrän zur Folge haben.

Ätzmittel.

Anaesthetica dolorosa.

Die große Mehrzahl von Substanzen, welche überhaupt mit dem Protoplasma der peripheren Nervenelemente in Wechselwirkung treten, lähmt die Nervenapparate erst, nachdem sie anfänglich Schmerz und Reizung hervorgerufen hat. Ein typisches Beispiel dafür ist das Ammoniak, welches freiliegende sensible Nervenelemente im Gegensatz zu den motorischen in specifischer Weise erregt (*Grützner*[1]), nach einiger Zeit aber zu einer weitgehenden Anästhesie führt (*Gradenwitz*[2]). Solche Substanzen, die zuerst Schmerz und dann erst Anästhesie im

[1] *Grützner, Pflügers* Arch. 1894, Bd. 58

[2] Vergleichende Messungen der anästhesierenden Substanzen vgl. bei *Gradenwitz*, Inaug.-Diss. Breslau 1898.

betroffenen Gebiete erzeugen, nannte *Liebreich*[1] Anaesthetica dolorosa. Sehr zahlreiche chemisch differente Substanzen gehören zu ihnen.

Man prüft diese Verhältnisse am besten nach dem Vorgange *Schleichs* durch die Injektion blutwarmer Lösungen in die menschliche Cutis, die wegen ihres Reichtums an Nervenendigungen sich zu solchen Versuchen besonders eignet[2]. Bei der Injektion hebt sich das durchtränkte Cutisgebiet als blasse Quaddel über das Niveau der Haut. Zu den anfangs schmerzerregenden und später anästhesierenden Substanzen gehört auch das destillierte Wasser; nach kurz dauerndem Schmerz entsteht eine etwa 15 Minuten andauernde Gefühllosigkeit der Quaddel. Bei Salzzusatz verringert sich der Injektionsschmerz sowie die Sensibilitätsherabsetzung, aber erst bei 0·9 %iger Na Cl-Lösung, d. h. wenn die Flüssigkeit der osmotischen Spannung der Gewebe entspricht, wird die Injektion schmerzlos. Steigt der Na Cl-Gehalt über 0·9 % an, so nehmen Reiz und Lähmung an den sensiblen Nervenendigungen mit steigender Konzentration wieder zu. Die Ursache dieses Verhaltens liegt in der Quellung, resp. in der Wasserentziehung, welche anisotonische, d. h. dem osmotischen Druck des Blutes nicht entsprechende Lösungen in den Geweben hervorrufen. Lösungen unterhalb einer „physiologischen" Konzentration geben Wasser an die Gewebszellen ab und bringen sie dadurch zum Quellen, konzentriertere Lösungen entziehen dagegen Wasser und führen zur Schrumpfung. Diese Wirkungen, die man an Pflanzenzellen, Blutkörperchen und anderen isolierbaren Zellen genau verfolgen kann, machen sich auch an sensiblen Nerven geltend. Daß in der Tat, ganz abgesehen von den chemischen Wirkungen der verschiedenen Salze, Alkalien, Säuren und organischen Stoffe, schon die „physikalischen" Wirkungen von Quellung und Wasserentziehung die Nervenelemente zu reizen und danach zu lähmen vermögen, geht aus den Untersuchungen von *Braun*[3] hervor, der bei der Injektion sehr verschiedener Substanzen den Indifferenzpunkt immer bei der physiologischen, d. h. dem Blute isotonischen Konzentration fand. Es ist dies für alle Injektionen ins Gewebe von Bedeutung. Deshalb verlangt *Braun* auch für die *Schleich*sche Infiltrationsanästhesie die Anwendung osmotisch indifferenter Lösungen. Nur dann wird der Quellungschmerz und jede nachfolgende Gewebsschädigung vermieden, und die specifische Cocainwirkung tritt rein hervor.

Anisotonische Lösungen.

Cocain. Der großen Anzahl der Anaesthetica dolorosa steht eine kleine Zahl von Substanzen gegenüber, die elektiv auf die peripheren sensiblen Apparate einwirken und dieselben, ohne sie merklich zu reizen, vorübergehend zu lähmen vermögen. Man hat diese Wirkung zuerst beim Cocain kennen gelernt, seither hat sich an das Cocain eine Reihe von Mitteln angeschlossen, die dem Cocain in ihrer Konstitution mehr oder weniger nahestehen. Seitdem man es aber gelernt hat, darauf zu achten, haben sich auch zahlreiche andere Substanzen, z. B. auch eine Reihe von Alkaloiden[4], als lokal anästhesierend er-

---

[1] *Liebreich*, Verhandl. d. 7. Kongr. f. inn. Medizin. 1888, S. 245.

[2] Vgl. darüber *Heinze*, *Virchows* Arch. 1898, Bd. 153, und *Braun*, Arch. f. klin. Chir., 1898, Bd. 57.

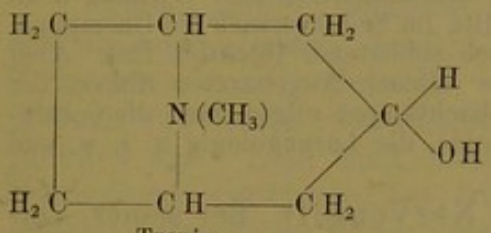
[3] *Braun*, a. a. O. und Die Lokalanästhesie. Leipzig 1905, S. 49.

[4] Vgl. *Wiki*, Journal de physiologie et pathologie générale. 1913, Bd. 15, S. 845.

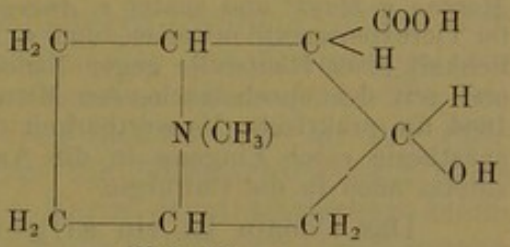
wiesen. Besonders den Chinaalkaloiden kommt die cocainartige Wirkung auf Nervenendigungen in ausgesprochener Weise zu (*Morgenroth* und *Ginsberg*[1]), so daß man neuerdings bereits versucht, Derivate des Hydrochinins auch praktisch zu verwenden.

Chemisches.

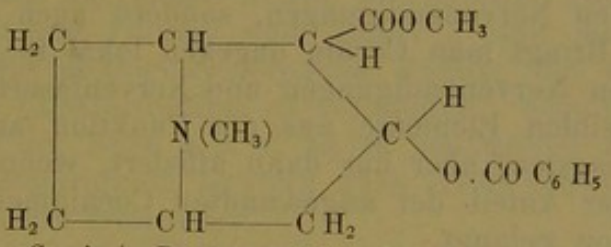
Das Cocain, welches von *Wöhler* und seinen Schülern *Niemann* und *Lossen* 1860 zuerst aus den Cocablättern dargestellt wurde, kommt in den Cocablättern etwa zu $^1/_2$% vor. Das gut krystallisierende und in Wasser schwer lösliche Alkaloid gibt leichtlösliche Salze, von denen das Cocainum hydrochloricum therapeutisch angewandt wird. In seiner Konstitution steht es dem Atropin nahe. Es ist wie dieses eine esterartige Verbindung und zerfällt beim Kochen mit Säuren oder Alkalien in die Base Ekgonin, Benzoesäure und Methylalkohol. Das Ekgonin steht dem Tropin chemisch nahe, jener Base, die neben der Tropasäure bei der Zersetzung des Atropins entsteht. Die Grundlage beider Basen ist ein Doppelring, den man sich durch den Zusammentritt des 5gliedrigen Pyrrolidinrings mit dem 6gliedrigen Piperidinring entstanden denken kann. Das Ekgonin ist Tropincarbonsäure und die nahen konstitutionellen Beziehungen zwischen Atropin und Cocain werden durch die folgenden Formeln illustriert:



Tropin.



Ekgonin.



Cocain (= Benzoylekgoninmethylester).

Das Benzoylekgonin wirkt nicht lokal anästhesierend. Die typische Cocainwirkung entsteht vielmehr erst durch Veresterung des Benzoylekgonins, z. B. mit Methyl. Wie das Cocain, der Methylester des Benzoylekgonins, wirkt auch der Äthylester und andere Homologe (*Poulsson*[2]). Wie an die Veresterung ist die Wirksamkeit des Moleküls auch an die Gegenwart der Benzoesäuregruppe gebunden, denn bei dem Ersatz des Benzoyls durch andere Säureradikale wird die anästhesierende Wirkung abgeschwächt oder geht vollständig verloren.

Herkommen.

Die Cocablätter stammen von Erythroxylon Coca, einem im tropischen Südamerika, besonders in Peru und Bolivien einheimischen Strauche, der den Eingeborenen Südamerikas als heilig galt und ihnen als unentbehrliches Genußmittel diente. Die Cocablätter werden von den Eingeborenen mit Pflanzenasche oder mit Kalk gemischt gekaut. Sie schreiben dem Cocakauen die wunderbarsten Wirkungen zu; es soll die Körperkraft heben, arbeitslustiger und heiterer machen, vor allem aber zu Anstrengungen ohne Ermüdung und zum Ertragen von Hunger und Durst befähigen. Zahlreiche Forschungsreisende haben dies bestätigt. Auf Grund solcher Mitteilungen wurden die Cocablätter auch in Europa vielfach geprüft, doch kam man anfangs nur zu negativen Re-

[1] *Morgenroth* u. *Ginsberg*, Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 8.
[2] *Poulsson*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 301.

sultaten, da man von der falschen Fragestellung ausging, ob die Cocablätter bei der Nahrungszufuhr als Sparmittel dienen könnten.

Historisches. Die therapeutisch wichtigste Eigenschaft des Cocains ist seine lähmende Wirkung auf die Endigungen der sensiblen Nerven. Die Lokalanästhesie durch Cocain hat durch die schrittweise rationelle Vervollkommnung ihrer Anwendungsmethoden für die allgemeine Chirurgie immer größere Bedeutung gewonnen und ist heute zu einer überaus wertvollen Ergänzung der Inhalationsanästhesie geworden.

Die Entdeckung der anästhesierenden Eigenschaften des Cocains bietet ein interessantes Beispiel, wie langsam sich oft eine naheliegende Erkenntnis Bahn bricht, und wie eine Entdeckung schon längst gemacht sein kann, ohne daß ihre Bedeutung richtig erkannt wird. *Wöhler*[1], der das Cocain rein dargestellt hatte, schrieb ganz klar bei der Schilderung seiner Eigenschaften: „Es schmeckt bitterlich und übt auf die Zungennerven eine eigenartige Wirkung aus, so daß die Berührungsstelle vorübergehend wie betäubt, fast gefühllos wird." Auch beim Kauen der Cocablätter wurde die lokale Anästhesie beobachtet (*de Marle* 1862, *Scherzer* 1865). *Moreno y Mays*[2] und später *v. Anrep*[3] konnten die anästhesierende Wirkung auch im Tierexperimente erweisen, und *v. Anrep* stellte im Selbstversuch die Unempfindlichkeit einer Hautstelle gegen Nadelstiche nach subcutaner Injektion fest. Aber erst seit der epochemachenden Mitteilung des Wiener Augenarztes *Koller*, der 1884 die praktische Verwertbarkeit dieser Beobachtungen zeigte, fand die Cocainanästhesie rasch Eingang in die Augenheilkunde, die Laryngologie u. s. w. und zuletzt auch in die Chirurgie.

Allgemeine Charakteristik der Cocainwirkung. Das Cocain ist ein allgemeines Nervengift. Bei seiner Verteilung durch den allgemeinen Kreislauf wirkt das Cocain nicht bloß auf die sensiblen Nervenendigungen, sondern auch auf das Centralnervensystem. Bringt man Cocain dagegen lokal in den Geweben in Kontakt mit den Nervenendigungen und Nervenfasern, so werden zunächst die sensiblen Elemente aus der Funktion ausgeschaltet, das centrale Nervensystem aber nur dann affiziert, wenn gleichzeitig ein genügend großer Anteil der angewandten Cocainmenge in die allgemeine Circulation gelangt.

Eindringen in die Gewebe. Für die lokale Cocainwirkung auf die Nervenendapparate ist es von ausschlaggebender Bedeutung, daß den Cocainsalzen im Gegensatz zu den meisten anderen Alkaloidsalzen die Fähigkeit zukommt, sehr leicht in die lebenden Zellen einzudringen und sich daher leicht in den Geweben zu verbreiten.

Nach den Untersuchungen von *Gros*[4] dringt nicht das Cocainsalz als solches, sondern die durch hydrolytische Spaltung in der Lösung entstandene freie Base in die Zellen ein. Je stärker die verschiedenen Salze der Anaesthetica hydrolytisch gespalten sind, desto rascher und intensiver wirken demgemäß ihre Lösungen. *Gros* empfiehlt deshalb für gewisse Zwecke die Anwendung des Novocainbicarbonats an Stelle von Novocainsalzen (vgl. S. 132) stärkerer Säuren.

Die Haut des Menschen ist allerdings undurchgängig für Cocain infolge der Verhornung ihrer äußeren Schicht: in alle lebenden Zellen dringt das Cocain aber leicht ein und vermag deshalb auch von der Oberfläche der unverletzten Schleimhäute aus die peripheren sensiblen Elemente zu treffen. Ganz ähnlich wie die Schleimhäute verhält sich die drüsenreiche, stets feuchte und zum Austausch von

[1] *Wöhler*, Annalen der Chemie u. Pharmazie. 1860, Bd. 114, S. 216.
[2] *Moreno y Mays*, Thèse de Paris. 1868.
[3] *v. Anrep*, *Pflügers* Arch. 1880, Bd. 21, S. 38.
[4] *Gros*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 80, und Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 39.

Gasen sowie zur Aufnahme und Ausscheidung wässeriger Lösungen befähigte Froschhaut. Sie ist deshalb zur Demonstration der anästhesierenden Eigenschaften des Cocains geeignet (*Gradenwitz*[1]). *Experiment an der Froschhaut.*

An Rückenmarksfröschen erfolgen bekanntlich die Reflexe nach sensiblen Hautreizen, z. B. Eintauchen in $^1/_6$% HCl sehr prompt. Wird nun die Haut einer Froschpfote vorher mit Cocain bespült, so wird dieses Bein beim Eintauchen in die Säure (*Türk*scher Versuch) erst viel später angezogen als das andere, und nach genügender Dauer der Cocainwirkung löst auch der stärkste Säurereiz keine Reflexbewegung mehr aus, es ist komplette Anästhesie eingetreten Das Experiment gelingt nach Unterbrechung der Circulation im Froschkörper noch besser, weil die Cocainwirkung auf das Centralnervensystem durch Aufnahme in das Blut dann auch bei langer Dauer der Einwirkung nicht zu fürchten ist. Daß das Ausbleiben der Reaktion auf den Säurereiz nicht durch Lähmung des Rückenmarks bedingt ist, lehrt der Kontrollversuch an dem anderen nicht cocainisierten Bein; daß es sich auch nicht um eine Lähmung motorischer Nervenelemente in der cocainisierten Extremität handelt, ergibt sich aus ihrer intakten motorischen Reaktion bei Reizung anderer Stellen der Froschhaut.

Auch andere sensible Nervenendigungen werden neben den schmerzempfindenden durch Cocain gelähmt; so die Endigungen der Tastnerven, der Geschmacks- und Geruchsnerven (*Zwardemaker*[2]). Die Reflexe von seiten der Schleimhautnerven bleiben z. B. an der Conjunctiva aus. Läßt man Ammoniak auf die Nasenschleimhaut eines Kaninchens einwirken, so tritt in der Norm exspiratorischer Atemstillstand ein; dieser durch Reizung der sensiblen Trigeminusendigungen in der Schleimhaut ausgelöste Reflex bleibt nach Cocainisierung der Nasenschleimhaut aus (*Loewy* und *Müller*[3]), und man hat deshalb vorgeschlagen, die analogen störenden Reflexe bei der Inhalationsanästhesie durch Cocainisierung zu vermeiden. Für die Operationen am Kehlkopf, in der Nase u. s. w. ist es von großer Bedeutung, daß nicht bloß Schmerzlosigkeit, sondern auch Reflexlosigkeit die Eingriffe des Operateurs erleichtern. *Lokale Aufhebung der Reflexe.*

Die anästhesierende Wirkung des Cocains kann natürlich auch an freigelegten Nervenstämmchen und -endigungen in einer Schnittwunde der Haut nachgewiesen werden (*Grützner*[4]). Am besten läßt es sich aber mit der auf S. 116 erwähnten Prüfung an dem Gewebe der Cutis zeigen, daß schon 0·005% Cocain (1 : 20.000) in 0·9%iger NaCl-Lösung das Schmerzgefühl in der Quaddel für längere Zeit aufhebt (*Braun* und *Heinze*[5]). Die Dauer der Anästhesie wächst mit der Konzentration der angewandten Cocainlösung und beträgt nach *Braun* bei 0·1% schon 15 Minuten, bei 1% etwa 25 Minuten. Ein kurz dauernder Schmerz geht der Anästhesie erst bei noch konzentrierteren Lösungen voraus. *Experiment an der Cutis.*

Das Cocain vermag durch die Markscheide in die Nervenstämme einzudringen und hebt ihr Leitungsvermögen auf, so daß der innervierte Bezirk aus der Sensibilität ausgeschaltet wird. („Leitungsanästhesie“ oder regionäre Anästhesie.) *Leitungsanästhesie.*

---

[1] *Gradenwitz*, a. a. O.

[2] *Zwardemaker*, zit. nach *Braun*, Die Lokalanästhesie, S. 86.

[3] *Loewy* u. *Müller* (Münchner med. Wochenschr. 1903, Nr. 15) haben diesen Versuch mit dem cocainartig auf die sensiblen Nervenendigungen wirkenden Johimbin angestellt.

[4] *Grützner*, *Pflügers* Arch. 1894, Bd. 58.

[5] *Braun*, Arch. f. klin. Chirurgie. 1898, Bd. 57, u. *Heinze*, *Virchows* Arch. 1898. Bd. 153.

Die Leitungsbahnen sind dabei einer Leitungsunterbrechung um so leichter zugänglich, je dünner ihre bindegewebigen Scheiden sind. Deshalb unterliegen die feinsten Endnervchen der Cocainwirkung kaum weniger stark als die Endigungen selbst. In die größeren Nervenstränge wird das Anaestheticum aber langsamer eindringen; die Konzentration der Cocainlösung muß deshalb zur Anästhesierung der Nervenstämme eine höhere sein als bei der terminalen. Bei der endoneuralen Injektion tritt die Anästhesie hingegen schon bei Anwendung ganz verdünnter Lösungen sogleich ein.

Elektive Wirkung auf sensible Fasern.

Das Cocain wirkt bei gleicher Konzentration auf die sensiblen Fasern des gemischten Nerven rascher als auf die motorischen ein. Auch liegt die wirksame Grenzkonzentration für die sensiblen Fasern niedriger als für die motorischen. Die sensiblen Elemente werden also von Cocain (*Alms*[1]) elektiv vergiftet.

Nach *Kochs*[2] wird die sensible Leitung am Ischiadicus des Frosches schon nach einer Minute aufgehoben, die motorische aber anfangs nicht verändert. Neuerdings hat *Dixon*[3] die größere Empfindlichkeit der zentripetalen Fasern am Ischiadicus des Kaninchens konstatiert und *Santesson*[4] in vergleichenden Versuchsreihen erwiesen, daß die sensible Leitung bei direktem Kontakt mit 5% Cocainlösung schon nach 15—18 Minuten so vollständig unterbrochen wird, daß auch stärkste tetanisierende Reizung peripher von der behandelten Stelle des Nerven keine Reflexe mehr auslöst, während die gleiche Konzentration die motorische Leitung noch nach etwa einer Stunde unverändert läßt.

Wir finden demnach nicht bloß verschiedene Reaktionen der motorischen und sensiblen Endigungen auf Gifte (Curare, Cocain), sondern auch verschiedene Reaktionen der Faserarten. Ein weiteres Beispiel dafür ist die Wirkung des Ammoniaks, das motorische Fasern fast gar nicht reizt, sensible aber stärker als Kalilauge oder Natronlauge (*Grützner*[5]).

Verschiedene Reaktion der Faserarten.

Man könnte die Ursache dieser verschiedenen Reaktion beider Faserarten auch in einer schon physiologisch verschiedenen Anspruchsfähigkeit der Endapparate suchen, derzufolge die Erregung der zentripetalen Fasern in den Reflexapparaten des Centrums eine höhere Reizschwelle fände als die Erregung der motorischen Nerven an den Endapparaten in der Peripherie. Es wäre dann begreiflich, daß auch bei gleicher Herabsetzung der Leitfähigkeit beider Faserarten der gleiche künstliche Reiz am Centrum früher unwirksam wird als an den peripheren Erfolgsorganen. Aber *Dixon*[3] hat gezeigt, daß das Cocain auch unter den Vagusfasern die einen auswählt und die anderen intakt läßt, u. zw. werden hier durch das Gift die zentrifugalen herzhemmenden Fasern leitungsunfähig, während die zentripetalen Fasern, die mit dem Atmungscentrum und mit den Vasomotorencentren in Verbindung stehen, erregbar bleiben. Unter den centrifugalen Gefäßnerven werden ferner die Vasodilatatoren rascher vom Cocain vergiftet als die Vasoconstrictoren.

Es bleibt also nichts anderes übrig, als eine Verschiedenheit der chemischen Reaktion in den einzelnen Fasergattungen anzunehmen. Bei der leichteren Beeinflußbarkeit der sensiblen Fasern durch das Cocain handelt es sich übrigens nur um die maximale Ausprägung eines allgemein gültigen Gesetzes, da sich das gleiche Verhalten der beiden Faserarten, z. B. auch bei den Anaestheticis, Äther und Chloroform wiederfindet (*Pereles* und *Sachs*[6], *Joteyko* und *Stefanowska*[7]) und ebenso bei Akonitin (*Dixon*). Ja, auch die sensiblen Elemente des Rückenmarks

[1] *Alms, Dubois'* Arch. 1886.
[2] *Kochs*, Zentralblatt für klinische Medizin. 1886, Bd. 7, S. 793.
[3] *Dixon*, Journal of Physiology. 1905, Bd. 32, S. 87.
[4] *Santesson*, Festschrift für *Hammarsten*. 1906.
[5] *Grützner* a. a. O., *Pflügers* Archiv. 1894, Bd. 58.
[6] *Pereles* u. *Sachs*, *Pflügers* Archiv. 1882, Bd. 52.
[7] *Joteyko* u. *Stefanowska*, Ann. Soc. roy. des sciences med. Bruxelles. X, 1901.

und des Gehirns zeigen im Vergleich zu den motorischen eine größere Empfindlichkeit gegen Gifte; denn Äther und Chloroform lähmen z. B. die sensible Sphäre des Großhirns (*Hitzig*) sowie die sensible Seite des Reflexbogens im Rückenmark (*Bernstein*), bevor die motorische Reizbarkeit erlischt (vgl. S. 58). Es scheint also, daß ganz allgemein die rezeptiven nervösen Organe einer Lähmung durch chemische Angriffe leichter zugänglich sind als die motorischen.

Wirkung auf andere Gewebselemente.

Während das Cocain somit die sensiblen Nervenendigungen elektiv vergiftet, schädigt es die anderen Gewebszellen niemals dauernd, wenn nicht etwa allzu konzentrierte oder zersetzte Lösungen zur Anwendung kommen. Andere, dem Cocain nahestehende Substanzen (Orthoformgruppe, Stovain) sind nicht so frei von solchen Nebenwirkungen.

auf die Gefäße.

Außer den nervösen Elementen in den Geweben werden nur noch die Gefäße von der lokalen Cocainwirkung betroffen. Die Gefäße kontrahieren sich und dadurch wird der Blutgehalt des vergifteten Gewebes wesentlich vermindert, hyperämische und geschwellte Schleimhäute erblassen und schwellen ab. Diese Nebenwirkung des Cocains ist schon an und für sich für viele Zwecke von größtem Wert, weil dadurch die von Schleimhaut ausgekleideten Höhlen, z. B. die Nasenhöhle, für chirurgische Eingriffe besser zugänglich werden. Die Anämie unterstützt aber auch die anästhesierende Wirkung, indem sie die Resorption des Cocains aus dem Gewebe verlangsamt und es am Orte seiner Applikation länger festhält. Die große Bedeutung der verschiedenen Blutfülle der Gewebe für den Eintritt der Cocainanästhesie ergibt sich daraus, daß die Anästhesie z. B. am Auge bei entzündlicher Hyperämie viel schwerer zu stande kommt, ja ganz ausbleiben kann. Deshalb wird die günstige Wirkung des Cocains auf die Gefäße mit großem Vorteil durch den Zusatz von Adrenalin verstärkt. Einzelnen Ersatzmitteln des Cocains geht aber die anämisierende Wirkung ab, und sie verringern gleichzeitig auch die gefäßverengernde Kraft des Adrenalinzusatzes. Die Überlegenheit, die dem Cocain in diesem Punkte vor manchen seiner Ersatzmittel zukommt, ist von großer praktischer Bedeutung.

Resorptive Wirkung des Cocains.

Auch bei allgemeiner Vergiftung mit Cocain läßt sich nach *Ritter*[1] die Aufhebung der Erregbarkeit peripherer sensibler Apparate nachweisen. Das Cocain ist aber doch nicht einem Curare der sensiblen Nervenendigungen zu vergleichen, denn bei gleichmäßiger Verteilung des Giftes vom Blute aus werden nicht die sensiblen Nervenendigungen allein ausgeschaltet wie die motorischen durch Curare, sondern das Centralnervensystem wird neben den Nervenendigungen mehr oder weniger mitbetroffen. Nur durch lokale Applikation, bei der das Cocain mit den sensiblen Nervenendigungen und Bahnen in stärkerer Konzentration zusammentrifft als mit dem centralen Nervensystem, kann die Sensibilität gefahrlos ausgeschaltet werden. Auf der großen Empfindlichkeit des Centralnervensystems beruhen dagegen die toxischen Nebenwirkungen, die man bei der Cocainanwendung beobachtet, falls zu große Mengen des Giftes zur Resorption kommen.

Wirkung auf das Centralnervensystem.

Die Wirkung des Cocains auf das Centralnervensystem besteht in einer anfänglichen Erregung und in einer nebenhergehenden und

[1] *C. Ritter*, Berliner klinische Wochenschrift 1909 und *Langenbecks* Arch. für Chir., Bd. 98, S. 928.

nachfolgenden Lähmung verschiedener Funktionen. An höherstehenden Versuchstieren beobachtet man nach kleinsten Gaben Erregungserscheinungen der Großhirnrinde: große Unruhe, Halluzinationen und Bewegungstrieb. Auch am Menschen kann die Resorption zu großer Cocainmengen (Maxim.-Dosis 0·05 *g* pro dosi, 0·15 *g* pro die) zur Verwirrtheit, Neigung zum Lachen etc. (Cocainrausch) und endlich zu Delirien führen. Die erregende Wirkung kleiner Gaben auf die Großhirnrinde spielt sicherlich eine gewisse Rolle bei dem Gebrauch der Cocablätter als Genußmittel; daneben aber hängt die Unterdrückung des Hungergefühles, die in allen Berichten über den Cocagebrauch bei den Eingeborenen Südamerikas hervortritt, auch von der Abstumpfung der von den sensiblen Magennerven ausgehenden Sensationen ab. Therapeutisch hat man die innerliche Anwendung des Cocains zur Anästhesierung der Magenschleimhaut verwendet, um Magenschmerzen zu unterdrücken und Brechreize zu mildern, welche vom Magen ausgehen. Man hat auch versucht, die erregende Wirkung kleiner Gaben auf die Großhirnrinde bei Depressionszuständen therapeutisch zu verwenden, insbesondere auch gegen die Abstinenzerscheinungen beim Morphinismus. Es hat sich aber gezeigt, daß dem Cocain die Gefahr der Angewöhnung fast in noch höherem Grade zukommt wie dem Morphin, und daß die Anwendung des Cocains zu einer Cocainsucht führt, deren verderbliche Folgen man auch bei dem Mißbrauch des Cocakauens ähnlich dem Morphinismus beobachtet hat.

Therapeutische Anwendung.

Die Wirkung vergiftender Gaben von Cocain auf den Warmblüter ist im ersten Stadium durch klonische Krämpfe und Verlust des Bewußtseins charakterisiert; die Pulsfrequenz ist beschleunigt (Acceleransreizung), der Blutdruck erhöht, die Pupille erweitert (Reizung der Sympathicusendigungen), die Körperwärme gesteigert. Am Hunde läßt sich der Ursprung der Krämpfe in der Großhirnrinde erweisen, da *Feinberg* und *Blumenthal*[1] die Krämpfe nach vorheriger Exstirpation der Großhirnrinde am Hunde sowie an neugeborenen Tieren ausbleiben sahen, bei denen die Rindenregion noch unerregbar ist. Den Krämpfen folgt ein Lähmungsstadium mit tiefem Koma, Verlust der Sensibilität und Motilität, Schwinden der Reflexe. Endlich erfolgt der Tod durch Lähmung des Atemcentrums.

Cocainvergiftung am Tier.

Auch am Menschen sind schwere Vergiftungen durch ein Nebeneinander von Bewußtlosigkeit und von Krämpfen mit Dyspnöe charakterisiert. Beim anfänglichen Überwiegen der Erregungszustände kann es zu tobsuchtartigen Zuständen oder zu heftigen epileptiformen Krämpfen mit Bewußtlosigkeit kommen, außerdem besteht extreme Blässe, Pulsbeschleunigung, Pupillenerweiterung und Exophthalmus[2]. Bei schweren Vergiftungen überwiegt allmählich die Lähmung. Von diesen Vergiftungsbildern bei allmählicher Resorption schwer toxischer Mengen, z. B. bei der subcutanen Einführung von 0·2 bis 0·3 *g* Cocainum hydrochloricum, unterscheidet sich der Verlauf bei sehr schneller Resorption, z. B. von Schleimhautwunden aus. In solchem Falle kann sich das Vergiftungs-

Cocainvergiftung am Menschen.

[1] *Feinberg* u. *Blumenthal*, Berliner klin. Wochenschrift 1887, S. 166; vgl. dagegen *Tumass*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1886, Bd. 22, S. 107.

[2] Vgl. dazu die Beziehung der Cocainwirkung zu Adrenalin, S. 155.

bild sehr symptomarm abspielen, die Vergifteten fallen sogleich in Ohnmacht, das Gesicht wird extrem blaß und unter kurz dauernden Krämpfen kann der Tod nach wenigen Minuten eintreten. Bei rascher Resorption, z. B. nach subcutaner Anwendung, können schon 0·05 *g* vergiftend wirken.

Die ungenügende Beachtung der Verschiedenheiten in den Resorptionsbedingungen des Cocains je nach Art seiner Anwendung und je nach dem Zustande der resorbierenden Schleimhaut hat zu der Annahme geführt, daß die Empfindlichkeit der einzelnen Individuen dem Cocain gegenüber eine ganz besonders schwankende wäre. Viele Fälle von scheinbarer Idiosynkrasie dürften sich aber, wie *Braun*[1] hervorhebt, aus einer im Einzelfall besonders raschen Resorption erklären.

Behandlung.

Die Behandlung der Cocainvergiftung ist rein symptomatisch. Gegen die Konvulsionen kann man Narkotica anwenden, deren Wirkung aber die Gefahr der späteren Lähmung noch steigert. Bei drohendem Atmungsstillstand wird die künstliche Respiration anzuwenden sein. Soweit es möglich ist, wird man selbstverständlich auch die weitere Resorption des Giftes zu verhindern suchen, z. B. nach Injektion in eine Extremität durch Abschnürung derselben, durch Abkühlung der Injektionsstelle oder bei der Aufnahme des Giftes von zugänglichen Schleimhäuten aus durch Ausspülung und Entfernung der noch nicht resorbierten Reste.

Vermeidung rascher Resorption bei der Lokalanästhesie.

Die Vergiftung des Centralnervensystems tritt erst ein, wenn das Alkaloid in einer bestimmten Konzentration im Blute circuliert. Dieser Schwellenwert braucht bei der lokalen Anwendung durchaus nicht erreicht zu werden, wenn man durch richtige Handhabung des Mittels dafür sorgt, daß die Resorption nicht allzu rasch, sondern allmählich erfolgt. Dann werden die jeweils in das Blut eintretenden Anteile des Giftes ausgeschieden und vor allem bei länger dauerndem Kontakt von den Geweben selbst zerstört.

Entgiftung.

Wiechowski[2] konnte feststellen, daß der Organismus des Hundes von einer vergiftenden Cocaindosis nur etwa 5%, der des Kaninchens gar nichts unverändert ausscheidet. Alle Hilfsmittel, welche eine Verzögerung der Resorption des Cocains herbeiführen und dem Organismus die Zeit zur Entgiftung der allmählich aufgenommenen Cocainmengen verschaffen, dienen deshalb in hohem Grade zur Verminderung der Gefahr. In einfacher Weise zeigt dies ein Versuch von *Kohlhardt*[3], der an Kaninchen nach vorheriger Abschnürung eines Beines mit einem Gummischlauche eine sonst tödliche Cocainmenge subcutan injizierte und die Vergiftung nach Lösung des Schlauches desto milder verlaufen sah, je länger der abschnürende Schlauch liegen geblieben war. Ganz ähnlich gelingt es, sonst tödliche Cocainmengen bei der subcutanen Injektion unschädlich zu machen, wenn man die Resorptionswege durch Zusatz von Adrenalin, dem mächtigsten Gefäßverengerungsmittel, gleichsam versperrt, so daß das Cocain aus dem anämisierten Bezirk nur allmählich in den allgemeinen Kreislauf gelangt.

Prinzipien der Anwendung.

So lange die Zufuhr des Cocains zum Blute und seine Entgiftung sich die Wage halten, können auch größere Cocainmengen ohne Gefahr für den Organismus angewandt werden. Danach werden sich die verschiedenen Anwendungsformen des Mittels leicht theoretisch begründen lassen. Es kommt immer darauf an, das Cocain in

[1] *Braun*, Die Lokalanästhesie. 1905, S. 94.

[2] *Wiechowski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46, S. 155.

[3] *Kohlhardt*, Verhandl. des deutschen Chirurgenkongresses. 1901, S. 644; vgl. auch *Klapp*, ebenda. 1904, S. 260; *Kleine*, Zeitschrift für Hygiene. 1901, S. 36.

genügender Konzentration an die zu anästhesierenden peripheren Nervenelemente heranzubringen und es daselbst festzuhalten, so daß die Resorption der angewandten Giftmenge nicht zu rasch erfolgen kann. Man kann dieses Ziel im allgemeinen auf zwei Wegen erreichen. Der erste Weg ist der, die stärkste Verdünnung der Cocainlösung anzuwenden, die eben noch im stande ist, komplette Anästhesie zu erzeugen, die Wirksamkeit dieser starken Verdünnung aber dadurch zu steigern, daß man sie in sehr innigen Kontakt mit den Nervenendigungen bringt und die Dauer ihrer Einwirkung verlängert. Darauf beruht die Wirksamkeit der sog. Infiltrationsanästhesie (*Schleich*). Der zweite Weg besteht darin, daß man zwar eine relativ hohe Konzentration anwendet, diese hohe Konzentration aber nur auf einem engbegrenzten Gebiete in der Umgebung der Nervenstämme einwirken läßt. In beiden Fällen wird die Gefahr der allgemeinen Vergiftung durch Adrenalinzusatz noch weiter herabgesetzt.

Oberflächenanästhesie

1. Oberflächenanästhesierung der Schleimhäute, Wunden u. s. w. durch Einträufeln, Aufpinseln, Auflegen von Wattetampons u. dgl. Die Anästhesie ist eine terminale. Kann der Kontakt der Lösung mit der Schleimhaut, wie z. B. bei Nasen- und Rachenoperationen, nur kurz andauern, so muß man meist konzentriertere 10—20%ige Lösungen anwenden, für die oberflächliche Anästhesierung der Cornea kommt man dagegen mit etwa 2%iger Cocainlösung aus. Bei der Injektion in die Urethra und die Blase kann der Kontakt länger dauern, und die Konzentration braucht nicht über 2—5% gesteigert zu werden. Mit der Größe der resorbierenden Schleimhautfläche und ihrem Resorptionsvermögen wächst die Gefahr der Allgemeinvergiftung. Bei hyperämischen oder gar ulcerierenden Schleimhautflächen ist sie am größten. Durch den Zusatz von Adrenalin zur Cocainlösung wird die Resorption verzögert und bei gleicher Cocainkonzentration eine Anästhesie von größerer Dauer und Tiefe erzielt.

am Auge.

Die Gewebe des Auges sind für das Eindringen des Anaestheticums so günstig, daß nach Einträufeln von 2%iger Lösung schon nach 2 Minuten Unempfindlichkeit eintritt. Von den Begleiterscheinungen der Anästhesie am Auge sind vor allem die Pupillenerweiterung, Hervortreten des Bulbus und Erweiterung der Lidspalte zu erwähnen — Erscheinungen, die wir als Sympathicusreizung anzusehen haben.

Subcutane und cutane Anwendung.

2. Subcutane und cutane Injektion. Für die subcutane Injektion verwandte man anfangs 1—5%ige Lösungen. Die Anästhesie ist dabei zum Teil eine terminale, zum Teil aber auch Leitungsanästhesie. Da das Cocain, wenn man seine Resorption nicht künstlich verhindert (*Esmarch*sche Blutleere), vom Unterhautzellgewebe aus sehr rasch durch den Blutstrom weggeführt wird, so ist die Anwendung so konzentrierter Lösungen fast gefährlicher als eine Chloroformnarkose. Aber durch stärkere Verdünnung läßt sich die Resorptionsgefahr herabsetzen und dennoch vollständige Lokalanästhesie erzielen.

Infiltrationsanästhesie.

Die Infiltrationsanästhesie[1] beruht darauf, daß man durch cutane (endermale) Injektion zunächst die Haut in der Ausdehnung des Hautschnitts mit Cocainlösung infiltriert und dann die weiteren Gewebs-

[1] *Schleich*, Verhandl. des deutschen Chirurgenkongresses. 1892; vgl. *Schleich*, Schmerzlose Operationen. Berlin 1894, S. 121.

schichten Schicht für Schicht mit der Lösung durchtränkt. Wenn man so die Nervenendigungen des Operationsgebietes in unmittelbaren Kontakt mit der Cocainlösung bringt, so kommt man mit den geringen Konzentrationen aus, die gerade genügen, um Nervenendigungen zu anästhesieren. Die anästhesierende Wirkung bei der Infiltration überschreitet dagegen nicht die Grenzen des direkten Infiltrationsgebietes, denn die verdünnte Cocainlösung erschöpft sich am Orte der Anwendung. *Schleich* setzt der 0·1 oder 0·2%igen Cocainlösung nur 0·2% Kochsalz, also weniger NaCl zu, als der Isotonie entspricht, und glaubt die Cocainwirkung auf diese Weise durch einen gewissen Grad von Quellungsanästhesie zu unterstützen. Meist zieht man es aber jetzt vor, um jede Gewebsschädigung zu vermeiden, nach *Braun* und *Heinze* 0·8% NaCl zuzusetzen. Die *Schleich*sche Infiltrationsflüssigkeit enthält auch Morphin; da aber dem Morphin keine örtliche Wirkung zukommt, so ist es ebensogut, das Morphin vor der Operation oder zur Linderung des Nachschmerzes an anderer Stelle zu injizieren.

Die Infiltrationsanästhesie ist nicht überall anwendbar, da z. B. die Injektion in entzündetes Gewebe lebhafte Schmerzen hervorruft. Vor allem vermag aber die Infiltration nur schwer in die Tiefe der Gewebe vorzudringen. In solchen Fällen treten die auf Leitungsanästhesie beruhenden Verfahren in ihr Recht, bei denen die Intoxikationsgefahr in anderer Weise umgangen wird. Injiziert man eine kleine Quantität Cocainlösung unter die fibröse Nervenscheide zwischen die Fibrillenbündel eines Nervenstammes, so tritt sofortige Leitungsunterbrechung ein. Da die endoneurale Injektion aber meist nur nach Freilegung der Nervenstämme gelingt, so ist man in der Regel auf die perineurale Injektion angewiesen. Sie erfordert selbstverständlich etwas stärkere Lösungen.

Leitungsanästhesie.

Die Unterbrechung von Leitungsbahnen durch Injektion in die Umgebung von Nervenstämmen, regionäre Anästhesie, findet vielseitige Verwendung, so in der Zahnheilkunde[1] zur Betäubung des Nerv. mandibularis und der Alveolarnerven. Ganz besonders eignet sich das Verfahren auch zur Anästhesierung von Fingern und Zehen, unterstützt durch gleichzeitige Abschnürung der Glieder oder Adrenalinzusatz. Selbst größere Operationen — z. B. an Brust und Thorax durch Anästhesierung der Nerv. intercostales[2] — können mit Hilfe perineuraler Injektionen schmerzlos durchgeführt werden. Eine weitere Methode, die etwa in der Mitte zwischen Infiltration und regionärer Anästhesie liegt, ist das Verfahren von *Hackenbruch*, das auch als circuläre Analgesierung bezeichnet wird; es wird dabei Leitungsanästhesie hervorgerufen, indem man in die das Operationsfeld umgebenden Gewebe, z. B. zur Excision von Geschwülsten, ringsherum anästhesierende Lösungen injiziert, um die Nervenverbindungen zu unterbrechen.

Die Chirurgie ist derzeit eifrig mit der Ausarbeitung immer weiterer Methoden der Leitungsanästhesie beschäftigt, die diesem Verfahren heute schon fast alle Teile des Körpers zugänglich gemacht haben. Unter Verwendung geeigneter Injektionsnadeln gelingt es auch,

[1] Vgl. *Peckert*, Die zahnärztliche Lokalanästhesie etc. Habilitationsschrift. Heidelberg 1905.

[2] *Hirschel*, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 10.

tief gelegene Nervenstämme in ihrer Leitung zu unterbrechen, z. B. die obere Extremität durch Anästhesierung des Plexus brachialis gefühllos zu machen.[1]

Rückenmarksanästhesie.

3. Rückenmarksanästhesie. Die Bezeichnung Rückenmarksanästhesie für dieses Verfahren ist nur ein bequemer Ausdruck. In der Tat unterliegen der Cocainwirkung hauptsächlich die aus dem Rückenmark austretenden scheidenlosen Nervenwurzeln und die im Lumbalsack gelegenen Nervenstämme, welche von der injizierten Cocainlösung umspült werden. Es handelt sich also um eine besondere Form der Leitungsanästhesie.

Die Einführung dieses Verfahrens verdankt die Medizin den Arbeiten *Biers*[2]. Werden mittels Lumbalpunktion 0·005—0·03 *g* Cocain in den Lumbalsack des Menschen injiziert, so stellen sich anfangs Parästhesien ein, bald darauf, meistens schon nach 5—10 Minuten, entsteht aber eine Lähmung des Schmerzgefühls. Tastempfindung, Motilität und Reflexe sind noch erhalten. Bei weitergehender Einwirkung verschwindet auch die Erregbarkeit der übrigen sensiblen Bahnen. Nach noch größeren Dosen endlich treten auch motorische Paresen und Lähmungen in der unteren Körperhälfte ein. Es erweist sich also auch hier die Einwirkung des Cocains auf die sensiblen Elemente als erheblich intensiver wie die auf die motorischen. Die bei der Lumbalanästhesie häufig nachfolgenden Nebenwirkungen hängen wahrscheinlich von der Ausbreitung des Cocains im Lumbalsack nach oben ab und von einer direkten Beeinflussung höherer Teile des Centralnervensystems durch das Gift. Deshalb ist der Ersatz des Cocains durch seine ungiftigeren Ersatzmittel — Novocain, Stovain u. a. — gerade für die Lumbalanästhesie von besonderer Wichtigkeit.

Eine neue Methode, die Sakralanästhesie[3], sucht für gewisse Zwecke der Gynäkologie die Leitung in den Rückenmarkswurzeln nach deren Austritt aus dem Duralsack im Sakralkanal durch extradurale Injektion in den Hiatus canalis sacralis zu unterbrechen. Um die hier durch dicke Scheiden geschützten Nervenstämme zu durchdringen, sind weit stärkere Lösungen[4] nötig als innerhalb der Dura. Dagegen bleibt das Rückenmark selbst vor dem Kontakt mit der Giftlösung bewahrt, und die Nebenwirkungen sind demgemäß viel geringer[5].

4. Arterien- und Venenanästhesie. Um das Anästheticum mit einem Schlage auf alle Nervenendigungen und Nervenstämme eines Gefäßgebiets auszubreiten, hat man neuerdings den Weg der direkten Injektion in die Arterie oder in die Vene eines durch zwei *Esmarch*sche Binden aus der allgemeinen Circulation ausgeschalteten Gebietes eingeschlagen. Die Venenanästhesie ist die ältere Methode (*Bier*[6]).

Zwischen den beiden komprimierenden Binden wird die anästhesierende Flüssigkeit (meist 0·5%ige Novocainlösung) in eine bloßgelegte Hautvene gegen das Capillargebiet eingespritzt. Die Nervenendigungen des vorher blutleer gemachten Gebietes werden nach wenigen Minuten anästhetisch, bald — nach 15—20

[1] *Hirschel*, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 22.

[2] *Bier*, Zeitschrift für Chirurgie. 1899, Bd. 51, S. 361.

[3] *Stoeckel*, Zentralblatt für Gynäkologie. 1909, Nr. 1; *Läwen*, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 39; *Schlimpert* u. *Schneider*, ebenda, Nr. 49.

[4] Man verwendet dazu das durch besonders rasche und intensive Lokalwirkung ausgezeichnete Bicarbonat des Novocains. Vgl. S. 132.

[5] Vgl. *Schlimpert*, Zentralblatt für Gynäkologie. 1911, Nr. 12.

[6] *Bier*, Berliner klinische Wochenschr. 1909, Nr. 11; vgl. auch *Beeker*, Zentralblatt für Chirurgie. 1911, Nr. 12.

Minuten — tritt aber auch Leitungsanästhesie der Bahnen ein, welche den Ausbreitungsbezirk des Anästheticums passieren. Trotzdem relativ hohe Gaben gebraucht werden, ist die Methode ungefährlich, weil das Anästheticum im Capillargebiete festgehalten wird.

In ähnlicher Weise hat man vorher blutleer gemachte Gefäßgebiete durch Injektion von den Arterien aus mit anästhesierender Flüssigkeit erfüllt (*Oppel*[1]). Die Wirkung tritt dabei natürlich sehr rasch ein. Die Intoxikationsgefahr ist um so geringer, je größer das Capillargebiet ist, das das Gift unschädlich zu machen vermag.

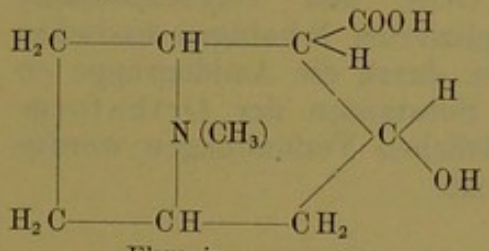
Endlich kann man das Anästheticum auch bei erhaltenem Kreislauf dem arteriellen Blutstrom eines Gefäßgebietes zuführen. Wie Versuche von *Rauschoff*[2] zeigen, tritt die Anästhesie darin sehr vollständig und nach kleinen Mengen von Cocain ein, wenn man durch eine Stauungsbinde dafür sorgt, daß das Anästheticum nicht allzu rasch weggeführt wird.

Ersatzmittel des Cocains.

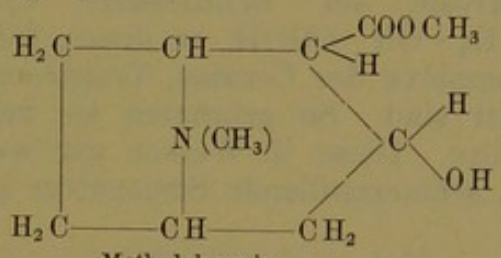
Von der Erkenntnis der Konstitution des Cocains ausgehend, ist man durch systematisches Studium der Frage, von welchen Atomgruppen im Molekül und von welcher Beziehung derselben untereinander die Wirkung auf die sensiblen Nervenenden abhängt, zu synthetischen Ersatzmitteln des Cocains gelangt, die im allgemeinen in gleichen Konzentrationen angewendet weniger giftig, billiger, in Lösung sterilisierbar und besser haltbar sind, aber auch schwächer wirken als das Cocain. Sie können das natürliche Alkaloid vielfach ersetzen oder in einzelnen Indikationen ergänzen.

Konstitution des Cocains.

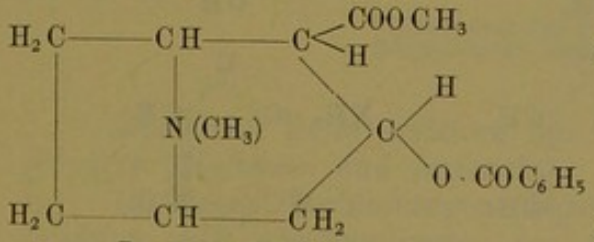
Das Cocain wird durch starke Alkalien in eine Base Ekgonin, Methylalkohol und Benzoesäure gespalten.



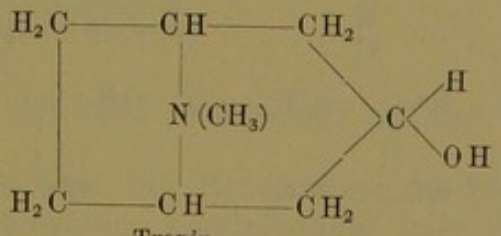
Ekgonin.



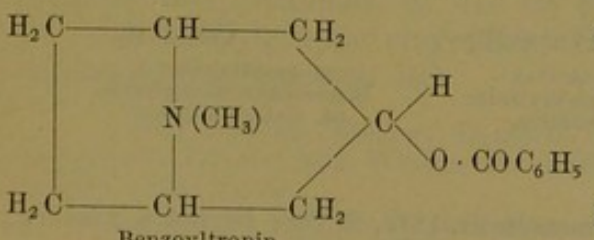
Methylekgonin.



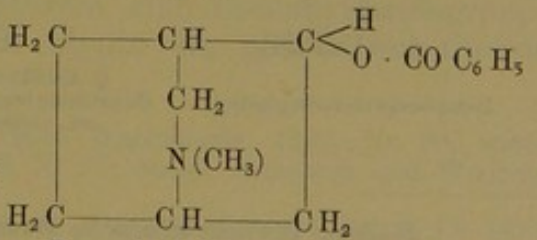
Benzoylmethylekgonin = Cocain.



Tropin.



Benzoyltropin.



Benzoylpseudotropin = Tropacocain.

[1] *Oppel*, Zentralblatt für Chirurgie. 1910, Nr. 15; vgl. auch *Goyanes* Zentralblatt für Chirurgie. 1911, Nr. 49, und *Hotz*, Münchener med. Wochenschr. 1911, Nr. 32.

[2] *Rauschoff*, Medical Press. 1909, S. 329, und Ann. of surgery. April 1910.

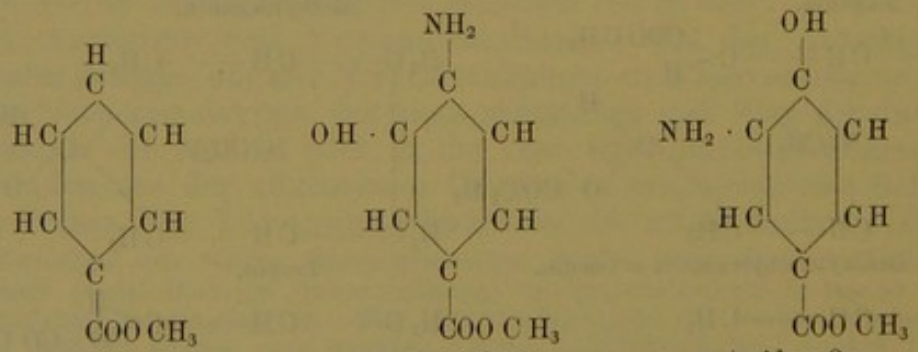
Das Methylekgonin ist unwirksam, die anästhesierende Wirkung entsteht erst durch Einführung des Benzoyls[1]. *Filehne* hatte gezeigt, daß nicht etwa ein beliebiger Säurerest die gleiche Rolle spielen kann; der Ersatz von Benzoyl durch andere aromatische Säurereste schwächt die Wirkung ab, der Ersatz durch aliphatische Säurereste hebt sie auf.

Tropacocain. Weiter hat die Entdeckung des Tropacocains in den javanischen Cocablättern, dessen basischer Kern, das Pseudotropin, wiederum die Benzoylgruppe enthält, die Wichtigkeit des Benzoyls für das Zustandekommen der Wirkung gelehrt. In der Tat konnte *Filehne* zeigen, daß auch andere benzoylierte Alkaloide, z. B. das Benzoyltropin, lokalanästhesierend wirken. Daraus war zu folgern, daß die Cocainwirkung durch den Zusammentritt gewisser N-haltiger basischer Komplexe mit der Benzoylgruppe entsteht. Ist in dem basischen Komplex, wie im Ekgonin, eine COOH-Gruppe enthalten, so muß ihre saure Natur durch Veresterung mit Methyl, Äthyl oder anderen Alkylradikalen paralysiert werden[2].

Untersuchungen von *Einhorn*[3] haben ergeben, daß die Fähigkeit, Anästhesie zu erzeugen, den basischen Estern der Benzoesäure ganz allgemein zukommt, wenn sie auch in sehr verschiedenem Grade ausgeprägt ist. Auch andere aromatische Ester besitzen sie. Praktisch brauchbar sind natürlich nur diejenigen Körper, deren Anästhesierungsvermögen stark genug ist, und die dabei die Gewebe nicht in störendem Grade reizen; zur subcutanen und intraspinalen Anwendung ist überdies eine genügende Wasserlöslichkeit Vorbedingung.

Einhorn und *Heinz*[4] prüften zunächst ganz einfach gebaute Derivate der Benzoesäure $C_6H_5 \cdot COOH$ und Oxybenzoesäure $C_6H_4 \cdot OH \cdot COOH$, in denen die komplizierten N-haltigen basischen Komplexe des Cocains, Tropacocains etc. durch die Amidogruppe ersetzt sind. So gelangten sie zu den Substanzen der Orthoformreihe. Diese in Wasser nur wenig löslichen Verbindungen werden als schmerzstillende Streupulver gebraucht.

Orthoformreihe.



Benzoesäuremethylester. p-Amido-m-Oxy-Benzoesäuremethylester od. Orthoform. m-Amido-p-Oxy-Benzoesäuremethylester od. Orthoform neu.

---

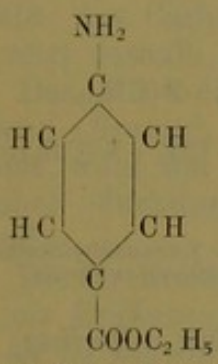
[1] *Filehne*, Berliner klinische Wochenschrift. 1887, S. 107; *Ehrlich* u. *Einhorn*, Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft. 1894, S. 1870.

[2] Vgl. *Poulsson*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 301.

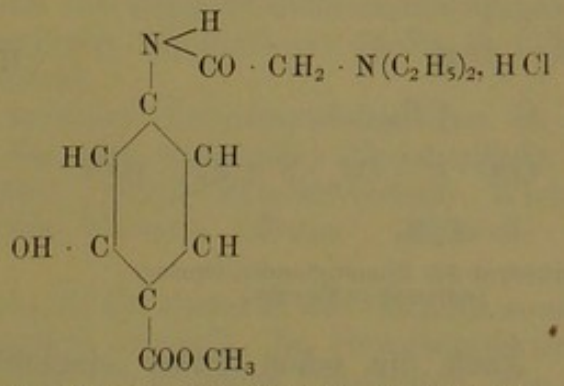
[3] *Einhorn*, *Liebigs* Annalen. 1900, Bd. 311; 1902, Bd. 325, u. 1908, Bd. 359.

[4] *Einhorn* u. *Heinz*, Münchner med. Wochenschr. 1897, Nr. 34.

Weitere Glieder dieser Reihe sind das besser lösliche Nirvanin (Diäthylglycyl-Amidooxybenzoesäure-Methylester) und das Anästhesin[1] (p-Amido-Benzoesäure-Äthylester). *Anästhesin.*

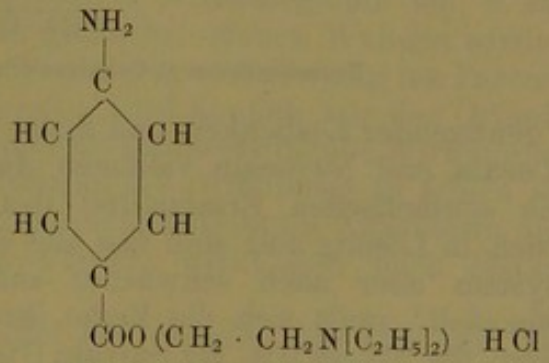


p-Amido-Benzoesäureäthylester od. Anästhesin.



Salzs. Salz des Diäthylglycyl-p-Amido-o-Oxy-Benzoesäuremethylester = Nirvanin.

Eine weitere Reihe anästhetisch wirksamer Verbindungen hat man unter den Benzoylderivaten der Aminoalkohole (Alkaminester der Benzoesäure) aufgefunden, die zuerst von *Einhorn*[2] untersucht wurden. Hierher gehört das Novocain (*Einhorn*), das sich unter den Ersatzmitteln des Cocains am besten bewährt hat[3]. Es ist das salzsaure Salz des Esters einer Amidobenzoesäure mit dem Diäthylaminoäthylalkohol. *Novocain.*



Chlorhydrat des p-Amido-Benzoyl-Diäthylamido-Äthanols = Novocain.

Derselben Reihe gehören das Stovain (*Fourneau*[4]) an und das Alypin (*Hofmann* und *Impens*[5]). *Stovain und Alypin.*

In diesen Verbindungen findet sich die Benzoesäure in Esterbindung mit Abkömmlingen des tertiären Amylalkohols (mit dem Radikal des Pentanols, in das im Stovain eine Dimethylamidogruppe in eine Methylgruppe eingeführt, im Alypin die gleiche Substitution zweimal vorgenommen ist).

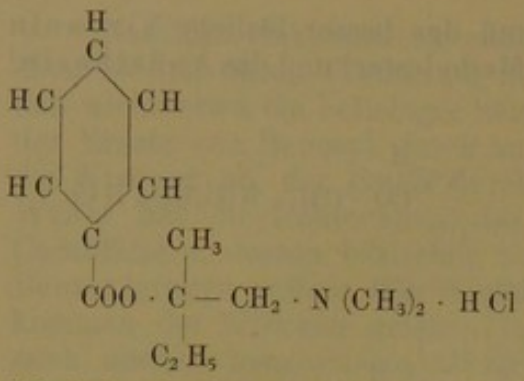
[1] Vgl. darüber *Dunbar*, Deutsche med. Wochenschr. 1902, Nr. 20, sowie *v. Noorden*, Berliner klin. Wochenschr. 1902, Nr. 17; *Spieß*, Münchner med. Wochenschrift. 1902, Nr. 39.

[2] *Einhorn*, Berichte der deutschen chem. Gesellschaft. 1894, Bd. 27, S. 1873.

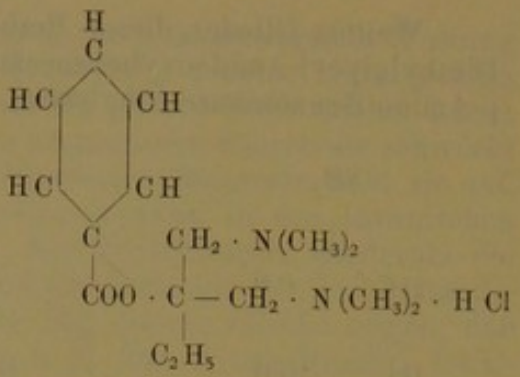
[3] *Biberfeld*, Med. Klinik. 1905, Nr. 48, sowie *H. Braun*, Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 42.

[4] *Fourneau*, Compt. rend. de l'Acad. des sciences. Paris, Febr. 1904.

[5] *Impens*, *Pflügers* Arch. 1905, Bd. 110, S. 21.

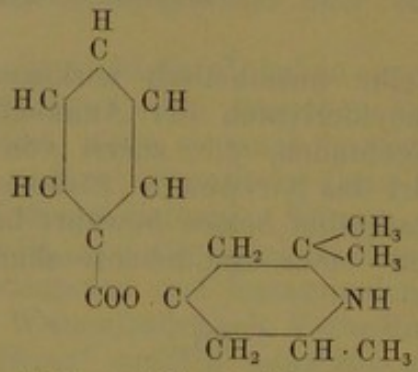


Chlorhydrat des Dimethylamido-Benzoyl-pentanols = Stovain.



Chlorhydrat des Tetramethyldiamino-Benzoylpentanols = Alypin.

Auch die schon früher eingeführten Eucaine (*Merling*) sind hierher zu rechnen. Das Lactat des β-Eucains



Trimethylbenzoyl-Oxypiperidin = Eucain B.

ist von genügender Löslichkeit und findet als gutes Lokalanaestheticum neben Cocain und Novocain vielfache Anwendung.

Anwendung. Die synthetischen Ersatzmittel des Cocains sind sterilisierbar, halten sich in Lösung und sind fast alle weniger giftig für das Centralnervensystem aber auch schwächer anästhesierend als das Cocain. Nach *Marshall*[1] stellt sich die Reihe ihrer Giftigkeit, das Cocain = 1·0 gesetzt, für Alypin 0·9, für Stovain 0·55, Tropacocain 0·5, β-Eucain 0·4 und für Nirvanin und Novocain 0·3.

von Tropacocain, Das Tropacocain (*Chadbourne*[2]) aus den javanischen Cocablättern hat als Lokalanaestheticum eine erheblich flüchtigere Wirkung als das Cocain. Wenn man es bei gleichzeitiger Unterbrechung des Blutstromes durch Abschnürung oder mit gleichzeitiger Abkühlung der Gewebe anwendet, so ist es ein brauchbares Anaestheticum. Seine Giftigkeit ist wesentlich geringer als die des Cocains. Am Auge ruft es nur geringe Mydriasis hervor und zeigt keine Reizerscheinungen.

Eucain, Eucain B. (*Vinci*[3]) ist gleichfalls bedeutend weniger giftig als Cocain, die tödliche Dosis fast dreimal größer. Es hat nur den Nachteil, Hyperämie anstatt Anämie zu erzeugen und ist nicht frei von Reizwirkungen.

---

[1] *Marshall*, Festschrift zum 500jähr. Jubil. d. Univ. St. Andrews 1913; vgl. auch *Brocqu*, British Medical Journal. March 1909.

[2] *Chadbourne*, Therapeut. Monatsh. 1892, S. 471.

[3] *Vinci*, *Virchows* Arch. 1897, Bd. 149, S. 217.

Das Stovain wird besonders in Frankreich viel zur Lumbalanästhesie gebraucht[1], doch ist es für die Gewebe keineswegs indifferent (*Braun, Läwen*[2]), weil in carbonatalkalischer Lösung das sich bildende schwer lösliche Carbonat des Dimethylamidobenzoylpentanols ausfällt; das Carbonat der homologen Alypinbase bleibt in Lösung und reizt deshalb nicht das Gewebe. *Stovain und Alypin.*

Das Novocain scheint keinerlei Gewebsschädigungen zu veranlassen (*Brocqu*[3], *Gros*[4]). Es hat sich unter allen Ersatzmitteln des Cocains wohl am besten bewährt. Seine anästhesierende Wirkung ist aber flüchtiger als die des Cocains (*Braun*[5], *Heinecke* und *Läwen*[6]). *Novocain.*

Die Orthoforme sind nicht als Ersatzmittel des Cocains, sondern eher als Ergänzungsmittel anzusehen (*Spieß*[6]). Zu Gewebsinjektionen sind sie zu schwer löslich, und bei den löslichen Präparaten, wie dem Nirvanin, ist die anästhesierende Wirkung eine zu geringe. Hingegen wird das Orthoform auf Wunden, Geschwüren u. s. w. als schwer lösliches Streupulver angewandt. Die Haut und die Schleimhäute vermag das Orthoform nur wenig zu durchdringen. Es wirkt also nur schmerzstillend, wo es mit bloßliegenden Nervenendigungen in Kontakt kommt, dann aber erstreckt sich seine Wirkung auf lange Zeit. Es darf jedoch nur mit Vorsicht angewendet werden, da unangenehme örtliche Nebenwirkungen, Schwellung, Ekzeme und lokale Gangrän, namentlich bei der Behandlung von Unterschenkelgeschwüren, öfters beobachtet worden sind. Orthoform wandelt Oxyhämoglobin in Methämoglobin um, u. zw. schon in 0·02 % Blutmischung; es ist daher bei offenen Wunden sowie Magen- und Darmgeschwüren nicht anzuwenden, ebensowenig ins Parenchym zu injizieren[7]. Auch das Anästhesin wird ähnlich wie das Orthoform angewendet und entfaltet langdauernde schmerzstillende Wirkung, während ihm die erwähnten Nebenwirkungen des Orthoforms zu fehlen scheinen. Zu Gewebsinjektionen ist das p. phenolsulfosaure Anästhesin unter dem Namen Subcutin empfohlen worden, wirkt aber nach *Braun*[8] stark lokalreizend. *Orthoform.*

Die genannten Ersatzmittel des Cocains, die sich zum Teil noch im Versuchsstadium befinden, wirken auch qualitativ nicht ganz wie das Cocain. Bei der Applikation auf gemischte Nerven scheint ihnen allen nicht eine so elektive Wirkung auf die sensiblen Nerven zuzukommen. Das Stovain z. B. wirkt in verdünnter Lösung auch auf die motorischen Nerven sehr stark ein (*Santesson*[9]). Bei der Beurteilung der Ersatzmittel kommt es vor allem auch darauf an, inwieweit eine rasche Wiederherstellung der normalen Funktion stattfindet oder Schädi- *Unterschiede von der Cocainwirkung.*

[1] Vgl. Recueil des principaux Mémoires conc. la Stovaine. *A. Challamel*, Paris 1904.

[2] Vgl. *Braun*, Lokalanästhesie, S. 132; *Läwen*, Beiträge zur klin. Chirurgie. 1906, Bd. 50, S. 621.

[3] *Brocqu*, British Medical Journal. March 1909.

[4] *Gros*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 80.

[5] *Braun*, Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 42; *Heinecke* und *Läwen*, Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 80, S. 186.

[6] Vgl. *Spieß*, Münchner med. Wochenschr. 1902, Nr. 39.

[7] cf. *A. Fröhlich*, Wiener klin. Wochenschr. 1909, S. 1805.

[8] *Braun*, Die Lokalanästhesie, S. 130.

[9] *Santesson*, Festschr. f. *Hammarsten*, 1906.

gungen des Nerven zurückbleiben. Auch in dieser Beziehung scheint das Cocain den meisten seiner Ersatzmittel, mit Ausnahme des Novocains, überlegen zu sein (*Läwen*[1]). Weiter wird aber die Bedeutung der Ersatzmittel vielfach dadurch beeinträchtigt, daß sie, wie z. B. das Eucain und das Tropacocain, die Gefäße erweitern und dadurch nach den Untersuchungen von *Läwen*[2] auch den begünstigenden Einfluß des Adrenalinzusatzes vermindern oder aufheben.

Das Cocain und seine Ersatzmittel wirken in Form ihrer freien Basen stärker und rascher anästhesierend als in Form ihrer Salze (*Gros*[3]). Deshalb wird das Chlorhydrat des Cocains durch Zusatz einer äquivalenten Menge von Natronlauge deutlich wirksamer. Zum Zwecke der Lumbalanästhesie empfiehlt es sich, an Stelle der Salze mit stärkeren Säuren die Bicarbonate, z. B. das Novocainbicarbonat anzuwenden[4].

Endlich gelingt es nach neueren Versuchen von *Kochmann* und *Zorn*[5], die Wirksamkeit einzelner Anaesthetica, z. B. des Novocains, auch durch Zusatz von Kaliumsalzen zu den anästhesierenden Lösungen zu steigern. Bei Zusatz von 0·4 % Kalium sulfuricum zu einer Novocain-Suprareninlösung kommt es danach zu einem Synergismus der Kaliumionen mit dem Anaestheticum, während die geringen Mengen von Kalisalz nach ihrer Resorption natürlich unschädlich sind[7].

---

[1] Vgl. darüber *Läwen*, Beiträge zur klin. Chir. 1906, Bd. 50, S. 621.

[2] *Läwen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51, S. 415, und Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1904, Bd. 74, S. 163.

[3] *Gros*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 80, und 1912, Bd. 67, S. 126.

[4] *Gros*, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 39.

[5] *Zorn*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 12.

[6] *Hoffmann* u. *Kochmann*, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 48.

Pharmakologie des vegetativen Nervensystems.

Animales Nervensystem.

Wir haben bisher nur das sog. animale Nervensystem betrachtet und die pharmakologische Beeinflussung seiner einzelnen Teile erörtert: der sensiblen Nervenendigungen, der im Hirn und Mark gelegenen Centren und der efferenten Nerven, welche die Erregungen zur quergestreiften willkürlichen Muskulatur tragen. Wir sind dabei aus didaktischen Gründen in anderer Reihenfolge vorgegangen, indem wir im Interesse einer klareren pharmakologischen Analyse mit dem efferenten Teil des Reflexbogens, den motorischen Nerven begonnen haben.

Vegetatives Nervensystem.

Im Gegensatz zu diesem animalen, der Willkür unterworfenen Nervensystem steht das sog. vegetative, welches die unwillkürlich tätigen Organe versorgt. Seine efferenten Fasern stammen gleichfalls aus dem centralen Nervensystem, aber sie entspringen aus ihm nicht in ununterbrochener Reihe wie die animalen Nerven, sondern nehmen ihren Ursprung nur aus bestimmten Abschnitten. Sie versorgen die Drüsen und die glattmuskeligen Organe: die Eingeweide, die Gefäße, die glatte Muskulatur der Haut, der Iris u. s. w. Physiologisch sind diesen Organen mit glatter Muskulatur auch gewisse quergestreifte Muskeln gleichzustellen: das Herz, quergestreifte Muskeln des Oesophagus sowie des Penis und, bei gewissen Tierarten, auch die Iris, die z. B. bei den Vögeln im Gegensatz zu der Iris der Säugetiere quergestreift ist. Das Charakteristische in der Innervation aller dieser Körpergewebe liegt darin, daß ihre Funktionen mehr oder weniger unabhängig vom Centralnervensystem vor sich gehen können, wenn sie auch vom Centralnervensystem aus beeinflußbar sind. Dem sie innervierenden Nervensystem kommt also eine gewisse, wenn auch beschränkte Unabhängigkeit vom centralen zu. Es ist deshalb von *Langley*[1] allgemein als autonomes Nervensystem bezeichnet worden. Einen noch weitgehenderen Grad von Selbständigkeit vermittelt den rhythmisch arbeitenden Eingeweiden (Herz, Gefäße, Darm, Blase, Uterus u. s. w.) ein drittes Nervensystem, das *Langley* „enteric system“ nennt. Die Centren dieses Systems liegen nicht im Rückenmark, sondern sind — in engster Beziehung zu den autonomen Nerven — in die Erfolgsorgane selbst eingebettet und ermöglichen deren automatische Tätigkeit auch unabhängig vom Centralnervensystem.

Ursprung.

Die efferenten Fasern des vegetativen Systems gelangen zu ihren Erfolgsorganen, den Muskeln der Circulationsorgane, des Verdauungstraktes, der Geschlechtsorgane, zu den Drüsen u. s. w., durch Bahnen,

[1] *Langley*, Journal of Physiology. 1898, Bd. 23, S. 240.

welche aus peripheren Nervenknoten hervorgehen. Die Fasern stammen zwar aus dem centralen Nervensystem; charakteristisch für die vegetativen Nerven ist es aber, daß sie von da niemals direkt zur Peripherie ziehen, sondern vorher noch an irgend einer Stelle ihres Verlaufes mit Nervenknoten, resp. Ganglienzellen in Beziehung treten.

Sympathische Fasern.

Sowohl anatomisch und entwicklungsgeschichtlich als auch physiologisch und pharmakologisch von den anderen vegetativen Fasern verschieden ist die Gruppe der thorakal-lumbalen Fasern, welche aus dem mittleren Teil des Rückenmarks stammen und in den Thorakalnerven und den 4—5 ersten Lumbalnerven durch die weißen Rami communicantes an den Grenzstrang, das Ganglion cervicale sup. und inf. sowie an das Ganglion stellatum abgegeben werden und von diesen Ganglien aus sich als sog. graue Rami communicantes den Spinalnerven anschließen. Diese sympathischen Nerven versorgen Gefäße, Drüsen und glattmuskelige Organe im ganzen Körper. Sie bilden einen zusammengehörigen Teil des vegetativen Nervensystems[1]: das sympathische System. Auf dem beistehenden Schema sind diese Nerven rot gezeichnet.

Das symphatische System steht in einem funktionellen Gegensatz zu denjenigen Fasern des vegetativen Systems, die aus dem Mittel- und Nachhirn sowie aus dem Sakralmark entspringen. Fast alle unwillkürlich tätigen Organe erhalten, wie es an den blau gezeichneten Nerven des Schemas ersichtlich ist, auch noch diese andere Art vegetativer Nerven, die früher von *Langley* als kranial- und sakralautonome bezeichnet wurden. Da diese in anderen Teilen des Centralnervensystems wurzelnden Anteile des vegetativen Nervensystems auch physiologisch und pharmakologisch in einem gewissen Gegensatz zum sympathischen System stehen, nennt sie *Langley* neuerdings

Parasympathisches System.

parasympathisch[2]. Auch wir werden uns dieser Bezeichnung bedienen[3].

Aus dem Mittelhirn kommen parasympathische Fasern, die im N. oculomotorius verlaufen, zum Ganglion ciliare ziehen und als kurze Ciliarnerven den Sphincter iridis und den Ciliarmuskel versorgen. Aus der Med. oblong. stammen parasympathische Nerven, die in der Chorda tympani sekretorische Fasern für die Speicheldrüsen und vasodilatatorische Fasern für die Mundhöhle führen. Aus dem N. facialis und glossopharyngeus stammen ferner sekretorische und vasodilatatorische Fasern, die in den Trigeminus gelangen und die Schleimhäute des Kopfes (Mund, Nase, Pharynx) versorgen. Endlich treten aus der

---

[1] Auf Grundlagen der Arbeiten von *Gaskell*, *Langley* u. a. hat die Lehre von dem Aufbau und der Funktion des Sympathicus und der anderen autonomen Systeme in den letzten Jahren eine eindringende Ausgestaltung erfahren. Die folgende Darstellung schließt sich an die von *Langley* entwickelten Anschauungen an, die sich in *Schäfers* Textbook of Physiology, 1900, Bd. 2, S. 516, und in *Asher-Spiros* Ergebnissen der Physiologie, 1903, Bd. 2, S. 808, von *Langley* zusammengestellt finden.

[2] *Langley*, Journal of Physiology 1911/12, Bd. 43, S. 173.

[3] Um eine einheitliche Nomenklatur zu erreichen, wird demnach im folgenden im Anschluß an *Langley* der Ausdruck „parasympathisch" für diejenigen Fasern des vegetativen Systems gebraucht werden, die wir in den früheren Auflagen als „autonome" bezeichnet hatten.

Med. oblong. parasympathische Fasern aus, die in der Bahn des N. vagus zu den Eingeweiden verlaufen; es sind die hemmenden Fasern für das Herz, verengernde für die Bronchialmuskeln, motorische für den Oesophagus, Magen und Darm und sekretorische für den Magen und das Pankreas. Man kann diesen Teil des parasympathischen Systems als kranial-bulbäres bezeichnen. Sein Einfluß ist am Mundende des Verdauungstraktes und an den benachbarten Gebilden des Kopfes am stärksten und nimmt von da ab an Ausbreitung und Intensität ab. Gegen das anale Ende des Verdauungstraktes wird der Einfluß der kranial-bulbären parasympathischen Fasern gleichsam abgelöst durch sakrale parasympathische, die in den ersten Sakralnerven aus dem Rückenmark entspringen und als Beckennerv (C. pelvicus) die analwärts gelegenen Teile des Verdauungstraktes — Colon descendens, Rectum und Anus — sowie Blase und Genitalorgane innervieren.

Überall stehen diese Nerven in Verbindung mit den peripheren Centren des „enteric system", und sowohl sympathische als parasympathische Bahnen führen diesen selbständigen Centren der rythmisch arbeitenden Eingeweide vom Centralnervensystem Impulse zu.

Zwei zusammengehörige Systeme.

Die sympathischen Nerven bilden eine physiologische Einheit und ihre Endigungen weisen überall eine gemeinsame pharmakologische Reaktion (Adrenalin) auf. Anderseits dokumentiert sich auch die physiologische Zusammengehörigkeit der kranial-bulbären und der sakralen Nerven als einheitliches „parasympathisches" System durch ihr gleichartiges Verhalten zu einer Reihe von Giften, auf die wir später näher einzugehen haben. Dabei stehen nämlich wie die Funktionen so auch die pharmakologischen Reaktionen des parasympathischen Fasersystems in einem deutlichen Gegensatz zum sympathischen System, wenn auch alle vegetativen Nerven im wesentlichen gleichartig aufgebaut erscheinen.

Allgemeiner Aufbau der vegetativen Systeme.

Alle vegetativen Nerven aber weisen, entsprechend diesem gleichartigen Aufbau, eine gemeinsame pharmakologische Reaktion auf, deren Entdeckung einen entscheidenden Schritt zur Erkenntnis ihres Aufbaues bedeutete. Es ist dies die Wirkung des Nikotins, die ihren Angriffspunkt elektiv an einer bestimmten Stelle des Verlaufes aller vegetativen Nerven besitzt. Nach dem allgemeinen Schema ihrer Anordnung ziehen die vegetativen Nerven niemals, wie die Fasern des animalen Systems, direkt vom Centralnervensystem zu ihren Erfolgsorganen, sondern die aus der grauen Substanz des Centralnervensystems stammenden Fasern begeben sich zunächst zu einem Ganglion. In diesem Ganglion endigt die centrale Faser, und ihre Endigungen treten an dieser Stelle in Beziehung zu Ganglienzellen, von denen aus die Nervenfaser dann weiter zu den Erfolgsorganen zieht. Danach kann man jene Nervenfaser, die vom Centralnervensystem abgegeben wird und die das Ganglion noch vor sich hat, als präganglionäre Faser bezeichnen und ihre von den Nervenzellen des Ganglions ausgehende Fortsetzung als postganglionäre Faser. Immer findet aber in einem Ganglion, u. zw. im ganzen Verlaufe des Nerven nur an einer einzigen Stelle, eine Unterbrechung des Verlaufes statt, eine Umschaltung von der präganglionären Faser auf die postganglionäre. Diese Unterbrechung kann schon in dem ersten Ganglion

eintreten, mit dem der Nerv in Beziehung tritt, z. B. in einem der vertebralen Ganglien, die sich den Spinalganglien entsprechend segmental angeordnet im Grenzstrang finden. Andere vegetative Fasern passieren ein erstes, oft auch ein zweites in ihrer Bahn eingeschaltetes Ganglion, ohne sich in ihm zu verzweigen, und endigen erst in vorgeschobenen, mehr peripher gelegenen prävertebralen Ganglien, z. B. die Nervenfasern des Splanchnicus im Plexus solaris oder die Beckennerven im Plexus hypogastricus; oder sie endigen in noch weiter vorgeschobenen Ganglien, die unmittelbar in die Erfolgsorgane eingebettet liegen.

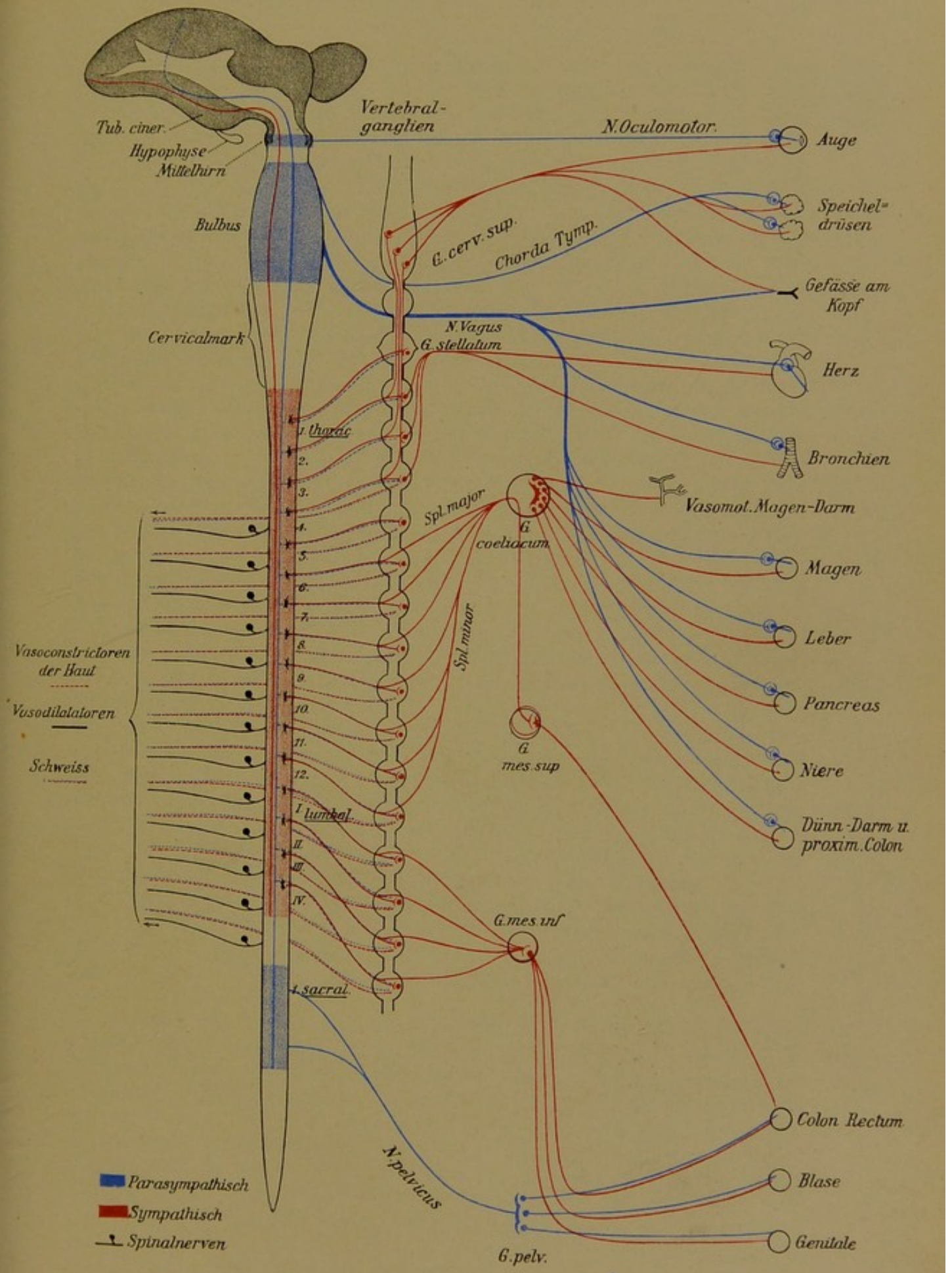
Die vertebralen Ganglien, mit Ausnahme des Ganglion cervic. sup. und inf., versorgen die vegetativen Gebilde der Haut des Stammes und der Extremitäten, u. zw. die verschiedensten Organe: Drüsen, Gefäße und glatte Muskeln (Pilomotoren) der Haut. Die prävertebralen Ganglien versorgen ausschließlich Eingeweide. Das Gangliom stellatum und das G. cervic. sup., die man sich als verschmolzen vorstellen kann aus vertebralen und prävertebralen Ganglien, geben sowohl Eingeweide- als auch Hautnerven ab.

Gemeinsame Reaktion auf Nikotin.

In welcher Region sich nun der Ort der Endigung der centralen Faser und ihrer Umschaltung auch finden mag und welche Funktion auch die postganglionäre Faser als motorische, hemmende oder sekretorische besitzen mag, immer wird die Umschaltungsstelle durch Nikotin nach einer anfänglichen Reizwirkung gelähmt. Dies gilt als allgemeines Gesetz. Allerdings sind die verschiedenen Ganglien gegen das Gift verschieden empfindlich, und insbesondere weisen auch die verschiedenen Tierarten Unterschiede auf: beim Hunde ist das Nikotin an den Ganglienzwischenstationen weit weniger wirksam als bei der Katze und beim Kaninchen.

Indem sich *Langley* des Nikotins zu lokaler Vergiftung der einzelnen bloßgelegten Ganglien mittels Bepinseln mit verdünnter (0·5%iger) Lösung bediente, konnte er das Gift zur Entscheidung der Frage verwenden, ob eine efferente vegetative Nervenfaser das betreffende Ganglion ohne Verbindung passiert, oder ob an der bepinselten Stelle eine Umschaltung in der Leitung stattfindet. Hat die Reizung des Nerven central vom Ganglion noch die gleiche Wirkung wie vor der Vergiftung, so geht der Nerv ununterbrochen durch das Ganglion hindurch; bleibt die Wirkung aber nach der Vergiftung aus, so endigt die betreffende Nervenfaser in dem Ganglion und die postganglionäre Faser hat dort ihren Ursprung. Mittels dieser Methode hat *Langley* die Unterbrechung zahlreicher sympathischer und kranial-sakraler Nerven in den verschiedenen zugehörigen vertebralen und prävertebralen Ganglien nachgewiesen. Ein Beispiel mag das Gesagte erläutern: Die Reizung des Halssympathicus unterhalb des Ganglion stellatum verursacht Verengerung in den Blutgefäßen der oberen Extremität und gleichzeitig auch Pupillenerweiterung, Erweiterung der Lidspalte und Veränderung der Gefäßweite und der sekretorischen Funktionen der Kopfschleimhäute; nach Nikotinbepinselung am Ganglion stellatum ist die Reizung des Halssympathicus ohne Effekt auf die Gefäßweite der Extremität, aber die Erscheinungen am Auge und an den Schleimhäuten des Kopfes sind unverändert. Demnach stehen die Gefäßnerven der Extremität im Ganglion stellatum in Verbindung mit Nervenzellen, während die Nervenfasern für die Pupille und für die Kopfschleimhäute dieses Ganglion passieren und ihre Zwischenstationen erst in den Cervicalganglien finden.

Hat man Nikotin in den Kreislauf injiziert, so ist die Reizung aller präganglionären Fasern erfolglos, während bei Reizung der postganglionären alle Wirkungen des betreffenden Nerven zur Beobachtung kommen. Die Nervenfasern und peripheren Endigungen bleiben also erregbar, nur die Zwischenstationen im Ganglion werden durch Nikotin vergiftet.



Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

Antagonistische Funktionen der beiden Systeme.

Die Wirkung des Nikotins erstreckt sich auf alle Ganglien des vegetativen Systems, einerlei ob die Fasern sympathischen Ursprungs sind oder dem parasympathischen System zugehören. Sonst aber zeigen diese beiden Gruppen von vegetativen Nerven sowohl physiologisch als auch pharmakologisch vielfach ein entgegengesetztes Verhalten. Es ist hierfür von großer Wichtigkeit, daß die meisten Organe eine doppelte Innervation besitzen, einerseits vom sympathischen und anderseits parasympathischen System her. Fast überall nämlich, wo die Organe doppelt innerviert werden, ist diese doppelte Innervation eine antagonistische, indem die Reizung der sympathischen Faser die entgegengesetzte Wirkung auslöst wie die Reizung der Faser, die von dem parasympathischen System herstammt. Hemmt z. B. der sympathische Splanchnicus die Darmbewegungen, so erregen die parasympathischen Fasern des Vagus die oberen Abschnitte des Darms und die sakralen Fasern des Beckennervs die untersten Darmabschnitte. Innerviert weiter der Sympathicus den Dilatator iridis, so versorgt der parasympathische Zweig des Oculomotorius den antagonistischen Sphincter iridis. Den herzhemmenden Fasern des Vagus steht der Accelerans aus dem Sympathicus gegenüber. Kurz fast alle Organe, bei denen eine doppelte Innervation von beiden Systemen nachgewiesen ist, werden von diesen Systemen antagonistisch beeinflußt. Eine Reihe von Organen, u. zw. die Gefäße und Drüsen der Haut an Rumpf und Extremitäten, wird allerdings, soweit unsere bisherigen anatomischen Kenntnisse reichen, nur vom sympathischen System innerviert.

Adrenalin als „Sympathicusgift".

Das verschiedene physiologische Verhalten der beiden vegetativen Systeme spricht sich auch in ihrer pharmakologischen Reaktion aus. Es gibt eine Gruppe von Giften, die nur auf die sympathischen, und eine solche, die auf alle verschiedenartigen parasympathischen Endigungen wirken. So erregt das Adrenalin oder Suprarenin aus den Nebennieren die Nervenendigungen überall dort, wo in unserem Schema die Fasern rot gezeichnet sind, d. h. es wirkt auf die Organe immer wie die Reizung der zugehörigen sympathischen Fasern. Das Adrenalin ruft dank dieser Nervenendwirkung an den sympathischen Fasern in allen Gefäßgebieten Vasoconstriction hervor, es bewirkt Verstärkung und Beschleunigung des Herzschlags wie die Reizung des Accelerans, es bewirkt Pupillenerweiterung wie die Reizung des Halssympathicus und bewirkt Sekretion der Speicheldrüsen, soweit dieselben durch sympathische Nerven in Aktion versetzt werden.

Dort aber, wo die sympathischen Fasern hemmende Wirkungen entfalten, z. B. am Magen und Darm oder an der Blase, ruft auch Adrenalin nicht Erregung, sondern Hemmung hervor. Besonders schlagend sind die Fälle, in denen die Reizung sympathischer Fasern bei der einen Tierart Contraction, bei der anderen aber Hemmung des gleichen Organs auslöst, wie dies z. B. an der Blase der Fall ist; immer wirkt Adrenalin gerade so wie die Reizung des Sympathicus wirken würde (*Elliott*[1]). Man kann also sagen, daß die erregende Wirkung des Adrenalins aus den gesamten Endigungen der vegetativen

[1] *Elliott*, Journ. of physiol. 1905, Bd. 32.

Fasern nur diejenigen herausgreift, welche dem sympathischen System angehören[1].

Ergotoxin. n dem Ergotoxin, einem im Mutterkorn enthaltenen Gift, fand *Dale*[2] weiter ein Gift, welches wieder eine engere Auswahl unter den Nervenendigungen des sympathischen Systems trifft, indem es nur die Endigungen jener Fasern lähmt, welche erregende Wirkung auslösen, die hemmenden aber unbeeinflußt läßt. Nach großen Gaben von Ergotoxin ist durch Reizung der Vasoconstrictoren keine Gefäßverengerung mehr zu erzielen, der Accelerans ist wirkungslos u. s. w.; die hemmenden Wirkungen des Splanchnicus auf den Darm oder der sympathischen Nerven, wenn sie die Blase hemmen, bleiben dagegen bestehen.

Gifte für die parasympathischen Endigungen. Auf die Endigungen des parasympathischen Systems wirkt das Adrenalin nicht, hingegen gibt es eine andere Gruppe von Giften, welche ihren Angriffspunkt gerade an den Endapparaten dieses Systems findet und die dabei das sympathische Nervensystem, mit einer Ausnahme, unbeeinflußt läßt. Als Hauptrepräsentanten dieser Gruppe sind das Atropin einerseits, das Muscarin, Pilocarpin, Physostigmin und auch das Cholin anderseits zu nennen. Unter diesen erregt das Muscarin die Endigungen der in unserem Schema blau gezeichneten parasympathischen Fasern, das Atropin lähmt die gleichen Endigungen. Die Gifte der Muscaringruppe erzeugen demnach Pupillenverengerung, Atropin hebt die Wirkung des parasympathischen Oculomotorius auf und führt dadurch zu Erweiterung. Muscarin wirkt auf das Herz wie Reizung des Vagus, Atropin hebt die Vaguswirkung auf und verschafft damit der Wirkung der accelerierenden sympathischen Fasern die Oberhand. Muscarin bringt die Bronchialmuskeln zur Contraction, Atropin löst ihren Krampf; Muscarin und Pilocarpin erzeugen heftige Contractionen der Magendarmmuskulatur und der glatten Muskulatur anderer Organe, Atropin hebt in gewisser Dosis den Tonus dieser Muskeln auf. Muscarin und Pilocarpin rufen Sekretionen aller Drüsen hervor, Atropin hebt sie auf. Nur greifen diese Gifte auch an den Hautdrüsen an, obgleich wir eine Innervation derselben durch autonome parasympathische Fasern bisher noch nicht kennen; aber fast möchte man glauben, daß diese Ausnahme nur eine scheinbare ist und durch ein weiteres Eindringen in die Innervationsverhältnisse Aufklärung finden wird.

Im speziellen sind die Angriffspunkte der einzelnen hier besprochenen Gifte noch nicht völlig bekannt. So viel ist aber festgestellt, daß sie alle an Endapparaten der parasympathischen Nerven angreifen und die verschiedenen Endapparate dieses Systems durch das gemeinsame pharmakologische Verhalten als zusammengehörig kennzeichnen.

Giftreaktionen parasympathischer Centren. Gleichartige pharmakologische, d. h. chemische Reaktion läßt auf gleichartigen chemischen Bau schließen, und man wird einen solchen daher bei allen „sympathischen" Endapparaten unter sich und ebenso bei allen „parasympathischen" Endapparaten annehmen müssen. Aber auch in ihren im Centralnervensystem gelegenen Ausgangspunkten scheinen sich die beiden großen Gruppen voneinander zu unterscheiden und durch ihnen eigentümliche chemische Reaktionen sich zu charakterisieren. Das Pikrotoxin, ein in den Kockelskörnern vorkommendes Gift, ruft nämlich — abgesehen von anderen hier nicht weiter inter-

[1] Mit einziger Ausnahme der Schweißdrüsen, die pharmakologisch parasympathisch reagieren.

[2] *Dale*, Journ. of physiol. 1906, Bd. 34. S. 163.

essierenden Wirkungen — eine Erregung aller kranial- und sakral-autonomen Nerven (Oculomotorius, Chorda, Vagus, Pelvicus), also der parasympathischen hervor, u. zw. nicht in ihren Endapparaten, sondern lediglich central[1]. Die „parasympathischen" Centren zeigen also in diesem Falle sämtlich die gleiche chemische Reaktion. Das gleiche läßt sich von „sympathischen" Centralapparaten nicht mit ähnlicher Allgemeinheit sagen, einstweilen liegen nur einige Andeutungen dafür vor[2].

Mannigfaltigkeit der Giftwirkungen am vegetativen System.

Das Nikotin greift also in allen Ganglien des gesamten vegetativen Systems an, das Adrenalin nur an den Endigungen der sympathischen Fasern, die Atropin-Muscarin-Gruppe wieder vornehmlich an den Endigungen der parasympathischen Nerven. Außer den genannten Giften wirken aber noch viele andere Substanzen auf einzelne Teile des vegetativen Nervensystems.

Dabei ist es durchaus nicht zu erwarten, daß sich die Giftwirkungen der großen Mehrzahl der an Centren oder Endapparaten des vegetativen Systems angreifenden Substanzen immer nur auf den sympathischen oder den parasympathischen Anteil derselben beschränken, wie dies für das Adrenalin einerseits und die Atropin-Muscarin-Gruppe anderseits in der Tat zutrifft. Wie die Gifte des animalen Nervensystems zwar elektiv an Centren des Rückenmarks oder des verlängerten Marks u. s. w. angreifen, gleichzeitig aber in ihrer Wirkung auch auf andere Gebiete übergreifen, so wird in der Mehrzahl der Fälle auch der Angriff der Gifte am vegetativen System nicht ausschließlich auf den einen oder den anderen Teil gerichtet sein.

Da nun bei allen doppelt innervierten Organen die Erregung des einen Systems und die Lähmung des anderen in demselben Sinne wirken muß, so können die gleichen Funktionsänderungen von verschiedenen Angriffspunkten aus eintreten. So entsteht z. B. Pupillenerweiterung sowohl bei Erregung der sympathischen Nervenendigungen in der Iris durch Adrenalin als nach Lähmung der Oculomotoriusendigungen durch Atropin; so schlägt das Herz frequent sowohl bei Reizung der Acceleransendigungen durch größere Coffeingaben als nach Lähmung des Vagus durch Atropin. Es sind also ungemein zahlreiche und komplizierte Giftwirkungen am vegetativen Nervensystem möglich.

Sowohl die sympathischen wie die parasympathischen Nerven erhalten vom Gehirn her Impulse. Auf Grund verschiedener Beobachtungen[3] sind im centralen Höhlengrau des III. Ventrikels Centralapparate anzunehmen, von denen aus, oder durch welche einerseits zu sympathischen (Pupillenerweiterung, Gefäßcontraction) anderseits zu parasympathischen Nerven (Tränen-, Speichel-, Schweißsekretion, Blasencontraction[4]) Erregungen fließen.

---

[1] Vgl. *Grünwald*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60.
[2] Vgl. *Jonescu*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60.
[3] Vgl. namentlich *Karplus* und *Kreidl*, *Pflügers* Arch. 1909—1911, Bd. 129, 135, 143.
[4] *Lichtenstern*, Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 33.

Pharmakologie des Auges.

Giftwirkungen an der ***Retina.***

Die lichtempfindliche Retinaschicht, d. i. die Sehzellen mit ihren Stäbchen und Zapfen, gibt ihre Impulse durch die bipolaren Zellen, die nach unserer Ansicht den Spinalganglienzellen entsprechen mögen, an die retinale Ganglienzellenschicht; diese bildet einen aus dem Centralnervensystem vorgeschobenen Teil der grauen Substanz und sendet ihre Achsencylinderfortsätze im Bündel als Nervus opticus gleich einem weißen Rückenmarkstrang zum Gehirn.

Diese Vorbemerkung ist nötig, um zu verstehen, daß erstlich bei vielen Vergiftungen, die die Retinalganglien ergreifen, der von ihnen entspringende Nervus opticus in Mitleidenschaft gezogen wird[1] — in scheinbarem Gegensatz zu den übrigen zentripetalen Nerven, deren sensible Endigungen in der Peripherie geschädigt werden können, ohne daß der Nerv selbst darunter zu leiden braucht; und daß zweitens pharmakologische Agenzien auf die Retinalelemente selbst einwirken, denen sonst nur vorwiegend Wirkungen auf das Centralnervensystem zukommen. Dies hat eine Bedeutung für die Fälle, in denen die Retinalempfindlichkeit abnorm gesteigert oder abnorm herabgesetzt ist, d. h. einerseits bei der Lichtscheu, anderseits bei der retinalen Amblyopie.

Beruhigung bei Hyperästhesie.

Sichere Mittel, die Hyperästhesie der Netzhaut bei der mit heftiger Schmerzempfindung verbundenen Photophobie zu mäßigen, scheinen nicht bekannt zu sein. Nach *Simpson* sollen Chloroformdämpfe, die auf das dicht über etwas Chloroform gehaltene Auge einwirken, und ebenso Kohlensäuregas die Lichtscheu beseitigen[2].

Der Erregungsvorgang bei Photophobie verläuft im Trigeminus; er findet auch statt nach vorheriger Durchschneidung des Nervus opticus und auch bei Totalblinden[3] ist also als eine Reflexirradiation aufzufassen, entsprechend den von *Head*[4] beschriebenen Algesien und Hyperalgesien bestimmter Hautstellen bei Erkrankungen der vom gleichen Rückenmarkssegment innervierten Visceralorgane: Hier ist das Primäre die entzündliche Reizung der Cornea und Conjunctiva oder der Iris; dadurch wird die Erregbarkeit des ihnen zugehörigen, auch mit der

[1] Hieher gehören außer anderen namentlich die Amblyopieen bei Vergiftungen mit Methylalkohol, Chinin, Filix mas, Granatwurzelrinde, zum Teil wahrscheinlich auch die durch Tabak, Äthylalkohol und Schwefelkohlenstoff (Näheres bei *Uhthoff*, Über die Augenstörungen bei Vergiftungen. Leipzig 1901; über die neuerdings häufig beobachtete Erblindung nach Methylalkoholgenuß vgl. auch *E. v. Grósz*, Verh. d. ophthalmol. Ges. Heidelberg 1912, sowie *Buller* und *Wood*, *J.* of Amer. Ass. 1904, zitiert von *Rost*, Mediz. Klinik Nr. 3, 1912.).

[2] Nach *Ringer-Thamhayn*, Handbuch, 1877.

[3] *Cl. Bernard*, Syst. nerv., t. II. p 90, 1858.

[4] *Head*, Die Sensibilitätsstör. d. Haut bei Visceralerkr., deutsch von *Seiffer*, Berlin 1898.

Retina sensibel verbundenen Rückenmarksegments derart gesteigert, daß nun die photische Erregung der Netzhaut genügt, um auf dem Weg ihrer Trigeminusnerven die schmerzvermittelnden Rückenmarksapparate zu erregen. Daher die palliativ-lindernde Wirkung der Corneal- und Conjunctivalnarkose, auch durch Cocain. Oft ist aber der Blendungsschmerz nur die Folge krampfhafter Reflexcontraction des Irissphincters; dann schwindet er nach Einträufeln von Atropin- oder Homatropinlösung [1].

Erregbarkeitssteigerung durch Strychnin.

Dagegen gelingt es mit Sicherheit, die Erregbarkeit der Netzhautelemente zu steigern, u. zw. durch das reflexsteigernde Strychnin. Sowohl am normalen Auge als auch an dem amblyopisch geschwächten wird durch Strychnin die Sehschärfe, namentlich die periphere, aber auch merklich die centrale, vorübergehend gesteigert, und es wächst die Unterschiedsempfindlichkeit für verschiedenfarbiges Licht (*Dreser* [2]). Dies kann einseitig durch subcutane Injektion in die Schläfengegend [3] oder auch durch Einträufelung in den Bindehautsack geschehen (*Filehne* [4]). Ob eine solche zeitweilige Erregbarkeitssteigerung der Netzhautganglienapparate bei Erkrankung des Sehorganes als Bahnung von Nutzen sein kann, ist ebenso schwer zu beurteilen, wie die analoge Anwendung und Wirkung des Strychnins bei motorischen Paresen.

Santonin.

Eine eigentümliche Veränderung erleiden die percipierenden Netzhautelemente durch das Santonin, einen Bestandteil der Flores cinae (vgl. Anthelminthica). Etwa eine halbe Stunde nach Einverleibung des Mittels erscheinen hell erleuchtete Objekte violett, kurze Zeit darauf gelb. Es handelt sich um anfängliche Erregung, dann Lähmung der violettempfindenden Retinalelemente. Der centrale Farbensinn (komplementäres Violettsehen) bleibt normal (*Knies* [5]).

*Wirkungen auf **Iris und M. ciliaris.***

Sehr viel genauer sind wir unterrichtet über den Erfolg, den die pharmakologische Beeinflussung der motorischen Apparate des Innenauges hat, d. h. der Muskulatur der Iris und des Musculus ciliaris.

Innervation.

Die Iris wird von einer ringförmig und einer radiär angeordneten Muskulatur gebildet, durch deren wechselseitige Contraction die Pupille sich verengt oder erweitert. Der Ringmuskel, Sphincter iridis, wird von den parasympathischen postganglionären Fasern des Nervus oculomotorius versorgt, der die zuführenden präganglionären Nervenfasern in der Radix brevis zum Ganglion ciliare sendet. Der antagonistische Radiärmuskel, M. dilatator iridis, empfängt seine Innervation vom N. sympathicus, u. zw. vom Ganglion cerv. super., von welchem die postganglionären Fasern über den Plexus caroticus neben dem Ganglion ciliare als Radices longae zum Muskel ziehen.

Der M. ciliaris verengt durch seine Contraction den Ring, in dem die Linse ausgespannt ist, so daß sie, ihrer Eigenspannung folgend, sich stärker krümmen kann. Die Innervation dazu erhält der M. ciliaris, ebenso wie der Sphincter iridis, von den kranial-autonomen Oculomotoriusfasern.

Eine antagonistisch wirkende, den Ring also erweiternde und die Linse flacher spannende Innervation des M. ciliaris durch den N. sympathicus wird von *Morat* und *Doyon* auf Grund von Experimenten behauptet, von *Heese* u. a. geleugnet. Die negativen Resultate der Autoren können aber noch nicht als ent-

[1] cf. *Fuchs*, Wiener klin. Wochenschrift. 1912, Nr. 1.
[2] *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, 33.
[3] Vgl. *Miß Ellaby*, Arch. d'Ophthalm. 1882, Bd. 2, S. 532.
[4] *Filehne*, *Pflügers* Arch. 1901, 83; Lit. bei *Uhthoff*, *Gräfe-Sämisch*, Handb. 1901.
[5] *Knies*, Arch. f. Augenheilk. 1898, Bd. 37.

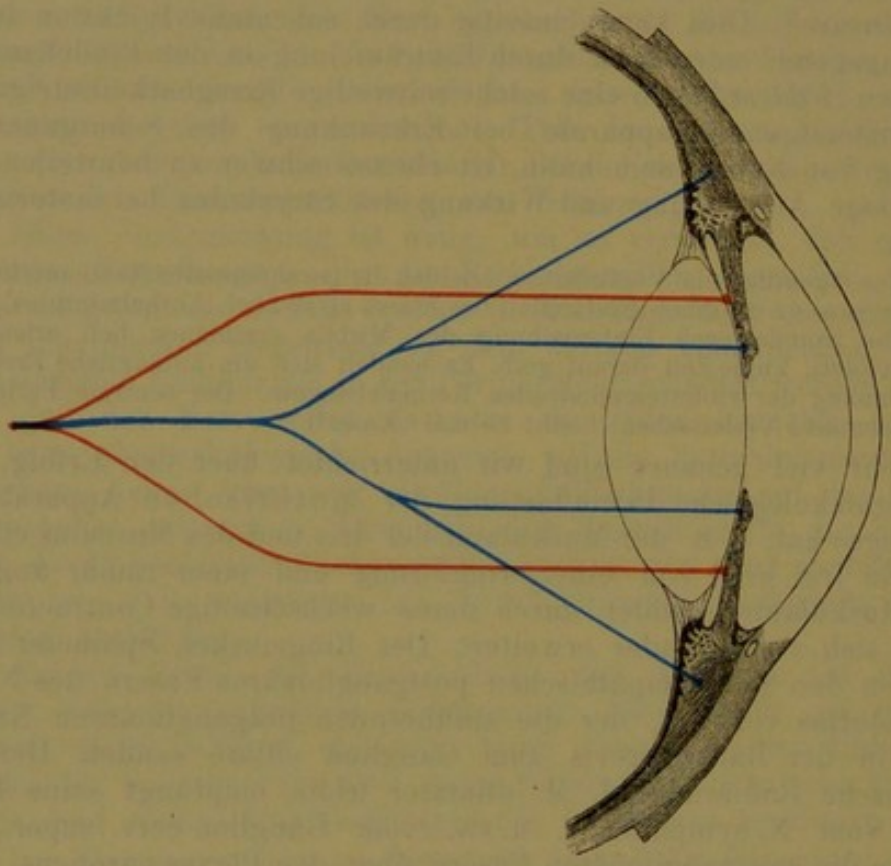
scheidend angesehen werden, weil die Akkomodationsbreite der verwendeten Versuchstiere ohnehin nur rudimentär ist[1].

Beide Systeme, das kranial-autonome parasympathische und das sympathisch innervierte, reagieren auf die Einwirkung bestimmter Gifte in typischer Weise mit Erregungs- oder Lähmungserscheinungen.

Beeinflussung des Oculomotoriuscentrums durch Asphyxie.

Zunächst kommen die im Gehirn gelegenen Centren des autonomen Oculomotorius für die pharmakologische Beeinflussung der Pupillenweite in Betracht. Durch Asphyxie entsteht eine Lähmung dieser Centren und dadurch plötzliche maximale Pupillenerweiterung, die unter anderem bei Erstickungsgefahr in der Narkose als letztes Warnungszeichen dient.

Fig. 8.



Rot: Sympathicus.
Blau: parasympathischer Oculomotorius.

Mydriasis durch Hemmung des Oculomotoriuscentrums.

Eine central bedingte, durch Hemmung des Oculomotorius vermittelte Pupillenerweiterung kommt durch psychische Erregung, heftigen Schreck, wie auch durch unmittelbare elektrische Reizung der Hirnrinde (Gyrus sigmoideus) oder der Basalganglien zu stande, u. zw. auch dann, wenn sowohl der Nervus trigeminus (Gefäßnerven der Iris!) als auch das Ganglion cerv. supr. des Sympathicus oder das Halsmark selbst durchtrennt worden sind; die reflektorische Pupillenerweiterung kann daher nur durch eine Tonusschwächung des autonomen Oculomotoriuscentrums, d. h. also durch die Erregung eines entsprechenden centralen Hemmungsapparates erklärt werden (*Braunstein*[2]). Gerät dieser, sonst durch alle möglichen sensiblen Reize tätig erhaltene Hemmungsapparat beim Fortfall aller Sinnenreize, z. B. im natürlichen oder im Chloralschlaf, in Ruhe, so steigt

[1] Vgl. *Heese*, *Pflügers* Arch. 1892, Bd. 52; *Heß* u. *Heine*, *Gräfes* Arch. 1898, Bd. 46.

[2] *Braunstein*, Zur Lehre d. Innervation d. Pupillenbewegung. Wiesbaden 1894.

der Tonus des Oculomotoriuscentrums, und die Pupille wird eng. Aller Wahrscheinlichkeit nach wird dieser centrale Hemmungsapparat durch Morphium elektiv gelähmt, u. zw. schon durch mäßige, kaum analgetisch wirkende, innerlich oder subcutan beigebrachte Dosen, so daß eine mehr oder minder starke Miose ein konstantes Symptom der Morphinwirkung ist. Atropin hebt diese Morphinmmiose prompt auf; Cocain dagegen, das nur die Sympathicusendigungen erregbarer macht, ändert an ihr fast nichts[1]; beides spricht für die hier gegebene Erklärung der Morphiummiose. Ein analoger Vorgang betrifft auch das autonome Centrum des Herzvagus (*Danilewski* u. *Lawrinowitsch*[2]) und gilt deshalb wahrscheinlich auch für die Herzverlangsamung durch Morphium. Man kann diesen hypothetischen Hemmungsapparat geradezu als eine Aktionscentrale der sympathischen Nerven betrachten, die zur antagonistischen Centrale der kranial-autonomen, parasympathischen Nerven in gegenseitig einander hemmender, d. i. balancierender Beziehung steht, so wie die motorischen Centren der cerebrospinalen Muskelagonisten und Antagonisten (vgl. S. 17 u. Fig. S. 17).

Morphin-Miose durch Aufhebung dieser Hemmung.

Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich demnach bei der Miose im Schlaf und ebenso bei der Morphiumvergiftung um einen sehr verstärkten, d. h. ungehemmten Tonus des Oculomotoriuscentrums, welches in der Norm im wachen Zustande unter dem Einfluß stark hemmender Impulse steht, die von der Hirnrinde und vom Streifen- und Vierhügel unterhalten werden (*Braunstein*[3]).

Miose im Schlaf.

Erregung des autonomen Oculomotoriuscentrums selbst und dadurch bewirkte Pupillenverengerung kommt als Teilerscheinung vor bei der Wirkung einiger central angreifenden Krampfgifte, namentlich des Pikrotoxins[4]. Dies ist deshalb von Interesse, weil durch dieses Gift nicht nur die Centren des parasympathischen Oculomotorius, sondern alle Centren der uns bekannten parasympathischen Nerven — Chorda, Vagus, Pelvicus — elektiv erregt werden, woraus auf eine specifische, allen diesen Centren ähnlich wie ihren Endapparaten gemeinsame Struktur geschlossen werden darf.

Miose durch Erregung des Oculomotoriuscentrums.

Lähmung des Oculomotoriuscentrums kommt bei gewissen Vergiftungen als pathognomonisches Symptom vor, u. zw. bei Fleisch-, Fisch-, Miesmuschel-, Käse- und namentlich Wurstvergiftung (Botulismus); dabei sind aber nicht nur die parasympathisch innervierten inneren Muskeln (Iris- und Ciliarmuskel), sondern fast regelmäßig auch die äußeren Augenmuskeln, namentlich der Levator palpebrae betroffen, so daß Ptosis und meist Doppelsehen die Folge sind: ein leicht erkennbarer Unterschied von allen peripher-mydriatisch wirkenden Vergiftungen[5].

Mydriasis durch Lähmung des Oculomotoriuscentrums.

Die parasympathischen Endapparate in dem Sphincter pupillae und im M. ciliaris werden erregt durch die Gifte der Physostigmingruppe. Das wichtigste von ihnen ist hier das Physostigmin selbst.

Erregung der Endapparate des Oculomotorius.

Physostigmin.

Physostigmin oder Eserin ist ein Alkaloid in der aus Afrika stammenden Kalabarbohne, Gottesurteilbohne, Esere, der Frucht von Physostigma venenosum. Es bildet mit Schwefelsäure und mit Salicylsäure gut krystallisierende, farblose, hygroskopische Salze. Ihre wässerige Lösung färbt sich nach einiger Zeit rötlich bis dunkelkirschrot, unter Bildung eines unwirksamen Oxydationsproduktes (Rubreserin). Neben dem Eserin findet sich in der Kalabarbohne noch ein zweites, ähnlich wirkendes Alkaloid, Eseridin, und ein anderes, krampferregendes, das Kalabarin.

---

[1] Nach Beobachtungen, die wir Herrn Prof. *E. Fuchs* in Wien verdanken.

[2] *Danilewski* und *Lawrinowitsch*, Zur Frage von dem Einfluß des Großhirns auf die Atmung. Charkow 1892. Zitiert nach *Braunstein*.

[3] *Braunstein*, Innervation der Pupillenbewegung. Wiesbaden 1894.

[4] Cf. *Grünwald*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60.

[5] Lit. bei *Uhthoff*, l. c., S. 168.

Physostigmin-Miose.

Bringt man einige Tropfen einer 1%igen Eserinlösung in den Bindehautsack eines Auges, so wird etwa nach 20 Minuten die Pupille eng, und der Ciliarmuskel beginnt sich zu kontrahieren. Nahpunkt und Fernpunkt rücken näher heran und nach $^1/_2$ Stunde fällt der Fernpunkt fast mit dem normalen Nahpunkt zusammen. Nach etwa 2 Stunden hat der Akkommodationskrampf sein Ende erreicht, während die Pupille noch längere Zeit verengt bleibt; doch zeigt sich auch dann noch der Akkommodationsapparat viel erregbarer als normal, und der geringste Willensimpuls ruft stärkste Akkommodation hervor (*Hamer*[4]).

Analyse der Eserin-Miose.

Zur Erklärung der Eserinpupille könnte zunächst ebenso an eine Lähmung des dilatatorischen, wie an einen Krampf des constrictorischen Irisapparates oder an beides zugleich gedacht werden. Indes zeigt der Versuch, daß der Dilatator seine Erregbarkeit behalten hat: reizt man nämlich bei einem Tiere, dessen Pupille durch Eserin maximal verengt ist, den Halssympathicus, so erweitert sie sich in normaler Weise. Damit ist allerdings nicht gesagt, daß nicht der Tonus in dem Sympathicusendapparate der Iris durch das Eserin doch vielleicht eine Abschwächung erfährt. Es ist das sogar insofern wahrscheinlich, als, wie es scheint, überhaupt jede Erregung des Sphincters mit einer Erschlaffung des Dilatators und umgekehrt verbunden ist[1].

Der Angriffspunkt des Eserins liegt also in dem Sphincter iridis, u. zw. aller Wahrscheinlichkeit nach in den parasympathischen Endapparaten des Oculomotorius, denn das Eserin verengert die Pupille unter gewissen Umständen noch nach der Durchtrennung der kurzen Ciliarnerven oder nach Entfernung des Ganglion ciliare, aber nicht mehr dann, wenn eine genügend lange Zeit nach dieser Durchtrennung verstrichen ist, um die Endapparate degenerieren zu lassen. Genauer genommen besteht die Wirkung nicht in einer unmittelbaren Erregung, sondern in einer hochgradigen Erregbarkeitssteigerung. Dies folgt aus den weiter unten mitgeteilten Beobachtungen über die Erniedrigung der Reizschwellenwerte der Nerven unter dem Einfluß von Eserin; und dazu stimmt es, daß das Eserin nach vorheriger Durchschneidung des Oculomotorius, d. h. nach Wegfall der centralen Impulse, zunächst keine sichtbare Wirkung äußert, den bestehenden Sympathicustonus also nicht überwindet. Erst nach Sympathicusdurchtrennung wird es wirksam und verengt die Pupille: dann nämlich genügen die vom Blut gelieferten chemischen Reize, um die durch Eserin übererregbar gewordenen Oculomotoriusendapparate wirksam zu erregen. Dies ist wichtig hervorzuheben wegen der analogen erregbarkeitssteigernden Wirkung des Eserins auf die anderen parasympathischen Nervenendapparate (s. weiter unten).

Veränderung der Akkommodation.

Auch in dem Ciliarmuskel sind es die Nervenendapparate des Oculomotorius, die durch Eserin übererregbar werden und dadurch zu erleichterter Akkommodation und zu Akkommodationskrampf führen. Die Folge ist, außer der Schwierigkeit oder Unmöglichkeit, über dem Nahpunkt gelegene Gegenstände scharf zu sehen, eine Über-

[4] *Hamer* 1863, nach *Snellen* in *Gräfe-Sämisch'* Handbuch. 1905.

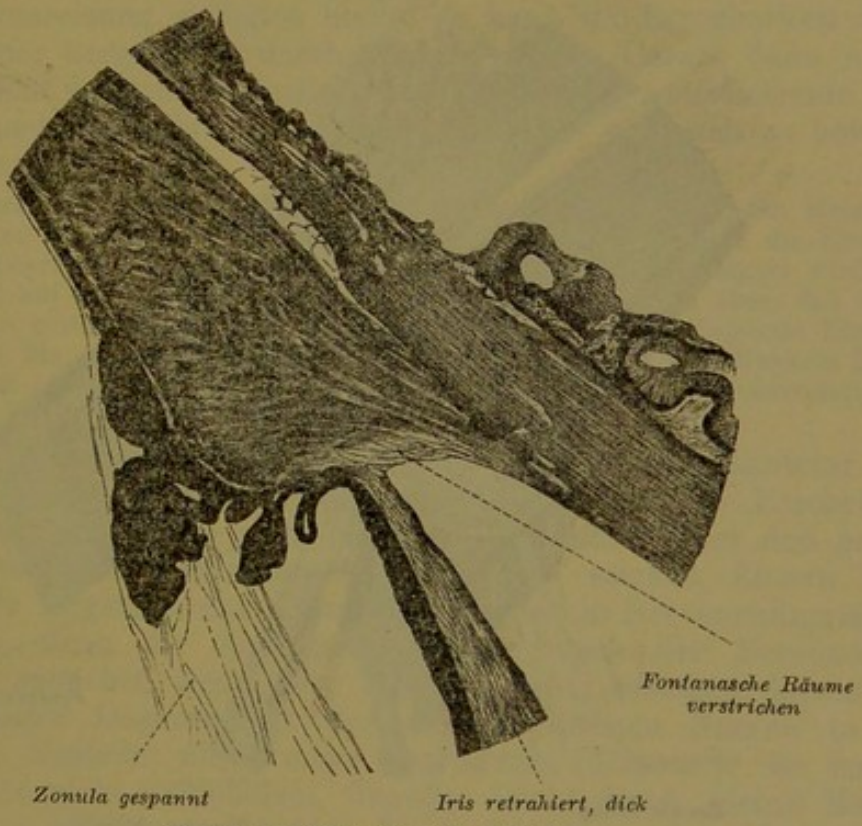
[1] Vgl. *Waymouth Reid*, Journ. of. Phys. 1895. Bd. 17.

schätzung ihrer Größe (Makropie), weil sie wegen der geringen Akkomodationsanstrengung für entfernter, und da der Sehwinkel derselbe geblieben, für größer gehalten werden.

Herabsetzung des intraokularen Druckes.

Viel wichtiger aber ist eine andere Folge der Physostigminwirkung, nämlich die Herabsetzung des intraokularen Druckes (*Laqueur*[1]); sie kommt hauptsächlich zu stande durch die Entfaltung der *Fontana*schen Räume infolge des konzentrischen Hereinrückens des Corpus ciliare; es wird so der Abfluß des Kammerwassers wesentlich erleichtert. Die Figuren 9 und 10 auf S. 145 und 146 zeigen dies an fixierten Präparaten von Affenaugen mit entspanntem Ciliarmuskel (die *Fontana*schen Räume verstrichen) und mit kontrahiertem Muskel.

Fig. 9.



Atropin am Affenauge nach Heine[2].

Unterstützend wirkt dabei eine Contraction der inneren Blutgefäße des Auges, die das Eserin hervorruft[2], wodurch die Absonderung des Kammerwassers eingeschränkt wird.

Bei Kaninchen soll dies nach *Grönholm*[3] die einzige Ursache der Druckverminderung sein. *Knape*[4] fand dagegen am Kaninchenauge unter dem Einflusse von Eserin wie von Atropin immer eine aktive Hyperämie der Iris und keine Änderung der Gefäße des Augenhintergrundes. Auch konnte er in seinen mit allen Kautelen ausgeführten Versuchen am normalen Auge abgesehen von schnell vorübergehenden Anfangsschwankungen, nie eine Änderung des intraokularen Druckes, weder Sinken bei der Eserinmiosis noch Steigen bei der Atropinmydriasis

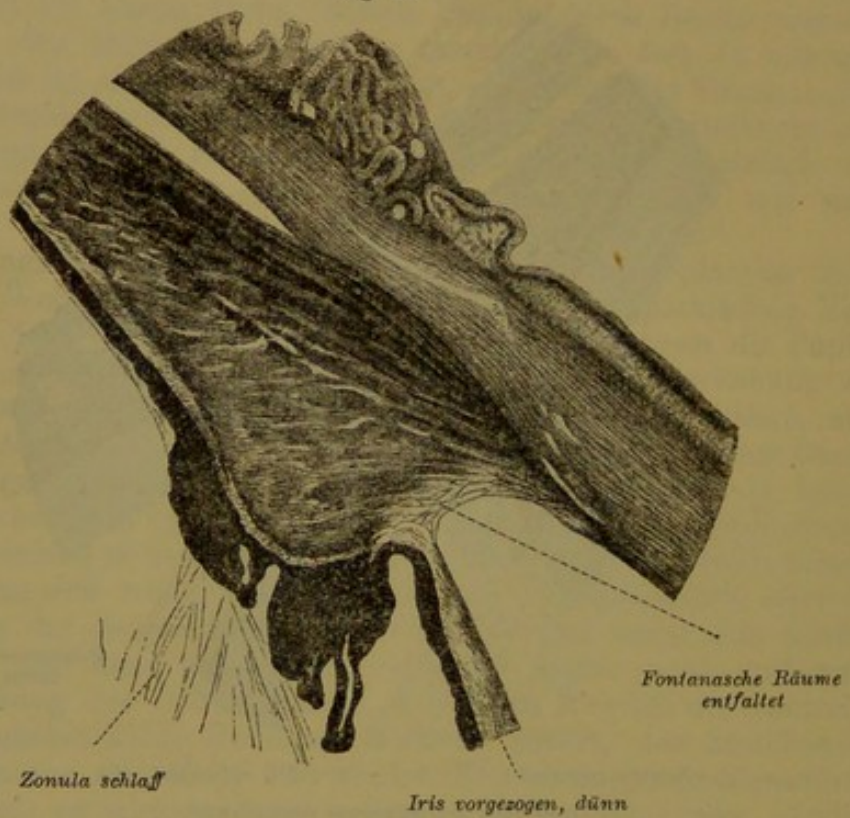
[1] *Laqueur*, Arch. f. Ophth. 1877, Bd. 23, S. 149.
[2] *Heine*, *Gräfes* Arch. f. Ophthalm. 1899, Bd. 49, H. 1.
[3] *Grönholm*, *Gräfes* Arch. 1900, Bd. 49, S. 620.
[4] *Knape*, Einfluß von Atropin und Eserin auf den Stoffwechsel in der vorderen Augenkammer. Arb. Physiol. Inst. Helsingfors. Festschrift 1910, S. 215.

beobachten, was sich aus dem normal funktionierenden Reguliermechanismus des Auges erklärt. Ist dieser aber gestört, so treten die Folgen der Iriscontraction oder -erschlaffung auf den Druck wirksam ein.

Bei der Behandlung des Glaukoms kann daher das Eserin sowohl dazu dienen, durch Verbreiterung der Iris die Iridektomie zu ermöglichen, als auch selbst unmittelbar die pathologische Drucksteigerung zu vermindern.

Es ist übrigens bei der Anwendung, d. h. Eintröpfeln einer $^1/_2$ bis 1% igen Lösung in den Bindehautsack zu bemerken, daß die eingetropfte Flüssigkeit zum großen Teil durch die Tränenkanälchen in die Nasen- und Mundhöhle gelangt und so Allgemeinvergiftung erzeugen kann. Um dies zu verhindern, kann man die Tränenkanälchen mit

Fig. 10.



Eserin am Affenauge nach Heine.

dem Finger eine Zeitlang zudrücken lassen. Dies gilt selbstverständlich für alle ins Auge gebrachten medikamentösen Lösungen.

Sonstige Physostigminwirkungen an autonomen Endapparaten.

Dieselbe Erregbarkeitssteigerung, die wir an dem parasympathischen Oculomotoriusapparate nach Eserin beobachten, kommt auch an allen übrigen fördernden parasympathischen Nervenenden und ebenso an den Nervenendigungen in den Schweißdrüsen zu stande (Steigerung der Herzvaguserregbarkeit: *Winterberg*[1]; Darmvagus, Chorda tympani, Pelvicus: *Loewi* u. *Mansfeld*[2]).

Es erfolgt daher bei allgemeiner Physostigminwirkung Tränen- und Speichelfluß, Sekretion der Schleim- und Bronchialdrüsen, Schweiß-

[1] *Winterberg*, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1907, Bd. 4.
[2] *Loewi* u. *Mansfeld*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 180.

ausbruch, verstärkte Contractionen der Bronchial-, Magen- und Darmmuskulatur, Erbrechen und heftiger Durchfall, ebenso krampfhafte Contraction der Blase und unter Umständen des Uterus, endlich verlangsamter Herzschlag. Alle diese Wirkungen lassen sich durch ausreichend große Gaben von Atropin aufheben. Therapeutisch kommt nur die Wirkung auf den Darm bei Atonie, Meteorismus etc. sowie die auf den Herzvagus in Betracht.

Wirkung auf die motorischen Nervenendapparate der quergestreiften Muskeln.

Aber nicht nur an den genannten parasympathischen Nervenendapparaten steigert Physostigmin die Erregbarkeit, sondern auch an den spinalen, die quergestreifte Muskulatur versorgenden Nervenendapparaten. Die Erregbarkeit der Endplatten wird erhöht, so daß vorher unterschwellige Reize wirksam werden. Sind die motorischen Endapparate durch Curare soweit gelähmt, daß selbst stärkste faradische Nervenreizung erfolglos bleibt, so kann die Erregbarkeit durch Eserin wieder hergestellt, durch stärkere Gaben Curare dann wieder völlig gelähmt werden; curarisierte, der Erstickung unterliegende Tiere beginnen nach Eserininjektion wieder zu atmen und sich zu bewegen (vgl. Curare, S. 10).

Harnack und *Witkowski* haben durch Prüfung der zureichenden Reizstärke des induzierten Stromes bei direkter Applikation festgestellt, daß die Erregbarkeit auch curarisierter Froschmuskeln durch Eserin gesteigert wird, und beziehen dies auf die contractile Muskelsubstanz selbst; möglich aber, daß es sich auch noch um nervöse, peripherwärts vom Curareangriffspunkt liegende Elemente handelt; denn die „direkte" faradische Erregung des curarisierten Muskels betrifft wahrscheinlich nicht die Muskelzellen selbst oder allein, sondern Nervenendapparate peripher von den curaregelähmten Nerventeilen[1].

Fibrilläre Muskelzuckungen.

Physostigmin ruft aber an der quergestreiften Muskulatur noch eine andere sehr auffällige und theoretisch wichtige Erscheinung hervor, nämlich fibrilläre oder richtiger fasciculäre, über den ganzen Körper verbreitete Zuckungen, ähnlich dem starken Zittern beim Frieren. Der Angriffspunkt dieser Wirkung ist in Nervenendapparaten zu suchen; denn die Zuckungen bleiben nach der Nervendurchschneidung zunächst, wenn auch abgeschwächt, bestehen, lassen sich aber nach der Degeneration der durchschnittenen Nerven in den zugehörigen Muskeln nicht mehr hervorrufen (*Magnus*[2]); sie werden durch Curare nicht aufgehoben, dagegen leicht durch kleine Mengen von Atropin (*Rothberger*[3]) sowie durch Calciumsalze (*Loewi*[4]).

Das läßt nun stark vermuten, daß die bei diesem Muskelzittern beteiligten Endapparate autonomer Natur sein mögen, daß also außer den spinalmotorischen nicht nur sympathische, die Gefäße der Muskeln versorgende, sondern auch motorisch-parasympathische Fasern — möglicherweise der Wärmeregulation dienend — zu den Muskeln gelangen.

Antagonismen.

Wir haben es also an zwei Systemen, dem parasympatischen und dem spinalen, mit einem wechselseitigen Antagonismus zu tun, zwischen Eserin und Atropin bei dem einen, Eserin und Curare bei dem anderen, wobei in beiden Fällen das Physostigmin der schwächere Antagonist ist. Dies läßt sich verstehen in der Vorstellung, daß das Eserin und Atropin, resp. das Eserin und Curarin mit

[1] Vgl. *Herzen*, Interméd. des Biolog. 1898, Bd. 15, und *Joteyko*, Inst. Solvay, Trav. IV, 1901.

[2] *Magnus*, *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 123.

[3] *Rothberger*, *Pflügers* Arch. 1901, Bd. 87, S. 139.

[4] *Loewi*, Unveröffentl. Unters.

dem gleichen Substrat in den Nervenenden eine reversible chemische Verbindung einzugehen bestrebt sind, u. zw. mit entgegengesetzter funktioneller Wirkung und mit sehr verschieden starker Avidität, so daß das weniger avide Physostigmin schon durch sehr kleine Mengen des viel avideren Atropins, bzw. Curarins verdrängt werden kann, ähnlich wie O_2 durch CO aus der Verbindung mit Hämoglobin. Es ist aber auch möglich und sogar wahrscheinlicher, daß die Angriffspunkte — wenigstens für Physostigmin und Atropin an der Iris — verschiedene sind.

Die eserinempfindlichen Elemente in der Iris verschwinden mit der nervösen Degeneration nach Ausrottung der Nervi ciliares breves oder des Ganglion ciliare; es bleiben dann aber noch in der Iris erregbare Elemente erhalten, die nicht rein muskulärer Natur sind, sondern eine myoneurale Zwischensubstanz bilden. Diese Zwischensubstanz ist für Eserin unempfindlich, wird aber durch Pilocarpin (s. später) erregt, so daß Miose erfolgt; Atropin hebt diese Pilocarpinwirkung auf, hat also aller Wahrscheinlichkeit nach hier auch seinen Angriffspunkt (*Anderson*[1]). Bei mäßiger Atropinisierung würde dann hier ein „Block" gebildet, durch den zwar die normalen Erregungsimpulse des Oculomotorius nicht hindurchgehen können, wohl aber die durch die Eserinwirkung verstärkten, d. h. wirksamer gewordenen. Vollständige Atropinisierung würde dann zuletzt auch für diese den Durchgang zur contractilen Substanz sperren. Es wäre der Antagonismus Atropin-Eserin also nicht im strengen Sinne doppelseitig.

Wirkung auf Herz.

Schließlich ist zu erwähnen, daß auch am Herzmuskel durch Eserin gewisse Erregungserscheinungen hervorgerufen werden (*Winterberg*[2]).

Centralnervensystem.

Die Steigerung der nervösen Erregbarkeit durch Eserin beschränkt sich übrigens nicht auf die peripheren Apparate, sondern macht sich auch an einigen Teilen des Gehirns und Markes geltend. Die Atmung wird beschleunigt und vertieft, ein Erfolg peripherer Lungenvaguswirkung (*Bezold* und *Götz*), aber auch direkter Erregung des medullaren Atemcentrums (*Rothberger*[3]). Auch die motorischen Rindencentren werden erregbarer, was insbesondere bei schon vorhandener Neigung zu epileptischen Krämpfen deutlich hervortritt (*Harnack* und *Witkowski*[4]).

Pilocarpin.

Ähnlich wie das Physostigmin wirkt auf Iris und Ciliarmuskel das Pilocarpin, es erzeugt ebenfalls Miose, Akkommodationskrampf und Herabsetzung des intraokularen Druckes, alles aber schwächer, weniger anhaltend und erst in viel größeren Gaben (4%ige Lösung) als Physostigmin (*Jaarsma*[5]). Ein prinzipieller, für die Praxis allerdings nicht wesentlicher, theoretisch aber fundamentaler Unterschied besteht darin, daß das Pilocarpin nicht, wie Eserin, die Erregbarkeit erhöht, sondern selbst unmittelbar die Endapparate erregt. Der miotische Erfolg tritt nämlich ein auch nach Fortfall der centralen Innervation (postganglionäre Oculomotoriusdurchschneidung) und trotz bestehendem Antagonistentonus des Sympathicus, und bei dem Abklingen der sichtbaren Wirkung hinterbleibt nicht, wie bei Physostigmin, noch ein latenter Zustand gesteigerter Erregbarkeit (s. o. S. 144), sondern eine Parese der Oculomotoriusendigungen: Die Pupille wird weiter als normal (*Harnack* und *Meyer*[6]) und die Akkommodation bleibt erschwert, der Nahpunkt hinausgeschoben (*Falchi*[7]). Auch die übrigen Wirkungen des Pilocarpins auf parasympathische Endapparate sind als direkte Erregung aufzufassen.

---

[1] *Anderson*, J. of Physiol. 1905 und 1906, Bd. 33.
[2] *Winterberg*, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1907, Bd. 4 (daselbst Literatur).
[3] *Rothberger*, *Pflügers* Arch. 1901, Bd. 87.
[4] *Harnack* und *Witkowski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5.
[5] *Jaarsma*, Diss. Leiden 1880.
[6] *Harnack* u. *Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1880, Bd. 12.
[7] *Falchi*, Giorn. della R. Acc. di med. di Torino 1885.

Mascarin etc.

Dem Pilocarpin schließen sich in ihren Wirkungen auf das Auge und die meisten anderen parasympathisch innervierten Organe an: das Nikotin, das Gift des Fliegenpilzes Muscarin[1] und das Cholin[2]; ferner auch das Arecolin, eine aus der Betelnuß gewonnene Base. Das Bromhydrat dieser Base ruft, in 1 % iger Lösung ins Auge getropft, Miose und vorübergehenden Akkommodationskrampf mit nachfolgender schwacher Mydriasis hervor (*Marmé, Lavagna, Fröhner*[3]).

Atropin.

Die entgegengesetzte, d. h. lähmende Wirkung auf die parasympathisch innervierten Organe hat das Atropin und seine Verwandten.

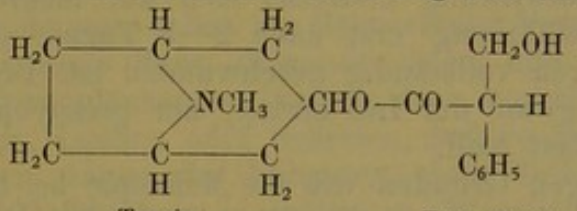
Vorkommen.

Dieses Alkaloid von der Formel $C_{17}H_{23}NO_3$ findet sich in allen Arten der Pflanzengattungen Atropa, Datura, Hyoscyamus, Skopolia, Duboisia u. a. Seinem Bau nach bildet es einen basischen Ester, der durch Alkalien oder Säuren sich in einen basischen Alkohol, das Tropin, und eine aromatische Säure, die Tropasäure, spalten läßt.

Chemisches.

$$\underset{\text{Atropin}}{C_{17}H_{23}NO_3} + H_2O = \underset{\text{Tropin}}{C_8H_{15}NO} + \underset{\text{Tropasäure.}}{COOH \cdot C_8H_8OH}$$

Nach *Willstätter* ist die Konstitution durch folgendes Schema auszudrücken:



Tropin Tropasäure.

Diese Formel hat für uns ein zweifaches Interesse; der basische Anteil, das Tropin, ist nahe verwandt mit dem Ekgonin (vgl. S. 127), dem basischen Teil des ebenfalls esterartigen Cocains, welches in mancher Richtung auch ähnliche Wirkungen wie das Atropin entfaltet. Die Tropasäure enthält, wie die Formel zeigt, ein unsymmetrisches C-Atom, kommt also als linksdrehende, rechtsdrehende oder racemische inaktive Form vor und bildet dementsprechende Tropeine. Das gewöhnliche Atropin ist inaktiv, d. h. ein Gemisch von links- und rechtsdrehender Base, von denen die erstere mit dem natürlichen Links-Hyoscyamin identisch ist (*Gadamer*[4]). Links-Hyoscyamin ist nun an den parasympathischen Nervenendigungen doppelt so stark wirksam als Atropin, und die weitere Untersuchung hat in der Tat ergeben, daß Rechts-Hyoscyamin auf diese Apparate fast ganz ohne Wirkung ist (*Cushny*[5]). Der gleiche merkwürdige Unterschied hat sich auch zwischen den nahe verwandten Alkaloiden Links- und Rechts-Scopolamin gezeigt (*Cushny*[6]), analoges aber auch bei anderen Giften, wie namentlich dem Links- und Rechts-Adrenalin. Den Grund dieses verschiedenen Verhaltens der optisch-Isomeren im Tierkörper kennen wir nicht.

Atropin-Mydriasis.

Bringt man einen Tropfen einer 1 % igen Atropinlösung in den Bindehautsack, so beginnt nach ca. 15 Minuten die Pupille sich zu erweitern und alsbald auch der Nahpunkt hinauszurücken bis zur vollständigen Lähmung der Akkommodation. Beides ist Folge der Lähmung der parasympathischen Oculomotoriusendigungen im Sphincter iridis

[1] Vgl. dazu *Schultz*, Arch. f. Physiol. 1898.
[2] *F. Müller*, *Pflügers* Arch. 1910, Bd. 134, S. 289.
[3] *Marmé*, Göttinger Nachrichten 1889; *Lavagna*, Therap. Monatshefte. 1895, S. 365; *Fröhner*, Monatshefte f. prakt. Tierheilkunde. 1894.
[4] *Gadamer*, Arch. d. Pharm. 1901, Bd. 239, S. 294.
[5] *Cushny*, Journ. of. Phys. 1903, Bd. 30.
[6] *Cushny*, Ebenda 1905, Bd. 32.

Analyse der Atropinwirkung am Auge.

und im Musculus ciliaris; denn wenn an einem atropinisierten Auge intrakraniell der Nervus oculomotorius oder in der Orbita die kurzen Ciliarnerven gereizt werden, so bleibt jeder Effekt an der Iris aus, während der Sphinctermuskel auf direkte elektrische Reizung noch gut anspricht[1].

Insoweit jede Lähmung des Sphincters höchstwahrscheinlich den Tonus des antagonistischen Dilatators steigert[2], wird auch das Atropin tonus- oder erregbarkeitssteigernd auf den sympathisch innervierten Dilatator wirken; sehr merklich oder wesentlich ist dieser Effekt aber nicht, denn auch nach stärkster Atropinisierung gelingt es stets, die weite Pupille durch central-elektrische oder peripher-pharmakologische Reizung des Nervus sympathicus noch mehr zu erweitern. Wenn der natürliche centrale Hemmungstonus für den Oculomotorius erlischt, wie im Schlaf (*Rudolph*)[3] oder in der Chloralnarkose[4], so wird die im Wachen weite Atropinpupille in der Regel enger. Auch daraus folgt, daß das Atropin sicher keinen unmittelbar erregenden Einfluß auf die Sympathicusendigungen hat, sondern lediglich einen schwächenden auf die kranial-autonomen Endapparate des Oculomotorius.

Die Atropinwirkung erstreckt sich auf mehrere Tage, da die Akkommodationslähmung erst nach 2—3 Tagen, die Mydriasis erst nach 8—10 Tagen vollständig geschwunden ist. Bei alten Leuten ist der Atropinerfolg an der Iris gering, am presbyopischen Akkommodationsapparat fast Null.

Nebenwirkungen.

Aus analogen Gründen wie die Makropie bei Eserin erklärt sich bei der Atropinisierung die Täuschung der Mikropie. — Die weite, reaktionslose Pupille läßt auch grelles Licht unbehindert ein, daher denn Blendung und Lichtscheu eintreten können. Durch die Retraktion der Iris verstreichen die *Fontana*schen Räume, so daß der Abfluß des Kammerwassers erschwert wird; es entsteht daher leicht Drucksteigerung im Auge und bei disponierten Kranken leicht ein akuter Glaukomanfall[5].

Auf die Oculomotoriusendigungen in der quergestreiften Iris der Vögel und Reptilien hat Atropin keinen Einfluß; sie werden dagegen durch Curare gelähmt, auffälligerweise aber nicht durch die zahlreichen, sonst curareartig wirkenden, quartären Ammoniumbasen, durch die sie vielmehr stark erregt werden. Eine wesentliche Analogie in dem Verhalten der quergestreiften Vogeliris zu den übrigen quergestreiften Muskeln besteht also nicht (*H. Meyer*[6]).

Anwendung in der Augenheilkunde.

Die Atropinisierung des Auges ermöglicht durch Ausschaltung jeder Akkommodation die sichere Bestimmung der Refraktion, erleichtert durch die weit gewordene Pupille die ophthalmoskopische Untersuchung der Linse und des Augenhintergrundes, operative Eingriffe an der Linse u. s. w.; die völlige Ruhigstellung des musculären Apparates im Auge ist bei schmerzhaftem Akkommodationskrampf so wie bei allen entzündlichen Vorgängen (Iritis etc.) von heilsamem Erfolg. Dazu kommt

---

[1] Vgl. *Schultz, Engelmanns* Archiv, daselbst Literatur. 1898.

[2] Vgl. *Waymouth Reid*, Journ. of. Physiology 1895, Bd. 17.

[3] *Rudolph*, Zentralbl. f. klin. Med. 1892, Nr. 40, S. 833.

[4] *Levinstein*, Berl. klin. W. 1876, Nr. 27; vgl. auch *Ulrich*, Arch. f. Ophth., 1887, Bd. 33, S. 2.

[5] Siehe dazu S. 145, die Angaben von *Knape*. Arb. Physiol. Inst. Helsingfors, Festschrift 1910.

[6] *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 32.

noch eine wenn auch nur schwache anästhesierende Wirkung des Atropins auf die sensiblen Nervenendigungen der Hornhaut und Iris. Nach alledem gehört das Atropin zu den am meisten gebrauchten Mitteln in der Augenheilkunde. Dazu ist zu bemerken, daß nach oft wiederholtem Atropineinträufeln ins Auge sich aus unbekannten Gründen mitunter eine Conjunctivitis, in seltenen Fällen auch ödematöse Schwellung der Lider einstellt[1].

Sonstige Atropinwirkungen.

Die peripher angreifende Wirkung des Atropins erstreckt sich auf alle fördernden parasympathischen Nervenendapparate; es schwächt daher im allgemeinen die Bewegung und den Tonus der glatten Muskeln sowie die Tätigkeit der Drüsen. Mund und Haut werden trocken und auch die Magen- und Darmsekretion wird vermindert. Im Herzen werden die hemmenden Vagusendapparate gelähmt, so daß das Herz sehr frequent schlägt. Zugleich steigt der arterielle Blutdruck, die Haut aber rötet sich unter starker Erweiterung ihrer kleinsten Gefäße und die Körpertemperatur steigt (*Morat* et *Doyon*[2]).

Akute Atropinvergiftung.

Daraus ergeben sich die charakteristischen Symptome der akuten Atropinvergiftung, wie sie namentlich bei Kindern nach dem Genuß von Tollkirschen nicht ganz selten zur Beobachtung kommen: scharlachgerötete, heiße, trockene Haut, fliegender Atem und Puls, weite Pupillen in den trocken glänzenden Augen; dazu kommen lebhafte Aufregung mit Delirien, Lachen oder Schreien, heftige Bewegungen oder auch Konvulsionen; wegen der Lähmung eines Teiles der Schlundmuskulatur besteht Unfähigkeit zu schlucken, Wasserscheu. Schließlich tritt centrale Lähmung ein, Stupor, Schlafsucht, tiefes Koma, das in den Tod übergehen kann.

Schon wenige Milligramm Atropin rufen am Menschen sehr merkliche und oft stürmische Vergiftungserscheinungen hervor, jedoch ohne gefährliche Folgen. Diese treten erst nach erheblich größeren Mengen ein. Als tödliche Dosis für Erwachsene wird — wahrscheinlich noch zu niedrig — 0·1 *g* Atropin angegeben, bei Kindern soll schon 0·01 *g* tödlich sein können. Für die Erkennung und den Nachweis der Vergiftung mit Tollkirschen kann außer der chemischen und namentlich pharmakologischen Reaktion des Atropins auch die blaue Fluorescenz verwertet werden, die dem Harn der Vergifteten durch das in der Belladonna wie in der Scopolia japon. vorkommende Glykosid Scopoletin erteilt wird (*A. Paltauf*[3]).

Behandlung.

Die Behandlung besteht vor allem in Magenausspülung. Bei hochgradiger Aufregung ist Morphin zu geben; in gefahrdrohendem, komatösem Stadium dürfte sich neben der Injektion von Excitantien (Coffein, Strychnin, Campher) die entgiftende Auswaschung durch reichliche Infusion erwärmter Ringer-Lösung in eine Vene nützlich erweisen; da die Blase meist gelähmt ist, wird die Entleerung durch den Katheter zu bewirken sein.

Chronische Vergiftung.

Als Folgen chronischer Vergiftung mit Atropin oder den ihm verwandten Alkaloiden können bei lang anhaltendem medizinischen Gebrauch Appetit-

---

[1] Vgl. *Uhthoff, Gräfe-Sämisch'* Handb. 1901, Bd. 11, Kap. 22, wo auch Lit.
[2] *Morat* et *Doyon*, C. r. Soc. Biol. 1892.
[3] *A. Paltauf*, Wiener klin. Woch. 1888, Nr. 5.

losigkeit, Abmagerung, Gewichtsverlust entstehen (*v. Anrep*, *Marandon de Montyel*[1]). Möglich, daß die anhaltende oder doch oft wiederholte Lähmung der Drüsensekretion hauptsächlich daran schuld ist.

Empfindlichkeit. Bemerkenswert ist die große Resistenz einiger pflanzenfressenden Tiere, namentlich der Ziegen, Schafe und Kaninchen gegen Atropin; sie beruht nach *Fleischmann*[2] bei Kaninchen auf der Fähigkeit ihres Blutes, das Atropin unwirksam zu machen oder zu zerstören; auch der Leber kommt diese Fähigkeit zu[3]. Pferde und Rinder sind erheblich empfindlicher. Mittelgroße Hunde vertragen Dosen bis zu 1 *g* und darüber, Katzen sterben schon nach einigen Zentigramm.

Sonstige therapeutische Anwendung. Therapeutisch wird Atropin außer in der Augenheilkunde überall da verwendet werden können, wo eine entsprechende Beeinflussung der Endapparate des parasympathischen Nervensystems angezeigt ist, also zur Aufhebung von Drüsensekretionen, Schweiß, Speichel- oder Tränenfluß, von Krampfzuständen der glattmuskeligen Organe, Bronchien, Magen, Darm, Gallenblase, Blase, Uterus u. s. w., oder von Herzvaguserregung, außerdem zur Anregung des centralen Nervensystems, namentlich des Atemcentrums, z. B. bei Morphinbetäubung (*E. Reichert*[4]). Vergleiche darüber die einzelnen Kapitel.

Präparate. Von Präparaten kommen außer dem Atropinsulfat (0·0005—0·001 *g* pro dosi, 0·003 *g* pro die) auch die galenischen Präparate, die Extrakte und Tinkturen aus den Blättern von Belladonna, Hyoscyamus u. s. w. in Betracht; die Extrakte enthalten 1—1½% Alkaloide, wovon aber der größte Teil aus Links-Hyoscyamin, der kleinere aus Atropin besteht. Im Hyoscyamus findet sich neben Hyoscyamin in kleinen Mengen Hyoscin (Scopolamin), woraus sich seine stärker narkotische Wirkung ergibt.

Ersatzmittel des Atropins. Dem Atropin analog zusammengesetzt und qualitativ ebenso, quantitativ schwächer und vorübergehender wirkend ist das Homatropin, ein synthetisch gewonnener Ester des Tropins mit der Mandelsäure $C_6H_5CH\begin{cases}OH\\COOH\end{cases}$. Maximaldosen wie bei Atropin! Das Scopolamin oder Hyoscin, $C_{17}H_{21}NO_4$, das ebenfalls gelegentlich als Mydriaticum in 1/10—1/5%iger Lösung, mehr aber noch als centralwirkendes Narkoticum dient (s. S. 27), ist der Tropasäureester des Scopolins, $C_8H_{13}NO_2$. — Durch Addition einer Methylgruppe kann aus dem tertiären Atropin die quartäre Base Methylatropin gewonnen werden, die als Nitrat unter dem Namen Eumydrin eingeführt worden ist. Die allgemeinen, das Centralnervensystem betreffenden Vergiftungserscheinungen sind bei ihm sehr abgeschwächt, die örtlichen Wirkungen am Auge erhalten (*Lindenmeyer*[5]).

Ein synthetisch gewonnenes Alkaloid ist Euphthalmin, $C_{17}H_{25}NO_3$, der salzsaure Mandelsäureester des Methylvinyldiacetonalkamins; es lähmt, wie das Atropin, die Oculomotoriusendigungen, jedoch bedarf es stärkerer (5—10%iger) Lösungen (*Treutler*[6]).

---

[1] *v. Anrep*, *Pflügers* Arch. 1880, Bd. 21; *Marandon de Montyel*, Bull. de Thér. 25. Febr. 1894, Bd. 126 (Duboisin).

[2] *Fleischmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 518.

[3] *Cloëtta*, ibid. 1911, Bd. 64, S. 427.

[4] *E. Reichert*, The Therap. Monthly Philad. 1901.

[5] *Lindenmeyer*, Berl. klin. Woch. 1903, Nr. 47.

[6] *Treutler*, Klin. Mon. f. Augenheilk. 1897, S. 285.

Cocain.

Von sympathischen Nerven werden die Vasoconstrictoren des Auges, die Radiärmuskulatur der Iris, sowie die glatte Lidmuskulatur (*Müller*scher Muskel) versorgt. Die Endigungen aller dieser Apparate werden durch Cocainsalzlösung (1%), die in den Bindehautsack getropft wird, in Erregung versetzt; bis zu den Retinalgefäßen gelangt das Cocain auf diesem Wege jedoch nicht, so daß Verengerung derselben nur bei allgemeiner Cocainvergiftung gelegentlich beobachtet wird (*Uhthoff*[1]). Die Conjunctival- und die Irisgefäße werden dagegen stark verengt, die Pupille dilatiert, die Lidspalte etwas erweitert. Die Mydriasis ist nicht maximal, auch bleibt die Lichtreaktion der Iris in beschränktem Maße bestehen, d. h. die Oculomotoriusendigungen behalten ihre Funktionsfähigkeit, was sich im Tierexperiment durch die auch am cocainisierten Auge erfolgreiche Reizung des Oculomotorius in der Schädelhöhle nachweisen läßt. Ebenso bleibt die Akkommodation nahezu ganz ungestört. Erst durch lang anhaltendes Bespülen des Auges mit starker (5%iger) Cocainlösung verlieren auch die Oculomotoriusendigungen ihre Erregbarkeit.

Cocain-Mydriasis.

Wird der Sympathicus peripher vom Ganglion cerv. sup. durchschnitten, so erweitert Cocain zunächst noch die verengte Pupille; ist aber nach einiger Zeit Degeneration der Sympathicusendigungen eingetreten, so hat das Cocain keine merkliche Wirkung mehr; seine Wirkung erstreckt sich danach also nur auf nervöse Apparate (*Schultz*[2]).

Da das Cocain die sensiblen Trigeminusendigungen der Hornhaut und Conjunctiva lähmt, so könnte daran gedacht werden, daß die Mydriasis auch Folge des Fortfalls sensibler Reize und der durch sie bedingten reflektorischen Iriscontraction sei. Dies wird aber widerlegt durch die Tatsache, daß andere ebenfalls anästhesierende Mittel, wie das Holokain, das β-Eukain u. s. w., keine Mydriasis hervorrufen.

Anwendung des Cocains am Auge.

Der intraokulare Druck wird durch Cocain in der Regel herabgesetzt, was vermutlich auf die Contraction der das Kammerwasser liefernden Gefäße des Ciliarkörpers und der Iris zurückzuführen ist. Indes wirkt die Retraction der Iris durch Verlegung des *Schlemm*schen Abflußkanals der Druckminderung entgegen und führt sogar, namentlich bei schon glaukomatös Erkrankten, mitunter zu akuten Glaukomanfällen[3].

Die rasch eintretende und nur wenige Stunden anhaltende Mydriasis, die Anästhesie der Hornhaut und Conjunctiva und die Anämisierung der betreffenden Gewebe sind die Hauptwirkungen, welche das Cocain seit seiner Einführung durch *Koller*[4] zu einem kaum entbehrlichen Mittel in der Augenheilkunde machen. Ein wenig wird der Wert des Mittels durch die Schädigung eingeschränkt, die unter seinem Einfluß das Epithel der Cornea erleidet. Es treten leicht diffuse Trübungen der Hornhaut auf, und die Heilung von Hornhautwunden wird durch Cocain verzögert.

Daß der Fortfall der sensiblen Trigeminusenden direkt trophische Störungen verursacht, wenn die Augenblutgefäße verengt sind, geht aus der Tatsache hervor,

[1] *Uhthoff*, l. c., S. 144.
[2] *Schultz*, *Dubois'* Arch. f. Physiol. 1898.
[3] Liter. bei *Uhthoff*, S. 145.
[4] *Koller*, Wiener med. Wochenschr. 1884, Nr. 43—44.

daß alleinige Entfernung des Ganglion Gasseri (mit Einschluß der im Ramus ophthalm. verlaufenden Vasodilatatoren des vorderen Auges) eine Keratitis neuroparalytica hervorruft; wird aber gleichzeitig auch der Halssympathicus und mit ihm die Vasoconstrictoren des Auges durchschnitten, so treten keine Cornealveränderungen ein (*Spallita*[1]). Beim Menschen bleibt übrigens die Keratitis nach einseitiger Entfernung des G. Gasseri in der Regel aus infolge des konsensuellen Lidschlages[2].

Ähnlich wie das Cocain wirken auf den Dilatator iridis und den *Müller*schen Muskel die aus der Ephedra vulgaris dargestellten Alkaloide Ephedrin und Pseudoephedrin (*Günsburg*[3]) sowie das β-Tetrahydronaphthylamin (*Stern*[4]).

Adrenalin. Endlich beeinflußt das Adrenalin oder Suprarenin und ihm verwandte synthetisch dargestellte Verbindungen (*Loewi* und *Meyer*[5]), die vom sympathischen System innervierten Organelemente am Auge, u. zw. so wie die stärkste Reizung des N. sympathicus selbst (*Wessely*[6]). Intravenös in Bruchteilen von Milligrammen beigebracht, ruft es eine sehr starke, jedoch nur wenige Sekunden anhaltende Mydriasis hervor und läßt auch eine durch Atropin maximal erweiterte Pupille vorübergehend noch weiter werden (*Lewandowsky*[7]). Gleichzeitig tritt der Augapfel hervor und die Gefäße des Auges werden eng. Eingeträufelt in den Bindehautsack, in Lösungen von 1 : 1000 oder auch

Adrenalin-Mydriasis unter abnormen Bedingungen. 1 : 10.000, verengt das Adrenalin sehr stark die Conjunctivalgefäße, macht aber beim Menschen in der Regel keine merkliche Mydriasis, ebensowenig bei Hunden und Katzen[8], wohl aber leicht bei Kaninchen und namentlich bei Fröschen (*Meltzer* u. *Auer*[9]). Ist aber der sympathische Apparat der Iris an sich erregbarer oder aber durch den antagonistischen parasympathischen Oculomotoriusapparat weniger gehemmt als normal, so ruft die Einträuflung von Adrenalin deutliche oder starke Mydriasis hervor. Dies findet sich am Menschen in manchen Fällen von Basedowerkrankung mit gesteigerter Erregbarkeit sympathischer Innervation (Exophthalmus, Tachykardie) und anderseits bei Insuffizienz des Pankreas (Fälle von schwerem Diabetes mellitus beim Menschen, Pankreasexstirpation bei Hunden und Katzen). Die Adrenalinreaktion kann daher in manchen Fällen einen diagnostischen Wert haben (*Loewi*[10]).

Die Endapparate des N. sympathicus werden auch erregbarer, wenn sie von ihrem Centrum, dem Ganglion cerv. sup. getrennt worden sind: dann ruft auch die sonst unwirksame conjunctivale Instillation oder subcutane Injektion von Adrenalin beim Kaninchen eine starke und lang anhaltende Mydriasis hervor (*Meltzer* u. *Auer*[11]).

---

[1] *Spallita*, Arch. di Ottalm. Ann. 2, fasc. 1—4, 1884, zit. nach *Axenfeld*, Ergebn. d. allgem. Path. etc. von *Lubarsch* und *Ostertag*, 1895.

[2] *Krause*, Münchner med. Wochenschr. 1895.

[3] *Günsburg*, *Virchows* Arch. 1891, Bd. 124, S. 75.

[4] *Stern*, *Virchows* Arch. 1889, Bd. 115 u. 117.

[5] *Loewi* u. *Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53.

[6] *Wessely*, Ber. d. Ophthalm. Ges. Heidelberg, 1900.

[7] *Lewandowsky*, Zentralbl. f. Physiol. 1899, Bd. 12.

[8] Vgl. dazu aber *W. H. Schultz*, Proc. Soc. for exp. Biol. and Med. New York. 1908, Bd. 6, H. 1, S. 23.

[9] *Meltzer* u. *Auer*, Proc. Soc. for exp. Biol. and Med. New York. 1904, Bd. 1, S. 47.

[10] *Loewi*, Wiener klin. Wochenschr. 1907, Nr. 25, und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59.

[11] *Meltzer* u. *Auer*, Amer. Journ. of Physiol. 1904, Bd. 11.

Pharmakologisch läßt sich die Anspruchsfähigkeit des gesamten motorischen Sympathicusapparates für Adrenalin außerordentlich steigern durch Cocain. Mengen von Cocain, die selbst ohne erheblichen Einfluß auf die Katzen- oder Hundeiris sind, bewirken, daß Adrenalineinträufelung starke Mydriasis hervorruft: noch unzweideutiger zeigt sich dies bei der Beeinflussung der sympathischen Darm- und Blaseninnervation und der Vasoconstrictoren. Es ist danach sehr wahrscheinlich, daß die als sympathische Erregungswirkungen des Cocains bekannten Erscheinungen lediglich auf einer specifischen Sensibilisierung der motorischen Sympathicusapparate für das im Blute stets, wenn auch unterschwellig vorhandene Adrenalin beruhen (*Fröhlich* und *Loewi*[1]).

Gefäßverengerung.

Wegen seiner örtlich die Conjunctivalgefäße und bei subconjunctivaler Injektion auch die Iris- und Ciliargefäße verengernden Wirkung (*Wessely*) findet das Adrenalin, zumal in Verbindung mit Cocain, in der Augenheilkunde entsprechende therapeutische Verwendung.

Die äußeren Teile des Auges, die Cornea und die Conjunctiva, erleiden bei der Einwirkung adstringierender, ätzender oder entzündungserregender Stoffe die analogen Veränderungen wie andere Schleimhäute. Es kann deshalb im allgemeinen auf das Kapitel Pharmakologie der Entzündungsvorgänge, S. 466, verwiesen werden. Das gleiche gilt von den Antisepticis, von denen namentlich die mild wirkenden unlöslichen Quecksilberverbindungen, das gelbe Quecksilberoxyd und das weiße Quecksilberpräcipitat in Form von Salben, das Kalomel in seiner feinsten Form (Hydrarg. chlorat. vap. par.) als Einstäubepulver in der Augenheilkunde Verwendung finden. Hier mag nur im besonderen die Wirkung des Abrins hervorgehoben werden, eines aus dem Samen von Abrus Precatorius (Jequiritysamen) darstellbaren Toxins, wahrscheinlich eines Toxalbuminoids (*S. Martin* and *Wolfenden*[2]).

Spuren davon, auf die Conjunctiva gebracht, rufen eine akute rasch verlaufende Conjunctivitis mit Leukocyteneinwanderung und starker seröser Infiltration hervor, die bei der Behandlung torpider Trachomerkrankung, insbesondere zur Rückbildung trachomatöser Hornhauttrübungen unter Umständen von Nutzen ist. Wie durch alle eiweißartigen Toxine, läßt sich auch durch Abrin im Tierkörper ein Antitoxin — Antiabrin — erzeugen (*Ehrlich*[3]) und es gelingt, mit solchem Antiabrin eine etwa zu heftige Abrinwirkung am Auge zu mäßigen (*Römer*[4]).

Ein anderes Mittel, welches auch starke Conjunctivalchemosis und Ödem der Lider verursacht und deshalb in ähnlichem Sinne wie Abrin zur Aufhellung von Hornhauttrübungen verwendet worden ist, ist das synthetische Alkaloid Dionin (salzsaures Äthylmorphin) und ebenso das Peronin (salzsaures Benzylmorphin[5]).

---

[1] *Fröhlich* u. *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 159, und *Neubauer*, Unveröffentlichte Untersuchungen.

[2] *S. Martin* and *Wolfenden*, Proc. Royal Soc. London. 1889, Vol. 46; vgl. dazu *Osborne, Mendel* u. *Harris* über das analoge Ricin. Amer. Journ. of Physiol. 1905, 14.

[3] *Ehrlich*, Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 44.

[4] *Römer*, *Gräfes* Arch. f. Ophth. 1901, Bd. 52, S. 72.

[5] Literatur bei *Uhthoff* l. c.

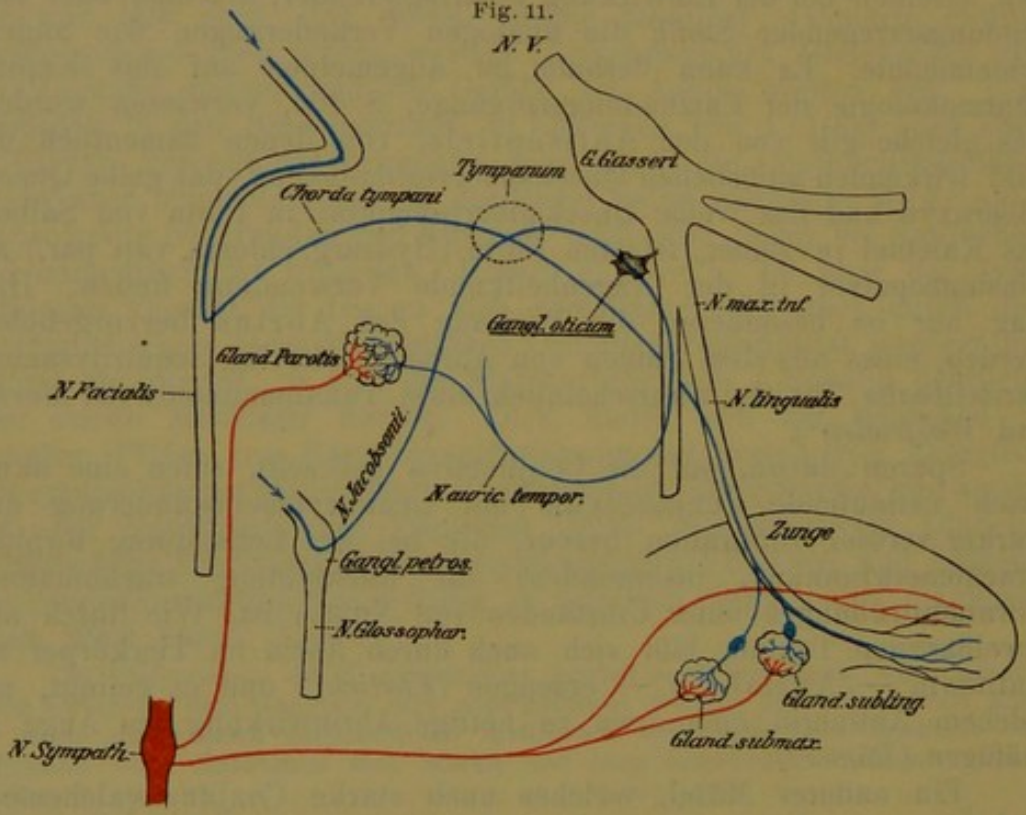
Pharmakologie der Verdauung[1].

I. Chemismus der Verdauung.

Pharmakologie der Verdauungsdrüsen.

Speichelsekretion. Die chemische Bearbeitung der Nahrung beginnt in der Mundhöhle durch die Sekrete der Speicheldrüsen, u. zw. vorwiegend der Glandulae parotides, submaxillares und sublinguales, die ihre

Fig. 11.



Innervation der Speicheldrüsen.

sekretorische Innervation einerseits vom sympathischen Plexus caroticus, anderseits von kranial-autonomen parasympathischen Nerven erhalten; die parasympathischen Fasern gelangen in die Gl. parotis vom N. glossopharyngeus her durch den N. Jacobsonii und N. auriculotemporalis, in die Gl. submaxillaris und sublingualis vom N. facialis

[1] Ausführliche Darstellung und Literatur über Physiologie der Verdauungsdrüsen u. a. in *O. v. Fürth*, Stoffwechsellehre, 1913; über die Innervation des Verdauungstraktes siehe insbes. die Arbeiten von *L. R. Müller*, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1910—1911, Bd. 99, 101, 105, und Deutsche Zeitschrift für Nervenheilk. 1901, Bd. 21.

her durch die in den N. lingualis sich einsenkende Chorda tympani. Beide Nervenarten führen zugleich vasomotorische, der Sympathicus vasoconstrictorische, die parasympathischen Nerven vasodilatatorische Fasern für die Drüsen; sie sind also in dieser Beziehung, wie in der Regel, Antagonisten. Ihre sekretorischen Fasern sind es aber in gewissem Sinne auch, insofern ihre Erregung entgegengesetzt gerichtete elektrische Stromschwankungen in den Drüsen (*Bayliss* u. *Bradford*[1]) hervorruft und beiderseits zwar Absonderung von Speichel auslöst, aber eines Speichels von quantitativ und qualitativ verschiedener Art: der sympathische Speichel ist spärlich und zähe[2], der Chordaspeichel reichlich und dünnflüssig.

Reflektorische Anregung.

Die Erregung der Drüsensekretion kann reflektorisch von der Hirnrinde aus durch Appetitanregung erfolgen: „das Wasser läuft einem im Munde zusammen“ —, kann aber auch durch Ekel (Nausea) ausgelöst werden, denn jede Erregung des Brechcentrums (s. S. 169) teilt sich den Speichelcentren mit. Endlich kann die Salivation auch von subcortical und medullar gelegenen Centren aus durch Geschmacks- und Geruchs- und auch sonstige sensible Reize hervorgerufen werden. Zu den letzteren gehört insbesondere auch der mechanische Reiz des Kauens, durch den namentlich die Parotis zu reichlicher Absonderung veranlaßt wird.

Bei den lange und gründlich kauenden Pflanzenfressern ist die Parotisdrüse viel stärker ausgebildet als bei den mehr schlingenden, beißenden Fleischfressern und den im Wasser lebenden Tieren. Die durchschnittlich abgesonderte Menge Speichel beim Menschen ist sehr beträchtlich; während einer Stunde können unter dem Reiz der Kaubewegungen 500—700 *g* geliefert werden (*Tuczek*[3]), lebhafte Sprechbewegungen wirken ebenso, so daß für 24 Stunden leicht 1—2 *kg* secerniert werden können (beim Pferd und Rind über 40 *kg*).

Chemische Reize, namentlich Säuren, Bittermittel, scharfe Stoffe wie Senf, erregen von der Mundschleimhaut aus vornehmlich die Submaxillardrüsen reflektorisch.

Unmittelbare Anregung.

Unmittelbar beeinflußt wird die Höhe der Speichelsekretion:

1. Von der Blutbeschaffenheit, d. h. von dem Wassergehalt des Blutes und der Gewebe; ist er sehr niedrig, wie nach starkem Schwitzen oder Durchfall, so versiegt die Salivation.

Im übrigen ist die Speichelsekretion sowohl von der Durchblutung der Drüsen als auch von den chemischen Bestandteilen des Blutes in weiten Grenzen unabhängig, selbst von den Stoffen, die, wie Jodide und Bromide, in den Speichel übergehen. Salze mehrbasischer Säuren und Zucker werden nicht durch den Speichel ausgeschieden, Metalloxyde nur in Haloidverbindungen (*Cl. Bernard*[4]). Dies ist ein grundsätzlich anderes Verhalten der eigentlichen Drüsen als das der Nieren.

2. Von dem Erregungszustand der bulbären Chordacentren: hoher arterieller Blutdruck steigert ihn[5], desgleichen die centralparasympathischen Gifte, wie z. B. Pikrotoxin[6].

[1] *Bayliss* u. *Bradford*, Proc. Physiol. soc. Journ. of Phys. 1888, Bd. 6.

[2] Nur bei der Katze ist der sympathische Speichel etwas ascheärmer als der Chordaspeichel. *Langley*, J. of Physiol. 1885, VI., S. 92.

[3] *Tuczek*, Ztschr. f. Biol. 1876, Bd. 12, S. 534.

[4] *Cl. Bernard*, Arch. génér. de méd. 1853, Bd. 1, S. 5.

[5] Z. B. Aortenkompression oder rasche Infusion großer Mengen isotonischer Kochsalzlösung in die Venen: *Wertheimer* u. *Battez*, C. r. Acad. Sc. Paris 1913, T. 156, 1250.

[6] Vgl. *Grünwald*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, Bd. 60, S. 249.

Durch parasympathisch fördernde Gifte.

3. Von Stoffen, die die Nervenapparate an oder in den Drüsen anregen oder lähmen. Die kranial-autonomen Apparate werden erregt durch die „parasympathischen fördernden" Gifte, an ihren Endigungen durch Pilocarpin, Physostigmin, Muscarin, Cholin und mittels Erregung der zugehörigen Ganglienzellen durch Nikotin.

Das Cholin $(CH_3)_3\,OH\,NCH_2\,CH_2\,OH$ ist eine im Organismus als Salz weitverbreitete Base (*Fürth* u. *Schwarz*, *Schwarz* u. *Lederer*[1], *Tosaku Kinoshita*[2]), in komplexer Bindung enthalten im Lecithin. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß es für die Unterhaltung des normalen Tonus der parasympathischen Ganglien- und Nervenapparate von Bedeutung ist, ähnlich vielleicht wie das Adrenalin für die entsprechenden sympathischen Vorrichtungen.

Die speicheltreibende Wirkung des Tabaks, namentlich als Kautabak, ist bekannt; bei der Anwendung des Pilocarpins zu anderen Zwecken ist die starke Speichelsekretion oft eine lästige Nebenwirkung. Dagegen macht man von kleinen Dosen Pilocarpin (etwa bis 0·04! pro die) mit Erfolg Gebrauch beim Versiegen des Speichels aus nervösen oder anderen Ursachen und bei der dadurch sehr erschwerten Nahrungsaufnahme.

Vermittels der parasympathischen Innervation (ob central oder peripher, ist nicht bekannt) rufen auch Quecksilbersalze starken Speichelfluß hervor, was sich bei Hg-Kuren mitunter störend bemerklich macht.

Hemmung durch Atropin.

Alle diese parasympathischen Erregungen werden gehemmt und aufgehoben durch Atropin und seine Verwandten; die Sekretion stockt, ohne daß aber die „parasympathisch" durch Chordaerregung erweiterten Drüsengefäße verengt werden. Da der Ptyalismus, d. i. pathologisch gesteigerter Speichelfluß aus anderen Ursachen (Neurosen, Gravidität, Helminthiasis u. s. w.) in der Regel gleichfalls auf „parasympathischen" Erregungen beruht, so kann auch er durch Atropin gestillt werden.

Ist die Sekretion der Gl. submaxillaris durch eine gerade zureichende Menge von Atropin gehemmt worden, so kann sie durch Pilocarpin wieder erregt, durch erneute Zufuhr von Atropin wiederum gehemmt werden; nach starker Atropinisierung gelingt die Pilocarpinerregung dagegen kaum mehr: es besteht also ein gegenseitiger Antagonismus mit starkem Übergewicht der Affinität des Atropins zu den autonomen Nervenenden gegenüber der gleichen Affinität des Pilocarpins, ähnlich wie das Verhältnis von Kohlenoxyd und Sauerstoff zu Hämoglobin.

Sympathicussalivation.

Auf die Sympathicussalivation hat Atropin keinen hemmenden Einfluß, außer in ganz großen, schwer vergiftenden Dosen; sie wird durch Adrenalin (intravenös im Experiment) angeregt, durch Morphium wahrscheinlich central gehemmt; wiederholte Atropinvergiftung mit steigenden Dosen ruft aber bei Katzen eine hochgradige Übererregbarkeit der sympathischen Speichelcentren hervor, so daß bei dem geringsten äußeren Reiz der Speichel fließt[3].

Die Drüsen des weichen Gaumens sind ebenso wie die eigentlichen Speicheldrüsen innerviert. Erregung ihrer parasympathischen durch den N. facialis zu-

---

[1] *Fürth* u. *Schwarz*, *Schwarz* u. *Lederer*, *Pflügers* Arch. 1908, S. 124. Vgl. auch *Marino Zucco* u. *Martini*, Arch. Ital. Biol. XXI. 1894 (Cholin im Blut).

[2] *Kinoshita*, *Pflügers* Arch. 1910, Bd. 132, S. 607: in Pankreas, Dünndarm, Milz, Leber, Niere, Lunge, Muskel 0·01—0·03% Cholin.

[3] *Metzner*, Verh. d. Deutsch. physiolog. Gesellschaft II, 1912, S. 384.

geführten Nerven ruft aber hier ein etwas konzentrierteres, Erregung der sympathischen Nerven ein etwas diluierteres Sekret hervor (*Rethi*[1]). Auf Gifte reagieren die Gaumendrüsen wie die Speicheldrüsen.

Excretion durch den Speichel.

Die chemische Zusammensetzung des Speichels läßt sich nicht wesentlich beeinflussen; je reichlicher der Speichel fließt, umsomehr nehmen seine organischen Bestandteile ab, die anorganischen, namentlich die Carbonate, verhältnismäßig zu (*Fleckseder, Binet*[2]). Von körperfremden Stoffen werden nur wenige, wie Jodide, Bromide, Quecksilber- und Bleiverbindungen und einige Alkaloide (Morphium, Chinin), die sich durch ihren bitteren Geschmack dann verraten, sowie Hexamethylenamin[3] durch die Speicheldrüsen ausgeschieden.

Magensekretion.

Die Magensekretion empfängt sowohl fördernde als auch hemmende Impulse durch den Nervus vagus; im sympathischen Nerv sind sekretionserregende Fasern für sie zwar nicht nachgewiesen, aber nach Analogie der in allen übrigen Beziehungen sich ähnlich verhaltenden Pankreassekretion als wahrscheinlich anzunehmen.

Reflektorische Beeinflußbarkeit.

Unabhängig von dieser durch das Centralnervensystem reflektorisch beherrschten Innervation wird die Absonderung von Magensaft durch chemische Einwirkung des Mageninhaltes auf die Schleimhaut bestimmt: die Extraktivstoffe des Fleisches (Fleischbrühe), Albumosen, Peptone, Brot, regen die Sekretion an, Fette hemmen sie; Zusatz von Säure steigert, von Alkalien vermindert die Absonderung.

Diese chemische Wirkung auf die Schleimhaut ist übrigens ebenfalls reflektorischer Natur, die Reflexe verlaufen aber in den Nervenplexus der Magenwand, u. zw. auch nach Durchschneidung beider Vagi, d. h. also unabhängig vom Centralnervensystem.

Zur Erkenntnis dieser wie der wichtigsten übrigen Erscheinungen der Magensaftsekretion hat die Methodik von *Pawlow* geführt; *Pawlow* hat unter wesentlicher Verbesserung eines schon von *Heidenhain* angegebenen Verfahrens einen Teil des Magenfundus derart zu einem in die Bauchwand sich öffnenden Blindsack, „kleinen Magen", operativ abgesondert, daß er durch Nerven und Gefäße mit dem großen Magen in unverletztem Zusammenhang bleibt und somit alle nervösen Impulse mitempfängt, die im großen Magen örtlich oder vom Centralnervensystem aus ausgelöst werden. Die Sekretionsarbeit des kleinen gibt tatsächlich ein völlig getreues Abbild von der des großen (*Pawlow*[4]).

Nach *Starling* und *Edkins*[5] beruht die chemische Reizung auf einem die Magendrüsen unmittelbar anregenden „Secretin", dessen Bildung in der Pylorusschleimhaut durch resorbierte Verdauungsprodukte oder durch Säure hervorgerufen wird.

---

[1] *Rethi*, Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. Wien, Okt. 1905, Bd. 114.

[2] *Fleckseder*, Ztschr. f. Heilk. 1906, Bd. 27, da auch Literatur; *Binet*, Thèse de Paris 1884 (Ausscheidung von Medikamenten).

[3] *P. J. Hanzlik*, J. of the Amer. med. Assoc. 1910, Bd. 54, S. 1940.

[4] *Pawlow*, Die Arb. d. Verdauungsdrüsen. 1898, und Ergebn. d. Physiol. 1902, Bd. 1, S. 246.

[5] *Edkins*, Journ. of. Physiol. 1906, Bd. 34.

Direkte Wirkung von Morphin und Atropin.

Die Magensaftsekretion kann durch Pilocarpin, Cholin etc., aber auch durch Morphin[1] und durch Alkohol[2] gesteigert, durch Atropin vorübergehend gehemmt werden. Das Pilocarpin kommt aber bei pathologischem Daniederliegen der Magensaftsekretion praktisch nicht in Betracht; denn dieses ist entweder die Folge einer Erkrankung der Magenschleimhaut (Gastritis, Carcinom), und da wäre die Vaguserregung wirkungslos und nur die Zufuhr von Pepsinsalzsäurepräparaten von Nutzen; oder aber die mangelhafte Sekretion ist durch nervöse Störungen (Hemmungen?) bedingt, bei erhaltener und oft zugleich gesteigerter Motilität und kompensatorisch vermehrter Pankreassekretion (*Cohnheim*[3]); dann kann die Verdauung entweder ungestört bleiben und verlangt kein Eingreifen, oder die ungenügend verdauten, rasch weiterbeförderten Ingesta führen zu Diarrhöen, und vaguserregende Mittel würden dieselben nur noch steigern. In solchen Fällen ist Abhilfe eher von Morphium zu erwarten, das die Motilität des Magens hemmt, zugleich aber seine Sekretion nach vorübergehender Hemmung nicht unbeträchtlich steigert (s. S. 181). Es ist jedoch dabei zu bemerken, daß nach *Hitzigs* Beobachtungen bei chronischem Morphiumgebrauch die Magensaftsekretion allmählich ganz versiegt und sich erst wieder nach der Entwöhnung einstellt.[4]

Reflektorische Anregung durch Arzneimittel.

Um eine vorhandene, aber träge und ungenügende Magensaftsekretion anzuregen, genügt in der Regel die reflektorische Beeinflussung durch psychisch-appetitreizende Stoffe, d. h. Geschmacks- und Geruchskontraste verschiedener Art (Wein, Salz, Gewürze, Bittermittel) oder durch Stoffe, die von der Darmschleimhaut aus — auch im Klysma vom Dickdarm aus — denselben Reflex auslösen, nämlich Alkohol, ätherische Öle (*Wallace* u. *Jackson*[5]) und wahrscheinlich viele andere reizende Substanzen.

Hemmung von Supersekretion.

Viel wichtiger ist die Bekämpfung der sog. Superacidität des Magensaftes oder richtiger der Supersekretion; denn die Salzsäurekonzentration des Labdrüsensekrets steigt nie über die Norm (*Pawlow*[6]). Die Supersekretion ist aber oft nichts anderes als Ansammlung von fortdauernd ausgeschiedenen, nicht genügend durch Mundspeichelzufluß oder Schleim abgestumpften Sekrets in einem motorisch insuffizienten und durch Pyloruskrampf (*Katschkowski*[7]) ge-

---

[1] Dies ist von *Riegel* an Hunden mit *Pawlow*schem Nebenmagen sowie an Menschen unter verschiedenen Bedingungen festgestellt worden (Ther. d. Gegenw. 1900, und Ztschr. f. klin. Med. 1899, Nr. 37). *Leubuscher* u. *Schäfer* (D. med. Wochenschr. 1892, Nr. 46) fanden bei Menschen nach interner Morphiumgabe normalen, nach subcutaner einen abnormen, säurearmen Magensaft; der Grund der Differenz ist nicht klar; möglich, daß jeweils verschiedene Mengen alkalischen Mundspeichels, die sich dem Magensaft zumischen, daran beteiligt waren. Vgl. *Bickel* und *Pincussohn*, Sitzungsbericht d. Berl. Akad. d. Wiss. 1907, S. 217.

[2] *Bickel*, Sitzungsbericht d. Akad. d. Wiss. Berlin 1907, 21. Febr. *Ehrmann*, Intern. Beitr. z. Path. u. Ther. der Ernährung. Bd. III, Heft 4, 1913.

[3] *Cohnheim*, Münchner med. Wochenschr. 1907, Nr. 52.

[4] Über die Wirkung verschiedener anderer Arzneimittel auf die Magensekretion vgl. *L. Klocman*, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1912, Bd. 80, S. 17.

[5] *Wallace* u. *Jackson*, Am. Journ. of. Physiol. 1903, Bd. 8.

[6] *Pawlow*, Arb. d. Verdauungsdrüsen. 1898, S. 38.

[7] *Katschkowski*, *Pflügers* Arch. 1901, Bd. 84: Superacidität macht Pyloruskrampf.

schlossenen Magen. Da sind die sekretionshemmenden und zugleich die überschüssige Säure neutralisierenden Alkalicarbonate, Magnesia usta, Kalkmilch — neben der Ausspülung des Magens — die geeigneten Mittel.

Stagniert der Inhalt des motorisch insuffizienten und dann in der Regel erweiterten Magens, so entwickeln sich in ihm reichlich Bakterien, die die Bildung von Milchsäure, Buttersäure oder auch Essigsäure hervorrufen. Da kann zwar durch Neutralisation der Säuren mit Magnesia oder Soda das saure Aufstoßen und Sodbrennen vorübergehend beseitigt werden, zugleich aber wird dadurch der Bakterienwucherung Vorschub geleistet und so der Krankheitsprozeß gefördert. Deshalb ist es dann zweckmäßiger, den Magen durch Ausspülungen mit oder ohne Antiseptica zu reinigen[1]. Oft kann die mit Pylorusspasmus verbundene Supersekretion, wie sie namentlich beim Ulcus ventriculi vorkommt und die Heilung erschwert, durch lange fortgesetzte Atropinbehandlung (tgl. $^1/_2$—2 *mg* subcutan) beseitigt werden[2].

Es ist übrigens anzunehmen, daß alle Stoffe mittelbar auch die Saftsekretion einschränken werden, die die Reizbarkeit der Magenschleimhaut gegenüber der chemischen Wirkung der Ingesta mechanisch schwächen oder verhindern: so indifferente Kolloide, wie Gummischleim und Stärke oder an der Magenwand haftende und deckende feine unlösliche Pulver, wie Bismutum subnitr., Talcum, Neutralon[3], Blutkohle u. dgl. Ob auch örtlich wirkende Anaesthetica, wie Cocain, Nirvanin etc., indirekt sekretionsbeschränkend wirken, ist nicht untersucht.

Pankreassekretion.

Die Pankreassekretion verhält sich in den meisten Beziehungen ebenso wie die des Magens mit Ausnahme der Reaktion auf Fette, die hier sekretionsfördernd wirken; sie unterliegt der gleichen parasympathischen und sympathischen Innervation, kann durch Reizung der Intestinalschleimhaut, namentlich der des Duodenums mittels scharfer Stoffe, wie Senf, Pfeffer und ähnlicher reflektorisch angeregt werden (*Gottlieb*[4]), wird aber auch unabhängig von den nervösen Bahnen durch unmittelbar chemische Erregung der Endapparate hervorgerufen. Der specifisch chemisch wirksame Erreger ist das von *Starling* und *Bayliss*[5] entdeckte Secretin, das sich in der Dünndarmschleimhaut unter dem Einfluß von Salzsäure bildet. Dementsprechend regt Salzsäure, die in den Dünndarm gelangt, die Pankreas- und Gallensekretion an, Alkalien hemmen sie. Atropin und Pilocarpin beeinflussen diese specifisch chemische Erregung der Bauchspeichelsekretion nicht, wohl aber die durch die fördernden Vagusendapparate in der Drüse vermittelte Absonderung; diese wird durch Pilocarpin

Chemische Anregung.

[1] *Naunyn*, Magengärungen und Mageninsuffizienz. D. Arch. f. klin. Med. 1882.

[2] *Tabora*, Münchner med. Wochenschr. 1908, Nr. 39; *Schick*, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 34.

[3] In HCl zum Teil lösliches Aluminiumsilikat (*Rosenheim* u. *Ehrmann*, D. med. Woch. Nr. 3, 1910).

[4] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 33.

[5] *Starling* u. *Bayliss*, Journ. of. Physiol. 1902, Bd. 28, S. 325.

Wirkung der parasympathischen Gifte.

und Cholin[1] angeregt, durch Morphium[2] und durch kleine Gaben von Atropin gehemmt; größere (10fache) Gaben von Atropin rufen jedoch beim Hunde eine starke Bauchspeichelabsonderung hervor (*Wertheimer-Lepage, Modrakowski*[3]), vielleicht durch Erregung sympathischer Sekretionscentren in Hirn oder Medulla wie bei der S. 158 erwähnten paradoxen Mundspeichelsekretion nach *Metzner*, vielleicht durch Lähmung der Vagushemmung (*Popielski*[4]).

Unter chronischer Anwendung von Duboisin, einem dem Atropin der Art nach gleich wirkenden Gifte (s. S. 149) zur Beruhigung von Geisteskranken, hat man die Kranken stark abmagern und in ihrer Ernährung herunterkommen sehen; möglicherweise ist daran die sekretionshemmende Wirkung des Giftes beteiligt (*Marandon de Montyel*[5]). Schon *v. Gräfe*[6] bemerkt, daß bei chronischer Fortsetzung von Atropininstillationen „allgemeine erethische Schwäche und Daniederliegen der Assimilation" herbeigeführt werde.

Innere Sekretion.

Neben dem in den Darm abgesonderten Sekret liefert die Pankreasdrüse ein „inneres Sekret", das mit dem Blut im Körper verbreitet wird und für die Verwertung der Kohlenhydrate sowie für die normale Resorption der Fette bestimmend ist: wenn es fehlt (pathol. Degeneration, experimentelle Entfernung der Pankreasdrüse), tritt bekanntlich schwerer Diabetes mellitus auf, und die Fettresorption ist in der Regel stark beeinträchtigt[7]. Fütterung mit Pankreaspräparaten (Pankreon u. a.) scheint in diesen Fällen auf die Fettresorption bessernd zu wirken, nicht aber auf den Diabetes. Die innere Sekretion des Pankreas zu beeinflussen, zu verstärken oder abzuschwächen, kennen wir kein Mittel.

Gallensekretion.

Die Gallensekretion unterliegt den gleichen nervösen und chemischen Einflüssen wie die Pankreassekretion: beide gehen unter dem Einfluß von Nahrungszufuhr fast genau parallel (vgl. Fig. 12[8]). Beide werden durch Secretin angeregt, und die Entleerung von Galle aus der Gallenblase wird durch vaguserregende Mittel befördert, durch Erregung des Sympathicus gehemmt.

Beeinflussung der Gallenblasencontraction.

Auf Pilocarpin kontrahiert sich die Blase, der Sphincter des Canalis choledochus schließt sich, um aber nach einiger Zeit ganz zu erschlaffen; Atropin

---

[1] Cholin hat eine doppelte Wirkung auf die Pankreassekretion: peripher erregt es die sekretionsfördernden Vagusendapparate in der Drüse, central aber die Centren der im Vagusstamm laufenden sekretionshemmenden Nerven; kleine Dosen wirken in der Regel hemmend, große nach vorübergehender Hemmung sekretionsfördernd. *C. Schwarz* (Zentralbl. f. Physiol. 1910, Bd. 23, Nr. 11.)

[2] *Cohnheim* und *Modrakowski*, Z. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 71, S. 273.

[3] *Wertheimer-Lepage*, De l'action de quelques Alcaloides etc. Lille 1904; *Modrakowski*, *Pflügers* Arch. 1906, Bd. 114 (Literatur).

[4] *Popielski*, Zentralbl. f. Phys. 1896.

[5] *Marandon de Montyel*, Bull. de Thér. 1884, Bd. 63.

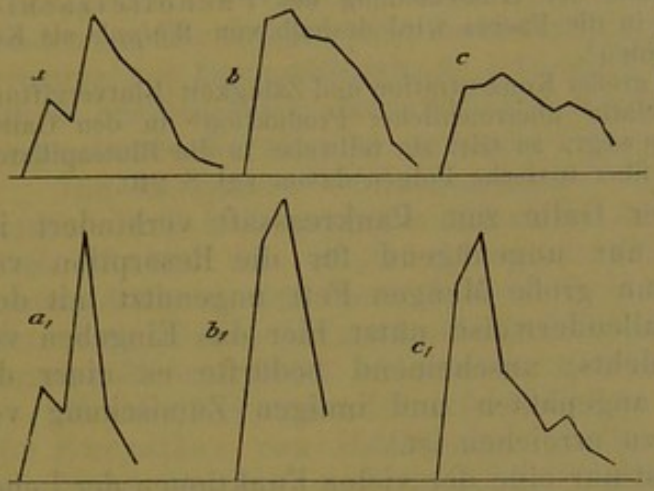
[6] *Gräfes* Arch. 1863, Bd. 9, T. 2, S. 71.

[7] Aber nicht immer; wenn sich der Zustand langsam entwickelt, so kann die Fettresorption normal bleiben oder wieder normal werden (cf. *Fleckseder*, Arch. f. exp. P. u. Ph. 1908, Bd. 59, S. 407; *Lombroso*, *Pflügers* Arch. 1906, Bd. 112, und Arch. f. exp. P. u. Ph. 1907, Bd. 56, S. 357.

[8] *Pawlow*, Das Experiment etc. Vortrag, deutsch von Walther, Wiesbaden 1900, S. 13.

bringt Gallenblase und Sphincter zur Erschlaffung (*Doyon*[1]). Dies ist wichtig bei Gallensteinkolik, die wahrscheinlich durch Contraction der Blase, nicht des Ganges bedingt ist (*Aschoff*[2]).

Fig. 12.



a b c Pankreassekretion } *Zufuhr*
a_1 b_1 c_1 Gallensekretion } *bei a Milch; bei b Fleisch; bei c Brot.*

Cholagoga.

Von praktischer Bedeutung für die Therapie ist die Frage, ob die Gallensekretion für sich, d. h. ohne sonstige Störungen herbeizuführen, durch irgendwelche Mittel merklich gesteigert werden könne. Die das ganze parasympathische Organsystem beeinflussenden Gifte der Pilocarpingruppe sind dazu ungeeignet; auch befördern sie nur die Entleerung der Galle aus der Blase, nicht die Sekretion in der Leber. Als specifisch gallentreibend sind dagegen erkannt worden: Galle selbst oder gallensaure Salze, ferner Seifen und Albumosen sowie verdünnte Salzsäure[3], in geringerem Grade auch benzoesaures und salicylsaures Natron; weder Soda noch Glaubersalz und andere Abführmittel haben nachweislich einen steigernden, Kalomel in abführenden Gaben dagegen einen hemmenden Einfluß (*Prévost* u. *Binet*, *Doyon* u. *Dufourt*[4]).

Bei Gallensteinleidenden wird — oft mit günstigem Erfolge — der systematische Gebrauch des Karlsbaderwassers, von anderer Seite der Genuß von ölsaurem Natron (Cholelysin, Eunatrol etc.) oder auch von Abführmittelmischungen (Chologen = Kalomel, Podophyllin, ätherisches Öl) empfohlen. Ob und wie diese Mittel heilsam sind, ist schwer zu beurteilen; hauptsächlich handelt es sich wohl um die Beseitigung oder Milderung eines Entzündungs- und Reizzustandes der Gallenblasenschleimhaut, der sie — wie es überhaupt bei akuten Entzündungsvorgängen geschieht — schmerzempfindlich macht und die Blase zu spastischer Contraction veranlaßt, wodurch vorhandene, an sich sonst unschädliche Gallensteine gegen den nervenreichen Ductus choledochus gepreßt, und so die Kolik und der Stauungsikterus verursacht werden; die chronische Entzündung der Gallenblasenschleimhaut ist auch für die Bildung der Steine selbst die Vorbedingung[5]. Wie die günstige Wirkung des Karlsbadersalzes dabei zu stande kommt, ist unklar, zumal die Neutralsalze und Carbonate wahrscheinlich nicht mit der Galle ausgeschieden werden.

Ausscheidung von Stoffen durch die Galle.

Mit der Galle werden verschiedene Stoffe, Arzneimittel und Gifte (Cu, Pb, Hg[6]), unter andern auch Alkohol, Amylalkohol, Methylenblau (größtenteils als

[1] *Doyon*, Etude analytique etc. Lyon 1893.

[2] *Aschoff*, Verh. d. Path. Ges. 1905.

[3] *Weinberg*, Zbl. ges. Physiol. u. Pathol. des Stoffw. N. F. VI, 1911, Nr. 1; vgl. dazu *Fr. Rost*, Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Medizin u. Chirurgie. 1913, Bd. 26, S. 710: Pepton wirkt nur austreibend aus der Blase, HCl, bzw. Secretin, anregend auf die Bildung der Galle. Das. Literatur.

[4] *Prévost* u. *Binet*, C. r. 106, 1888; *Doyon* u. *Dufourt*, Arch. d. Phys. 1897.

[5] Literatur vgl. *Naunyn*, Cholelithiasis, s. auch *Herter*, Transact. of the Congr. of amer. Phys. 1903, Bd. 6, dortselbst Literatur.

[6] Vgl. dazu *Langer*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. 1906, III.

Leukobase[1]), Menthol[2] und Hexamethylentetramin[3], secerniert, u. zw. bei genügender Zufuhr (2·0 *g* Methylenblau, 6·0 *g* Menthol pro die; 5·0 *g* Hexamethylentetramin = Urotropin) so viel, daß die Galle und die Gallenwege desinfiziert werden[4]. Ist das Leberparenchym geschädigt, so sinkt diese Sekretion; die kolorimetrisch leicht bestimmbare Höhe der Ausscheidung des Phenoltetrachlorphthaleins durch die Galle in die Faeces wird deshalb von *Whipple* als Kontrolle der Leberfunktion empfohlen[5].

Wird die Galle wegen zu großer Konzentration und Zähigkeit (Blutvergiftung) oder vielleicht auch wegen relativ überreichlicher Produktion[6] in den Gallencapillaren nicht genügend fortbewegt, so tritt sie teilweise in die Blutcapillaren[7] über und verursacht Ikterus; über toxische Folgen davon vgl. S. 240.

Galle und Pankreassaft.

Wenn der Zufluß der Galle zum Pankreassaft verhindert ist, vermag dieser die Fette nur ungenügend für die Resorption vorzubereiten, es werden dann große Mengen Fett ungenutzt mit dem Stuhl ausgeschieden. Auffallenderweise nützt hier das Eingeben von Galle mit der Nahrung nichts; anscheinend bedürfte es einer der Pankreassekretion genau angepaßten und innigen Zumischung von Galle, die künstlich nicht zu erreichen ist.

Sonstige Leberfunktionen.

Die Gallenbereitung ist nur eine der vielen Funktionen der Leber, in welcher sich spaltende und synthetische Vorgänge der verschiedensten Art abspielen. Eine der wichtigsten Funktionen ist unter andern die Aufspeicherung der Kohlenhydrate als Glykogen und die dem Bedarf des Organismus angepaßte Bildung und Abgabe von Glucose. Von welchen Faktoren diese beiden gegensätzlichen Prozesse beherrscht werden, wissen wir nicht; doch ist es sehr wahrscheinlich, daß die Fähigkeit der Glykogenbildung von der Mitwirkung des „inneren Pankreassekrets", die Umwandlung von Glykogen in Glucose aber von dem Sekret der Nebennieren, dem Adrenalin, beeinflußt wird.

Regulierung der Leberfunktionen.

Andere chemische Funktionen der Leber, wie der Abbau der Fette und Eiweißstoffe, werden wahrscheinlich von dem inneren Sekret der Schilddrüse (dem Jodothyrin) wesentlich beeinflußt; doch ist Näheres über den Zusammenhang nicht bekannt. Aus allem ergibt sich aber, daß die Regulation der Lebertätigkeit — anders als die der eigentlichen Drüsen — nicht durch sekretorische Nervenimpulse, sondern durch chemische Reize erfolgt, u. zw. sowohl durch specifische Stoffe — Hormone nach *Starling* — als auch durch die Beschaffenheit und Menge des versorgenden Blutes.

Nach neueren Untersuchungen von *Trendelenburg* u. *Fleischhauer*[8] bewirkt der Zuckerstich die Zuckerentleerung aus der Leber durch direkte nervöse Erregung der Leberzellen, d. h. ohne wesentliche Beteiligung der Nebennierensekretion; ob es aber Erregung sekretorischer Zellen oder vasodilatatorischer Nerven ist, bleibt vorerst unentschieden. Über den wahrscheinlichen Einfluß des Vagus auf die Gallenbildung in den Leberzellen vgl. *Berti* u. *Rossi*, Arch. di Fisiologia. 1912, Bd. X, S. 205,

---

[1] *Brauer*, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1904, Bd. 40, S. 182.

[2] *R. Stern*, Zeitschr. f. Hygiene u. Inf.-Kr. 1908, Bd. 59, S. 129.

[3] *J. Crowe*, The Johns Hopkins Hosp. Bull. 1908, XIX, Nr. 205.

[4] cf. Heilung von infektiösem Ikterus durch Methylenblau; *Fleckseder*, Mitt. Ges. inn. Med. u. Kinderh. Wien 1913, Nr. 8.

[5] *Whipple* u. Mitarbeiter, John's Hopkins Hosp. Bull. 1913.

[6] Nach *Knöpfelmacher* die Ursache des Icterus neonatorum. Jahrb. f. Kinderh., Bd. 67, S. 36, 1907.

[7] Nicht in die Lymphbahn! Vgl. *Whipple* u. *King*, The Journ. of exper. Med., XIII, Nr. 1, 1911.

[8] *Trendelenburg* u. *Fleischhauer*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, I, S. 369.

Darmdrüsensekretion.

Darmdrüsen (*Lieberkühn*sche und *Brunner*sche Drüsen). Die Absonderung des Darmsaftes, der im Duodenalteil hauptsächlich das trypsinaktivierende Ferment Enterokinase, im Jejunum das albumosenspaltende Erepsin sowie die Invertase, Maltase und unter Umständen Lactase enthält, wird durch örtliche mechanische oder chemische Erregung der Darmschleimhaut, insbesondere durch Pankreassaft und Ingesta hervorgerufen; inwieweit das Nervensystem mit eingreift und entsprechende Nervengifte wirksam sind, ist nicht genau untersucht.

Die im ganzen Verdauungskanal verbreiteten Schleimdrüsen werden durch kohlensaure Alkalien zu starker Sekretion angeregt, durch Säuren und adstringierende Mittel (s. Adstringentien) gehemmt. Auch werden durch letztere die in der Darmflüssigkeit gelösten oder suspendierten Albuminoide gefällt und unlöslich gemacht, der Darminhalt wird somit konsistenter und trockener.

Excretion durch die Darmdrüsen.

Mit der Sekretion der erforderlichen Verdauungssäfte geht auch eine Excretion von Abfallstoffen (Kalk, Eisen, Phosphorsäure und organischer Detritus) und von körperfremden Substanzen einher. Dies ist bereits bei den Mundspeicheldrüsen und der Galle hervorgehoben worden. Aber auch die Magen- und die Darmschleimhaut sind Ausscheidungsorgane. Das ist von besonderem Interesse in bezug auf einige Gifte: so werden hier ausgeschieden Verbindungen der schweren Metalle (Pb, Cu, Hg, Bi, Fe, Mn) und des Arsens und Antimons; die Haloidsalze der Alkalien; ferner in sehr beträchtlichem Verhältnis das Morphium und in geringerem Grade auch noch andere Alkaloide, sowie die Drastica Aloin und Podophyllin, auch Bakterientoxine und Schlangengift. Damit hängt die schädigende Wirkung auf den Darm zusammen, die viele dieser Stoffe auch nach subcutaner oder intravenöser Applikation entfalten.

Die Resorption im Verdauungskanal.

Geringe Resorption in Mund und Magen.

Die Resorption geht im Darm vor sich, sie beginnt im Duodenum und endet im Rectum. Die Mund- und Magenschleimhaut resorbiert weder Wasser noch Nahrungsstoffe oder sonst in Wasser gelöste Substanzen in nennenswerten Mengen, mit Ausnahme der lipoidlöslichen (*Karmel, Meltzer*[1]). Diese letzteren durchdringen leicht die Plasmahaut der Epithelien und gelangen mehr oder weniger rasch in die Blutbahn, so daß es gelingt, z. B. mit Nikotin oder Phenol von der Mundschleimhaut aus in wenigen Minuten eine allgemeine Vergiftung zu erzeugen. Die geringe Fähigkeit des Magens, nicht lipoidlösliche Stoffe, also z. B. die meisten Salze der organischen und anorganischen Basen, zu resorbieren, kann bei motorischer Mageninsuffizienz, wo der Inhalt viele Stunden im Fundus liegen bleibt, auch pharmakologisch von Bedeutung sein: die erwartete Wirkung von eingegebenen Medikamenten bleibt aus oder wird wenigstens ungemein verzögert. Das gleiche muß natürlich stattfinden, wenn der Magen durch pharmakologische Mittel (Morphium, Adrenalin) motorisch gehemmt ist und seinen Inhalt nicht in das resorbierende Duodenum befördert.

[1] *Karmel*, Resorption in der Mundhöhle. Diss. Dorpat 1873; *Meltzer*, Magenresorption. Amer. Journ. med. Sc. 1899.

Ihre Beeinflußbarkeit.

Wenn die lipoide Struktur der Plasmahaut gelockert oder erweicht wird, so vermögen Wasser und auch gelöste Salze, Zucker, Pepton u. s. w. leichter einzudringen und werden resorbiert. So dürften sich die Beobachtungen von *v. Tappeiner*[1], *Hirsch*[2] und *v. Mering*[3] erklären, daß alkohol- und kohlensäurehaltige Flüssigkeiten mit den darin gelösten Stoffen im Magen, wenn auch immer nur in mäßigem Grade, resorbiert werden. Nach *Brandl*[4] wirken auch scharfe, d. h. entzündungserregende Stoffe, wie Senföl, Pfefferminzöl, Pfeffer, resorptionsfördernd: die durch sie veranlaßte Hyperämie als solche hat die Wirkung nicht, es muß sich daher auch hier um eine chemische Veränderung der Permeabilität der Zellen, um eine „cytolytische" Wirkung handeln. Bitterstoffe wirken nicht unmittelbar resorptionsfördernd, obschon auch sie die Schleimhaut hyperämisch machen. Eine Stunde vor der Mahlzeit genommen, sollen sie dagegen die Resorption steigern[5]. Große, namentlich längere Zeit hindurch wiederholte Gaben von Bitterstoffen (0·025 *g* Quassiin) scheinen nach Versuchen von *Heubner*[6] am Hunde die Magenentleerung und damit die Darmresorption der Ingesta stark zu verzögern, kleine Mengen dagegen zu beschleunigen.

Umgekehrt wird das Resorptionsvermögen des Magens durch schleimige Substanzen, Gummi, Stärke, Pektin wesentlich gehemmt (*Brandl*[4]).

Resorption im Darm.

Die Darmschleimhaut resorbiert außer den lipoidlöslichen auch alle lipoidunlöslichen, in Wasser gelösten Stoffe. Die dabei wirkenden Triebkräfte sind nur zum Teil, wenn auch zum größten Teil, bekannt: Diffusion und Osmose einerseits, Filtrationsdruck anderseits. Der letztere scheint von untergeordneter Bedeutung zu sein und wird teils durch den Druck der Darmmuskeln, teils durch die pumpende Wirkung der Zottenmuskulatur geleistet. Verengung der Darmgefäße mindert, Erweiterung steigert die Resorption[7]. Ganz allgemein läßt sich sagen, daß lipoidlösliche Stoffe unvergleichlich viel leichter und schneller resorbiert werden als die lipoidunlöslichen und im großen und ganzen um so leichter, je größer ihre Lipoidlöslichkeit ist. *Höber*[8] hat es durch sinnreiche Versuche sehr wahrscheinlich gemacht, daß die lipoidunlöslichen Stoffe nur zwischen den Darmzellen hindurch, d. h. intercellular, die lipoidlöslichen aber auch durch die Zellen selbst, intracellular resorbiert werden.

Resorption der Fette.

Wie die in Wasser unlöslichen Fette resorbiert werden, ist noch nicht sicher festgestellt; wahrscheinlich dadurch, daß sie entweder durch Verseifung oder durch chemische Anlagerung an Lecithin und Albuminoide wie das Serumfett des Blutes wasserlöslich werden[9]. Aus *W. Croners*[10] Untersuchungen geht hervor, daß

[1] *v. Tappeiner*, Zeitschr. f. Biol. 1880, Bd. 16.
[2] *Hirsch*, Zentralbl. f. kl. Med. 1893.
[3] *v. Mering*, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1894.
[4] *Brandl*, Zeitschr. f. Biol. 1893, Bd. 29.
[5] *Jodlbauer*, Arch. intern. de Pharmacodyn. 1902, Bd. 10.
[6] *Heubner*, Therap. Monatshefte. 1909, Heft 6.
[7] *T. Sollmann, Hanzlik* u. *Pilcher*, Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1910, I., S. 409.
[8] *Höber*, Hdb. d. phys. Chemie u. Med. von *Koranyi* u. *Richter* 1907.
[9] *Miescher*, Arb. Bd. 1, S. 321, 1897.
[10] *W. Croner*, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 23, S. 97.

ein großer Teil des Fettes emulgiert, aber unverseift vom Dünndarm (des Hundes) resorbiert wird, u. zw. resorbiert der untere Abschnitt des Dünndarms das Fett reichlicher als der obere; Seifen werden überhaupt nur vom unteren Teil aufgenommen. Wesentlich begünstigt wird die Fettresorption durch Galle und Pankreassaft sowie durch vorangehende Einwirkung verdünnter Salzsäure auf den Darm[1]. Die Abzugswege des aufgenommenen Fettes sind die Lymphgefäße des Darmes und auch die Mesenterialvenen.

Lebertran.

Unter den Fetten nimmt als Nähr- und Heilmittel der Lebertran, das aus den Lebern verschiedener Gadusarten gewonnene Oleum jecoris aselli, eine besondere Stellung ein. Man hat ihm Heilwirkung bei der Tuberkulose, Skrofulose, Rachitis u. a. zugeschrieben, zum Teil auf Grund seines — übrigens inkonstanten und immer nur sehr geringen — Gehaltes an Jod oder an gewissen basischen Produkten (Asellin u. a.). Sichergestellt ist nur, daß Lebertran leichter und dauerhafter als andere Fette emulgierbar ist[2] — was nicht vom Gehalt freier Fettsäuren allein abhängt — und daß er, besonders der ungereinigte, d. i. ranzige, erheblich besser vom Darm resorbiert wird[3]. Dies genügt, um seinen Wert als sehr wirksames, weil leicht verdauliches Nährmittel zu verstehen. Der Geschmack auch des offizinellen „gereinigten" Lebertrans ist widerlich und läßt sich durch Zusätze kaum verbessern; am ehesten noch durch Imprägnieren mit CO_2 („brausender Lebertran"). Das als wohlschmeckendes Ersatzmittel empfohlene Lipanin (reines Olivenöl mit 6% Ölsäure) wird nach *Croners* Versuchen viel schlechter ausgenützt als Lebertran oder als gewöhnliches Olivenöl.

Gesättigte, nicht flüchtige Kohlenwasserstoffe (Paraffine), die auf keine Weise in wässerige Lösung zu bringen sind, werden vom Darm nicht resorbiert.

Bei den lipoidunlöslichen Stoffen, den anorganischen und organischen Salzen, den Zuckern, Amidosäuren u. s. w. geht die Resorptionsgeschwindigkeit ihrer physikalischen Diffusionsgeschwindigkeit im allgemeinen parallel. Die Resorptionsgeschwindigkeit von isotonischen oder schwach hypertonischen Lösungen der Neutralsalze steigt in der Anionenreihe $HPO_4 < SO_4 < NO_3 < Br < Cl$, in der Kationenreihe $Mg < Ca < Na < K$, und genau die gleiche Reihenfolge ergibt sich bei der physikalisch gemessenen Diffusionsgeschwindigkeit. In ähnlicher Weise ordnen sich die Salze der organischen Säuren parallel nach Diffusibilität und Resorptionsgeschwindigkeit, wobei jedoch die bei einem Teil von ihnen mitwirkende Komponente der Lipoidlöslichkeit mit in Betracht kommt[4].

Leicht und schwer resorbierbare Salze.

Im ganzen und großen läßt sich sagen, daß die Kalium-, Natrium- und Ammoniumsalze einbasischer Säuren leicht diffusibel und leicht resorbierbar, die der mehrbasischen Säuren schwer diffusibel und auch schwer resorbierbar sind (*Wallace* u. *Cushny*[5]). Dem gleichen Parallelitätsgesetz folgen im allgemeinen auch Nichtelektrolyte, wie Zuckerarten, Aminosäuren; Salze, deren Anionen oder Kationen schon in sehr kleiner Menge einen specifisch giftigen Einfluß auf die Darmelemente ausüben, wie die Fluoride, Oxalate, Barytsalze,

[1] *Joannovicz* u. *E. Pick*, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 16.

[2] *Gad*, Arch. f. Physiol. 1878, S. 181; *Marpmann*, Münchner med. Wochenschrift 1888, S. 485.

[3] *Naumann*, Arch. d. Heilk. 1865, VI., S. 536; *Croner* l. c.

[4] Vgl. *Höber*, l. c.

[5] *Wallace* u. *Cushny*, *Pflügers* Arch. 1899, Bd. 77, S. 202, und Amer. J. Physiol. 1898, Bd. I, S. 411 haben auf eine andere parallele Beziehung aufmerksam gemacht: die Anionen der leicht resorbierbaren Salze bilden mit Calcium leicht lösliche, die der schwer resorbierbaren sehr schwer lösliche Kalksalze. Es gilt dies aber nicht für alle Fälle: Ferrocyankalium wird sehr schwer resorbiert, Ferrocyancalcium aber leicht von Wasser gelöst.

weichen ganz wesentlich ab; sie werden sehr viel schwerer resorbiert, als es ihrer physikalischen Diffusibilität entspricht. Auch Vergiftung mit anderen Stoffen kann die Durchgängigkeit und Resorptionsfähigkeit des Darmepithelbelages ganz erheblich einschränken (*Scanzoni*[1]), wobei zu untersuchen wäre, ob es sich um chemische Zustandsänderung der Kolloidmembranen der Epithelschicht oder um Störung und Lähmung der physiologisch aktiv wirksamen Faktoren, z. B. der Zottenmuskulatur, handelt. Wir kommen darauf, wie überhaupt auf die pharmakologische Bedeutung der Resorption im Darm, bei der Besprechung der Abführmittel zurück; dies kann aber im Zusammenhang erst geschehen nach Erörterung der Mechanik der Verdauungsvorgänge.

In bezug auf die Folgen der Resorption ist es nicht gleichgiltig, an welcher Stelle des Darmkanals sie stattfindet: der gesamte Dünndarm sowie das Kolon führt sein Blut in die Pfortader zur Leber; der Mastdarm dagegen wird vom Plexus haemorrhoidalis versorgt, von dessen mittleren Teilen die Venen in die Vena hypogastrica (iliaca interna) und somit unmittelbar in den großen Kreislauf führen. Daher kommt es, daß stark wirkende Stoffe, z. B. Morphium, Strychnin und ganz besonders Phenol, vom Mastdarm aus unter Umständen rascher oder heftiger allgemeine Giftwirkungen äußern, als wenn sie in den Magen gebracht werden, von wo sie der venöse Blutstrom zunächst zur Leber und dann erst allmählich in den großen Kreislauf bringt. Beim Durchgang durch die Leber werden die meisten Gifte stark abgeschwächt, teils durch chemische Veränderungen (Paarung mit Schwefelsäure u. s. w.), teils wohl durch Adsorption und dadurch verlangsamten Übergang in den großen Kreislauf (vgl. Curare, Kalisalze u. a[2]).

II. Mechanik der Verdauung.

Der Schluckakt.

Die Bewegungsakte des Verdauungsvorganges beginnen mit den Kau- und Schluckbewegungen; die letzteren können durch Andrücken der Zungenwurzel an den Gaumen willkürlich eingeleitet und ausgelöst werden, laufen dann aber weiter zwangsmäßig reflektorisch ab, indem der Oesophagus durch peristaltische Bewegung seinen Inhalt nach abwärts und durch die sich öffnende Kardia in den Magen schiebt. Das zugehörige Hauptnervencentrum liegt in der Medulla oblongata, seine Impulse empfängt es von gewissen mit sensiblen Zweigen des Trigeminus, Laryngeus super. oder Glossopharyngeus specifisch innervierten Stellen des Rachens, den sog. „Schluckstellen", die durch Berührung mit flüssigen oder festen Massen erregt werden.

Behinderung durch Gifte.

Werden diese Stellen durch Bepinseln mit Cocain betäubt, so läßt sich von ihnen aus der Schluckakt nicht mehr auslösen, was bei Operationen im Pharynx oder Larynx mitunter erwünscht ist. Bei allgemeiner Narkose durch Äther u. s. w., ebenso bei tiefer Morphiumbetäubung, ist das Schluckcentrum gar nicht oder so wenig erreg-

[1] *Scanzoni*, Zeitschr. f. Biol. 1896.

[2] *Rothberger* u. *Winterberg*, Arch. intern. de Pharmacodyn. 1905, Bd. 15, daselbst vollst. Literatur.

bar, daß es nur noch die entsprechenden Bewegungen der Schlundmuskulatur, nicht aber die des Oesophagus und der Kardia auslöst (*Meltzer*[1]). Dies ist zu beachten bei Betäubten, denen eine etwa belebende Flüssigkeit nicht einfach in den Mund gegossen werden darf, sondern durch die Sonde in den Magen. Bei der Inhalationsanästhesie ist für Unterdrückung (Atropin, Scopolamin) oder Entfernung des Speichels zu sorgen, weil wegen des fehlenden Schluckreflexes der Larynx unverschlossen bleibt, so daß durch Hineinfließen des Speichels die Lunge erkranken kann (sog. Schluckpneumonie). Auch peripher-motorisch kann der Schluckakt ganz oder teilweise behindert sein durch Lähmung der Bewegungsnerven in allen oder einzelnen Schluckmuskeln.

Pharmakologisch kann eine solche Lähmung verursacht werden durch curareartig wirkende Gifte, die die quergestreifte Muskulatur des oberen Oesophagus, oder auch durch parasympathische Lähmungsgifte, wie Atropin, die die glatte Muskulatur des unteren Oesophagus und der Kardia außer Tätigkeit setzen. Symptomatisch hat dies eine Bedeutung z. B. bei der Tollkirschenvergiftung; therapeutisch könnte Atropin versucht werden, um krampfhafte Oesophagus- und Kardiacontracturen zu lösen.

Magenbewegungen: Man unterscheidet peristaltische und antiperistaltische Magenbewegungen; die letzteren treten als Teilerscheinung des **Brechaktes** auf, der hier zunächst besprochen werden soll.

Brechakt.

Der Brechakt ist, wie das Schlucken, ein Reflexvorgang, bei dem zahlreiche glatte und gestreifte Muskeln in bestimmter Koordination zusammenwirken: bei geschlossenem Pylorus wird durch Contraction des Antrum Pylori der Mageninhalt in den Fundus getrieben, der sich vorher schon und unabhängig von seiner Füllung aktiv, d. h. durch Nachlaß seines Tonus erweitert hat (*Frantzen*[2]); gleichzeitig öffnet sich die Kardia, so daß nun die vereint einsetzenden krampfhaften Contractionen des Zwerchfelles, der Bauchpresse und auch der Fundusmuskulatur[3] den Mageninhalt stoßweise in den Oesophagus und Pharynx hinausschleudern können. Die Koordination dieser Bewegungen wird durch ein Centrum im verlängerten Mark, das sog. Brechcentrum, beherrscht.

Von *Thumas*[4] ist in den tieferen Schichten der Medulla oblongata unterhalb des Calamus scriptorius eine Stelle aufgefunden worden, durch deren elektrische, mechanische oder specifisch chemische Erregung der Brechakt ausgelöst wird: es handelt sich dabei anscheinend um ein Koordinationscentrum, durch dessen Antrieb die am Nucleus caudatus und in der Vierhügelgegend gelegenen Centren für die Kardia- und Mageninnervation (*Hlasko*[5]) und die Reflexcentren der beteiligten Atem- und Bauchmuskulatur zur gemeinsam geordneten Aktion gebracht werden. Ausschaltung eines dieser Centren, z. B. Zerstörung der Vierhügel (*Hlasko*) oder Hemmung des Atemcentrums durch Apnoë (*Grimm, Grewe*[6]) macht den vollständigen Brechakt unmöglich, ebenso aber auch die Verhinderung des Kardiaöffnungsreflexes. Die Kardiaöffnung beim Brechakt wird nach *Valenti*[7] immer

[1] *Meltzer*, Amer. Journ. of Physiol. 1899, Bd. 2, S. 266.
[2] *Frantzen*, Diss. Dorpat 1887.
[3] *Levy-Dorn* u. *Mühlfelder*, Der Brechakt im Röntgenbild, Münch. med. W. Nr. 9, 1910.
[4] *Thumas*, *Virchows* Arch., Bd. 123, 1891.
[5] *Hlasko*, Diss. Dorpat 1887.
[6] *Grimm*, *Pflügers* A. 1871, Bd. 4; *Grewe*, Berl. klin. Woch. 1874.
[7] *Valenti*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 119.

nur reflektorisch von den Magen- und Oesophagusbewegungen ausgelöst, nicht unmittelbar vom Centrum aus. Die centripetalen Bahnen dafür laufen im N. glossopharyngeus und Vagus und können — wenigstens beim Hunde — durch Cocainisieren des Pharynx und oberen Oesophagus so wirksam unterbrochen werden, daß die Magenentleerung trotz aller Brechbewegungen ausbleibt.

Das Brechcentrum kann unmittelbar mechanisch oder chemisch (Druck durch Tumoren, Meningitis, Urämie, verschiedene Gifte etc.), durch Circulationsstörungen im Gehirn, sowie auch mittelbar, d. h. reflektorisch durch sehr verschiedene Reize (psychische, z. B. Ekel, Labyrinthstörungen, Reizungen des Pharynx oder der Abdominalorgane) in Aktion versetzt werden. Die zentripetale Bahn von den Bauchorganen zu dem medullaren Brechcentrum verläuft in den Nervi vagi; nach ihrer Durchtrennung wird vom Magen oder Darm aus der Brechakt nicht mehr ausgelöst.

Die Einhufer, Wiederkäuer, Nager, Handflügler können überhaupt nicht erbrechen: ihnen fehlt der eigenartige Koordinationsapparat. Bei stark ausgedehntem pathologisch erweitertem Fundus ist das Brechen im allgemeinen erschwert, bei dem wenig entwickelten Fundus kleiner Kinder erleichtert, weil schon die Contraction des Antrum pylori ohne Hilfe der Bauchpresse zur Ausstoßung genügt und weil der Kardiatonus gering ist[1].

Narkose des Brechcentrums.

In tiefer Narkose (Morphium, Chloral etc.) versagt der Brechapparat[2], die Magenentleerung kann dann nur mechanisch mit der Sonde bewerkstelligt werden.

Alle Stoffe, die die Magen- oder Darmschleimhaut angreifen, in Entzündung versetzen oder ätzen, können Brechen erregen; so daß das Erbrechen die häufigste Begleiterscheinung fast aller Vergiftungen und somit eine der wichtigsten Selbsthilfe- und Schutzreaktionen des Organismus bildet. Als **Brechmittel** (Emetica) im engeren pharmakologischen Sinn bezeichnet und benutzt man aber nur Substanzen, die den Brechakt als erste Wirkung hervorrufen, ohne zunächst andere als die beim Brechakt wirksamen Organeinrichtungen merklich anzugreifen. Man kann unterscheiden:

Brechmittel.

1. unmittelbar wirkende Brechmittel, die die Brechcentren selbst erregen und

2. reflektorisch wirkende Brechmittel, die die specifisch emetico-sensiblen Nervenenden in der Magen- und Darmschleimhaut erregen.

Wir sind genötigt, in der Intestinalschleimhaut differenzierte, spezifisch emetico-sensible Nervenenden anzunehmen, weil sie auf manche Reize, wie starke und ausgebreitete Dehnung, und auf gewisse chemische Reagenzien ansprechen, nicht aber auf andere wenn auch heftige Reize, durch welche Schmerzempfindungen oder Sekretionen oder normale peristaltische Bewegungen ausgelöst werden. Eine ähnliche Differenzierung der reizaufnehmenden Nervenenden findet sich bekanntlich in der Haut.

Begleiterscheinungen des Brechakts.

Wie immer das Erbrechen aber zu stande kommen mag, stets — ausgenommen bei kleinen Kindern — geht ihm ein Prodromalstadium voraus, die sog. Nausea (wörtlich Schiffskrankheit!). Unter den Symptomen von Erblassen, kaltem Schweiß, Speichelfluß und gesteigerter Sekretion der Mund-, Nasen- und Bronchialschleimhaut entsteht das

---

[1] *Valenti*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 119.

[2] *Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1874, Bd. 2, S. 254, und Bd. 3, S. 64; Derselbe, Münchner med. Woch. 1910, Nr. 33.

Gefühl von Übelkeit und oft hochgradiger Muskelschwäche; zugleich ist der Puls etwas geschwächt und beschleunigt, die Atmung schnell und unregelmäßig. Nach der Entladung, d. h. nach beendigtem Brechakt, pflegen alle diese Erscheinungen bis auf einen Rest der Muskelschwäche zu schwinden (*Ackermann*[1]). Die Erregung des Brechcentrums veranlaßt demnach, auch schon bevor sie den funktionellen Schwellenwert erreicht, regelmäßig eine assoziierte Miterregung einer ganzen Reihe von centralen Prozessen, unter denen die Hemmungen der willkürlichen Bewegung besonders merkwürdig sind und mitunter den Betroffenen, wie bei schwerem Chok, völlig lähmen und apathisch machen (*Harnack*[2]).

Die geringen Grade der Nausea, die sich nur in der Vermehrung der Sekretionen und vielleicht in einer Tonusabnahme der Bronchialmuskulatur äußern, werden therapeutisch benutzt, um die Expektoration zäher Schleimmassen aus den Bronchien zu erleichtern; in diesem Sinne können die Emetica in nicht brechenerregender Dosis auch als Expektorantien dienen (s. Pharmakol. d. Atmung).

Unmittelbar das Brechcentrum erregende Stoffe.

Apomorphin.

Apomorphinum hydrochloricum, das Salz einer durch Einwirkung von Mineralsäuren auf Morphium gewonnenen Base (*Matthiesen* u. *Wright*[3]) ruft nach subcutaner Injektion von 5—10 *mg* nach wenigen Minuten Nausea und Erbrechen hervor[4], das sich 2—3mal wiederholt, worauf völlige Erholung folgt; waren größere Mengen beigebracht worden, so dauert das wiederholte Erbrechen wohl eine Stunde lang und mehr an und hinterläßt einen bald schwindenden Zustand mäßiger Schwäche und Schlafsucht. Vom Magen aus wirkt Apomorphin sehr viel schwächer (es bedarf der 10—20fachen Dosis) und erst nach $^1/_2$ Stunde oder später; daraus läßt sich schließen, daß das Apomorphinerbrechen nicht reflektorisch von der Magen- und Darmschleimhaut, sondern durch unvermittelte Einwirkung auf das Brechcentrum vom Blut aus herbeigeführt wird.

Angriffspunkt.

Dazu stimmt die schon von *Siebert* 1871 und *Grewe*[5] gemachte und von *Openchowski* bestätigte Beobachtung, daß das Apomorphin auch nach Durchtrennung beider Nervi vagi, d. h. also der von Magen und Darm zum Centrum gehenden sensiblen Bahnen, noch Nausea und koordinierte Brechbewegungen erregt, die freilich wegen der gestörten motorischen Mageninnervation dann nicht immer zum wirklichen Erbrechen führt[6]. Die Annahme, daß Apomorphin auch unmittelbar durch Erregung automatischer Centren in der Magengegend den Magen selbst zu antiperistaltischen Bewegungen veranlasse, ist unbegründet. Die hiefür herangezogenen Erscheinungen, die *Schütz*[7] am ausgeschnittenen Magen des vorher mit Apomorphin oder anderen Emeticis vergifteten Hundes beobachtet hat, sind als atypische, d. h. gelegentlich rückläufige Peristaltik zu deuten, wie sie

[1] *Ackermann*, Beob. über einige physiol. Wirkungen d. Emetica. Rostock 1856.
[2] *Harnack*, Münchner med. Wochenschr. 1908, Nr. 36.
[3] *Matthiesen* u. *Wright*, *Liebigs* Ann. Suppl. 1869, Bd. 7.
[4] Bei Hunden schon zu 1—2 *mg* (bei Katzen zu 10—30 *mg*. Viele Katzen erbrechen indes auf Apomorphin überhaupt nicht).
[5] *Grewe*, Diss. Dorpat 1874 und Berl. kl. W. 1874, Bd. 11.
[6] Betr. die auch bei der Apomorphinwirkung reflektorische Cardiaöffnung vgl. oben *Valentis* Angaben.
[7] *Schütz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1886, Bd. 21.

auch ohne jedes Gift durch Anämie des Magens zu stande kommt und von *Schütz* selbst wiederholt am unvergifteten isolierten Magen beobachtet worden ist[1].

Nebenwirkungen.

Wie schon erwähnt, ruft die Erregung des Brechcentrums, auch wenn der Brechakt nicht zu stande kommt, assoziativ den Symptomenkomplex der Nausea hervor; wird das Centrum nun unmittelbar chemisch, wie durch Apomorphin oder durch Hirnanämie, erregt, so ist es begreiflich, daß die assoziativen Miterregungen der Nausea stärker und anhaltender auftreten mögen, als wenn das Centrum nur vorübergehend reflektorisch vom Magen oder Darm aus in Anspruch genommen wird.

Der Brechakt bleibt ganz oder teilweise aus, wenn einer der beteiligten Koordinationsapparate, etwa der in den Vierhügeln, aus irgend einem Grunde nicht anspricht; die Nausea kann dann lange anhalten und höchst quälend, die motorische Hemmung, die Hilflosigkeit, zumal nach großen, aber erfolglosen Gaben von Apomorphin außerordentlich beängstigend sein; in seltenen Fällen hält ein solcher Zustand selbst nach erfolgtem Brechakt noch einige Zeit unvermindert an (*Harnack*[2]), hinterläßt aber auch dann weiter keine üblen Folgen. Selbst Säuglinge von wenigen Monaten vertragen die Injektion von $^1/_2$—1 *mg* ohne Schaden (*Jurasz*[3]). Gewöhnung tritt nicht ein; *Siebert*[4] injizierte einem Hund 4 Wochen lang täglich $^1/_2$—2 *mg* Apomorphin mit jedesmal unfehlbarem, nach etwa 3 Minuten eintretendem Erfolg. Manche Handelspräparate von Apomorphinsalzen sind aber durch einen hohen Gehalt des giftigen, atmungslähmenden Chloromorphids verunreinigt, woraus sich einige der bekanntgewordenen Fälle von arzneilicher „Apomorphinvergiftung" erklären dürften[5].

Das Brechcentrum mit den von ihm koordinatorisch beherrschten Centralapparaten bildet zwar den prädilektiven, aber nicht den einzigen Angriffspunkt des Apomorphins; es ruft bei Hunden nach großen Gaben (0·06—0·1 *g*), bei Katzen bereits nach den brechenerregenden (0·02—0·05 *g*) einen Zustand hochgradiger Aufregung und Verwirrtheit hervor mit beschleunigter Atmung und lebhaftem Bewegungsdrang (Lauf- und Manegebewegung); bei Kaninchen und Meerschweinchen entstehen ebenfalls große Unruhe, Schreckhaftigkeit und unwiderstehlicher Nagetrieb, nach Gaben von mehr als 10 *mg* aber schwere, zum Tode führende Krämpfe.

Schweine, die sonst erbrechen können, sind durch Apomorphin gar nicht zum Brechen zu bringen, werden vielmehr nach subcutaner Injektion von 0·02—0·5 *g* aufgeregt und nagen und bohren an Boden und Wand des Stalles; die gleichen merkwürdigen Erscheinungen, Aufregung und Leck- und Nagesucht, ruft Apomorphin auch bei Rindern und Pferden hervor, und selbst Hühner und Tauben werden unruhig und picken unaufhörlich auf den Boden und auf die eigenen Krallen, ohne zu erbrechen (*Feser*[6]).

Andere central brechenerregende Mittel.

Ähnlich wie Apomorphin erregen auch manche andere Substanzen unmittelbar das Brechcentrum und in Verbindung damit das Atemcentrum. Ihre Wirkung ist aber nicht so „elektiv", d. h. sie erstreckt sich meist noch auf andere Funktionen und ist daher nicht zur isolierten Herbeiführung des Brechaktes geeignet. Es gehören hierher das Aspidosamin, ein Alkaloid aus der Quebrachorinde (Aspidosperma Quebracho) (*Harnack* u. *Hoffmann*[7]) und das Lobelin, Alkaloid aus der Lobelia inflata, die früher als Brechmittel in Gebrauch war, jetzt aber

[1] Vgl. dazu auch *Frantzen*, Diss. Dorpat 1887.
[2] *Harnack*, Münchner med. Wochenschr. 1908, Nr. 36.
[3] *Jurasz*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1875, Bd. 16.
[4] *Siebert*, Diss. Dorpat 1871.
[5] *Harnack* u. *Hildebrandt*, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 1 u. 33 und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 38.
[6] *Feser*, Ztschr. f. pr. Veterinärwiss. 1873/75.
[7] *Harnack* u. *Hoffmann*, Ztschr. f. klin. Med. 1885, Bd. 8.

nur in kleinen nicht brechenerregenden und ungefährlichen Dosen als Antiasthmaticum (s. Pharmakol. d. Atmung etc.) verwendet wird. Wahrscheinlich ist auch das Veratrin hieherzurechnen, der wirksame Stoff von Veratrum Sabadilla und Veratrum viride; neben manchen anderen charakteristischen Wirkungen, insbesondere auf die quergestreiften Muskeln, ruft es central den Brechakt hervor; von den Tierärzten wird es als sehr wirksames Emeticum bei Schweinen subcutan gegeben.

Auch Morphium veranlaßt, wahrscheinlich durch unmittelbare Wirkung auf das Brechcentrum, bei Hunden regelmäßig, öfters auch beim Menschen Erbrechen.

Reflektorisch wirkende Brechmittel.

Ipecacuanha.

1. Radix Ipecacuanhae von Uragoga (Cephaëlis) Ipecacuanha; enthält gegen 2% eines Alkaloidgemenges, das aus Emetin und Cephaëlin besteht, so wie die gerbstoffartige Ipecacuanhasäure. Beide Alkaloide wirken emetisch, das Cephaëlin stärker (*Wild*[1]). Genauer ist nur das Emetin pharmakologisch untersucht: es schmeckt bitter und kratzend, reizt heftig die Schleimhäute und versetzt sie in Entzündung unter Lähmung ihrer Gefäßcapillaren; es verursacht deshalb, in ausreichenden Mengen beigebracht, bei Tieren außer dem Erbrechen heftige, zum Teil blutige Durchfälle, ähnlich wie das Colchicin und wie die Verbindungen des Arsens und Antimons, mit deren Wirkungen die Emetinvergiftung überhaupt in vieler Hinsicht übereinstimmt.

Angriffspunkt des Emetins.

Die brechenerregende Wirkung tritt nach subcutaner oder intravenöser Injektion nicht schneller und auch nicht auf kleinere Mengen ein als nach stomachaler, woraus auf die reflektorische Wirkung von der Magenschleimhaut aus geschlossen wird; daß es auch nach subcutaner Injektion in die Magen- und Darmschleimhaut gelangt, ergibt sich aus der dabei auftretenden Darmentzündung und auch aus dem pharmakologischen Nachweis von Emetin im Darminhalt (*D'Ornellas*[2]).

Anderseits gibt *Thumas* an, daß Emetinlösung, unmittelbar auf das Brechcentrum in der Rautengrube gebracht, alsbald den Brechakt auslöse, daß es also ein direkt wirkendes Emeticum sei. Bei der allgemein irritierenden Eigenschaft des Emetins ist dies Resultat aber nicht eindeutig. Nach Ausschaltung der zentripetalen Vagusfasern blieb in den Versuchen von *Duckworth*[3] und von *Polichromie*[4] die Brechwirkung aus, in denen von *D'Ornellas* trat sie in einigen Fällen, aber sehr verspätet und abgeschwächt, auf. Auch dies spricht für reflektorische Wirkung.

Am Menschen ruft Emetin zu 10—15 *mg* Nausea und nach $^1/_2$—1 Stunde Erbrechen hervor.

Die Präparationen der Droge enthalten das Emetin in kolloidaler Bindung und veranlassen daher niemals erhebliche Darmreizung, sondern nur, der sehr langsamen Resorption entsprechend, eine anhaltende Nausea und nach genügender Gabe (bei Erwachsenen 1—2 *g*) in $^1/_2$—1 Stunde Erbrechen. Seiner langsamen Wirkung wegen wird es nicht viel als Brechmittel verwendet, sondern hauptsächlich als Expectorans.

Emetin gegen Dysenterie.

In ihrem Heimatlande ist die Droge seit Jahrhunderten nicht nur als Emeticum, sondern auch als Heilmittel der Dysenterie in Gebrauch („Ruhrwurzel"), u. zw. in der Form konzentrierter Dekokte; nach wiederholten großen Gaben hört die Brechwirkung auf, und es macht sich die heilsame Wirkung auf den Darm

[1] *Wild*, Lancet 1895.
[2] *D'Ornellas*, Bull. mém. d. l. Soc. de Thér. 1873.
[3] *Duckworth*, St. Barthol. Hosp. Rep. 1869—1871.
[4] *Polichromie*, Thèse de Paris 1874.

geltend. Nach *L. Rogers'* Untersuchungen[1] ist das salzsaure Emetin in der Tat ein höchst wirksames, die Dysenterieamöben specifisch angreifendes und schon in einer Lösung 1 : 100.000 rasch tötendes Mittel; es verhält sich danach zu den Dysenterieamöben wie das Chinin zu den Malariaplasmodien. Das salzsaure Emetin wird jetzt in subcutaner Injektion (0·03—0·05 *g* 2—3mal täglich) gegen Amöbendysenterie und auch dysenterische Leberabscesse mit Erfolg angewendet, und ohne daß dabei Erbrechen noch auch örtlich starke Reizung eintritt.

Cuprum sulfuricum.

2. Cuprum sulfuricum, in Gaben von 0·1—0·2 *g* (1·0 *g*! pro dosi und pro die), in verdünnter (1 % iger) Lösung in den Magen gebracht, ruft nach wenigen Minuten ohne merklich dauernde Nausea Erbrechen hervor. Wenn man an Tieren die Vagi durchtrennt hat, so daß die Reflexwirkung vom Magen auf das Centralnervensystem ausgeschaltet ist, bleiben alle Brechbewegungen nach Kupfersulfat aus. Die rasche Entleerung des Mageninhaltes verhindert es, daß das Kupfersalz die Schleimhaut in merklicher Weise schädigt; aber auch wenn es mit dem Speisebrei in den Darm gelangt, wird es nur in sehr geringen Mengen und sehr langsam resorbiert; schädliche Folgen resorptiver Wirkung sind nicht bekannt, selbst nach monatelanger täglicher Zufuhr kleiner Mengen[2], und die angebliche Giftigkeit von sauren Speisen, die in Kupfergefäßen gestanden sind, beruht höchstwahrscheinlich nicht auf ihrem Gehalt an Kupfersalzen. Danach kann das Kupfersulfat als ein verhältnismäßig ungefährliches Arzneimittel bezeichnet werden, daß nur in übermäßig großen Gaben von mehreren Gramm auf einmal eine schwere Gastrointestinalentzündung und dann vielleicht auch Allgemeinvergiftung herbeiführen kann.

In Mollusken findet sich Kupfer wie auch Zink in beträchtlichen Mengen als normaler, organisch gebundener Bestandteil (*Laf. Mendel* u. *Bradley*[3]); und auch Pflanzen nehmen aus kupferhaltigem Boden nicht geringe Kupfermengen auf, ohne Störung, ja, unter Umständen sogar unter Förderung ihres Gedeihens.

Wird zur künstlichen Erzielung einer Allgemeinvergiftung das Kupfer in Form von Eiweiß nichtkoagulierendem Kupferalkalialbuminat oder -tartrat subcutan oder intravenös injiziert, so wirkt es schon in kleinen Mengen lähmend auf das Centralnervensystem sowie auf die Substanz der quergestreiften Muskeln und ruft mannigfache Gewebsentartungen, namentlich auch an den Nieren hervor. In großen Gaben tötet es durch akute Herzlähmung (*E. Harnack*[4]).

Therapeutisch wird das Kupfersulfat als rasch und sicher wirkendes Emeticum verwendet; eine zur Förderung der Expektoration genügend anhaltende schwache Nausea läßt sich aber kaum damit erreichen; Indikationen zur Erzielung irgendwelcher resorptiven Wirkungen sind einstweilen nicht zu begründen. Dagegen ist das Kupfersulfat wertvoll als Antidot bei akuter Phosphorvergiftung.

Zincum sulfuricum.

3. Zincum sulfuricum hat die gleiche emetische Wirkung wie Kupfersulfat. (Maximaldosis 1·0 *g* pro dosi und pro die.) Warum es jetzt kaum noch als Brechmittel verwendet wird, ist nicht einzusehen, zumal die Gefahr einer Zinkvergiftung ebenso gering ist wie die einer Kupfervergiftung. So wie Kupfer in den gekupferten grünen Gemüsen und Obstkonserven, kommt Zink in ziemlich beträchtlichen

---

[1] The Lancet, Oct. 1912, the Ther. Gaz., Dec. 1912; letzte Literatur siehe la Presse médicale, 19. April 1913.

[2] *Toussaint*, 1857, Vierteljahrschr. f. ger. Med. 12; *Burget*, *Ducon* sowie *Galippe*, Arch. de Phys. 1887, Bd. 4. Weitere Literatur *Lehmann*, A. f. Hygien. 1898, Bd. 31.

[3] *Laf. Mendel* u. *Bradley*, Amer. J. of Phys. 1905, Bd. 14.

[4] *E. Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1874, Bd. 3.

Mengen in dem auf Zinkrosten gedörrten Trockenobst vor. Schädliche Folgen des Genusses solcher Präparate sind nicht bekannt, ebensowenig von lang dauernder Fütterung mit nicht ätzenden Zinkverbindungen, obwohl das Zink langsam aufgenommen und in allen Organen gespeichert wird.

Zink ist nach *Javillier*[1] regelmäßiger Bestandteil des Pflanzenprotoplasmas ebenso wie Eisen und Mangan: in sehr geringer Konzentration im Nährboden steigert es das Wachstum von Hefe und auch von Getreide.

Zinkverbindungen, namentlich Zinkoxyd, sind früher als angeblich wirksame Heilmittel bei Chorea, Epilepsie und anderen Nervenleiden gebraucht worden; aus dem Wenigen, was wir über die Wirkungsweise des Zinks auf Grund toxikologischer Versuche wissen, läßt sich ein Urteil über die Wahrscheinlichkeit einer heilsamen Wirkung des Zinks in jenen Krankheiten nicht gewinnen.

Tartarus stibiatus.

4. Tartarus stibiatus, Brechweinstein, weinsaures Antimonylkalium, erzeugt, wie alle anderen löslichen Antimonverbindungen vom Magen und Darm aus reflektorisch starke Nausea und in der Regel, aber nicht in allen Fällen, Brechen. Gleichzeitig ruft das Salz, je nach der Dauer seines Verweilens im Magen und Darm, eine mehr oder minder tiefgehende und ausgebreitete Abtötung, Verätzung der Schleimhautepithelien hervor und bahnt sich so den Weg in die Blut- und Lymphgefäße. Außer der unmittelbaren Schädigung der Magen- und Darmschleimhaut kann dann die resorptive Antimonvergiftung eintreten, die in allen wesentlichen Merkmalen mit der Arsenvergiftung übereinstimmt: allgemeine Lähmung der Blutcapillaren (*Schmiedeberg*), insbesondere im Gebiete der Darmgefäße (*Böhm* u. *Unterberger*[2]) Schwächung der Herzaktion, heftige exfoliative Enteritis, die zum Teil auf die Lähmung der Darmcapillaren mit abnormer Transsudation in die Zotten, zum Teil aber auf die direkte zelltötende Wirkung des ausgeschiedenen Antimonsalzes zurückzuführen ist. Dazu Lähmung im Bereiche des Centralnervensystems: zunehmende Apathie und motorische Parese. Diese Wirkungen machen die löslichen Antimonsalze zu äußerst gefährlichen Stoffen, um so gefährlicheren, als die reaktive Entfernung des eingeführten Giftes durch Erbrechen nicht unter allen Umständen eintritt und die Resorption dann sehr ausgiebig sein kann. So ist der Tod erwachsener Menschen schon nach Gaben von 0·2 gelösten Brechweinsteins wiederholt beobachtet worden (*Taylor*[3]).

Daraus ergibt sich die Regel — wenn man Tartarus stibiatus überhaupt noch anwenden will — der Einführung, falls innerhalb einer Stunde das Erbrechen nicht eingetreten ist, eine ausreichende Gabe von Gerbsäure folgen zu lassen, die das Gift im Magendarmkanal unlöslich und insoweit unwirksam macht. Mit Recht ist die bisher in der deutschen und österreichischen Pharmakopöe vorgeschriebene Maximaldosis von 0·2 *g* pro dosi und 0·5 pro die in der neuen Ausgabe des deutschen Arzneibuches auf 0·1 *g* pro dosi und 0·3 *g* pro die herabgesetzt worden.

---

[1] *Javillier*, Bull. Scienc. pharmacol. 1908, Bd. 15, S. 129.
[2] *Böhm*, *Unterberger*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1874, Bd. 2.
[3] *Taylor*, Die Gifte. Deutsch von *Seydeler*. 1863.

Zur absichtlichen Hervorrufung anhaltender Nausea allein (Expektoration) eignet sich der Brechweinstein überhaupt nicht, sondern — wenn schon ein Antimonpräparat gebraucht werden soll — das unlösliche gelbe Schwefelantimon Sb_2S_5, Stibium sulfuratum aurantiacum, Goldschwefel, von dem durch die Magensäure nur kleine Mengen gelöst werden.

Äußerlich bewirkt der Brechweinstein, in konzentrierter Lösung aufgepinselt oder als Salbe eingerieben, nach einiger Zeit Brennen, Entzündung und Bildung von Pusteln, die ganz den Variolapusteln gleichen und auch ebenso unter Abstoßung eines Brandschorfes abheilen. Geringe Grade der Hautentzündung sind auch gelegentlich durch antimonhaltige Bekleidungsstoffe hervorgerufen worden (*Lehmann* u. *Göbel*[1]). Als einfache grobe Ätzwirkung des durch das äußere Hautsekret zerlegten Antimondoppelsalzes ist dieser Vorgang nicht zu verstehen, sondern als die Folge nekrotisierender Entzündung. Die früher oft geübte Anwendung der Pockensalbe zur „Ableitung" ist mit Recht aufgegeben worden.

Die resorptiven, chronischen Wirkungen kleiner Antimonmengen, die ebenfalls die gleichen wie die des Arsens sind und sich in den entsprechenden Änderungen des Stoffwechsels, des Wachstums und des Zerfalls von Gewebe äußern, sind praktisch außer etwa zur Behandlung veralteter Psoriasis (*Boeck* u. *Danielsen*[2]) kaum verwertet worden, vermutlich weil sie sich viel weniger ungestört, als wie durch Arsenik herbeiführen lassen: während die löslichen Arsenverbindungen leicht resorbiert werden, an der Applikationsstelle daher nicht lange verweilen und keine Reizung verursachen, bleiben die Antimonsalze lange genug unresorbiert, um örtlich Reflexreize (Erbrechen) und schwere Gewebsschädigung zu setzen[3]. Durch Verwendung geeigneter organischer Antimonverbindungen werden sich wahrscheinlich alle therapeutischen Arsenwirkungen — auch die ätiotropen — (s. Atoxyl etc.) erzielen lassen.

Erbrechen als Nebenwirkung.

Als unerwünschte Folge wird, wie es scheint, der Brechakt ausgelöst auch durch krampfhafte Contractionen der Magen- und Dünndarmmuskulatur, wie sie toxisch bei der Blei-, der Baryt-, der Fliegenpilz- und der Tabaksvergiftung, oft aber auch bei der therapeutischen Anwendung von Pilocarpin hervorgerufen wird. Das bei Hunden fast regelmäßige, bei Menschen auch nicht selten eintretende Erbrechen nach kleinen Morphiumgaben dürfte, abgesehen von der centralen Wirkung (vgl. S. 35), auch auf einem Reflex beruhen, der durch den Morphiumkrampf des Sphincters (*Magnus*[4]) ausgelöst wird; bei Hunden kann das Morphinbrechen in vielen Fällen, bei Menschen fast sicher verhindert werden durch eine kleine Gabe Atropin (*Guinard*[5]), welches den Sphincterkrampf am Antrum Pylori und am Pylorus schwächt oder aufhebt (*Meltzer* u. *Auer*[6]). Auch das Pilocarpinbrechen wird durch minimale Mengen des antagonistisch wirkenden Atropins aufgehoben, wobei allerdings auch die übrigen Pilocarpinwirkungen mehr oder weniger gehemmt werden.

---

[1] *Lehmann* u. *Göbel*, Arch. f. Hyg., Bd. 43.

[2] Nach *Boeck* u. *Danielsen*, 1855.

[3] *Radziejewski* fand von 0·12 eingegebenem Tartar. stib. 0·11 im Erbrochenen wieder. *Dubois'* Arch. 1871.

[4] *Magnus*, *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 122.

[5] *Guinard*, Lyon méd. 1895, Bd. 27, Nr. 35 u. 36.

[6] *Meltzer* u. *Auer*, Americ. Journ. of Physiol. 1906.

Bekämpfung des Erbrechens.

Ähnlich wie die schmerzvermittelnden Nervenendapparate in der Haut, den Schleimhäuten, dem Peritoneum und wahrscheinlich überall durch chemische Einwirkung von Entzündungsvorgängen hochgradig überempfindlich werden und dann auf jeden sonst unwirksamen Reiz ansprechen, scheinen auch die specifisch den Brechreflex auslösenden Nervenenden im Pharynx und den Abdominalorganen durch Entzündungsprozesse ihres Gewebsbodens übererregbar zu werden, so daß dann spontan oder durch jeden beliebigen Reiz, der noch hinzutritt, Brechen veranlaßt wird (Brechen bei Angina, Magenkatarrh, Gallensteinkolik, Darmeinklemmung etc.). In allen diesen Fällen kann das übermäßige und quälende Erbrechen durch Reizmilderung oder Narkotisieren der gereizten Stellen mittels Cocain, Orthoform u. dgl. oder Kälte (Eispillen) gestillt werden. Wo ein solches Erbrechen aus anderen nichtfaßbaren Ursachen besteht (Hyperemesis gravidarum; Seekrankheit u. s. w.), ist man nur auf die Narkose des Brechcentrums (Eisumschläge um den Nacken?) durch große Gaben von Morphium mit $^1/_2$ *mg* Scopolamin oder von 1 *mg* Atropin. sulf.[1] subcutan, von Chloralhydrat im Klysma u. dgl. angewiesen.

Die normalen Magenbewegungen.

Die normalen Magenbewegungen haben den Erfolg, den Speisebrei im Fundus, in dem die Salzsäure und der bei weitem größte Teil des Pepsins abgesondert wird, durchzuarbeiten und in teilweise verdautem Zustande allmählich in das Antrum Pylori rücken zu lassen, aus dem die Masse, soweit sie vorbereitet ist, durch peristaltische Stöße weiter ins Duodenum befördert wird. Diese Regulation wird ermöglicht durch das Spiel der drei Pförtner, der Kardia, des Sphincter Antri Pylori (zwischen Fundus und Pylorusteil) und des Sphincter Pylori, deren erstere beiden den Fundus gegen den Oesophagus und gegen das Antrum zu ungestörter Arbeit abschließen, während der Sphincter Pylori dafür sorgt, daß der vorgearbeitete und durchsäuerte Speisebrei dem Duodenum in einzelnen, angemessenen Portionen zufließt, um dort sukzessive verarbeitet und weiterbefördert zu werden[2].

Da die Salzsäurepepsinverdauung wie jede Fermentwirkung durch wässerige Verdünnung ihres Substrates sehr erheblich verlangsamt wird, so ist dafür gesorgt, daß Getränke, Flüssigkeiten sich nicht mit dem zu verdauenden Fundusinhalt mischen, sondern über ihn hinweg längs der kleinen Kurvatur unmittelbar in das Antrum Pylori gelangen können, u. zw. in einer Art von Muskelrinne, die längs der kleinen Kurvatur über dem gefüllten Fundus zum Pylorus zieht (*Retzius, Luschka, Kaufmann, Cohnheim*[3]).

Die Fundusmuskulatur macht bei gefülltem Magen ziemlich lebhafte, wenn auch nicht ausgiebige peristaltische Bewegungen, die den Inhalt mit dem Magensaft an der Magenwand in Berührung

---

[1] *B. O. Pribram*, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 22.

[2] Über die gesetzmäßige Schichtung nacheinander eingeführter Speisen im Magen des Menschen vgl. *Kaufmann* u. *Kienböck*, Mediz. Klinik. 1911 Nr. 30; daselbst Literaturangaben.

[3] *Retzius, Luschka*, 1862/63. Näheres bei *R. Kaufmann*, Zeitschr. f. Heilk. 1907, Bd. 28, H. 7; *Cohnheim*, Münchner med. Wochenschr. 1907. Röntgenaufnahmen beim Menschen von *Kaufmann* u. *Kienböck*, l. c.

bringen; es ist dabei wichtig, daß die Fundushöhlung ihrem Inhalt jeweils angepaßt wird, indem die Magenwand sich bei wachsender Füllung reflektorisch, d. h. ohne steigenden Dehnungsdruck erweitert und ebenso umgekehrt beim Übertritt von Inhalt in das Antrum Pylori sich zusammenschiebt (*Sick* u. *Tedesko*[1]); ähnlich also, wie wir es von der Blasenmuskulatur wissen. Steigt im plötzlich überdehnten Fundus der Innendruck auf etwa 25 *cm* Wasser, so öffnet sich die Kardia zur Entleerung nach oben mit Aufstoßen oder Erbrechen (*Kelling*[2]).

Im Antrum Pylori ist die Peristaltik sehr viel lebhafter und stark genug, um den Inhalt kräftig durchzumischen und auszustoßen.

Innervation. Die reflektorische Koordination dieser peristaltischen Bewegungen des Magens liegt in dem *Auerbach*schen Plexus, der seinerseits fördernde Impulse vom Vagus, hemmende vom Sympathicus erhält; ebenso ist das Spiel der Pylorus- und Kardiapförtner abhängig von Ganglienzellhaufen, die mit Vagus und Sympathicus in funktioneller Verbindung stehen (*Openchowski*[3]). Gemeinsame Abtrennung der Vagi und Sympathici ändert nicht wesentlich die Automatie und die Reflexe des Magens, wohl aber die Entfernung der Vagi allein, nach welcher der einseitig weiter bestehende Hemmungstonus des Sympathicus dauernde Störung veranlaßt (*Cannon*[4]).

Auch die normalen Bewegungen der Magenmuskulatur können chemisch sowohl auf reflektorischem Wege von der Schleimhaut aus als auch durch unmittelbare Beeinflussung der motorischen Nervenapparate gefördert oder gehemmt werden.

Reflektorische Beeinflussung durch Mageninhalt Reflektorisch wirkt zunächst die normale Nahrung und der Magensaft, dessen Salzsäuregehalt den erforderlichen Reiz für die Magenbewegungen bildet (*Edelmann*[5]). Auch Kohlendioxyd, dessen Spannung im nüchternen Magen 30—50 *mm* Hg., im verdauenden aber bis zu 130—140 *mm* beträgt[6], regt die Peristaltik an, was auch bei dem Genuß kohlensäurehaltiger Getränke und des Natriumbicarbonats zur Geltung kommt. Die austreibende Peristaltik des Antrum Pylori und die ihr entsprechende Pylorusöffnung ist demnach von der normalsauren Reaktion im Magen abhängig: alkalische Reaktion läßt den Pylorus sich nicht öffnen, allzu hohe Acidität jedoch kann anhaltenden Pyloruskrampf verursachen. Im übrigen hängt die Pylorusperistaltik reflektorisch fast ganz von der chemischen Beschaffenheit des Duodenalinhaltes ab: alkalischer Inhalt löst von da aus den Entleerungsakt aus, saurer Inhalt und unverseiftes Fett hemmen ihn. Daher kommt die sog. Schwerverdaulichkeit fetter und sehr saurer Speisen (unreife Früchte), die lange im Magen verweilen und ihn nur in dem Maße verlassen können, als sie im Dünn-

und durch Duodenalinhalt.

[1] *Sick* u. *Tedesko*, D. Arch. f. kl. Med. 1908, Bd. 92.

[2] *Kelling*, Arch. f. klin. Chir. 1901, Bd. 64, S. 393.

[3] *Openchowski*, Zentralbl. f. Physiol. 1889. Übersichtliche Darstellung der Magen- und Darminnervation bei *L. R. Müller*, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 101, 1910, u. Bd. 105, 1911.

[4] *Cannon*, Amer. Jour. Physiol. XVII 1906; vgl. auch *Klee*, Einfl. d. Vagusreizung auf d. Verdauungsbewegungen. *Pflügers* Arch., Bd. 145, S. 557, 1912.

[5] *Edelmann*, Diss. 1906. Petersburg. russ. (Maly 1906).

[6] Vgl. *Schierbeck*, Skand. Arch. f. Physiol. 1891, Bd. 3.

darm sukzessive resorbiert, neutralisiert oder weiter in das Kolon geschoben werden.

Amara, Salze.

Durch Arzneimittel läßt sich die normale Magenperistaltik auf reflektorischem Wege kaum beeinflussen; möglich, daß die sog. Bitterstoffe „Amara" anregend wirken (*Batelli, Heubner*[1]). Neutralsalzlösungen hemmen die Magenbewegungen umsomehr, je konzentrierter sie sind, u. zw. Magnesiaverbindungen und Zuckerlösungen stärker als Natronsalze. Daher denn als „Tafelwässer" nur sehr salzarme Brunnen sich eignen, weil sie sonst die Beförderung des Speisebreis verzögern und dadurch Beschwerden machen; aus demselben Grunde sollen bei Trinkkuren die stärkeren Mineralwässer immer nüchtern und möglichst lange vor der Nahrungsaufnahme getrunken werden. Auch die Temperatur des Wassers ist nicht ganz ohne Bedeutung; warme Getränke werden rascher, kalte langsamer weiterbefördert (*Dapper* u. *v. Noorden*[2]).

Erregende parasympathische Gifte.

Viel wirksamer kann die unmittelbare Beeinflussung der motorischen Apparate des Magens durch die parasympathischen Gifte herbeigeführt werden.

Pilocarpin.

Vergiftung mit Pilocarpin, Physostigmin, Nikotin ruft stürmische Magenperistaltik hervor, die atypisch verläuft und leicht reflektorisch Erbrechen verursacht.

Auch das Cholin $(CH_3)_3\ N\ OH\ C_2\ H_4\ OH$ steigert den Vagustonus und damit die Magenperistaltik, wenn auch unvergleichlich viel schwächer; das aus ihm unter Umständen (z. B. unter Bakterienwirkung, *E. Schmidt*[3]) sich bildende Neurin $(CH_3)_3\ NOHC_2\ H_3$ aber erregt die parasympathischen Apparate sehr stark. Da das Cholin ein normaler, in manchen Krankheiten in vermehrter Menge vorkommender Bestandteil der Gewebssäfte ist, so könnte es wohl selbst oder etwa nach Übergang in Neurin gelegentlich Ursache gesteigerter Lebhaftigkeit der Magendarmbewegungen sein; möglich auch, daß es während des Verdauungsvorganges in größeren Mengen als im nüchternen Zustande produziert wird und dadurch den erforderlichen Vagustonus erhöht.

Beiläufig mag erwähnt werden, daß erregend auf die Magen- und Darmperistaltik noch eine Reihe anderer Gifte wirken, so insbesondere Ergotin (*Auer* u. *Meltzer*[4]) und die Digitalisglykoside, bei deren Anwendung sich deshalb oft die Reaktion des Magens sehr störend geltend macht.

Die „erregenden" Agentien zur Belebung und Verstärkung der Magenperistaltik zu benutzen, liegt kein Anlaß vor; bei einfacher Magenatonie würde eine vorübergehende, etwa eine Stunde lang anhaltende Verstärkung der Magenperistaltik kaum mehr Wert als den einer kurzen Magengymnastik haben. Kliniker empfehlen zur Stärkung des „Tonus" des Magens Strychnin, aber ohne sichere experimentelle Begründung[5].

Atropin.

Gehemmt werden die Contractionen der Magenmuskulatur durch Atropin, und dies kann therapeutisch überall in Betracht kommen, wo es gilt, eine zu heftige Magenperistaltik zu dämpfen

[1] *Batelli*, Diss. Genf 1896; *Heubner*, Therap. Monatshefte. 1909, H. 6.

[2] Literatur bei *Dapper* u. *v. Noorden*, Einfl. d. Mineralwässer auf d. Stoffw. im Hdb. d. Pathol. d. Stoffw. 1907.

[3] *E. Schmidt*, Arch. d. Pharm. 1891, S. 481. In den Nebennieren findet sich Neurin als normaler Bestandteil: *Lohmann*, *Pflügers* Arch. 1909, Bd. 128.

[4] *Auer* u. *Meltzer*, Amer. Journ. of Physiol. 1906, Bd. 17.

[5] Vgl. allenfalls *Langley* u. *Magnus*, Journ. of Physiol. 1905—1907, Bd. 33 u. 36, und *Paderi*, La Terap. mod. 1892, Nr. 12.

oder bei entzündlichen, mit Schmerzen verbundenen Zuständen der Magenwand (z. B. Magengeschwür) den Magen möglichst ruhigzustellen und reflektorischen Pyloruskrampf zu lösen[1]. Es werden zwar durch Atropin in kleinen Dosen (1—2 *mg*) keineswegs die automatischen motorischen Ganglien des *Auerbach*schen Magenplexus gelähmt, wohl aber die zu ihm in Beziehung tretenden „fördernden" Vagusendigungen (*Auer* und *Meltzer*[2]), während die „hemmenden" Sympathicusenden erst von sehr großen, praktisch nicht in Betracht kommenden Atropinmengen betäubt werden. Die Folge ist ein Überwiegen der hemmenden Impulse und Beruhigung des Magens. Dies tritt mit um so auffälligerem Erfolge ein, je höher der vorangehende Erregungszustand der Vagusendigungen war (z. B. unter der Pilocarpin-, resp. Cholinwirkung).

Wo Schwäche des Hemmungstonus die Magenunruhe veranlaßt, wäre von Atropin weniger zu erwarten, eher wäre Adrenalin, der Erreger der sympathischen, hier hemmenden Endapparate, das adäquate Beruhigungsmittel; doch kommt dies wohl nur theoretisch in Betracht, denn von der Magenschleimhaut aus oder subcutan ist es wahrscheinlich gar nicht, intravenös injiziert aber nur einige Minuten lang wirksam.

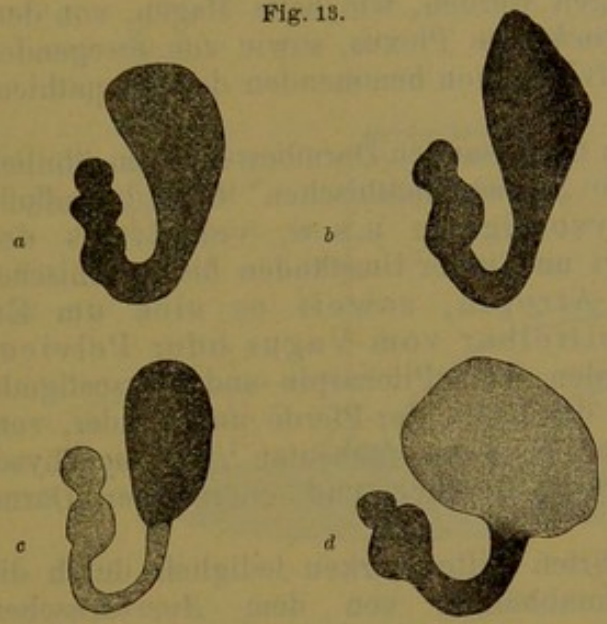
Morphin. Eine ganz eigenartige Wirkung auf den Magen zeigt das Morphium. Es war schon von *Hirsch*[3] an Hunden mit Duodenalfisteln beobachtet worden, daß die Entleerung des Magens durch Morphium in hohem Grade verzögert wird. *Magnus*[4] untersuchte dies Verhalten an Hunden und Katzen mit Hilfe des von *Cannon* für die Beobachtung der Darmbewegungen ausgearbeiteten Röntgenverfahrens, bei welchem das Futter mit Bismut. subnitric. (zweckmäßiger mit Bariumsulfat[5]) durchmischt und so bei der Röntgendurchleuchtung als Schatten sichtbar gemacht wird. *Magnus* fand, daß unter dem Einfluß von einigen Zentigramm Morphium der Speisebrei im ausgedehnten Fundus angehäuft bleibt, indem der mittlere Teil des Magens entsprechend dem Sphincter antri pylorici, sich stark und dauernd kontrahiert. Dabei bleibt die normale Peristaltik des Pylorusteiles deutlich erkennbar; der Pylorus selbst aber ist ebenfalls tonisch geschlossen und läßt den schließlich in das Antrum übergetretenen Speisebrei erst nach stundenlanger Verzögerung in das Duodenum austreten (s. Fig. 13).

Die Folge ist, daß der Mageninhalt statt, wie sonst, nach 2—3, jetzt erst nach 8—12—24 Stunden aus dem Magen herauskommt, u. zw., wie begreiflich, in stärker verdautem und verflüssigtem Zustand als gewöhnlich; aber auch Gärungsvorgänge können durch solch langes Verweilen des Speisebreis im Fundus — ebenso wie bei motorischer Mageninsuffizienz aus pathologischen Ursachen — in lästiger Weise gesteigert werden, was bei der Behandlung von Magenkatarrhen, Ulcus ventriculi u. dgl. wohl zu beachten ist. Auch bei der Resorption von Arzneimitteln kommen diese Verhältnisse in Betracht. Dies alles gilt aber nur für größere Dosen von Morphium (0·01 *g*

[1] Vgl. *Schick*, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 34.
[2] *Auer* u. *Meltzer*, Amer. Journ. of Physiol. 1906, Bd. 17.
[3] *Hirsch*, Zentralbl. f. inn. Med. 1901, Bd. 33.
[4] *Magnus*, *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 122, daselbst Literatur.
[5] *Best* u. *Cohnheim*, Münch. med. W. 1911, Nr. 51; *G. Schwarz*, Berl. klin. W. 1912, Nr. 16.

und mehr beim Menschen, namentlich bei noch nicht erwachsenen[1]; beim Erwachsenen ist diese Magenwirkung schwach oder gar nicht zu beobachten[2]; kleinere Dosen (0·005 *g* subcutan oder stomachal) steigern meistens die Magenperistaltik ohne Sphincterenkrampf und bewirken eher eine etwas beschleunigte Entleerung[3]. Dasselbe beobachteten *Cohnheim* und *Modrakowski*[4] an Hunden, zugleich aber eine beträchtliche Hemmung der Magensaftsekretion, so daß der Mageninhalt weniger weit verdaut und trockner ins Duodenum gelangt; in späteren Stunden tritt dann eine nachträgliche starke Spontansekretion von Magensaft ein.

Fig. 13.



Beobachtung des mit Wismut-Kartoffelbrei gefüllten Katzenmagens nach Morphininjektion (nach Magnus):

a vor der Morphininjektion; Magen gleichmäßig gefüllt.
b 22 Minuten nach der Injektion; Magenmitte beginnt sich zusammenzuziehen.
c 1 Stunde nach der Injektion; krampfhafter Verschluß des Sphincter antri pylorici.
d 3 Stunden nach der Injektion; Fundusteil des Magens ausgedehnt, die Magenmitte noch kontrahiert.

Die Darmbewegungen.

Die **Darmbewegungen** setzen sich zusammen 1. aus ununterbrochenen, fortschreitenden, rhythmischen Contractionen der Ring- und Längsmuskulatur, den sog. „Pendelbewegungen“ behufs Zerteilung, Durchmischung und Verschiebung des Darminhaltes; 2. aus der reflektorisch durch den Dehnungsreiz und durch chemische Reize des Inhalts ausgelösten „Peristaltik“, die durch Einschnürung und tonische Contraction oralwärts von der gereizten Stelle und Erschlaffung analwärts von derselben (*Bayliss* u. *Starling*[5]) der allmählichen Weiterbeförderung und Entleerung des Kotes dient; 3. aus heftigen, plötzlich einsetzenden und über große Strecken des Dünndarmes abwärts laufenden Contractionswellen, sog. „Rollbewegungen“ (*Braam Houkgeest, Cannon, Meltzer* u. *Auer*[6]), die den Dünndarminhalt weite Strecken vorwärtstreiben und nach *Meltzer* u. *Auer* durch Vaguserregung bei gleichzeitiger Schwächung der Sympathicushemmung eintreten. Auch im Dickdarm treiben gelegentlich solche „großen Bewegungen“ den Inhalt in Schüben vorwärts; in dem proximalen Teil des Dickdarms (P. ascendens u. transversa) kommen aber normalerweise auch antiperistaltische Bewegungen vor, die

[1] *Stierlin* u. *Schapiro*, Münch. med. W. 1912, Nr. 50.
[2] *Mahlo*, Deutsch. A. f. kl. Med. 1913, Bd. 110, 562; *Zehbe*, Therap. Monhft., Juni 1913.
[3] *v. d. Velden*, Verh. Congr. inn. Med. Wiesb. 1910, S. 339.
[4] *Cohnheim* u. *Modrakowski*, Z. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 71, S. 273.
[5] *Bayliss* u. *Starling*, Journ. of Physiol. 1899, Bd. 24, u. 1902, Bd. 26.
[6] *Braam Houkgeest*, *Pflügers* Arch. 1872, Bd. 6; *Cannon*, Amer. Journ. of Physiol. 1902, Bd. 6; *Meltzer* u. *Auer*, Amer. Journ. of Physiol. 1907, Bd. 20, daselbst Literatur.

den Inhalt zur Valv. Bauhini zurück und unter Umständen sogar bis ins Ileum hinaufbefördern[1].

Innervation. Alle diese Darmbewegungen werden, wie beim Magen, von dem automatischen Spiel des *Auerbach*schen Plexus, sowie von erregenden Impulsen des Vagus und N. pelvicus, von hemmenden des Sympathicus (N. splanchnicus) beherrscht.

Giftwirkungen an den parasympathischen Endapparaten Dementsprechend können die gesamten Darmbewegungen, ähnlich wie die des Magens, durch die „parasympathischen" Gifte beeinflußt, d. h. durch Pilocarpin, Physostigmin u. s. w. vermittels der Vagusendigungen angeregt und unter Umständen bis zu tonischer Contractur gesteigert, durch Atropin, soweit es sich um Erregungen handelt, die unmittelbar vom Vagus oder Pelvicus herkommen, unterdrückt werden. Vom Pilocarpin und Physostigmin wird in der Tierheilkunde bei der Kolik der Pferde und Rinder, vom Physostigmin neuerdings auch bei Menschen (subcutan $^1/_2$—1 *mg* Physostigmin. salicylicum) zum Zwecke rascher und energischer Darmentleerung Gebrauch gemacht.

Alle diese eben angeführten Gifte wirken lediglich durch die Vagusendigungen, d. h. unabhängig von dem *Auerbach*schen Nervensystem und von dem sympathischen Apparat. Das *Auerbach*sche System — von *Langley* mit Recht als für sich allein funktionierendes, nervöses „Entericsystem", „Eingeweidesystem" bezeichnet — unterhält das automatische und das reflektorische Spiel der Darmbewegungen (*Magnus*[2]): Seine Erregung führt aber nie zu einem tonischen Krampf, wie die starke Erregung der Vagusendigungen, sondern nur zu verstärkter und beschleunigter Rhythmik; seine Ganglienzellen werden durch kleine Gaben von Atropin, von Nikotin und auch von Strychnin (*Langley* u. *Magnus*[3]) erregt, durch große Atropin- und Nikotinmengen, wie sie bei Vergiftungen an Menschen aber gar nicht in Betracht kommen können, gelähmt.

am Auerbachschen Plexus

an den sympathischen Endapparaten Die gesamten motorischen Impulse vom *Auerbach*schen Plexus und vom Vagus zusammen können aber durch starke Erregung des Nervus sympathicus oder seiner Endapparate gehemmt werden. Dies kann durch sehr kleine Gaben Nikotin, die die sympathischen Ganglien und vorübergehend auch die sympathischen Endapparate (*Magnus*[4]) erregen, und noch viel wirksamer durch Adrenalin geschehen, welches, intravenös injiziert, an den sympathisch-hemmenden Apparaten in der Darmmuskulatur angreift und die letztere zur Erschlaffung und Ruhe zwingt.

an der Muskulatur. Motorische Erregungen, die, unabhängig von nervösen Apparaten, unmittelbar die Darmmuskulatur treffen, werden durch Atropin überhaupt nicht, durch Adrenalin wenig oder gar nicht gehemmt; solche, wahrscheinlich myogene Erregungen rufen die Barytsalze und etwas weniger energisch die digitalisartigen Gifte hervor (*Magnus*[4]); von praktischer Bedeutung sind diese Wirkungen nicht.

---

[1] *Cannon*, l. c.; *Holzknecht*, Münchner med. W. 1909, Nr. 47; *Rieder*, Fortschr. a. d. Geb. der Röntgenstrahlen, 1912, Bd. 18, S. 85; *Roith*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1912, Bd. 25, S. 203.

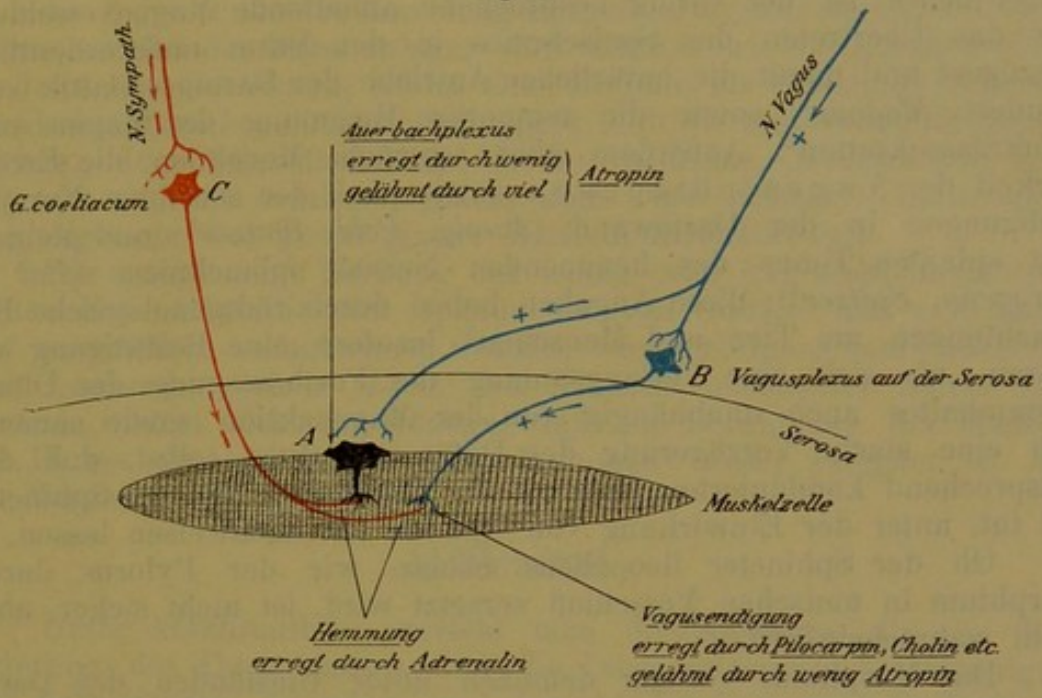
[2] *Magnus*, *Pflügers* Arch. 1904, Bd. 102.

[3] *Langley* u. *Magnus*, Journ. of Phys. 1905, Bd. 33, und 1907, Bd. 36.

[4] *Magnus*, *Pflügers* Arch. 1905, Bd. 108.

Die angeführten Tatsachen kann man schematisch in einer Darstellung wie in Fig. 14 andeuten.

Fig. 14.



Besonders bemerkenswert ist dabei das Verhalten des **Atropins** zum Darm: seine Wirkungen sind zum Teil gegensätzliche: vom *Auerbach*schen Plexus aus erregend, durch Betäubung der exzitomotorischen Vagus- und Pelvicusendigungen aber erschlaffend und beruhigend. Ist der Vagustonus schon von vornherein nicht hoch, so wird die Atropinisierung an ihm nicht viel ändern, wohl aber wird sie die rhythmischen und reflektorischen *Auerbach*schen Entladungen merklich verstärken: der Effekt wird lebhaft gesteigerte Darmperistaltik sein. *Darmwirkung des Atropins.*

Umgekehrt, wenn der Vagus- und Pelvicustonus stark überwiegt (cerebrale Erregung oder peripherer Krampf durch Pilocarpin, Neurin u.s.w., durch Bleivergiftung oder auch bei entzündlicher Reizung), so wird Atropin selbst in kleinen Dosen den Hauptfaktor der abnormen tonischen Peristaltik ausschalten und somit Entspannung und Beruhigung des Darmes herbeiführen.

Aus dem Gesagten erklärt sich die Anwendung der Belladonnapräparate (0·02—0·05 *g* Extractum Belladonnae pro dosi oder Atrop. sulf. $^1/_2$—2 *mg* subcutan[1]) einerseits bei „atonischer" Trägheit des Darmes, allein oder in Verbindung mit Abführmitteln, anderseits bei „spastischer" Obstipation, d. h. anhaltend abnorm gesteigertem Contractionstonus einzelner Darmteile, namentlich der distalen Kolonabschnitte[2] und des Sphincter ani internus[3] sowie auch bei der akuten Darmhemmung, die durch örtlichen Darmmuskelkrampf, wie bei Ileus, Intussusceptio, reflektorisch am ganzen Darm hervorgerufen wird.

[1] Vgl. *Schick*, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 34.

[2] *Stierlin*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 36; *Singer* u. *Holzknecht*, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 23; *G. Schwarz*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 40; vgl. dazu *G. Boehm*, Einfl. d. Vagus. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 27.

[3] Vgl. *v. Frankl-Hochwart* u. *Fröhlich*, *Pflügers* Arch. 1900, Bd. 81, S. 420.

Darmwirkung des Morphins.

Auch das **Morphin** scheint an verschiedenen Punkten am Darm anzugreifen. Die „stopfende" Wirkung des Opiums und Morphiums ist seit langem bekannt, sie hängt von mehreren Momenten ab: ein wesentliches ist der vorher besprochene anhaltende Magenverschluß, der das Übertreten des Speisebreies in den Darm außerordentlich verzögert und damit die natürlichen Antriebe der Darmperistaltik vermindert (*Magnus*[1]) sowie die temporäre Hemmung der Magen- und Pankreassekretion[2]. Außerdem aber schwächt Morphium die Erregbarkeit der Vagusendigungen sowie auch der sensiblen Nervenendigungen in der Darmwand (*Jacobj, Pohl, Spitzer*[3]) und steigert den spinalen Tonus des hemmenden Nervus splanchnicus (*Pal* u. *Berggrün, Spitzer*[4]); diese Angaben haben durch röntgenologische Beobachtungen am Tier und Menschen[5] insofern eine Bestätigung erfahren, als sich eine Verlangsamung der Fortbewegung des Dünndarminhaltes auch unabhängig von der Magenaktion sowie namentlich eine starke Verzögerung des Defäcationsaktes selbst, d. h. des entsprechend kombinierten Reflexes des Dickdarms und des Sphincter ani int. unter der Einwirkung von Opiaten hat nachweisen lassen.

Ob der Sphincter ileocolicus ebenso wie der Pylorus durch Morphium in tonischen Verschluß versetzt wird, ist nicht sicher, aber wohl wahrscheinlich[6].

Das Morphium vermag demnach unter Umständen den Darm mehr oder weniger ruhigzustellen; solche Ruhigstellung ist eine wesentliche Forderung der Therapie entzündlicher Vorgänge, nicht nur am Darm, sondern an allen Organen, und das Opium bildet daher eines der am wenigsten entbehrlichen Heilmittel bei der akuten Peritonitis und Enteritis. Daß die Beruhigung des Darms durch Morphium an gesunden Tieren sich mit dem Röntgenverfahren nicht immer hat beobachten lassen (*Magnus*), spricht keineswegs dagegen, da der Effekt jeweils von Tonus und Anspruchsfähigkeit der splanchnischen Hemmungscentren und Endapparate abhängt; wie diese oder auch wie die automatischen *Auerbach*centren sich am entzündlich gereizten und hyperämischen Darm verhalten, ist nicht untersucht. Nebenbei hemmt Morphin auch die Sekretion von Darmsaft, was die stopfende und beruhigende Wirkung noch unterstützt. Selbstverständlich kommt endlich noch hinzu die allgemein schmerzlindernde Wirkung des Morphins mit ihren heilsamen Folgen: Beruhigung des Kranken selbst, Lockern der reflektorisch gespannten Bauchpresse u. s. w.

An dem vom Centralnervensystem ganz oder durch Vagotomie teilweise isolierten Darm bewirkt Morphin nach *Pal*[7] und *Magnus*[8]

[1] *Magnus*, l. c.

[2] *Cohnheim* u. *Modrakowski*, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 71, S. 273.

[3] *Jacobj*, Arch. f. exp. Path. u. Ther. 1891, Bd. 29; *Pohl*, Ibid. 1894, Bd. 34; *Spitzer*, *Virchows* Arch. 1891, Bd. 123; auch die lebhaft peristaltische Erregung des Darmes durch Erstickungsblut wird durch Morphium, Papaverin und Narkotin verhindert: *Leubuscher*, Deutsche med. Wochenschr. 1892.

[4] *Pal* u. *Berggrün*, *Strickers* Arb. 1890; *Spitzer*, l. c.

[5] *Mahlo*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 110, S. 562; *Zehbe*, Therap. Monatsh. Juni 1913. Daselbst Literatur.

[6] cf. *Stierlin* u. *Schapiro*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 50.

[7] *Pal*, Wiener med. Presse 1900, Nr. 45; Centralbl. f. Physiol., 10. Mai 1902.

[8] *Magnus*, *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 122, S. 233.

eine Verstärkung der regelmäßigen „Pendelbewegungen“ und des mittleren Contractionszustandes, sc. des „Tonus“ des Darmrohres; am intakten Tier wird diese peripher erregende Wirkung allem Anschein nach durch die centrale Hemmungssteigerung abgeschwächt oder überwogen, so daß der Darm ruhiger wird. Ebenso wie das Morphin wirkt Kodein und Thebain, beides dem Morphin als Phenantrenderivate chemisch nahestehende Körper; dagegen fehlt die tonisierend-erregende Wirkung den Opiumalkaloiden der Isochinolreihe, insbesondere dem Papaverin, als welches vielmehr nach *Pals*[1] neuen Beobachtungen sehr allgemein den Tonus glatter Muskeln herabsetzt.

Die „stopfende“ Wirkung der wenig oder gar nicht narkotisierenden Nebenalkaloide des Opiums ist von *Gottlieb* und *v. d. Eeckhout* unmittelbar nachgewiesen worden, wie es übrigens vom Papaverin auch *Leubuscher* schon (1892) bei Kindern beobachtet hatte. Aus alledem erklärt sich zur Genüge, daß zur Beruhigung des Magens und Darms das Opium oder das Pantopon[2] besser geeignet ist als das Morphin.

Abführmittel.

Auslösung der Darmentleerung.

Unter Abführmitteln versteht man Medikamente, die die Beförderung des Darminhaltes und die Darmentleerung beschleunigen oder herbeiführen. Ausgelöst wird der Akt der Entleerung im Rectum, indem seine Peristaltik gleichzeitig mit der Öffnung des inneren Sphincter ani einsetzt und reflektorisch die Peristaltik des Kolons nach sich zieht. Welche normalen Impulse im Rectum den initialen Reflex der Defäcation veranlassen, ist eigentlich nicht bekannt; wahrscheinlich bildet ein gewisser Füllungsgrad und auch Konsistenzgrad des Inhalts den zureichenden Reiz; indes kann Stuhldrang auch bei leerem Rectum vorhanden sein (Tenesmus), umgekehrt aber lange ausbleiben, trotz reichlicher, mitunter sogar übermäßiger Füllung mit festem Kot. Wahrscheinlich hängt das von dem wechselnden Erregbarkeitszustand der Reflexapparate des Rectums ab.

Erregung der Rectumperistaltik.

Künstlich aber kann die Stuhlentleerung in der Regel sofort durch örtliche starke Erregung des Rectums, sei es mechanisch durch Dehnung mit einer genügend großen, rasch injizierten Flüssigkeitsmenge, sei es chemisch herbeigeführt werden; dem ersteren Zweck dienen Wasserklystiere, wobei Kälte der Flüssigkeit die Wirkung steigert, dem andern dienen Reizmittel, wie Seife in Lösung oder als Seifenzäpfchen, konzentrierte Salzwasserklysmen oder am bequemsten einige Kubikzentimeter von reinem Glycerin, das, wie die Salze, durch sein Wasseranziehungsvermögen die Nerven der Schleimhaut reizt. Sind die Kotmassen im Kolon und Rectum sehr hart, trocken und voluminös, so bleibt die peristaltische Arbeit des Darmes erfolglos, und es ist erforderlich, vorerst die Kotmassen zu erweichen und schlüpfrig zu machen. Dies wird am besten erreicht durch allmähliche Eingießung körperwarmer, etwas sodahaltiger 0·9%iger Kochsalzlösung oder von Olivenöl oder salbenartiger, bei Körperwärme flüssiger Paraffin-

Glycerin.

[1] *Pal*, Wiener med. Wochenschr. 1913, Nr. 17.
[2] Vgl. S. 38.

mischungen[1] durch ein tief, d. h. bis weit in das Kolon vorgeschobenes Gummirohr unter möglichst niedrigem Druck: die Flüssigkeit kann dann stundenlang zurückgehalten werden und die Kotmassen erweichen.

Kolikschmerzen. Die Darmschleimhaut vermittelt in der Regel keine Schmerzempfindungen; deshalb rufen chemische oder mechanische Reize, die sie treffen, nie unmittelbare Schmerzempfindungen hervor. Diese können aber im Peritoneum ausgelöst werden, wenn es stark gedehnt oder durch Produkte einer Entzündung chemisch gereizt wird. Heftige Peristaltik des mit festen Massen erfüllten und dadurch gespannten Kolons und Rectums macht daher Schmerzen: „Kolik"; im Dünndarm, wo der Inhalt in der Regel flüssig oder dünnbreiig ist, kommt es auch bei lebhaften Contractionen der Darmmuskulatur nicht leicht zu schmerzhafter Spannung, sondern nur zu dem Gefühl und Geräusch des Kollerns, d. h. der ruckweise und stoßweise erfolgenden Fortbewegung der Darmgase.

Wirkungsweise der Abführmittel. Die Abführmittel wirken, indem sie entweder die Peristaltik des Darms unmittelbar anregen und beschleunigen, oder indem sie, sei es durch Einschränken der normalen Rückresorption, sei es durch Steigern der Darmsekretion über das Maß der Resorption hinaus den Inhalt des Darms flüssig und voluminös erhalten und dadurch die Peristaltik mittelbar erhöhen.

Für den Enderfolg lassen sich demnach die Faktoren nicht scharf voneinander trennen: abnorm beschleunigte Peristaltik läßt dem Darm nicht Zeit, seinen Inhalt durch Rückresorption von Flüssigkeit einzudicken, und umgekehrt löst abnorme Flüssigkeitsansammlung im Darm reflektorisch lebhafte Peristaltik aus.

Sekretmengen des Verdauungskanals. Die Flüssigkeitsmengen, die sich unter dem Einfluß der zugeführten Nahrung im Laufe eines Tages in den Darm ergießen und für gewöhnlich fast vollständig wieder resorbiert werden, betragen mehrere Liter.

Bidder u. *Schmidt* haben sie für einen erwachsenen Menschen auf rund 9 *l* geschätzt, u. zw.: Mundspeichel 1·5 *kg*, Galle 1·5 *kg*, Magensaft 6·0 *kg*, Pankreassaft 0·2 *kg*, Darmsaft 0·2 *kg*, zusammen 9·4 *kg*. Hiebei ist die Magensaftmenge wahrscheinlich zu hoch berechnet worden. Nach neueren Beobachtungen an Menschen werden in 24 Stunden abgesondert: Mundspeichel 700—1000 *g* und mehr (*Tuczek*, *Sommerfeld*, *Umber*[2]), Galle 600—900 *g* (*Ranke*, *Wittich*, *Hoppe-Seyler*[3]), Pankreassaft 600—800 *g* (*Pfaff*[4]), Magensaft 1000—2000 *g* (*Gläßner*[5]), im ganzen also 3—4½ *l*.

Abführwirkung durch Hemmung der Rückresorption. Es bedarf daher nur einer geringfügigen Hemmung der Rückresorption, um eine genügende Menge flüssiger Massen bis in das Rectum gelangen zu lassen und einen weichen oder diarrhoischen Stuhl

[1] *Lipowski* u. *Rhode*, Med. Klinik. 1909, Nr. 48.

[2] *Tuczek*, Ztschr. f. Biol. 1876, Bd. 12; *Sommerfeld* (*Dubois'* Arch., Suppl. 1905) erhielt beim Kauen gemischter Nahrung in 40 Minuten 300 *g* Mundspeichel, u. zw. bei einem 10jährigen Mädchen mit Oesophagusfistel und Gastrostomie; dasselbe Kind lieferte nach solcher Scheinfütterung 110—150 *g* reinen Magensaft; *Umber* (Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 42) erhielt bei einem gastrostomierten Manne durch Scheinfütterung mit Fleisch in der ersten Stunde ca. 75 cm^3 reinen Magensaft. Die bei der wirklichen, stundenlang anhaltenden Magenverdauung secernierten Mengen sind sicher sehr viel größer, nach *Pawlows* Versuchen (Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898, S. 106) mindestens 3mal so groß, so daß die Tagesmenge, bei 3—4maliger Nahrungszufuhr, sicher auf 1000—2000 cm^3 zu schätzen ist.

[3] *Ranke* 1871, *Wittich* 1872, nach *Hoppe-Seylers* Handbuch, S. 286.

[4] *Pfaff* 1877, Journ. of the Boston. Soc. of Med., Bd. 2, Nr. 2.

[5] *Gläßner*, Ztschr. f. physiol. Chem. 1904, Bd. 40.

zu bewirken; ist die Resorptionshemmung aber vollständig, wie z. B. bei der Choleraerkrankung, so sind fortwährend in kurzen Pausen sich wiederholende Durchfälle mit enormem Wasserverlust und starker Bluteindickung die Folge[1], die entleerten Flüssigkeitsmassen entsprechen in ihrer chemischen Zusammensetzung genau dem normalen Succus entericus (s. S. 188).

Angriffspunkt der Abführmittel im Dünn- und Dickdarm.

Eine Substanz, die als Abführmittel brauchbar sein soll, darf die Magenschleimhaut nicht merklich angreifen, sondern erst im Darm wirksam werden, d. h. nur unter dem Einfluß besonderer, erst im Darm sich einstellender Bedingungen zu einem die Peristaltik oder die Sekretion erregenden Stoffe werden; je nachdem sich solche Bedingungen für die fragliche Substanz im Dünndarm oder erst im Dickdarm finden, wird auch ihre erregende, d. h. abführende Wirkung bereits im Dünndarm oder erst im Dickdarm einsetzen. Im Dünndarm kommt von solchen Bedingungen außer dem alkalischen Darmsekret auch die Galle und das fettspaltende Pankreasferment in Betracht, im Kolon aber die durch Fäulnisbakterien bedingten chemischen Umsetzungen, namentlich Reduktionen.

Im Dünndarm kommen normalerweise Fäulnisprozesse nicht vor; sie beginnen erst hinter der Ileocöcalklappe, was u. a. an dem Vorkommen von Schwefelwasserstoff im Dickdarm, dem Fehlen desselben im Dünndarm erkennbar ist.

Da diese Wirkungen sich sämtlich von der Oberfläche der Darmschleimhaut aus abspielen, so wird der Erfolg der Mittel von ihrer flächenhaften Ausbreitung im Darm bedingt sein. Daraus folgt: die Mittel müssen schwer oder gar nicht resorbierbar sein und die einen wenigstens durch den größten Teil des Dünndarmes, die andern bis in das Kolon hinab gelangen.

Einteilung.

Nach diesen Gesichtspunkten lassen sich die Abführmittel im großen und ganzen in die folgenden Gruppen[2] ordnen:

1. Mittel mit resorptionshindernder Wirkung im ganzen Darm (osmotisch wirksame Stoffe, schwer resorbierbare Salze, Zucker, ferner Kalomel). Eintritt der Wirkung je nach Umständen, angewandter Konzentration u. s. w., in 1—20 Stunden unter Kollern ohne erhebliche Kolik.

2. Mittel mit vorwiegend motorischer Wirkung auf den Dünndarm (Öle, Colocynthin, Harzsäuren). Eintritt der Wirkung in 2—4 Stunden mit Kollern im Leib, aber meist ohne Kolikschmerzen.

3. Mittel mit vorwiegend motorischer Wirkung auf den Dickdarm (Schwefel, Anthracenderivate, Phenolphthalein, Gallensäuren). Eintritt der Wirkung in ca. 10—15 Stunden, ohne Kollern, aber oft mit kolikartigen Schmerzen.

I. Resorptionshindernde Mittel.

Salinische Laxantien.

Gruppe der salinischen Laxantien. Wie schon erwähnt, werden im allgemeinen Lösungen schwer diffundierender Kry-

[1] Vgl. *C. Schmidt*, Die epid. Cholera. Leipzig u. Mitau, 1850, S. 72.

[2] Vgl. dazu *Meyer-Betz* u. *Gebhardt*, Röntgenuntersuchungen über den Einfluß der Abführmittel etc. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 33 u. 34; fast vollkommene Bestätigung der hier gegebenen Darstellung.

stalloide nur schwer resorbiert (*Höber*[1]), und da sie, entsprechend ihrem „Wasseranziehungsvermögen", auch ihr Lösungswasser festhalten und zu vermehren trachten, so hindern sie auch die Flüssigkeit, mit der sie eingeführt werden, oder die sie als Sekrete im Dünndarm antreffen und gleichsam abfangen, an der Resorption. Es entsteht so eine Ansammlung größerer Flüssigkeitsmengen im Darm, die bis in das Kolon und Rectum gelangt und dann Durchfall erzeugt. Unterstützt und gesteigert wird diese Wirkung noch durch vermehrte Darmsekretion als Folge reflektorischer Drüsenerregung durch die konzentrierte Salzlösung. Nach diesem Typus wirken vor allem die Sulfate, Glaubersalz Na_2SO_4 und Bittersalz $MgSO_4$.

Zusammensetzung der diarrhoischen Stühle.

Diese auf die Experimente von *Buchheim* und seinen Mitarbeitern, namentlich aber auf die von *Matthew Hay*[2] sich gründende Auffassung wird u. a. auch dadurch bewiesen, daß die auf Eingabe salinischer Laxantien entleerten Flüssigkeitsmassen sich als normaler Darmsaft charakterisieren, sowohl nach ihren fermentativen Eigenschaften als auch nach ihrer chemischen Zusammensetzung, die sie ebensosehr von entzündlichen Trans- und Exsudaten unterscheidet, wie von einer durch Diffusion aus den Geweben einfach „osmotisch" verwässerten Flüssigkeit; sie stimmen in jeder Beziehung mit normalem aus Darmfisteln gewonnenen Succus entericus sehr nahe überein. Es enthalten nämlich in Prozenten:

	Menschliches Blutserum	Akut entzündliches Transsudat	Chron.-peritonit. Exsudat	Pleuraexsudat	Normaler Darmsaft		Diarrh. Entleerung *Hay*[3]	Cholera-entleerung *C. Schmidt*	
					Moreau	*Smith*		I	II
Feste Stoffe . . .	9·2	8·1	3·0	3·4	1·3	1·1	1·6	1·2	1·5
organische	7·6	7·2	2·2	2·6	0·4	0·5	0·8	0·3	0·7
anorganische . .	1·6	0·9	0·8	0·8	0·9	0·6	0·8	0·9	0·8

Neuerdings hat *Ury*[4] Untersuchungen über die Wirkung des Apentabitterwassers (ca. 15·5 *g* Glaubersalz, 24·5 *g* Bittersalz, 2·0 *g* Kochsalz in 1 *l*) und von Bittersalzlösungen an Menschen gemacht und aus der Zusammensetzung der entleerten Faeces auf eine starke Wasserausscheidung im Darm, eine Art von „Capillartranssudation", geschlossen. Er fand die Massen nämlich sehr fermentarm und schätzt deshalb den Anteil der Drüsensekrete an der Entleerung sehr gering. Ob aber die Fermente beim Durchgang durch den Dickdarm nicht zum großen Teil abgeschwächt oder vernichtet werden, steht dahin[5]; der N- und Cl-Gehalt der entleerten Flüssigkeiten entsprach auch in *Urys* Versuchen annähernd normalem Darmsaftgehalt.

Unabhängigkeit von resorptiver Wirkung.

Von anderen Autoren, in letzter Zeit wieder von *Mac Callum*[6], ist angenommen worden, daß die Salina vom Blut aus die in der Darmwand gelegenen motorischen und sekretorischen Apparate in Erregung versetzen und so Durchfall erzeugen. Demgegenüber ist von neuem durch *Frankl*[7] und *Auer*[8] mit aller

[1] *Höber*, *Pflügers* Arch. 1898, Bd. 70, S. 624, und 1899, Bd. 74, S. 246; Zusammenfassend: Physikal. Chemie in der Physiologie der Resorption etc., *Koranyi-Richter*, Hdb. d. physik. Chemie und Med. 1907, S. 294 ff.

[2] *Hay*, J. of Anat. and Physiol. 1884, Bd. 16 u. 17, daselbst Literatur.

[3] Nach Abzug des zugeführten Salzes. *Hay*, l. c.

[4] *Ury*, Arch. Verd. 1909, Bd. 15, H. 2.

[5] Vgl. *Grober*, D. Arch. f. klin. Med., Bd. 83, Heft 3 u. 4.

[6] *Mac Callum*, Amer. Journ. of Physiol. 1903, Bd. 10, u. Univ. of Calif. Publ. 1903, Bd. 1, u. 1906, Bd. 3.

[7] *Frankl*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57.

[8] *Auer*, Amer. Journ. of Physiol. 1906, Bd. 17, und Journ. of Biol. Chem. 1908, Bd. 4.

Sicherheit festgestellt worden, daß intravenöse oder subcutane Injektionen abführender Salze nicht Diarrhöe, bei Verwendung konzentrierter Lösung aber sogar anhaltende Verstopfung machen, indem sie den Geweben und dem Blute Wasser entziehen und zum größeren Teile durch die Nieren abführen. Werden freilich enorm große Mengen verdünnter Salzlösung subcutan beigebracht, so kann auch in den Darm ein so reichlicher Anteil davon ausgeschieden werden, daß er, wie nach innerlicher Einführung, Diarrhöe veranlaßt. Wird eine konzentrierte Salzlösung unter die Bauchhaut injiziert, so ruft sie, wie auch andere irritierende Stoffe, hier mehr oder weniger starke Reizung hervor, welche reflektorisch die vom gleichen Rückenmarkssegment innervierten Därme in Hyperämie und Erregung versetzen und so Durchfall erzeugen kann (*Hay*[1]); von anderen Hautstellen aus ist dieser Reflex erklärlicherweise nicht zu erzielen.

Mac Callums Annahme gründet sich auf die Beobachtung, daß intravenöse Injektion ganz kleiner Mengen Glaubersalz oder Bittersalz, ebenso das Bestreichen einer bloßgelegten Darmschlinge mit diesen Salzlösungen eine Contraction der Muskulatur und Sekretion der Schleimhaut errege. Örtlich, durch Betupfen mit der Salzlösung, ist diese Wirkung in der Tat regelmäßig zu erzielen, durch intravenöse Injektion aber nur unsicher; in jedem Falle dauert aber die motorische Erregung nur einige Sekunden oder höchstens Minuten und hat auf die Fortbewegung und Entleerung des Darminhalts keinen merklichen Einfluß (*Frankl*, l. c.). Auch die Beobachtungen *Padtbergs* und *de Heers*[2] bestätigen die *Buchheim*sche Erklärung.

In einer anderen, indirekten Beziehung aber läßt sich *Mac Callums* Ansicht von der spezifisch chemischen Wirkung der Abführsalze allerdings festhalten und begründen: Wie erwähnt (S. 167, Anmerkung 4), haben bereits *Wallace* und *Cushny* die kalkfällende Eigenschaft der salinischen Laxantien als eines der Kausalmomente ihrer Wirkung in Anspruch genommen, und tatsächlich wird der Darmwand durch kalziumfällende Anionen (auch durch das aus dem Ricinusöl sich bildende Anion) Kalk entzogen[3]; dies aber steigert wahrscheinlich ganz allgemein den Erfolg motorischer und sekretorischer Erregungen[4].

Bedeutung der Salzkonzentration.

Von großer Wichtigkeit ist für das Verhalten und die Wirkung der Salzlösungen im Darm ihre Konzentration: ist sie hoch (bei Glaubersalz 10—25% entsprechend), so bindet die Salzlösung große Mengen der allmählich secernierten Verdauungssäfte, u. zw. so lange, bis die Salzkonzentration auf ca. 3% gesunken ist; dann ist das „Wasserbindungsvermögen" erschöpft oder, was in diesem Falle fast das gleiche besagt, die „Resorptionsbehinderung" aufgehoben, es wird von der so verdünnten Lösung sogar ein Teil resorbiert und gelangt in die Blutbahn, der bei weitem größere Teil aber wird diarrhoisch aus dem Darm entleert.

Verhalten konzentrierter Lösungen.

Da die Verdünnung der Salzlösung, d. h. die Volumszunahme der Flüssigkeit im Darm lediglich durch die allmähliche Darmsaftsekretion zu stande kommt, so dauert es viele Stunden, z. B. beim Hund nach Einführung des trockenen Salzes 25 Stunden, beim Menschen nach Eingabe 20%iger Lösung 16 Stunden (s. *Hays* Kurven), bis das Quantum genügend groß ist, um diarrhoische Entleerung zu veranlassen. Auch tritt der Erfolg unter diesen Umständen nur dann ein, wenn der Darm genügend Sekret zu liefern im stande ist. Dies aber wiederum ist abhängig von dem Wasserreichtum

[1] *Hay*, S. 188 ff.

[2] *Padtberg*, *Pflügers* Arch. 1909, Bd. 129, S. 476; *de Heer*, Arch. intern. de pharmacodyn. et de thérap., 1911, Bd. 21, S. 321.

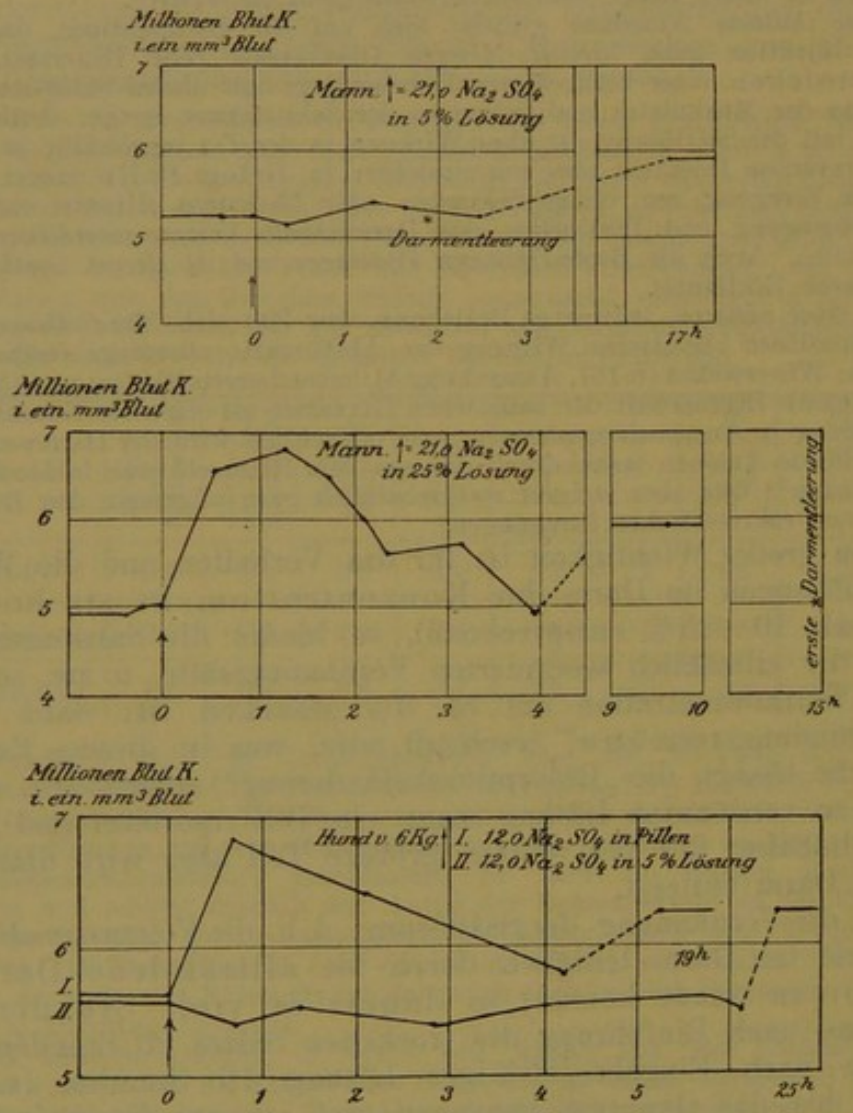
[3] Teils extrahiert, teils im Gewebe unlöslich niedergeschlagen. Auch Kalomel bewirkt Kalkverlust der Darmwand. *Chiari*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 434.

[4] *J. Loeb*, Amer. Journ. of Phys. 1901, Bd. 5, S. 362; *Pflügers* Arch. 1902, Bd. 91, S. 248; *Chiari* u. *Fröhlich*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 64, S. 214.

des Blutes und der Gewebe; hat man ein Tier 1—2 Tage lang dursten lassen und ihm nur trockene Nahrung gereicht, so ist die Darmsekretion so gering, daß die nun beigebrachte konzentrierte Glaubersalzlösung keine abführende Wirkung hat.

Verhalten verdünnter Lösungen. Wenn umgekehrt eine verdünnte (5%ige oder darunter) Salzlösung eingegeben wird, so hält sie das Darmsekret nicht fest, vermehrt also nicht ihr Volum, sondern verliert sogar etwas, weil ein

Fig. 15.



Teil der dünnen Lösung der Resorption unterliegt. War die eingeführte Menge an sich groß genug, so gelangt der unresorbierte Rest ohne Aufenthalt bis ins Kolon und veranlaßt Diarrhöe: dies kann demnach sehr schnell, in 1—2 Stunden, eintreten, u. zw. unabhängig von dem Wassergehalt des Blutes und der Gewebe.

Verschiedener Erfolg. Der Erfolg ist also durchaus verschieden: nach Eingabe einer abführenden Salzdosis (z. B. 20 *g* Glaubersalz) in konzentrierter Lösung erfolgt Diarrhöe nach 10—20 Stunden unter Entziehung von Wasser aus dem Körper; nach Eingabe derselben Dosis Glaubersalz

in verdünnter Lösung (z. B. 5%), also in großem Volum, Diarrhöe in 1—2 Stunden ohne Änderung des Wassergehaltes im Körper. Beides läßt sich leicht an dem prozentischen Gehalt des Blutes an Blutkörperchen prüfen, wie die vorstehenden Kurven von *Hay* zeigen.

In beiden Fällen ist eine noch ganz spät auftretende secundäre geringe Blutkonzentration zu bemerken: es entspricht der zunächst resorbierten und im Blute kreisenden, bzw. in den Geweben gespeicherten Salzmenge, die bei ihrer Ausscheidung durch die Nieren ihr Lösungswasser mitnimmt und dem Blute entzieht.

Regeln der Anwendung.

Es ergibt sich daraus die Indikation: da wo längere Zeit hindurch, um die Darmschleimhaut heilsam zu beeinflussen, abführende Salze gegeben werden sollen, sie in verdünnten Lösungen, wie z. B. in den natürlichen abführenden Mineralwässern, zu verwenden; wo es auf Entwässerung ankommt (bei Wassersucht), sind dagegen nur konzentrierte Lösungen wirksam, am besten Magnesiumsulfat[1], das sich in gleichen Gewichtsteilen von Wasser löst, oder Magnesia usta in Substanz.

Alkaliverlust nach Sulfaten.

Aus den Untersuchungen von *Hay* geht noch eine andere wichtige Tatsache hervor, nämlich der mit der Wirkung der Sulfate verbundene Alkaliverlust des Körpers. Ein Teil des Salzes wird im Darm durch Kohlensäure zerlegt, die Schwefelsäure wird in beträchtlichen Mengen resorbiert und im Harn als Sulfat ausgeschieden, so daß im Harn etwa 10mal so viel Schwefelsäureäquivalente als von Magnesia erscheinen und natürlich entsprechende Mengen von Körperalkalien (Natron oder Ammoniak) neutralisieren und mitnehmen[2]. Vorübergehend kann (vgl. S. 377) ein Alkaliverlust im Körper ertragen, d. h. durch Eintreten von Ammoniak verhütet werden; bei chronischer Anwendung der abführenden Salze aber ist die Möglichkeit einer Schädigung des Organismus durch Alkaliverlust nicht ganz von der Hand zu weisen, und tatsächlich wendet man bei längeren Kuren mit salinischen Abführmitteln fast immer ihre Mischungen mit Carbonaten an, wie sie in den natürlichen Wässern von Karlsbad, Marienbad u. s. w. vorkommen.

Schlechtere Nahrungsausnützung.

Da der Dünndarm außer den Verdauungssäften auch je nach Umständen mehr oder weniger Nahrungsmaterial führt, so muß eine beschleunigte Entleerung und Resorptionsbehinderung auch die Ausnutzung der Nahrung beeinträchtigen; namentlich betrifft dies nach den vorliegenden Analysen die Ausnutzung der Fette, was bei dem Gebrauch von Bittersalz nebenbei auch auf der Bildung unlöslicher und daher unresorbierbarer Magnesiafettsäureseifen beruht. Die schlechtere Nahrungsausnutzung ist zwar nicht erheblich, kommt aber als unterstützend mit in Betracht bei den mit Brunnentrinken verbundenen Entfettungskuren (Marienbad, Kissingen u. s. w.).

Darmdesinfektion durch Entleerung.

Endlich ist unter den Folgen der ausgiebigen Darmentleerung und Spülung durch Abführmittel die Reinigung des Darmes von Zersetzungsprodukten und von Bakterien zu berücksichtigen. Es ist wahrscheinlich, daß zahlreiche Krankheitssymptome durch toxische aus dem Darminhalt resorbierte Stoffe hervorgerufen werden (sog. „Autointoxikation"). Auch die Entfernung der im Darm vorhandenen pathogenen Mikroorganismen gelingt am erfolgreichsten durch wiederholtes Abführen; während alle Versuche, die Desinfektion

---

[1] Vgl. *Hay*, The Lancet. 21. April 1883.

[2] Vgl. dazu *de Jager*, Über den Einfluß von Magnesiumsalzen und Natriumsulfat auf die Harnacidität (Biochem. Ztschr., 1912, Bd. 38, S. 294).

oder gar Sterilisation des Darminnern durch Desinfizienzien zu erreichen, fehlgeschlagen sind (*Stern*[1]). Am besten scheint sich dazu noch das Kalomel zu eignen, dessen abführende Wirkung bereits im Dünndarm beginnt und sich auf die ganze Länge des Darmes erstreckt, und das zugleich auch an sich bactericid ist.

Einfluß der salinischen Abführmittel auf die Leber.

Es ist möglich, daß die Reinigung des Darms auch einen nicht unwesentlichen Faktor bildet bei der Behandlung nicht nur von chronischen Darmkatarrhen, sondern auch von Leberleiden durch Trinkkuren mit Karlsbader oder ähnlichen Brunnenwässern; daß dabei aber auch die unter dem Einfluß des abführenden Salzes verstärkte Durchblutung des Darmgefäß- und Portalgebietes sowie die örtliche „Salzwirkung" des aus dem Glaubersalz- und Sodagemenge resorbierten Salzanteils in den Blut- und Lymphbahnen der Leber selbst einen wichtigen Anteil haben, ist wohl anzunehmen. Noch weniger klar ist die Wirkung der abführenden Salze bei der Behandlung des Diabetes mellitus.

„Ableitung" auf den Darm.

Die verstärkte Durchblutung des ganzen Abdominalgebietes führt notwendig zu einer entsprechend verminderten Durchblutung anderer Organe, wie der Lungen, des Kopfes u. s. w.; man hat dies als „Ableitung auf den Darm" bezeichnet und vielfach bei Hyperämie des Gehirns oder der Brustorgane als heilsamen oder symptomatisch nützlichen Faktor verwendet.

Die praktisch gebrauchten Mittel dieser Gruppe sind hauptsächlich die folgenden:

Glaubersalz und Bittersalz.

Die Sulfate der Alkalien, insbesondere das Glaubersalz, Natrium sulfuricum [$Na_2SO_4 + 10\,H_2O$ oder $+ 1\,H_2O$, je nach seinem Krystallwassergehalt 44 oder 88% Na_2SO_4 enthaltend], und das Bittersalz, Magnesium sulfuricum [$MgSO_4 + 7\,H_2O$, etwa 50% $MgSO_4$]. Glaubersalz und Bittersalz wirken in Gaben von 15—30 *g* auf einmal oder in kurzen Zwischenräumen genommen als Laxantia.

Alle Sulfate liefern bei längerem Verweilen im Dickdarm infolge von Reduktionsvorgängen Schwefelwasserstoff, was gelegentlich unangenehme Borborygmen und Flatus veranlassen kann.

Sulfate als Antidote.

Da die Schwefelsäure mit Barium und mit Blei unlösliche Salze liefert, können die Sulfate als Gegenmittel bei Blei- oder Barytvergiftung dienen. Viele giftige Substanzen, insbesondere die Phenole, paaren sich im Organismus mit Schwefelsäure zu ungiftigen Verbindungen; man hat deshalb geglaubt, bei Carbolsäurevergiftungen durch Zufuhr von Sulfaten die Entgiftung des resorbierten Phenols erleichtern oder steigern zu können. Erfahrung und Experiment haben aber diese Voraussetzung nicht bestätigt (*Tauber*[2]).

Glaubersalz und Bittersalz in Mineralwässern.

Das Glaubersalz bildet den wesentlichen Bestandteil des Marienbader, Karlsbader und Tarasper Mineralwassers, das Bittersalz den Hauptbestandteil zahlreicher Bitterwässer (Friedrichshall, Mergentheim, Apenta, Hunyadi Janos u. s. w.). Künstliches Karlsbader Salz (Sal Carolinum factitium) ist ein Salzgemenge, dessen Zusammensetzung ungefähr der der Rückstände des Karlsbader Wassers entspricht und ca. 44% $Na_2SO_4 + 1\,H_2O$ enthält. 6 *g* dieses Gemenges auf 1 *l* gibt eine Glaubersalzlösung von der Konzentration des natürlichen Karlsbader Wassers. Das Magnesiumsulfat wird im Darmkanal durch die Carbonate des Darmsaftes teilweise zerlegt unter Bildung von doppeltkohlensaurer

[1] *Stern*, Ztschr. f. Hygiene. 1892, Bd. 12.
[2] *Tauber*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 36, S. 197.

Magnesia, die die gleiche „wasseranziehende“ und abführende Eigenschaft besitzt. Die Schwefelsäure wird dann zum großen Teil durch den Harn entleert und erhöht vorübergehend seine Acidität (*Hay*[1]).

Magnesia usta.

Auch die in Wasser fast ganz unlösliche Magnesia usta [MgO], gebrannte Magnesia, wird im Darm in das abführende Bicarbonat verwandelt. Wegen seiner Geschmacklosigkeit und Unschädlichkeit kann dies Präparat auch sehr empfindlichen Patienten, kleinen Kindern u. s. w. leicht beigebracht werden, kann aber auch zweckmäßig dazu dienen, bei Säurevergiftungen die Säuren im Magen und Darm zu neutralisieren, bei Metallsalzvergiftungen die Metalloxyde aus ihren löslichen und zum Teil resorbierbaren Verbindungen auszufällen und dadurch wenigstens zeitweilig unschädlich zu machen.

Magnesia usta als Antidot.

Mit arseniger Säure bildet Magnesia ein sehr schwer lösliches Salz und wird deshalb meist im Verein mit Eisenhydroxyd als Antidotum arsenici verwendet. Nach Experimenten an Tieren, die mit tödlichen Dosen von Arsenik vergiftet worden waren, hat sich indes die Nutzlosigkeit dieses Antidotes ergeben[2].

Giftwirkung der Magnesiumsalze.

Kommen Magnesiasalze in den Kreislauf, so wirken sie sehr giftig; intravenös genügen bei großen Tieren schon wenige Dezigramm, auf einmal injiziert, um das Respirationscentrum zu lähmen. Wird die Vergiftung wie bei subcutaner Applikation allmählich herbeigeführt, so tritt vor der Atemlähmung eine vollständige Narkose des Centralnervensystems ein, die (nach 0·8—0·9 *g* $MgCl_2$ pro 1 *kg* Tier) einige Stunden anhält und dann mit der wachsenden Ausscheidung des Salzes wieder verschwindet. Intravenöse Injektion von Calciumsalzen hebt diese Magnesianarkose fast momentan auf (*Meltzer* und *Auer*[3]). Auch niedere Tiere werden durch Magnesiasalze ohne vorangehende Erregung narkotisiert und gelähmt, was den Zoologen wohlbekannt und zur Fixierung von tierischen Organismen in natürlicher krampfloser Haltung von Nutzen ist (*Lee* und *P. Mayer*[4]).

Andere salinische Abführmittel.

Ferner gehören hierher das Natriumphosphat [$Na_2HPO_4 + 12H_2O$, ca. 40% Salz enthaltend], welches zu 20—40 *g*, das schwerlösliche Kaliumbitartrat [$KHC_4H_4O_6$], Weinstein, Tartarus depuratus, welches zu 5—10 *g*, und das leicht wasserlösliche Seignettesalz, Kalium natriotartaricum [$KNaC_4H_4O_6 + H_2O$], welches zu 15—30 *g* für sich oder im Pulvis aërophorus laxans gebraucht wird, weiter die citronensauren Alkalien und die an organischen Säuren reichen Fruchtmuse (Pulpa tamarindorum zu 15—30 *g*, meist als Bestandteil von Latwergen, z. B. Electuarium e Senna) und der Mannit.

Kalomel.

Kalomel, Quecksilberchlorür, Mercurochlorid $\begin{matrix}Hg—Cl\\Hg—Cl,\end{matrix}$ Hydrargyrum chloratum mite. In Wasser unlösliches, geschmackloses, weißes, mikrokrystallinisches Pulver; durch schnelles Erkalten des Kalomeldampfes erhält man ein sehr feines, fast ganz amorphes Pulver, das Hydrargyrum chloratum vapore paratum. Der Name Kalomel kommt von dem „schönen Schwarz“, das durch Versetzen von Kalomel mit Ammoniak entsteht:

$$\text{Mercuriaminsalz} + \text{Quecksilber}\ \begin{matrix}HgCl\\HgCl\end{matrix} + 2\,NH_3 = Hg\,[NH_2\,Cl]_2 + Hg.$$

Wirkungsweise

Kalomel geht in Berührung mit den Gewebsäften in lösliche Mercuriverbindungen — wahrscheinlich Albuminate — über und ruft

[1] *Hay*, The physiol. Action of saline Cathartics. Edinburgh 1884, S. 160.
[2] Vgl. *de Bucher*, Arch. intern. de Pharmacodyn. 1902, Bd. 10, S. 414.
[3] *Meltzer* und *Auer*, Amer. Journ. of Physiol. 1908, Bd. 21, S. 400.
[4] *Lee* und *P. Mayer*, Mikrosp. Technik f. Zoologen, 1901.

so ohne akute Lokalvergiftung eine sehr allmählich sich entwickelnde resorptive Quecksilberwirkung hervor. An der Mund- und Darmschleimhaut besteht diese Wirkung vor allem in einer Erregung der Drüsensekretionen und Hemmung der Resorption, so daß unter Umständen Speichelfluß und im Darmkanal reichliche Flüssigkeitsansammlung mit nachfolgender Entleerung dünnflüssiger Massen eintritt.

Die Quecksilbersalivation läßt sich durch Atropin unterdrücken; desgleichen unter Hemmung der Peristaltik die Kalomeldiarrhöe[1]. Es scheint sich um eine specifische pilocarpinähnliche Erregung der Speicheldrüsennerven zu handeln.

Die Kalomelentleerungen sehen graugrünlich aus, was meistens auf die Färbung durch Biliverdin zurückgeführt wird, das infolge des desinfizierenden Einflusses von Kalomel der sonst eintretenden Reduktion zu Biliprasin entgehen soll. *Doyon* und *Dufourt*[2] fanden aber die Kalomelentleerungen eines Hundes ebenso grünlich gefärbt, obschon der Gallengang reseziert und die Galle durch eine Fistel nach außen geleitet war. Die grünliche Farbe dürfte daher auf Schwefelquecksilber zu beziehen sein.

Durch den Wasserverlust während der Kalomeldiarrhöe wird die Lebergalle eingedickt, sie fließt daher meist langsamer und ist konzentrierter (*Doyon* und *Dufourt*[2]).

als Abführmittel unschädlich

Da die erste Wirkung des Kalomels sich auf die specifische Beeinflussung der Sekretion und Resorption beschränkt, und da es sonst keinerlei Ätzung oder Entzündung hervorruft, dagegen durch seine desinfizierende Kraft sogar die schädliche Bakterienflora einigermaßen bekämpft, so kann Kalomel in mäßigen Dosen (0·05—0·3 *g* bei Erwachsenen) selbst bei erkranktem oder empfindlichem Darm und auch bei kleinen Kindern (0·01 *g* bei Säuglingen) und Graviden ohne Schaden gegeben werden, und die Entleerung des Darmes pflegt ohne Schmerzen vor sich zu gehen. Voraussetzung und Bedingung ungefährlicher Kalomelwirkung ist aber, daß die Möglichkeit rascher und vollständiger Entleerung durch den Darm besteht; handelt es sich um eine Obstipation, die durch peritonitische Darmlähmung oder durch Darmverschluß, Einklemmung, Volvulus u. dgl. bedingt ist, so wird das Kalomel zum gefährlichen Gift; es wird nach und nach vollständig gelöst, resorbiert und veranlaßt dann dieselben schweren, meist tödlichen Vergiftungserscheinungen — Kolitis und Nephritis — wie das Sublimat. Bei schon bestehender Nephritis darf es unter keinen Umständen gegeben werden. Auch ist die Anwendung von Kalomel bei gleichzeitiger Darreichung von Jodalkalien zu vermeiden, weil beim Zusammentreffen beider Substanzen im Gewebe sich ätzendes Quecksilberjodid bildet.

aber gefährlich bei Ausbleiben der Darmentleerung.

Diuretische Wirkung.

Mit der durch Kalomel veranlaßten Ansammlung größerer Flüssigkeitsmassen im Dünndarm hängt wahrscheinlich die nach 24—36 Stunden einsetzende Steigerung der Diurese zusammen. Werden die Flüssigkeitsmassen vom Dickdarm nicht rasch genug hinausbefördert, so wird ein großer Teil von ihnen im Kolon resorbiert und bewirkt dann Hydrämie und konsekutive Diurese[1]. Das wird um so eher und um so wirksamer eintreten, je rascher das Blut seinen durch die starke

[1] *Fleckseder*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 409.
[2] *Doyon* und *Dufourt*, Arch. de Physiol. norm. et path. 1897, Bd. 9, S. 562.

Dünndarmsekretion vorher verminderten Wassergehalt aus den Geweben ergänzen kann, d. h. also bei bestehendem Hydrops, so daß dann die vom Kolon resorbierten diarrhoischen Flüssigkeitsmengen sich dazuaddieren und unmittelbar Hydrämie erzeugen. Auch wird dies um so vollständiger geschehen, je weniger rasch das Kolon seinen Inhalt nach außen entleert. Wie die praktische Erfahrung lehrt, erzeugt Kalomel starke Diurese, wo diese beiden Bedingungen zutreffen, namentlich also bei Hydropsien mit funktionstüchtigen Nieren und insbesondere in Verbindung mit Opium, das die Darmentleerungen verlangsamt oder ganz hemmt.

Auf die Niere selbst scheint das Kalomel — in dem Maße, als es in löslicher Form resorbiert worden ist — nicht anders als Sublimat und viele andere Metallsalze zu wirken, in kleinsten Mengen hyperämisierend und reizend, in größeren schädigend. Auch alle übrigen langsam sich entfaltenden Wirkungen des Kalomels, innerlich gegeben oder nach subcutaner oder parenchymatöser Injektion von Aufschwemmungen, sind die gleichen wie die anderer Quecksilberverbindungen; das Nähere darüber, wie auch über die entsprechenden Indikationen, ist in dem Kapitel „Ätiotrope Wirkungen" nachzusehen.

II. Dünndarmerregende Mittel.

Neutrale Fette durchwandern den Magen fast unzersetzt, werden aber im Dünndarm verseift. Die aus den tierischen und aus den meisten Pflanzenfetten (Olivenöl, Mandelöl etc.) entstehenden Seifen üben auf die Darmschleimhaut einen sehr schwachen Reiz aus, der nur bei beträchtlichen Mengen des eingeführten Fettes zu beschleunigter Peristaltik führt. 20—30 *g* Butter, nüchtern genommen, können auf diese Weise schwach abführend wirken. Eine specifische Erregung der Dünndarmperistaltik ruft dagegen Ricinolseife hervor, die im Darm durch die Verseifung des neutralen Ricinusöles entsteht.

Ricinusöl.

Das Ricinusöl wird durch Pressen aus den Bohnen von Ricinus communis gewonnen und durch wiederholtes Filtrieren von etwa anhaftenden Verunreinigungen — u. a. auch von dem giftigen Albuminoid Ricin — befreit. Das Öl hat einen faden, widerlichen Geschmack und ruft bei manchen Personen auch Übelkeit hervor, vermutlich infolge einer, wenn auch nur geringfügigen Spaltung im Magen. Die erregende Wirkung im Dünndarm ist nicht intensiv und führt nie zu entzündlicher Reizung, zumal die Ricinolseife, wie andere Seifen, im Dünndarm resorbiert wird und also nicht dauernd wirken kann. Dennoch sichert die große Ausbreitung der Wirkung auf einen beträchtlichen Teil des Darmes — entsprechend der Weiterführung und fortschreitenden Verseifung des Öles — einen genügend starken Erfolg auf die Peristaltik[1]. Nach Gaben von 15·0—30·0 *g* treten nach 6—10 Stunden 1—2 dünnbreiige Entleerungen ohne Kolikschmerzen ein. In den Dickdarm gelangt das Ricinusöl kaum mehr und läßt ihn daher intakt[2]. Deshalb kann Ricinusöl auch bei Graviden ohne Bedenken angewendet werden.

[1] *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28, S. 145; 1897, Bd. 38, S. 336.

[2] *R. Magnus*, *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 122, S. 261, das. Lit.

Crotonöl. Oleum crotonis, aus dem Samen von Croton tiglium, enthält neben anderen unbekannten Stoffen die Crotonolsäure, u. zw. zum Teil in freiem Zustand; das Öl ruft daher an allen Applikationsstellen heftige Reizung und Entzündung hervor. In Gaben von 0·005—0·02 *g* (0·05 *g* Maximaldosis pro dosi) wirkt es als Drasticum. Durch Alkohol gereinigtes Crotonöl ist neutral, geschmack- und reizlos, bewirkt aber doch im Darm schon zu 0·05 heftige Diarrhöe (*Buchheim* und *Krich*[1]).

Tubera Jalapae. Einige Harzsäuren scheinen ähnlich wie Ricinolsäure zu wirken: so die Harze aus den Tubera Jalapae, den Knollen von Ipomoea purga und aus der Wurzel von Convolvulus Scammonia u. a. m. Es sind in Wasser unlösliche glykosidische Säureanhydride, die erst im Darm durch die alkalischen Sekrete, namentlich die Galle, in lösliche und wirksame Form gebracht werden. Sie rufen dann eine heftige Peristaltik des Dünndarms — vielleicht auch verstärkte Sekretion — hervor und treiben den Inhalt rasch ins Kolon. Da aber die Harze erst im Dickdarm zerstört oder resorbiert werden (*Johannes Müller*[2]), so bewirken sie auch noch in diesem eine gesteigerte Peristaltik mit Kolik und konsekutiver Hyperämie und reflektorischer Erregung der übrigen Beckenorgane; sie sind daher keineswegs so harmlos wie das Ricinusöl.

Koloquinten. Hierher dürfte ferner zu stellen sein Fructus Colocynthidis, von Citrullus Colocynthidis, und die daraus hergestellten Extrakte und Tinkturen. Der wirksame Bestandteil ist das ungemein bitter schmeckende wasserlösliche Glykosid Colocynthin; es bewirkt in kleinen Gaben (Extr. Coloc. 0·01—0·05! pro dosi) verstärkte Sekretion, bzw. einen Flüssigkeitserguß im Dünndarm — wahrscheinlich auch im Dickdarm — und beschleunigt die Peristaltik[3], in größeren Mengen ruft es Erbrechen und heftige Magen- und Darmentzündungen hervor. Desgleichen

Gutti. Gutti, das Harz aus Garcinia Morella, unlöslich in Wasser, geschmacklos; es enthält außer Gummi die wirksame Gambogiasäure, die in kleinen Dosen wässerigen Durchfall ohne Schmerzen, in großen Kolik und Gastroenteritis, eventuell Abortus verursacht.

Podophyllin. Endlich Podophyllin, das Harz von Podophyllum peltatum, das als wirksamen Stoff das krystallinische, in Wasser schwer lösliche Podophyllotoxin enthält[4]. In Gaben von 0·01—0·05 *g* wird es bei chronischer Obstipation, in größeren Dosen (0·1 *g* Maximaldosis pro dosi) als Drasticum angewandt. In zu großen Mengen verursacht es heftige Gastroenteritis. Podophyllotoxin und Colocynthin bewirken auch nach subcutaner Injektion Durchfall und eventuell Gastroenteritis, dabei aber auch Nierenentzündung und an der Applikationsstelle Eiterung, sie sind daher für subcutane Injektionen ungeeignet.

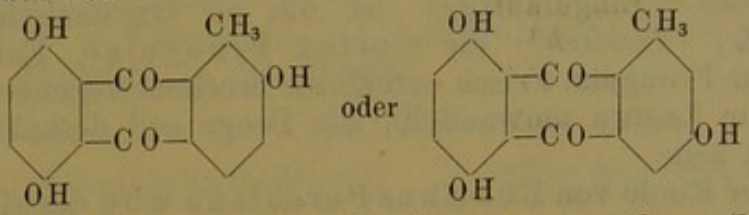
Das Evonymin der Engländer und Amerikaner ist ein aus Evonymus atropurpureus gewonnenes abführendes Harz, das aus dem alkoholischen Auszug durch Wasser gefällt wird. In der Lösung bleibt dann ein Glykosid Evonymin zurück, das gar nicht abführende, sondern eine digitalinartige Herzwirkung besitzt (*Romm*[5]).

---

[1] *Buchheim* u. *Krich*, *Virchows* Arch. 1858, Bd. 12.
[2] *Johannes Müller*, Diss. Dorpat. 1885, das. Lit.
[3] *Padtberg*, *Pflügers* Arch. 1910, Bd. 134, S. 627.
[4] Vgl. *Disqué* Naturf.-Ges., Rostock V, 1913.
[5] *Romm*, Diss. Dorpat. 1884.

III. Dickdarmerregende Mittel.

Hierher gehört eine Reihe von Drogen, welche sämtlich Anthrachinonderivate enthalten, u. zw. insbesondere das Emodin, ein Trioxymethylanthrachinon



und in noch größeren Mengen Verbindungen größtenteils glykosidischer Art, aus denen hydrolytisch oder durch Oxydation verschiedene Oxymethylanthrachinone im Darm gebildet werden (*Tschirch*[1]). Durch Spaltung entstehen die wirksamen Emodine aus den Glykosiden von Senna, verschiedenen Frangulaarten und von Rheum, durch Spaltung und Oxydation aus den Bestandteilen der Aloë.

Oxyanthrachinone.

Die Oxyanthrachinone haben die Eigenschaft, in specifischer Weise die peristaltischen Bewegungen des Dickdarms zu erregen, während sie den Dünndarm anscheinend nicht beeinflussen, u. zw. liegt ihr Angriffspunkt in der Dickdarmwand selbst (*Magnus*[2]). Kleine Dosen bewirken daher nur die Entleerung weicher, nicht völlig eingedickter Kotmassen, größere Dosen, die eine stürmische Peristaltik des Kolons veranlassen, profuse flüssige Diarrhöe. In allen Fällen tritt der Erfolg erst nach acht oder mehr Stunden ein, d. h. bis das Mittel vom Magen zum Kolon gelangt ist, und bei starker Wirkung unter mehr oder minder heftigen Kolikschmerzen und Tenesmen.

Reflektorische Erregung der weiblichen Genitalorgane.

Unter den Organen, die bei der Reizung des Dickdarms durch Abführmittel zugleich mit ihm hyperämisch werden können, zumal wenn die Reizung und Kongestion sehr stark ist, sind vor allem die vom gleichen Nervenplexus (Plexus hypogastricus) versorgten und so reflektorisch mit den unteren Darmabschnitten verbundenen weiblichen Geschlechtsorgane hervorzuheben. Dies kann je nach Umständen eine erwünschte oder unerwünschte Vermehrung der Menstrualblutung und bei gravidem Uterus auch Abortus herbeiführen. Mehrere von den Drasticis der letzten Gruppe, namentlich aber Aloë, werden daher in solchen Absichten gebraucht und mißbraucht.

Ein Teil des Emodins wird resorbiert und geht in den Harn über, der dann durch Alkalizusatz rot gefärbt wird. Die Emodine gehen auch zum Teil in die Milch über und erteilen ihr abführende Wirkung.

Senna.

Die Sennesblätter von Cassia angustifolia enthalten außer dem wirksamen Glykosid ein sehr bitter schmeckendes Harz, das durch Alkoholextraktion entfernt werden kann, ohne der Droge ihre abführende Kraft zu nehmen. 0·5—2·0 *g* im Aufguß genügen für eine milde Wirkung. 2·0—5·0 *g* wirken nach 5—8 Stunden als kräftiges

[1] *Tschirch*, Arch. der Pharmacie. Bd. 237, 1899; Bd. 238, 1900; Pharm. Post. 1904, Nr. 17—19, das. Lit.

[2] *Magnus*, Ergebn. d. Physiol. 1903, und *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 122, S. 251; ferner *Stierlin*, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 27 (Röntgenbeobachtung am Menschen).

Laxans. Die Sennesblätter sind der wirksame Bestandteil verschiedener offizineller abführender Präparate, so der Species laxantes, des Pulvis Liquiritiae compositus, des Infusum Sennae compositum und des Electuarium e Senna.

Frangula. Von den Franguladrogen ist die an Oxymethylanthrachinon reichste (5%) (*Tschirch*[1]) die Cortex Frangulae, Faulbaumrinde, von Rhamnus Frangula. Frisch enthält sie brechenerregende Substanzen, die sich beim Lagern umwandeln, die Droge soll deshalb mindestens ein Jahr alt sein.

Cascara. Aus der Rinde von Rhamnus Purshiana wird das vielgebrauchte Extractum Cascarae sagradae und neuerdings ein in Wasser lösliches, zu 0·1—0·15 *g* per os, zu 0·5 *g* subcutan abführend wirkendes Glykosid „Peristaltin“[2] hergestellt. Die Früchte von Rhamnus cathartica dienen fast nur zur Herstellung eines abführenden Sirups.

Rheum. Rhabarber, Radix Rhei, vom Rheum officinale, enthält neben den abführenden Oxyanthrachinon-Verbindungen einen Bitterstoff und reichliche Mengen einer Gerbsäure, deren stopfende Wirkung bei Anwendung kleiner Gaben (0·1—0·3 *g*) von Rheum allein zur Geltung kommt; nach größeren Dosen (1·0—5·0 *g*) überwiegt die laxierende Wirkung.

Aloë. Aloë ist der präparierte und eingetrocknete Milchsaft verschiedener Aloëarten, der in zwei Sorten, der mit Krystallen durchsetzten gelbbraunen Aloë hepatica und der kolophoniumartigen amorphen Aloë lucida in den Handel kommt. Nur die letztere Sorte ist offizinell. Aloë enthält neben 10—16% Aloin (*Grönewold*[3]), einem in goldgelben Nadeln krystallisierenden Körper, größere Mengen anderer Anthrachinonderivate (*Tschirch*[4]).

Das reine Aloin wirkt in Dosen von 0·1—0·3 *g* nach 8—20 Stunden abführend, u. zw. nach innerlicher wie nach subcutaner Applikation. In letzterem Falle wird es beim Menschen nahezu vollständig im Dickdarm ausgeschieden, wo es, wie auch nach innerer Verabreichung wahrscheinlich erst eine oxydative Umwandlung in den abführend wirkenden Körper erleidet. Da die Oxydation durch die Gegenwart von Metallsalzen, namentlich Eisensalzen, beschleunigt wird, so erklärt sich die nach *Christison, Hufeland* u. a. kräftig abführende Wirkung der Pilulae aloëticae ferratae.

Nach *Ellenberger* und *Baum*[5] regt Aloë die Gallensekretion kräftig an.

Die subcutane Injektion — am besten in Formamid zu 5—10% — ist für mehrere Minuten ziemlich schmerzhaft, wird aber sonst ohne Schaden ertragen[6].

Beim Kaninchen wirkt Aloë nicht abführend. Dagegen tritt bei ihm nach subcutaner Injektion eine schwere Nierenschädigung ein (*Brandenburg*[7]).

---

[1] *Tschirch*, Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. 1904, Bd. 42, Nr. 35.

[2] Vgl. *Pietsch*, Therap. Monatshefte. Jan. 1910.

[3] *Grönewold*, Arch. d. Pharm. 1890, Bd. 228, S. 115.

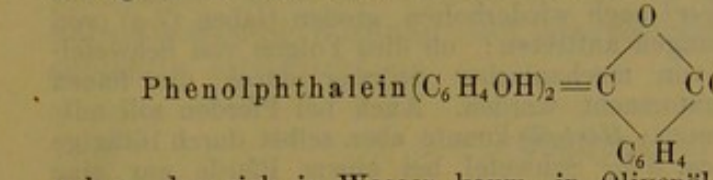
[4] *Tschirch*, l. c.

[5] *Ellenberger* u. *Baum*, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierh. 1898, Bd. 25, S. 87.

[6] *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 28; *Balster*, Diss. Marburg 1890, das. Lit.

[7] *Brandenburg*, Diss. Berlin 1893, das. Lit.

Zu diesen natürlich vorkommenden Drogen kommen neuerdings einige synthetisch gewonnene Anthracenderivate (z. B. Istizin, ein 1.8-Dioxyanthrachinon[1]), die sich als brauchbare Abführmittel erwiesen haben. Einer zufälligen Beobachtung verdankt man die Kenntnis, daß auch das Phenolphthalein zu 0·1—0·6 *g* in gleicher Weise abführend wirkt (*v. Vámossy*[2]). Es kommt auch unter dem Namen Purgen in Tabletten in den Handel. *Phenolphthalein.*



Phenolphthalein $(C_6H_4OH)_2=C\begin{matrix}O\\ \diagup\diagdown\\ C_6H_4\end{matrix}CO$ bildet ein gelblichweißes Krystallpulver, das sich in Wasser kaum, in Olivenöl zu etwa 2% löst; mit Alkalien bildet es rote, leicht lösliche Salze. Diese Alkalisalze reizen subcutan injiziert heftig das Gewebe, intravenös sind sie sehr wenig giftig. Phenolphthalein selbst, in öliger Lösung subcutan injiziert, bewirkt ohne örtliche Reizerscheinungen leichte Stuhlentleerung; sicherer und insbesondere mehrere Tage anhaltend ist die analoge Wirkung des Phenoltetrachlorphthaleins (zu 0·4 *g* in 20·0 *g* Öl gelöst subcutan[3]).

Gallensäuren. Nach Untersuchungen von *Singer* u. *Gläßner*[4] kommt auch den Gallensäuren eine specifisch motorisch erregende Wirkung auf den Dickdarm zu. *Gallensäuren.*

Suppositorien mit 0·3—0·5 *g* Cholsäure oder besser noch ebensoviel cholsaures Natron in wenig Wasser gelöst und ins Rectum injiziert, veranlassen in 10—30 Min. eine ergiebige Entleerung fester Kotmassen. „Bilensuppositorien" enthalten Cholsäure mit einem Zusatz schmerzlindernder Stoffe.

Schwefel. Einer der normalen, die Dickdarmperistaltik anregenden Stoffe ist der Schwefelwasserstoff (*v. Bokay*[5]), der durch die Fäulnisvorgänge im Dickdarm aus dem Zelldetritus und sonstigem schwefelhaltigen Inhalt in Spuren entsteht. Die Menge des sich bildenden Schwefelwasserstoffes im Dickdarm kann nun erheblich vermehrt werden durch Zuführung von Schwefel. Fein verteilter Schwefel wird aber nicht nur durch Bakterien reduziert, sondern auch unmittelbar durch gewisse Eiweißkörper, insbesondere durch die Eiweißsubstanzen der Dünndarm- und Dickdarmschleimhaut (*Heffter*[6]), u. zw. ebenso bei der sauren Reaktion des Dünndarminhaltes wie bei der alkalischen des Dickdarms; die Magenschleimhaut dagegen enthält solche den Schwefel reduzierenden Stoffe nicht. Eingenommener Schwefel bleibt daher im Magen ganz unverändert und indifferent, im Dünndarm beginnend, bis hinab zum Dickdarm liefert er aber fortdauernd kleine Mengen von Schwefelwasserstoff, die die Peristaltik anregen. *Schwefel.*

Schwefelalkalien haben die Eigenschaft, die Gewebe zu ätzen und zu zerstören; auf die Reizwirkung der aus Schwefel etwa ent- *Schwefelalkalien.*

[1] Vgl. *E. Ebstein*, Mediz. Klinik, 1913, Nr. 18, das. Literatur über neue Anthracenderivate als Abführmittel; ausführlich bei *S. Fränkel*, Die Arzneimittelsynthese, 3. Aufl., 1912, S. 683.

[2] *v. Vámossy*, Ther. d. Gegenwart. 1902, S. 201.

[3] *Abel* u. *Rowntree*, Journ. of pharmacol. and exp. ther. 1909, I., S. 2.

[4] *Singer* u. *Gläßner*, Arch. f. Verdauungskrankh. 1912, Bd. 18, S. 192.

[5] *v. Bokay*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 23, S. 209.

[6] *Heffter*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51, S. 175, u. *H. Taegen*, ebenda. 1912, Bd. 69, S. 263.

stehenden Schwefelalkalien hat man deshalb früher die abführende Wirkung bezogen; sie können sich aber im Darm nicht bilden, weil die hohe CO_2-Spannung des Darminhaltes dies vollständig verhindert. Deshalb kommt es selbst nach großen Gaben von Schwefel nicht zu einer merklichen Ätzung oder auch nur entzündlichen Reizung der Darmschleimhaut, ja nicht einmal zu diarrhoischer, sondern nur zu breiiger Darmentleerung.

Bei Hunden sah *Regensburger*[1] nach wiederholten großen Gaben (7 *g*) von präcipitiertem Schwefel Darmblutungen auftreten; ob dies Folgen von Schwefelalkaliätzung waren oder etwa von mechanischer Störung durch die feinen Schwefelpartikelchen, ist nicht untersucht worden. Auch bei Pferden soll mitunter tödliche Gastroenteritis auftreten; *Hertwig* konnte aber selbst durch 16tägige Verabreichung von im ganzen ca. 3 *kg* Schwefel bei einem Pferde nur eine chronische Schwefelwasserstoffvergiftung erzeugen, aber keine merkliche Darmentzündung (*Fröhner*[2]).

Schwefelwasserstoff. Von dem gebildeten Schwefelwasserstoff wird ein Teil resorbiert und zum Teil weiter oxydiert, so daß die Menge des oxydierten Schwefels im Harn beträchtlich vermehrt ist (*Krause*[3]). Ein Teil bleibt unzersetzt und wird durch die Lungen und die Haut ausgeschieden; daß bei chronischem Gebrauch von Schwefel auf diese Weise gewisse leichte Symptome von allgemeiner Schwefelwasserstoffvergiftung, Migräne, Schläfrigkeit, Muskelschmerzen u. dgl., auftreten können, ist vielleicht möglich. Im übrigen schreiben manche Autoren (*H. C. Wood*[4]) dem exhalierten Schwefelwasserstoff eine heilsame Wirkung auf die Schleimhaut der Bronchien zu, vielleicht eine Hyperämie der kleinsten Blutgefäße und Anregung der Bronchialsekretion; und es gelten die

Schwefelwässer. schwefelwasserstoff- und schwefelalkalihaltigen Wässer für gute Exspectorantien und Heilmittel der Lungenkatarrhe. In der Tierheilkunde werden Schwefelalkalien ebenfalls bei Bronchialerkrankungen angewendet.

Auch bei chronischen Metallvergiftungen — Quecksilber und Blei — gelten die Schwefelwässer für nützlich; möglich, daß sie die in den Geweben fixierten oder auch die auf den Darm ausgeschiedenen und vielleicht erneuter Resorption unterliegenden Metallverbindungen zerlegen und die Metalle als unlösliche Sulfide zur definitiven Ausscheidung bringen helfen.

Sonstige Schwefelwirkungen. Der Schwefel ist nicht flüchtig, unlöslich in Wasser, löslich in Fetten, Äther u. s. w. Der durch Sublimation und Behandeln mit Ammoniaklösung gereinigte Schwefel, Sulfur depuratum, ist kristallinisch, der durch Fällung von Schwefelalkalien mit Säuren erhaltene, Sulfur praecipitatum, amorph, sehr viel feiner und daher auch wirksamer. Schwefel in Form von alkalischen Pasten und Salben auf die äußere Haut gebracht bildet Alkalisulfide, die die Horngebilde lösen und daher bei der Behandlung von mannigfachen Hautkrankheiten, Psoriasis, Pigmentationen etc. Verwendung finden. Das Schwefelcalcium, durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in Kalkwasser als grünlicher Schlamm erhalten, löst Haare zu einer weichen, leicht zerreiblichen Masse und dient deshalb als Enthaarungsmittel.

[1] *Regensburger*, Zeitschr. f. Biol. 1876, Bd. 12, S. 479.
[2] *Fröhner*, Tierärztl. Arzneimittellehre. 1889, S. 272.
[3] *Krause*, Diss. Dorpat. 1853.
[4] *H. C. Wood*, Therap. Gaz. April 1887, *Detroit;* daselbst Literaturangabe.

Als Carminativa bezeichnet man eine Reihe von Stoffen, denen blähungstreibende Kraft zugeschrieben wird, d. h. die Fähigkeit, im Darmkanal angesammelte und Beschwerden verursachende Gase abzutreiben. Es sind das die meistens bei der Behandlung kleiner Kinder verwendeten Flor. Chamomillae, Sem. Foeniculi oder die aus diesen Drogen gewonnenen ätherischen Öle. Vermutlich regen diese Stoffe die Darmperistaltik etwas an; vielleicht ist es aber auch nur die schwach narkotisierende Wirkung der ätherischen Öle, die die Beschwerden subjektiv erleichtert. *Carminativa.*

Obstipantia.

Mittel, welche bestehende Diarrhöe beseitigen, bezeichnet man als Stopfmittel, Obstipantia. Nach dem vorher Erörterten beruht die stopfende Wirkung auf einer Hemmung der Peristaltik sowohl des Magens als auch des Darmes und auf Hemmung der Darmsekretion. Die direkte Hemmung beider Vorgänge durch Opium oder Morphium und unter Umständen durch Atropin ist schon besprochen worden. Indirekt werden sie sich durch Abhalten vorhandener Reize, mögen sie mechanischer oder chemischer Art sein, herabsetzen lassen: also Hungernlassen in erster Linie und zweitens Zuführung von schleimigen Stoffen, Mucilaginosis (Gummi arabicum; Dekokte von Tubera Salep, Rad. Althaeae, Rad. Colombo u. a.), welche chemische und zum Teil auch mechanische Reize auf die Magen- und Darmschleimhaut wesentlich abschwächen. Dem entspricht auch die natürliche Schutzreaktion der Schleimhaut gegenüber starken chemischen Reizungen durch Ätzmittel u. dgl.: Absonderung großer Mengen eines zähen, reichlich mucinhaltenden Schleimes. *Mucilaginosa.*

Hängt man einen Reflexfrosch mit den Hinterbeinen in eine gerade zureichend konzentrierte Säurelösung, so werden die Beine nach wenigen Sekunden herausgezogen; enthält dieselbe Lösung aber kolloide Stoffe, wie Gummi, Leim o. dgl., so bleibt die Reflexbewegung ganz oder sehr lange Zeit hindurch aus. In ähnlicher Weise läßt sich die schützende Wirkung schleimiger Stoffe gegenüber chemischen Reizen, d. h. gegenüber dem raschen Eindringen eines chemischen Stoffes in das Gewebe an isolierten Nerven, an wunden Stellen und anderen reizbaren Objekten leicht nachweisen (*Tappeiner*[1]).

Auch die Resorption von Wasser und von in Wasser gelösten Stoffen, wie Morphium oder Chloral, wird durch Kolloide, namentlich Stärkekleister und Pflanzenschleim, nicht unwesentlich verzögert; zur Diarrhöe kommt es dabei aber nicht, weil die Peristaltik verlangsamt ist und die Flüssigkeitsmasse nicht bis in den Dickdarm gelangt.

In ähnlicher Weise wirken auch fein verteilte unlösliche Stoffe, wie eine Aufschwemmung von Talcum[2], Bolus[3] oder von unlöslichen Salzen, die die Schleimhautoberfläche in feiner Schicht bedecken und vor dem Angriff chemischer Agenzien einigermaßen schützen. *Talcum, Bolus.*

---

[1] *Tappeiner*, Münchner med. Wochenschr. 1899. Nr. 1230, S. 39; ausf. Arch. de pharmacodyn. 1902, Bd. 10, S. 67.

[2] Vgl. *Debove*, Le Progrès médical. 1888, Nr. 24. Empfehlung: 200—600 *g* Talcum in Milch.

[3] *Stumpf*, Über ein zuverl. Heilverf. bei der Cholera. Würzburg 1906; *Görner*, Münchner med. Wochenschr. 1907, Nr. 48; *Levy*, Die Bolustherapie. Diss. Freiburg 1908.

Kohle. Hier ist auch zu erwähnen die schützende und resorptionshindernde Wirkung fein verteilter Kohle (Tierkohle oder auch entsprechend präparierter Holzkohle); sie hat in sehr hohem Grade die Fähigkeit, in Wasser gelöste oder auch fein suspendierte Stoffe zu adsorbieren, eine Eigenschaft, die zum Entfärben von Flüssigkeiten in Chemie und Technik vielfach benutzt wird. Nach *Wiechowskis* Untersuchungen werden Gifte, wie z. B. Phenol, Strychnin, Morphin, Bakterientoxine etc., von Kohle, wenn sie in genügender Menge genommen wird, so vollständig und anhaltend adsorbiert, daß die Gift-Kohlemischungen sowohl im Darm wie subcutan völlig ungiftig sind. Danach ist zu erwarten, daß Einfuhr von Kohle (in wässerigem Brei zu 10—30 *g* und mehr!) auch im Magendarmkanal vorhandene Gifte, irritierende Stoffe und auch wohl Bakterien binden und unschädlich machen kann, zumal wenn durch ein nachfolgendes Abführmittel die giftbeladene Kohle rasch aus dem Darm entfernt wird[1].

Adstringentia. Endlich wirken in ähnlicher, aber komplizierterer Art die sog. Adstringentia. Man versteht darunter Stoffe, welche mit den albuminoiden Bestandteilen der Zellen und Zellsekrete mehr oder minder feste, in neutralen oder schwach sauren Medien unlösliche Kolloidverbindungen bilden. Es sind dies hauptsächlich die Gerbstoffe und gewisse Metallsalze sowie das Calciumhydroxyd.

Wesen der Adstringierung. Je zäher und je weniger löslich diese kolloidalen Verbindungsprodukte sind, um so fester werden sie die Oberfläche, an und in der sie entstanden sind, dichten und um so wirksamer das weitere Eindringen des Adstringens wie auch jedes anderen Stoffes in die unterliegenden Protoplasmateile und Zellen verhindern; etwa so wie eine Niederschlagsmembran, die in der Wand einer beliebigen Diffusionszelle durch den Niederschlag von Ferrocyankupfer erzeugt wird, die Zelle für gelöste Stoffe undurchlässig macht. Die Koagulation und damit natürlich auch die Abtötung und Zerstörung von Protoplasma beschränkt sich daher bei den eigentlichen Adstringentien ausschließlich auf die alleroberflächlichste Gewebsschicht, die verdichtet wird und nun eine Schutzdecke gegenüber chemischen, bakteriellen und auch mechanischen Angriffen und somit gegenüber allen sensiblen und entzündungserregenden Reizen bildet. Zugleich wird die Sekretion der oberflächlichen, von dem Mittel betroffenen Drüsen herabgesetzt[2], und auch die Flüssigkeitsabsonderung aus Gewebsspalten verstopft, die in Wunden oder Granulationsgeweben zutage liegen; endlich werden auch die oberflächlichen Blutcapillaren oder Arteriolen verändert, ihre Wände werden undurchlässiger für Plasma und Leukocyten, indem die Kittsubstanz zwischen den Endothelien gedichtet wird; ihre Ringmuskulatur schrumpft durch die Koagulation der Oberfläche zusammen und macht die Gefäße enger[3]. Das betroffene Gewebe wird demnach wenigstens in seinen obersten Schichten blutärmer, dichter, trockener, weniger sensibel: Eigenschaften, die im ganzen denen des gelockerten und geschwellten, geröteten, stark secernierenden und schmerzhaften,

[1] Vgl. *Wiechowski*, Fortschr. der Med. 1909, Nr. 13; ferner *O. Adler*, Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 21, und *Fr. Greef*, Dissert. Göttingen 1911.

[2] *Schütz*, Arch. f. exp. P. u. Ph. 1890, Bd. 27.

[3] *Heinz*, *Virchows* Arch. 1889, Bd. 116.

d. h. also des entzündeten Gewebes entgegengesetzt sind. Daher denn die Adstringentien überall da, wo an Wunden oder Schleimhäuten die Symptome der Entzündung bestehen, zur Einschränkung dieser Symptome als entzündungswidrige Mittel Verwendung finden; das gilt insbesondere auch von der katarrhalischen Entzündung der Magen- und Darmschleimhaut.

Übergang in Ätzwirkung.

Werden aber die Adstringentien von vornherein in konzentrierterer Lösung auf Schleimhaut oder Granulationsgewebe gebracht, so koagulieren sie nicht nur die alleroberflächlichste Schicht, sondern dringen, bevor noch die schützende Decke sich genügend dicht hat bilden können, in die Tiefe und zerstören das zunächst betroffene Gewebe. Der Erfolg ist dann eine grobe Ätzung, deren Grad und Tiefe selbstverständlich bedingt ist von der Diffusibilität des Mittels, seiner Löslichkeit und nicht zum mindesten auch von der chemischen Beschaffenheit sowohl des das Reaktionsprodukt bildenden Ätzschorfes als auch des ätzenden Mittels selbst. Ist nämlich der Ätzschorf nicht fest und zäh, sondern locker oder gar flüssig, so setzt er dem Weiterdringen und der Tiefenwirkung des Mittels keinen Widerstand entgegen; hat das Ätzmittel eine starke chemische Avidität — bei den hier in Betracht kommenden Metallsalzen handelt es sich dabei vorwiegend um die Avidität der Säurekomponente — so wird es auch schon in geringerer Konzentration eine stark zerstörende Wirkung äußern können. Die umfänglichere Zerstörung und Abtötung von Gewebe ruft dann, wie überall, reaktive Entzündung, Erweiterung der Gefäßcapillaren u. s. w. hervor, die schließlich mit der Abstoßung der mortifizierten Massen und mit Regeneration neuen Gewebes endet.

Gerbstoffe.

Unter Gerbstoffen begreift man verschiedene, in fast allen Pflanzen vorhandene stickstofffreie, in Wasser, Glycerin, Alkohol leicht, in wasserfreiem Äther gar nicht lösliche, meistens amorphe Kolloidstoffe, die sämtlich die Eigenschaft haben, Eiweiß, Leim und pflanzliche Basen in neutraler oder schwach saurer Lösung zu fällen und mit Ferrisalzen sich dunkelblau oder dunkelgrün zu färben. Es sind schwache Säuren, u. zw. meistens glucosidische Kondensationsprodukte von Dioxy- oder Trioxybenzoesäuren, namentlich der Gallussäure, welche durch Alkalien oder hydrolytische Fermente daraus abgespalten werden kann. Die Gallussäure gibt zwar auch die erwähnte Tintenreaktion mit Eisenoxydsalzen, fällt aber weder Eiweiß noch Leim und ist daher ohne alle adstringierende Wirkung.

Acidum tannicum.

Die gelblich gefärbte, pulverige Gerbsäure, Acidum tannicum, wird aus den Gallae Halepenses, den durch den Stich der Gallwespe entstandenen Eichengalläpfeln gewonnen. Sie ist in reinem Zustande eine Pentagalloylglucose, wie eine solche von *E. Fischer* synthetisch dargestellt worden ist[1]. Ihr Geschmack ist zusammenziehend. Sie übt in der oben beschriebenen Weise eine adstringierende, unter Umständen auch oberflächlich ätzende Wirkung aus und kann bei allen zugänglichen Schleimhäuten oder granulierenden Flächen, bei Erkrankungen der Mundhöhle, z. B. als Gurgel- oder Pinselwasser in $^1/_2$—1%igen

[1] *E. Fischer* u. *K. Freudenberg*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1912, S. 915, und *E. Fischer*, Ebenda 1913, S. 3253.

Lösungen benutzt werden. Zur internen Anwendung bei der Behandlung von Darmkatarrh eignet sie sich nicht gut, weil sie die Magen- und Duodenalschleimhaut adstringiert und somit Appetit und Verdauung stört, und weil sie im Dünndarm unter hydrolytischer Spaltung resorbiert wird und deshalb nicht weit genug in den Darm hinabgelangt.

Keine Fernwirkung. Die resorbierte Gallussäure wird zum allergrößten Teil verbrannt, zu einem kleinen Teil erscheint sie frei oder als gepaarte Schwefelsäure im Harn (*Mörner*[1]). Gerbsäure als solche, d. h. als Alkalitannat, geht nicht in den Harn über. Dies folgt u. a. daraus, daß jeder eiweißfreie Harn vom Menschen, ob sauer oder alkalisch, mit Gerbsäure schon im Verhältnis von 1 : 100.000 einen unlöslichen Niederschlag gibt; derselbe Niederschlag wird aber durch Gerbsäurezusatz auch in dem klaren Harn erzeugt, der nach vorgängiger Applikation von Tannaten entleert worden ist[2]. Die Gerbsäure wird danach wahrscheinlich schon bei der Resorption durch die Darmzellen vollständig in gallussaures Alkali verwandelt, welches kein Adstringens mehr ist; eine adstringierende oder styptische Fernwirkung der Gerbsäure auf Lunge, Niere etc. ist deshalb nicht anzunehmen.

Gerbsäurehaltige Drogen, Soll die Gerbsäure bis in den unteren Darmabschnitt gelangen, so verwendet man gerbstoffhaltige Drogen, in denen sie von Cellulose, Gummischleim oder anderen einhüllenden Stoffen umschlossen und so vor der zu raschen Lösung und Resorption geschützt ist, z. B. Catechu, ein Extrakt aus Acacia catechu, Radix Ratanhiae von Krameria triandra im Dekokt oder Extrakt, ebenso Cortex quercus, Lignum Campechianum u. a. m.

In manchen Drogen, die ganz anderen Zwecken dienen sollen, macht sich ihr bedeutender Gerbstoffgehalt in störender Weise geltend; so in den Chinarinden und in der Granatwurzelrinde. Die Ipecacuanhawurzel, die wir als Emeticum schon kennen gelernt haben, enthält ebenfalls reichlich Gerbsäure.

Weit sicherer und vollkommener wird der Zweck aber erreicht mit synthetisch hergestellten Verbindungen der Gerbsäure, in denen sie larviert ist, als geschmackloses Pulver weder die Mund- noch die Magenschleimhaut angreift und erst im alkalischen Darmsaft allmählich gelöst und in wirksamer Form freigemacht wird. Derartige *Tannalbin.* Verbindungen sind das Tannalbin, ein Tanninalbuminat mit ca. 50% Gerbsäuregehalt, das durch Erhitzen auf 110—120° gegen Pepsinverdauung resistent gemacht worden ist (*Gottlieb*[3]); es wird vom Pankreassaft langsam gespalten und erstreckt seine Wirkung bis in die tieferen *Tannigen.* Darmabschnitte; Dosen 1—2 *g* mehrmals täglich; ferner das Tannigen: Acetylester der Gerbsäure, gelblichgraues, in neutralen und sauren Flüssigkeiten unlösliches, kaum säuerlich schmeckendes Pulver, ca. 85% Tannin enthaltend; es löst sich in schwachen Alkalien (Carbonaten, Boraxlösung etc.) und fällt in dieser Lösung Albuminate und Leim. Es gelangt bei größeren Dosen (von $^1/_2$—4 *g*) bis in den Dickdarm, wo sich teils unverändertes Tannigen, teils (beim Menschen) Gerbsäure nachweisen läßt (*H. Meyer* und *F. Müller*; *Rost*[4]). Ähnliche Präparate sind das Tannocol, eine Gerbsäureleimverbindung mit etwa 45% Tanningehalt, und das Tannoform, Kondensationsprodukt von Tannin mit Formaldehyd.

---

[1] *Mörner*, Zeitschr. f. phys. Chem. 1892, Bd. 16, S. 255, und ferner *Rost*, Sitzungsber. Ges. Bef. d. ges. Naturw. Marburg, März 1898.

[2] Vgl. *Rost*, l. c.

[3] *Gottlieb*, D. med. Woch. 1896, Nr. 11.

[4] *H. Meyer* und *F. Müller*, D. med. Woch. 1894, Nr. 31; *Rost*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 346.

Im Anschlusse an diese Adstringentien der Tanninreihe mag noch die Cortex Coto, eine aus Bolivien stammende Rinde, erwähnt werden, deren Dekokt als wirksames Heilmittel bei Diarrhöen, namentlich in Italien Verwendung findet. Der wirksame Bestandteil dieser Rinde ist kein Gerbstoff, sondern ein scharf reizender Bitterstoff Cotoin, über dessen Wirkung auf die Darmschleimhaut wir noch wenig unterrichtet sind; es wird zu 5—50 *mg* verordnet.

Metallsalze.

Von den adstringierenden Metallsalzen eignen sich für die Behandlung der Magen- und Darmschleimhaut nur solche, welche weder Brechen erregen (Cu, Zn u. a.) noch auch leicht Ätzungen der Schleimhaut hervorrufen. Dem entspricht in erster Linie das in Wasser unlösliche Bismutum subnitricum, Magisterium Bismuti, basisch salpetersaures Wismutoxyd (0·2—1·0 *g* mehrmals täglich). Es bildet auf der Schleimhaut einen fest anhaftenden Überzug, der verdichtend, schützend und sekretionsbeschränkend wirkt. Falls die Schleimhaut nicht ihres Epithels beraubt ist, wird das Bismutum subnitricum nicht resorbiert, so daß beliebig große Mengen des Pulvers ohne Gefahr der Metallvergiftung gegeben werden können. Dies geschieht jetzt übrigens oft nur zu dem Zwecke, den Darm und seine Bewegungen bei der Röntgendurchleuchtung undurchsichtig zu machen.

Bismutum subnitricum.

Dabei besteht jedoch eine andere Gefahr, nämlich bei abnorm starken Gärungsvorgängen im Dickdarm die Reduktion des Nitrats zu Nitrit und damit die Resorption von salpetrigsauren Alkalien. Nitrite sind aber heftige Blutgifte und können schon in sehr kleinen Mengen den Tod herbeiführen; deshalb ist es zweckmäßiger, das basische Wismutsulfat oder Chlorid zu verwenden.

Gefahr der Nitritvergiftung.

Die gleiche Blutvergiftung erleidet das Vieh und Rotwild, wenn es von dem auf die Felder gestreuten Chilisalpeter reichlich genießt. Wird das salpetersaure Natron nicht rasch resorbiert, sondern bleibt es längere Zeit im Magen, so wird es reduziert und wird zum tödlichen Gift[1].

Im Dickdarm bindet das Magisterium Bismuti den vorhandenen Schwefelwasserstoff unter Bildung von tiefschwarzem Schwefelwismut; dadurch wird einer der wirksamen Reize für die Darmperistaltik entfernt und somit die Peristaltik eingeschränkt[2].

Andere basische und ebenfalls unlösliche Bi-Verbindungen sind das Bismutum subgallicum und das Bismutum subsalicylicum; ersteres auch unter dem Namen Dermatol im Handel. Anwendung wie bei Bismutum subnitricum.

Plumbum aceticum.

In Wasser löslich und daher nur in geringer, nicht ätzender Konzentration anzuwenden ist das Plumbum aceticum, der Bleizucker (0·1! pro dosi, 0·3! pro die); es wirkt stark adstringierend und namentlich anämisierend, wird aber langsam resorbiert und führt daher bei längerem Gebrauch zur Bleivergiftung. Es ist für den inneren Gebrauch ganz entbehrlich. Dasselbe gilt auch vom Alaun, Alumen; dies ist zwar ein gutes Adstringens, führt auch keine resorptive Vergiftung herbei, wohl aber schon in kleinen Mengen leicht Erbrechen und Magenreizung.

---

[1] Vgl. *Böhme*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 441; *E. Meyer*, Münchner med. Woch. 1908, Nr. 36; *Hoffmann* und *Bennecke*, Wismutvergiftung eines Kindes. Münchner med. Woch. 1906, 53.

[2] Vgl. *v. Bokay*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 23, S. 209.

Argentum nitricum.

Argentum nitricum, Silbernitrat, ist ebenfalls als Adstringens für die Magenschleimhaut und auch für den Darm viel gebraucht worden. Ein großer Teil wird im Magen in das in salzsäurehaltigem Wasser unlösliche, in Chloralkalien etwas lösliche Chlorsilber übergeführt und somit wahrscheinlich ganz unwirksam. In die tieferen Teile des Darmes gelangt das Argentum nitricum keinesfalls in wirksamer Form, da es durch die organischen Stoffe des Magendarminhalts bald zu metallischem Silber reduziert wird. Ein kleiner Teil wird vermutlich als Albuminat resorbiert, durch die Lymphbahnen im Körper verbreitet und als reduziertes Metall in der Grundsubstanz der verschiedensten Gewebe abgelagert[1]. Dadurch werden die Organe, beim Menschen namentlich die Haut, schiefergrau gefärbt, ein im übrigen harmloser Zustand, der als Argyrie bezeichnet wird.

Calciumhydroxyd, in Wasser zu ca. 0·15% gelöst als Aqua Calcis, verbindet sich mit Fettsäuren zu unlöslichen Seifen und verdichtet so die lipoiden Bestandteile und Kittsubstanzen der Gewebe, wozu die mechanisch deckende Wirkung des sich bildenden Calciumcarbonats kommen mag. Die geringe Konzentration des Kalkwassers schließt alle Ätzung aus, seine alkalische Natur befähigt es, das zähe, der entzündeten Schleimhaut anhaftende Mucin zu lösen und dadurch reinigend zu wirken[2], sowie auch schädigende Säuren — wie bei dem sauren Darmkatarrh der Brustkinder — zu neutralisieren[3]. Übrigens beruht die Obstipation durch Kalkwasser oder kalkhaltige Brunnen wahrscheinlich auch zum Teile auf der resorptiven Wirkung der Kalksalze auf das vegetative Nervensystem, dessen Erregbarkeit — und auf die Gefäßcapillaren, deren Durchlässigkeit sie mindern[4].

---

[1] Vgl. *Fraschetti*, *Moleschotts* Unters. 1895, Bd. 15, S. 143.

[2] Vgl. *Harnack*, Berliner klin. Wochenschr. 1888, Nr. 18, und 1889, Nr. 26.

[3] *Raudnitz*, Prager med. Wochenschr. 1893, Nr. 29.

[4] *Chiari* u. *Fröhlich*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 64, S. 214; *Chiari* u. *Januschke*, ibid., Bd. 65, S. 120, 1912.

Pharmakologie der Genitalorgane.

Nervöse und chemische Korrelation

Ähnlich dem Verdauungskanal und seinen Drüsen stehen die Genitalorgane mit ihren Drüsen und glatten Muskeln teils unter dem Einfluß mannigfacher nervöser Reflexe, teils unter der Einwirkung specifischer, auf dem Blutwege ihnen zugeführter Reizstoffe. Während man früher die Ursache für den Zusammenhang der verschiedenen Funktionen der Genitalorgane untereinander und mit zahlreichen anderen Tätigkeiten des Organismus ausschließlich im Nervensystem suchte, ist es jetzt erwiesen, daß der Einfluß der Genitalorgane auf Entwicklung und Funktion entfernter Gewebe vornehmlich auf chemischer Korrelation, auf der Wirkung innerer Sekrete beruht[1].

der einzelnen Abschnitte.

So ist die Abhängigkeit der Entwicklung des übrigen weiblichen Genitalapparates von den Ovarien bekannt. Aus Tierversuchen (*Hegar, Kehrer*[2]) weiß man, daß insbesondere der Uterus und die Tuben rudimentär bleiben, wenn man an neugeborenen oder jugendlichen Individuen die Ovarien entfernt hat; durch Transplantation der exstirpierten Eierstöcke unter die Haut konnte *Halban*[3] normale Genitalentwicklung erreichen. Auch der Zusammenhang zwischen den periodischen Veränderungen der Uterusschleimhaut und den sie begleitenden Schwankungen zahlreicher Körperfunktionen mit der periodischen Ovulation beruht jedenfalls zum Teil auf der Wirkung chemischer Stoffe, die beim Heranreifen des Eies entstehen. Wenigstens sah *Knauer*[4], daß an anderen Stellen der Bauchhöhle eingeheilte Eierstöcke bei Tieren Brunst hervorrufen können.

Einfluß der Ovarialfunktion.

Die Keimdrüsen produzieren also chemische Substanzen, welche die übrigen Teile des Genitalapparates und zahlreiche andere Körperfunktionen beeinflussen. Das specifische Gewebe ist der Zerstörung durch die chemisch wirksamen Röntgen- und Radiumstrahlen besonders leicht zugängig; die Bestrahlung führt daher zu Atrophie der Hoden sowie zur Atrophie der Ovarien und dadurch zu allen indirekten Folgen des Ausfalls der Ovarialfunktion. Die Bestrahlung der Ovarien findet zu diesem Zweck in der praktischen Medizin Anwendung. Der Follikelapparat der Ovarien scheint auch gegenüber circulierenden Giften besonders empfindlich zu sein, so daß man z. B. durch Injektionen von Cholin (*v. Hippel* und *Pagenstecher*[5]) Sterilität und Rückbildung der Gravidität bei Tieren erreichen kann.

Das mehr oder weniger plötzliche Erlöschen der von den Ovarien ausgehenden Einflüsse ist die Ursache von Ausfallerscheinungen, die nach operativer Entfernung der Eierstöcke sowie im Klimakterium zu

---

[1] Vgl. dazu das Referat von *Seitz*, Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. Gynäkologie. 1913, S. 213.

[2] Vgl. *Hegar*, Beitr. zur Geburtshilfe und Gynäkol. 1903, Bd. 7, S. 201.

[3] *Halban*, Monatsschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol. 1901, Bd. 12, S. 496.

[4] *Knauer*, Arch. f. Gynäkologie. 1900, Bd. 60, S. 322.

[5] *v. Hippel* u. *Pagenstecher*, Münchner med. Woch. 1907, Nr. 10.

mannigfachen Beschwerden führen. Nach Beobachtungen von *Chrobak*[1], *Landau*[2] können sie durch interne Verabreichung von Ovarialsubstanz günstig beeinflußt werden.

Einfluß der Keimdrüsen auf entfernte Organe.

Wie die einzelnen Teile des Genitalapparates selbst werden auch entferntere, mit der Fortpflanzung im Zusammenhang stehende Funktionen durch die inneren Sekrete der Keimdrüsen beeinflußt. Dies beweisen z. B. die Versuche von *Nußbaum*[3] für die beim braunen Landfrosche zur Zeit der Brunstperiode entstehenden Hypertrophien der Daumenschwielen und gewisser Vorderarmmuskeln: während die Hypertrophie am kastrierten Froschmännchen sonst ausbleibt, tritt sie in normaler Weise ein, wenn Hodenstückchen in den dorsalen Lymphsack eingebracht und dort allmählich resorbiert werden. *Steinach*[4] sah den Umklammerungsreflex, der nach der Kastration von Froschmännchen verschwindet, 12—24 Stunden nach der Injektion von Hodensubstanz wieder eintreten und einige Tage lang bestehen, so lange die wirksamen Substanzen noch einwirken.

Auch die volle Ausbildung aller weiter entfernten sekundären Geschlechtsmerkmale steht unter dem Einfluß der Generationszellen. Dahin gehört die Beeinflussung des Knochenwachstums und die Wirkung der Keimdrüsen auf den allgemeinen Stoffwechsel (vgl. S. 382).

Centren für die Erektion.

Soweit die Wirkung dieser inneren Sekrete auf entfernte Funktionen sichergestellt ist, wird sie an anderen Orten Erwähnung finden. Im allgemeinen sind wir aber weit davon entfernt, die inneren Sekrete der Genitalorgane und ihre wirksamen Substanzen zu kennen. Deshalb ist auch ihre therapeutische Verwendung in klarer Indikation eine äußerst beschränkte.

Zu den in der Pubertät manifest werdenden sekundären Geschlechtsmerkmalen, die mit der inneren Sekretion der Keimdrüsen zusammenhängen, gehört auch die Ausbildung der specifischen Empfindlichkeit gewisser niederer Centren des Nervensystems, die mit dem Fortpflanzungsgeschäfte im Zusammenhang stehen. Die komplizierten Reflexe, die zur Erektion führen, sind in erster Linie von psychischen Vorgängen abhängig. Sie können von der Großhirnrinde aus sowohl befördert als gehemmt werden, anderseits werden sie von peripheren Reizen ausgelöst. Die Erregbarkeit des im Lendenmark gelegenen Reflexcentrums scheint durch das Yohimbin[5], ein Alkaloid aus der westafrikanischen Yohimberinde, erhöht zu werden, u. zw. schon in Gaben, welche die Reflexerregbarkeit anderer Centren des Sakralmarks (Patellarreflexe) noch unbeeinflußt lassen (*Fr. Müller*[6]). Gleichzeitig bewirkt dieses Mittel eine periphere in der Gefäßwand selbst angreifende Erweiterung in verschiedenen Gefäßgebieten, insbesondere auch eine Erweiterung der Penisgefäße (vgl. S. 276). Die aus der Vena dorsalis penis ausströmende Blutmenge nimmt zu (*Fr. Müller*,

[1] *Chrobak*, Zentralbl. f. Gynäkologie. 1896, Bd. 20.
[2] *M. Landau*, Berliner klin. Woch. 1896.
[3] *Nußbaum*, *Pflügers* Arch. f. Physiologie. 1909, Bd. 129, S. 110.
[4] *E. Steinach*, Exp. Studien z. Genese u. Geschlechtsdifferenzierung. Jena 1912.
[5] Nach *Fourneau* soll Yohimbin chemisch identisch mit Quebrachin sein. Ref. Chem. C.-Bl. 1914, Bd. 1, S. 986. Pharmakologisch aber sind die Quebrachoalkaloide vom Yohimbin ganz und gar verschieden. Vgl. *Cow*, The J. of Pharm. and Ther. 1914. Vol. V, Nr. 4.
[6] *Fr. Müller*, Arch. intern. de pharm. et de thér. 1907, Bd. 17, S. 81.

a. a. O.). Durch lokale Gefäßerweiterung dürften auch andere sog. Aphrodisiaka den Eintritt der Erektion begünstigen; auf einer mit Vasodilatation einhergehenden sensiblen Reizung der Schleimhäute des Urogenitaltrakts beruht z. B. die Wirkung der Canthariden und anderer Stoffe, die bei ihrer Ausscheidung durch den Harn einen Entzündungsreiz setzen.

Brustdrüsen

In nächster nervöser sowie chemischer Korrelation zum Genitalapparate steht die Funktion der Brustdrüsen. Ihr Wachstum beim weiblichen Geschlechte tritt in der Zeit der Pubertät zweifellos unter dem Einfluß der Keimdrüsen auf[1].

Tierversuche zeigen, daß die Entwicklung der Drüsen nach Exstirpation der Ovarien an jugendlichen Tieren zurückbleibt, nach gelungener Transplantation aber in normaler Weise vor sich geht (*Foges, Kramer*[2]). Auch die Veränderungen der Mamma in der Schwangerschaft treten unabhängig von nervösen Verbindungen der Drüse auf, da *Ribbert*[3] auch nach erfolgreicher Transplantation Wachstum der Drüse beim trächtigen Meerschweinchen und Sekretion der eingepflanzten Brustdrüse nach dem Wurf beobachten konnte. Der wirksame, das Wachstum specifisch anregende Reizstoff wird nach *Starling* und *Claypon*[4] durch den Übergang von Stoffwechselprodukten aus Teilen des Eies geliefert, da die Injektion von Fötusextrakten auch bei jungfräulichen Tieren die Drüsenhypertrophie hervorruft, während *Schickele*[5] die Ursprungsstätte solcher Reizstoffe im Ovarium, resp. im Corpus luteum und in anderen innersekretorischen Organen vermutet.

Lactagoge Stoffe.

Wie die Entwicklung der Brustdrüse wird auch der Eintritt der Milchsekretion nach der Geburt durch chemische Reizstoffe reguliert. Dabei scheint der Wegfall eines hemmenden Einflusses mitzuwirken, der von den wachstumsfördernden Fötalstoffen ausging (*D'Errico*[6]); in jüngster Zeit ist aber auch der Nachweis von lactagogen Stoffen in Placentarextrakten geglückt, durch deren intravenöse Injektion die Milchsekretion bei Ziegen gesteigert werden kann (*Basch, Lederer* und *Pribram*[6]).

Im übrigen wird die Milchsekretion von zahlreichen nervösen Einflüssen beherrscht und ist von mannigfachen Reflexen (Genitalreflexen, Saugreiz) abhängig. Dennoch muß die Innervation der Milchdrüse von der anderer wahrer Drüsen durchaus verschieden sein, da z. B. das typische Drüsengift Pilocarpin auf die Milchdrüse nicht einwirkt (*Hammerbacher*[7]). Die Milchsekretion ist zwar im allgemeinen von dem Ernährungszustande abhängig, kann aber keineswegs durch Zufuhr bestimmter Nahrungsstoffe beeinflußt werden. Auch eine pharmakologische Beeinflussung ist nicht sichergestellt, wahre medikamentöse Lactagoga gibt es nicht; dagegen soll die Milchsekretion durch Jodkalium deutlich eingeschränkt werden.

---

[1] Vgl. dazu *Halban*, Arch. f. Gynäkologie. 1905, Bd. 75, S. 353.

[2] *Foges*, Zentralbl. f. Physiol. 1905, Bd. 19, S. 233; *Kramer*, Münchner med. Woch. 1906, Nr. 39, und 1909, Nr. 30.

[3] *Ribbert*, Fortschritte der Medizin. 1898, Bd. 7.

[4] *Starling* u. *Claypon*, Proc. of the R. S. o. c. 1905, S. 505, und Ergebnisse der Physiologie. 1906, S. 6—64; vgl. auch *Foa*, Arch. di Fisiol. 1909, Bd. 5, sowie *Biedl*, Innere Sekretion. 1910, S. 343.

[5] *Schickele*, Biochem. Zeitschr., 1912, Bd. 38 und Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie. 1913, Bd. 74.

[6] *D'Errico*, La Pediatria. 1910, Nr. 4; *Basch*, Monatsh. f. Kinderheilkunde, 1909, Bd. 8, und *Lederer* u. *Pribram*, *Pflügers* Arch. 1910, Bd. 134, S. 531. *Schäfer* u. *Mackenzie*, Proc. Royal Soc. 1911, Bd. 84, 16, und Quart. Journ. of exp. Physiol. 1911, Bd. 4, 305.

[7] *Hammerbacher*, *Pflügers* Arch. 1884, Bd. 33, S. 228.

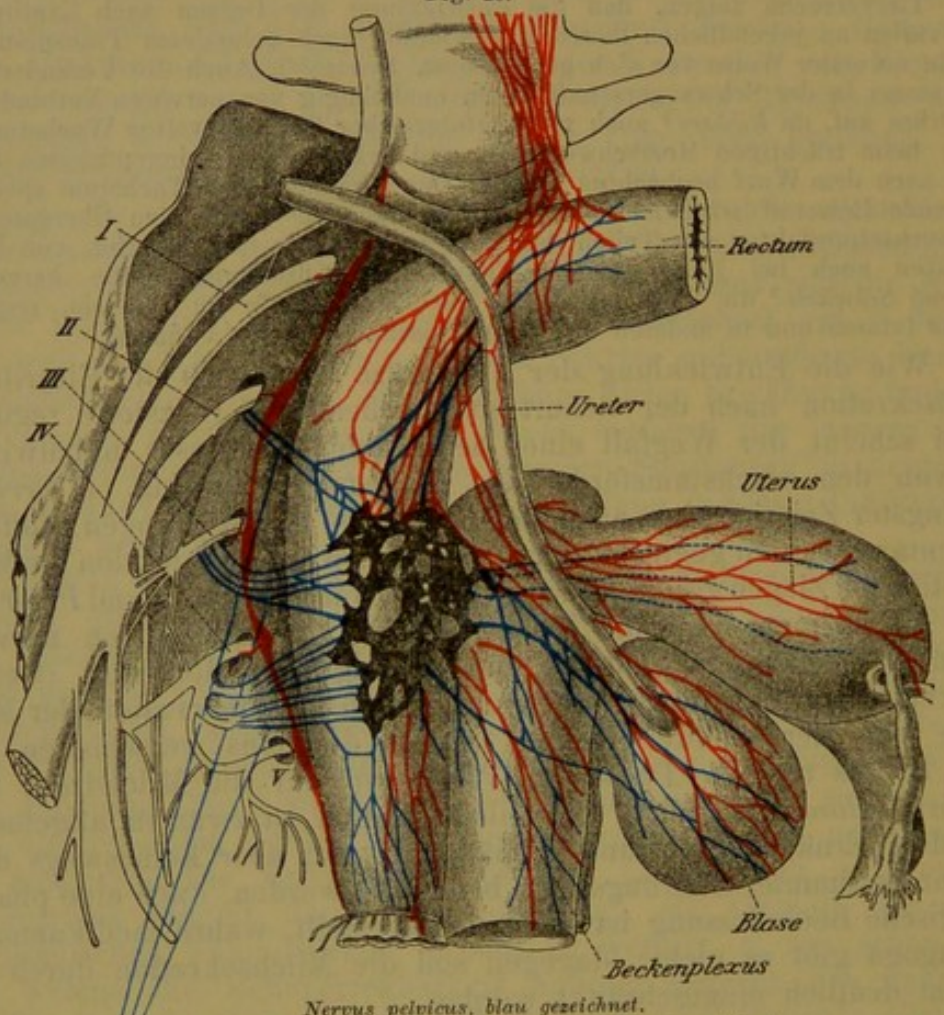
Der Übergang vieler Fremdsubstanzen in die Milch ist sichergestellt. In der Frauenmilch konnten Jod und Brom, Salicylsäure und Antipyrin, ferner Arsen und Quecksilber nach der Zuführung dieser Medikamente nachgewiesen werden [1]. Der Übergang von Alkohol sowie von Morphin und Atropin ist im Tierexperimente festgestellt worden. Der Übergang der Fremdsubstanzen ist aber nur ein geringfügiger.

Von großer Bedeutung für die Übertragung von Schutzstoffen auf den Säugling ist die von *Ehrlich* [2] nachgewiesene Ausscheidung von Antitoxinen mit der Milch.

Die Uterusbewegungen.

Während für die Behandlung von Erkrankungen der Schleimhäute des Genitaltrakts die gleichen pharmakologischen Gesichtspunkte

Fig. 16.



Nervus pelvicus, blau gezeichnet.
Sympathisches System (Nerv. hypogastricus), rot gezeichnet.

gelten wie für die anderer Schleimhäute (vgl. Pharmakologie der Entzündungsvorgänge, S. 466 und Desinfektion von Schleimhäuten, S. 494) beansprucht die Pharmakologie der Uterusbewegungen eine besondere Betrachtung.

Ähnlich wie der Darm kann der Uterus sowohl im lebenden als auch im überlebenden Zustande Pendelbewegungen und peristaltische Contractionen zeigen, die in mehr oder weniger regelmäßigem Rhythmus ablaufen. Diese Bewegungen lassen sich auch am künstlich durch-

[1] *Bucura*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1907. Bd. 4, S. 398.
[2] *Ehrlich*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1892, Bd. 12.

bluteten Uterus (*Kurdinowski*[1]) sowie auch an dem in sauerstoffgesättigter *Ringer*scher Lösung überlebend erhaltenen Organe (*Kehrer*[2]) stundenlang beobachten. Der Uterus trägt demnach die Bedingungen seiner automatischen Contractionen in sich selbst. Sein Bewegungstypus ist je nach dem Zustande des Organs verschieden. Die Contractionen sind in der ersten Zeit der Schwangerschaft am lebhaftesten, beim trächtigen Organ erfolgen sie langsamer und sind durch längere Ruhepausen getrennt, laufen aber desto ausgiebiger ab.

Innervation.

Wie die Bewegungen anderer glattmuskeliger Organe werden auch die des Uterus vom Centralnervensystem aus reguliert. Der Uterus erhält fördernde und hemmende Impulse vom Centralnervensystem. Dieselben verlaufen in sympathischen und wahrscheinlich auch in autonom-sakralen Nerven (vgl. das beistehende Schema der Uterusinnervation). Der N. pelvicus (erigens), dessen Fasern aus der zweiten bis vierten Sakralwurzel stammen, versorgt Rectum, Anus, Blase und die äußeren Genitalorgane und wahrscheinlich auch den Uterus mit autonom-sakralen Fasern. Der N. hypogastricus, der vom Ganglion mesentericum inferius ausgeht, und der N. spermaticus vom Ganglion spermaticum gehören dem sympathischen System im engeren Sinne an. Eine peripher gelegene Ganglienstation stellt das Ganglion uterinum (*Frankenhäuser*sches Ganglion) in der Nähe der Cervix uteri dar. Über den Einfluß dieser verschiedenen Nerven auf den Uterus herrscht noch große Unklarheit, da die komplizierte anatomische Anordnung und das verschiedene Verhalten der einzelnen Tierarten die Übersicht erschweren.

Sympathicusreizung

Nach den Untersuchungen von *Langley* u. *Anderson*[3] überwiegen bei Reizung des N. hypogastricus an der Katze anfänglich die hemmenden Fasern, während derselbe beim Kaninchen von vornherein Erregung auslöst. Ganz analog der Reizung dieser sympathischen Fasern wirkt Adrenalin auf den Uterus; an der Katze tritt zuerst Hemmung, dann erst Erregung ein, während das Adrenalin am Kaninchenuterus sofort erregend wirkt. Außerdem führt der Hypogastricus vasoconstrictorische Fasern für die Uterusgefäße.

und Adrenalin.

Autonome Nerven

Ungewisser noch ist die Wirkung des N. pelvicus auf den Uterus. Er führt erweiternde Fasern für die Uterusgefäße (*v. Basch* u. *Hofmann*[4]); die Reizung der Nervenstämme ruft Uterusbewegung hervor (*Röhrig F. Kehrer*[5]). Nach *Langley* u. *Anderson* soll diese Wirkung des Nervenstammes aber nur auf Vermischung mit Hypogastricusfasern im Becken beruhen. Die toxikologischen Befunde sprechen indes dafür, daß der Uterus durch den N. pelvicus auch motorische Fasern erhält, die tatsächlich aus dem sakral-autonomen System stammen. Denn jene Gruppe von Giften, welche im allgemeinen an den Endigungen des kranial-sakralen autonomen Systems angreifen,

und Gifte für die autonomen Nervenendigungen.

---

[1] *Kurdinowski, Engelmanns* Arch. f. Physiol. Suppl. 1904, S. 323.

[2] *Kehrer*, Arch. f. Gyn., Bd. 81, u. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58, S. 366.

[3] *Langley* u. *Anderson*, Journ. of Physiol. 1895, Bd. 19, S. 122.

[4] *v. Basch* u. *Hofmann*, Wiener med. Jahrbücher. 1877, S. 465.

[5] *Röhrig, Virchows* Arch. 1879, Bd. 76, S. 1, und *F. Kehrer*, Beiträge zur vergleich. u. experim. Geburtskunde. Gießen 1864.

zeigen eine deutliche Wirkung. So rufen Pilocarpin und Physostigmin starke bis zum Tetanus führende Erregung des Uterus hervor, Atropin bewirkt, wie am Darm, in kleinen Gaben Erregung, in großen Gaben Stillstand der Uterusbewegungen (*E. Kehrer*[1]).

Reaktionsänderung des graviden Uterus:

Die Wirkung des Nikotins ist bei den einzelnen Tierarten sowie im trächtigen und nichtträchtigen Zustand des Organs eine verschiedene. An der nichtträchtigen Katze erfolgt zuerst Hemmung und dann erst Erregung, bei dem trächtigen Tiere dagegen sofortige Erregung. Die gleiche Verschiedenheit in der Wirkung auf den trächtigen und nichtträchtigen Uterus zeigt sich auch beim Adrenalin[2]. Die Reaktionsänderung des Uterus diesen Giften gegenüber steht in Übereinstimmung mit den verschiedenen Effekten des Sympathicus im nichtträchtigen und trächtigen Zustand. Am Uterus der Katze fanden *Langley* und *Anderson* und *Dale*[3] beim nichtträchtigen Tier Hemmung durch Hypogastricusreizung, bei trächtigen aber sofortige Erregung. Der gravide Uterus ist allen erregenden Einflüssen leichter zugänglich (*Cushny*[4]). Dies stimmt auch mit klinischen Erfahrungen überein.

Hypophysenextrakt.

Seit den Untersuchungen von *v. Frankl-Hochwart* und *A. Fröhlich*[5] weiß man, daß auch das Extrakt aus dem Infundibularteil der Hypophyse, das Pituitrin, die Uterusmuskulatur des Kaninchens zu maximaler Contraction erregt und für die ihr zugehenden Nervenimpulse erregbarer macht.

Pilocarpin und Nikotin.

Die erregende Wirkung des Pilocarpins begründet seine Anwendung als Wehenmittel[6]. Von toxikologischem Interesse ist die erregende Uteruswirkung des Nikotins wegen seiner mißbräuchlichen Anwendung in Tabakaufgüssen zur Fruchtabtreibung. Im übrigen wirken sehr zahlreiche Gifte auf die Nervenendapparate des Uterus ein. So hat auch die Uteruswirkung des Chinins, das neuerdings als Wehenbeförderungsmittel empfohlen wird (*Bäcker, Mäurer, Conitzer*[7]), einen peripheren Angriffspunkt, da seine Wirkung auch am überlebenden Organ eintritt (*Kurdinowski* und *E. Kehrer*[8]).

Chinin.

Morphin.

Morphin wirkt in kleinen Gaben erregend, in großen Gaben aber lähmend auf den Uterus ein (*Kehrer*, a. a. O.). Daraus erklären sich bei der Verschiedenheit der individuellen Empfindlichkeit die Widersprüche in den klinischen Beobachtungen über die Beeinflussung des Geburtsaktes durch Morphin. In dieser Hinsicht ist es auch von Interesse, daß Scopolamin auf die Uterusbewegungen nicht merklich wirkt.

Scopolamin.

Centrale Giftwirkungen.

Abgesehen von diesen peripheren Einflüssen kann die Uterusbewegung auch mannigfaltig durch Giftwirkung auf das Central-

---

[1] *E. Kehrer*, l. c.

[2] Vgl. *Dale*, Journ. of Physiol. 1906, Bd. 34, S. 163, u. *Kehrer*, a. a. O.

[3] *Langley* u. *Anderson*, Journ. of Physiol. 1895, Bd. 19, u. *Dale*, a. a. O.

[4] *Cushny*, Journ. of Physiology. 1906, Bd. 35, S. 1.

[5] *v. Frankl-Hochwart* u. *A. Fröhlich*, Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 27.

[6] Vgl. *Brennecke*, Berl. klin. Wochenschr. 1880, S. 122; *Kleinwächter*, Arch. f. Gynäkologie. 1878, Bd. 13, S. 280.

[7] *Bäcker*, D. med. Wochenschr. 1905, S. 417; *Mäurer*, Ebenda. 1907, S. 173; *Conitzer*, Arch. f. Gyn. 1907, Bd. 82, S. 349, u. a.

[8] *Kurdinowski*, Arch. f. Gyn. 1906, Bd. 78, S. 34, u. *E. Kehrer*, Ebenda. 1906, Bd. 81.

nervensystem (Lendenmarkscentrum) beeinflußt werden. So steigert Anämie der Centren sowie Erstickung die Uteruscontractionen. Die Rückenmarkscentren stehen ferner in Abhängigkeit von höheren Centren, z. B. auch von der Hirnrinde, und sind von den verschiedensten Stellen, insbesondere von der Nasenschleimhaut aus[1], reflektorisch beeinflußbar. Toxikologisch ist es von Wichtigkeit, daß durch chemische Reizung der Darmschleimhaut gleichzeitig mit der Peristaltik des Darms auch Uterusbewegungen reflektorisch ausgelöst werden (*Kehrer*[2]). Die drastischen Abführmittel, z. B. Aloë, beeinflussen deshalb den Uterus nicht bloß durch vermehrten Blutandrang zu den Beckenorganen, sondern lösen auch reflektorisch durch die Darmreizung Contractionen aus, die zum Abortus führen können. Das gleiche gilt wohl auch von anderen Fruchtabtreibungsmitteln, wie z. B. von den ätherischen Ölen aus Tanacetum vulgare (Rainfarn), Thuja occidentalis (Lebensbaum), Taxus baccata und Juniperus Sabina etc. sowie von Aloin und Aloë capensis, welche sämtlich Gastroenteritis erzeugen und gleichzeitig zur Ausstoßung der Frucht führen können. Doch scheint dabei auch eine specifische Wirkung auf den Uterus in Betracht zu kommen[3]. Völlig ungeklärt ist die Entstehung von Uterusblutungen, Fehl- und Frühgeburten nach großen Salicylsäuregaben[4]. *Reflektorische Erregung.*

Praktisch kommt zur Beförderung von Uteruscontractionen das Mutterkorn in Betracht, die Hydrastis- und Cotarninpräparate sowie das Adrenalin und Pituitrin. ***Mutterkorn.***

Secale cornutum, Mutterkorn, ist das Sclerotium des Pilzes Claviceps purpurea, der an verschiedenen Gramineen eine Pilzerkrankung hervorruft. Besonders in feuchten Jahren kommt der Pilz in der Roggenblüte zur Entwicklung. Er bildet 20—40 *mm* lange und 3—4 *mm* dicke, spindelförmige, etwas gekrümmte und längsgefurchte Körper von dunkelvioletter Farbe. *Vorkommen.*

Das Mutterkorn hat in früheren Zeiten sehr häufig schwere Epidemien von Ergotismus veranlaßt. Aber auch in den letzten Dezennien sind trotz der leichten Nachweisbarkeit des Mutterkorns im Mehl noch in verschiedenen Kulturstaaten solche Epidemien entstanden (z. B. 1867/68 in Ostpreußen, 1894 in Nanterre in Frankreich, 1907/08 in Ungarn und eine ganze Reihe von Epidemien in Rußland). Durch Verarbeitung des Mutterkorns mit dem Getreide können bis 6—10% in Brot und Mehlspeisen gelangen; schon der Gehalt von $^1/_2$—1% soll Vergiftungen veranlassen. Die Massenerkrankungen zeigen zwei verschiedene Typen. Man unterscheidet danach eine gangränöse und eine konvulsivische Form des Ergotismus. *Ergotismus.*

In den einen Epidemien überwiegen mehr die Symptome der Gangrän, in den anderen die der Krämpfe, aber es sind auch

[1] Vgl. *Fließ*, Die Bezieh. zwischen Nase u. weibl. Geschlechtsorgan. Leipzig u. Wien 1897, u. *A. Schiff*, *Chrobaks* Festschrift. 1903, S. 374.

[2] *E. Kehrer*, Arch. f. Gyn. 1910, Bd. 90, S. 169.

[3] *Prochnow*, Archives internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1911, Bd. 21.

[4] *Binz*, Berliner klin. Wochenschr. 1893, S. 985.

Epidemien beschrieben, bei denen nur eine Erkrankungsform allein zur Beobachtung kam (*Kobert*[1]).

Ergotismus convulsivus. Das schwankende Krankheitsbild des Ergotismus spasmodicus oder convulsivus (Krampfseuche) beginnt mit dem Gefühl von Taubsein an den Fingern und Händen, das sich über den ganzen Körper verbreitet (Kriebelkrankheit!). Dann entwickeln sich Magendarmstörungen, Brechdurchfälle und endlich die typischen Krämpfe. Dieselben bestehen in anfallsweisem Auftreten sehr schmerzhafter tonischer Contractionen, die insbesondere die Flexoren der Extremitäten befallen und zu typischen Contracturen führen. Dazu kommen endlich klonische Krämpfe epileptiformen Charakters, die stundenlang andauern können. Die Contracturen bleiben dauernd bestehen und mit ihnen die Folgen schwerer Nachkrankheiten des Nervensystems (tabesähnliche Erscheinungen, Verblödung[2]).

Ergotismus gangraenosus. Der Ergotismus gangraenosus (Brandseuche) beginnt oft gleichfalls mit Kriebeln und Pelzigsein in den Fingern, Erbrechen und Durchfall. Nach einigen Tagen stellen sich dann die typischen Erscheinungen der Gangrän ein. Die Haut an den befallenen peripheren Teilen verfärbt sich, wird blauschwarz, die Epidermis hebt sich an den gangränescierenden Hautstellen ab, und es kann zu trockenem Brand ganzer Zehen und Finger, mitunter auch an den Ohren und der Nase, kommen. Die Entwicklung und Abgrenzung der Gangrän geht anfangs mit sehr heftigen Schmerzen einher (Ignis sacer). Späterhin tritt vollständige Gefühllosigkeit ein.

Mutterkornwirkungen. Bei diesen Massenerkrankungen hat man sehr häufig Fehlgeburten und Frühgeburten beobachtet. So kam man schon im XVII. Jahrhundert dazu, das Mutterkorn als wehenerregendes Mittel zu gebrauchen. Durch unrichtige Anwendung geriet es bald in Mißkredit, und sein Gebrauch wurde gegen Ende des XVIII. Jahrhunderts vielfach bekämpft und verboten, bis es zu Anfang des XIX. Jahrhunderts von neuem in die Therapie eingeführt wurde.

Die Erfahrungen, die man bei der Mutterkornvergiftung gesammelt hat, weisen auf dreierlei Wirkungen der Droge hin: eine krampferregende, die den Ergotismus convulsivus, und eine gangränerzeugende, die in anderen Epidemien den Ergotismus gangraenosus verursachte, und endlich die Uteruswirkung. Wirksame Mutterkornextrakte erzeugen ferner Gefäßcontraction und Blutdrucksteigerung. Die Aufklärung darüber, von welchen Bestandteilen der Droge diese verschiedenen Wirkungen abhängen, konnte trotz vieler darauf verwandter Mühe lange Zeit nicht gewonnen werden, scheint aber durch die Arbeiten der letzten Jahre erreicht zu sein.

Träger der Wirkung. Die Mutterkornextrakte sind sehr kompliziert und inkonstant zusammengesetzte Gemische, aus denen mindestens drei Substanzen rein dargestellt werden konnten, die an der Wirkung beteiligt sind. Eine derselben, das amorphe Alkaloid Ergotoxin (*Kraft*[3], *Barger, Carr* u. *Dale*[4]), ist ein für das Mutterkorn specifischer Körper. Neben ihm kommen noch mindestens zwei physiologisch sehr wirksame Fäulnisbasen in den Mutterkornextrakten vor, die entweder im Pilzstoffwechsel oder durch Mikroorganismen aus organischen Vorstufen entstehen (*Barger* u. *Dale*[5]).

Unwirksame Bestandteile. Das Mutterkorn enthält außerdem neben Kohlehydraten und fetten Ölen noch eine große Anzahl pharmakologisch weniger wirksamer Bestandteile, z. B.

---

[1] *Kobert*, Historische Studien a. d. Pharm. Inst. zu Dorpat. 1891.

[2] Über die mögliche Beziehung des Erg. spasmodicus zur epidem. Tetanie vgl. *Fuchs*, Jahresvers. Ver. f. Psychiatr. u. Nervenh. Wien, Mai 1911.

[3] *Kraft*, Arch. f. Pharm. 1906, Bd. 244, S. 336.

[4] *Barger, Carr* u. *Dale*, Chem. News. 1906, Bd. 94, S. 89; Journal chem. Soc. 1907, Bd. 91, S. 337; Biochem. Journal. 1907, Bd. 2, S. 240.

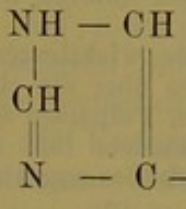
[5] *Barger* u. *Dale*, Journal of Physiology. 1909, Bd. 38, und Ebenda, 1910, Bd. 40.

Leucin (schon von *Buchheim*[1] und neuerdings von *Barger* und *Dale*[2] gefunden), ferner Uracil, Pentamethylendiamin, Tetramethylendiamin, Betain und Cholin[3]. Für den Nachweis von Mutterkorn in Brot und Mehl ist ein hellroter Farbstoff sauren Charakters, das Sclererythrin, von Wichtigkeit, das sich neben anderen Farbstoffen als Ca- und Mg-Salz in der Droge findet. Die Farbsäure geht aus angesäuerten wässerigen Lösungen in den Äther über und kann spektroskopisch sowie chemisch leicht nachgewiesen werden.

Ergotoxin.

Nach den Untersuchungen von *Kraft*[4] und von *Barger, Carr* und *Dale*[5] kommt im Mutterkorn ein schon von *Tanret* dargestelltes krystallisiertes Alkaloid Ergotinin vor. Dasselbe ist ohne Wirkung auf den Uterus. Neben diesem krystallisierten Ergotinin findet sich aber ein amorphes Alkaloid, welches das Hydrat des krystallinischen darstellt. *Kraft* nannte es Hydroergotinin, *Barger* und *Dale* nennen es Ergotoxin. Es erzeugt nach *Dale*[6] bei subcutaner und intravenöser Injektion Contraction der glatten Muskeln, vor allem Uterusbewegungen und Blutdrucksteigerung durch Arteriencontraction, sowie auch die für das Mutterkorn charakteristische Gangrän. Die Blutdrucksteigerung ist peripher bedingt und hält sehr lange an. Nach der anfänglichen Erregung der Vasoconstrictorenendigungen tritt jedoch nach großen Gaben eine elektive Lähmung aller fördernden sympathischen Nerven ein (vgl. S. 138); der Blutdruck sinkt und Adrenalin steigert ihn nicht mehr, sondern führt unter diesen Bedingungen sogar zu Blutdrucksenkung (Phänomen der vasomotorischen Umkehrung nach *Dale*).

In den wässerigen Secaleextrakten kommen ferner zwei sehr aktive Basen vor, die auch sonst beim enzymatischen und bakteriellen Abbau von Eiweißstoffen aus Aminosäuren entstehen: das p Hydroxyphenyläthylamin oder Tyramin $C_6H_4(OH).CH_2.CH_2.NH_2$ (*Barger* u. *Dale*[7]), das aus dem Tyrosin, und das β-Imidazolyläthylamin oder Histamin



das aus dem Histidin stammt[8]. Das Tyramin wirkt sehr energisch gefäßverengernd, das Histamin gefäßerweiternd und blutdrucksenkend. Das Histamin erregt an vielen glatten Muskeln, besonders heftig aber am Uterus Contractionen (*Dale* u. *Laidlaw* u. a.[9]).

[1] *Buchheim*, Arch. d. Pharm. 1875, Bd. 2.
[2] *Barger* u. *Dale*, Ebenda. 1906. Bd. 244, S. 550.
[3] Vgl. *Rieländer*, Marburger Sitzungsber. 1908, S. 173.
[4] *Kraft*, Arch. f. Pharm. 1906, Bd. 244, S. 336.
[5] *Barger, Carr* u. *Dale*, Chem. News. 1906, Bd. 94, S. 89; Journal chem. Soc. 1907, Bd. 91, S. 337; Biochem. Journal. 1907, Bd. 2, S. 240.
[6] *Dale*, Journal of Physiology. 1906, Bd. 34, S. 163.
[7] *Barger* u. *Dale*, Journal of Physiology. 1909, Bd. 38, und Transact. chem. Soc. 1909. Bd. 95.
[8] *Barger* u. *Dale*, Journal of Physiology. 1910, Bd. 40; *Ackermann*, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1910, Bd. 65, S. 504; *Ackermann* u. *Kutscher*, Zeitschr. f. Biologie. 1910. Bd. 54, S. 387.
[9] *Dale* u. *Laidlaw*, Journal of Physiology. 1910/11, Bd. 41, S. 318; *Fröhlich* u. *Pick*, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 71, S. 23; *Führer*, Therapeutische Monatshefte. 1913, März.

Früher hat man teils andere Alkaloide (*Kobert*[1]), teils harzartige Substanzen, die in der Droge an Alkaloide gebunden vorkommen (*Jakobj*[2]), als Träger der specifischen Mutterkornwirkung angesprochen.

Andere Alkaloide.

Unter den Alkaloiden hat das sog. Cornutin eine Zeitlang eine Rolle gespielt. Nach neueren Untersuchungen ist es keine reine Substanz, sondern ein Gemenge verschiedener Alkaloide, unter denen sich nach *Barger* und *Dale* auch Ergotoxin findet. Das Cornutin selbst ist nicht therapeutisch wirksam. Es steht aber die Möglichkeit zur Diskussion, daß die als Cornutin bezeichneten Alkaloide und vielleicht ihre Zersetzungsprodukte im Mutterkorn die Träger der Krampfwirkung im Mutterkorn sind, die den Ergotismus convulsivus verursachten (*Kobert*). Das Cornutin erzeugt tonische und klonische Krämpfe und verhält sich wie ein typisches Krampfgift. Da es aber keineswegs regelmäßig als Bestandteil des Mutterkorns aufgefunden wird, und da man chronische Vergiftungen an Tieren noch nicht erzeugt hat, so ist auch seine Bedeutung für den Ergotismus convulsivus noch zweifelhaft[3]. Auf den Uterus wirkt das Cornutin als centralerregendes Gift vom Centralnervensystem aus. Andere Autoren haben es auch am isolierten Uterus wirksam gefunden[4]. Diese periphere Wirkung würde sich nach *Dale* durch den Gehalt an Ergotoxin erklären.

Harzartige Substanzen.

Weiter hat man in harzartigen Substanzen, die im Mutterkorn an unwirksame Verbindungen alkaloidischen Charakters angelagert vorkommen, die specifisch wirksamen Bestandteile gesucht. Dahin gehört die Sphacelinsäure (*Kobert*[5]) und das Sphacelotoxin, welches zwar keinen eigentlich sauren Charakter besitzt, sich aber sehr leicht an andere Verbindungen anlagert. Eine solche Verbindung mit dem unwirksamen Ergochrysin ist als Chrysotoxin, eine solche mit dem Alkaloid Secalin als Secalintoxin von *Jakobj*[2] beschrieben worden. Nach den neueren Untersuchungen von *Kraft* und von *Barger* und *Dale* handelt es sich nicht um einheitliche Substanzen; der stickstoffhaltige Komplex der Gemenge soll nach *Dale* mit dem Ergotoxin identisch sein. Nach den Tierversuchen von *Kobert* und *Jakobj* scheinen die giftigen Harzsäuren und ihre Verbindungen die Träger der gangränerzeugenden Mutterkornwirkung zu sein. Neuerdings haben jedoch *Kraft* sowie *Barger* und *Dale* auch diese Wirkung dem amorphen Alkaloid Ergotoxin zugeschrieben. Die Gangrän läßt sich experimentell am besten am Hahnenkamm sowie am Schweinerüssel erzeugen und beruht auf einer eigenartigen Veränderung der Gefäßwände (hyaline Thrombose der feineren Arterienästchen), die an den peripheren Teilen durch Stase des Blutstromes infolge krampfhafter Contraction der Gefäße herbeigeführt wird.

Widersprüche in der Mutterkornfrage.

Aus dieser kurzen Übersicht über die wichtigsten Punkte der Mutterkornfrage ergibt sich, daß sich die Angaben über die chemischen Eigenschaften und über die Einheitlichkeit der dargestellten Präparate ebenso wie die über ihre Wirksamkeit vielfach widersprechen. Insbesondere läßt sich über die chemische Natur des auf den Uterus wirkenden Bestandteiles angesichts dieser Widersprüche noch nichts Sicheres aussagen.

Zweifellos geht die auf den Uterus wirkende Substanz in die wässerigen Mutterkornauszüge leicht über, schwerer dagegen in alkoholische Extrakte. Daß die Isolierung des auf den Uterus wirksamen Bestandteils auf so große Schwierigkeiten gestoßen ist, und daß immer neue Substanzen als die eigentlich wirksamen Bestandteile beschrieben wurden, erklärt sich wohl, abgesehen von der großen Zersetzlichkeit der wirksamen Substanzen, auch aus der lebhaften Reaktion des Uterus und insbesondere des trächtigen Organs auf die Wirkung der verschiedensten toxischen Substanzen: von den Centren seiner Bewegung aus wirken centralerregende Gifte auf den Uterus, Gifte des sympathischen und autonomen Nervensystems dagegen an den nervösen Endapparaten im Organ selbst. Dazu kommen die zahlreichen reflektorischen Wirkungen, die z. B. bei Störungen der Atmung (Erstickung) im Experimente direkte Wirkungen auf den Uterus vortäuschen können.

---

[1] Vgl. darüber *Kobert*, Realencyclopädie der gesamten Pharmazie. 1889, Mutterkorn, und *Bennecke*, Arch. f. Gynäkologie. 1908, Bd. 83, S. 669.

[2] *Jacobj*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 39, S. 84.

[3] Vgl. *Schmiedeberg*, Grundriß der Pharmakologie. 5. Aufl., S. 296.

[4] Vgl. *Kehrer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58.

[5] *Kobert*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1884, Bd. 18, S. 316.

Die den Uterus erregenden Bestandteile sind leicht zersetzlich. Der Mutterkornvorrat in den Apotheken muß deshalb alljährlich erneuert werden. Vor der Reife des Roggens ist das Mutterkorn am wirksamsten, bei der Aufbewahrung nimmt die Wirksamkeit auf den Uterus allmählich ab, innerhalb eines Jahres auf etwa ein Siebentel bis ein Achtel der ursprünglichen Wirkungsstärke, innerhalb 2 Jahren auf etwa den 15ten Teil[1]. Noch leichter zersetzlich scheinen jedoch die gangränerzeugenden Substanzen zu sein, da das Mutterkorn nach den Untersuchungen von *Kobert* und *Grünfeld*[2] seine Wirkungen auf den Hahnenkamm nur in den ersten Monaten nach der frischen Ernte entfaltet, während die Wirkung schon im November zweifelhaft und in dem der neuen Ernte im Juli und August vorangehenden März schon völlig verschwunden ist. Man hat diese Wirkung auf den Hahnenkamm[1] sowie die Blutdruckwirkungen der Extrakte (*Dale*[3], *Wood* und *Hofer*[4]), ebenso die Erregung am überlebenden Uterus der Katze (*Kehrer*[5]) zur physiologischen Wertbestimmung benutzt. Da diese Wirkungen aber zum Teil von verschiedenen Bestandteilen bedingt sind, so ist es begreiflich, daß die Wertigkeit der Präparate je nach dem Testobjekt verschieden groß erscheinen kann (*Cronyn* u. *Hendersen*[6]). Es ist danach am rationellsten, die Wertigkeit der Präparate als Uterusmittel an dem Organ zu prüfen, auf das sie wirken sollen. *Zersetzlichkeit der wirksamen Bestandteile.*

Es läßt sich nachweisen, daß die Mutterkornauszüge contractionserregend auf den in *Ringer*scher Lösung überlebend erhaltenen Uterus einwirken. Tonussteigerung und Verstärkung der automatischen Contractionen treten ein, nach großen Gaben kommt es zu Dauercontractionen. Die Wirkung ist also eine periphere. Sie stimmt qualitativ überein mit der Wirkung intravenöser Injektion wirksamer Mutterkornpräparate auf die Bewegungen des Uterus im lebenden Tiere. Das Ergotoxin und das β-Imidazolyläthylamin sind die wirksamen bisher rein dargestellten Substanzen. *Periphere Wirkung auf den Uterus.*

Die Mutterkornsubstanzen wirken auch auf die Muskulatur der Gefäße, resp. auf die Endigungen der vasoconstrictorischen Nerven in denselben ein; wirksame Mutterkornauszüge steigern infolgedessen den Blutdruck. Auch diese Wirkung ist also eine periphere. Das Ergotoxin und das Hydroxyphenyläthylamin kommen für sie in Betracht. *Wirkung auf die Gefäße.*

In der Geburtshilfe benutzt man die Mutterkornpräparate derzeit nicht mehr zur Verstärkung der Wehen in der Geburtsperiode, da man bei der Unsicherheit der Dosierung der inkonstant zusammengesetzten Präparate die Gefahr einer tetanischen Contraction des Uterus und des Absterbens der Frucht fürchtet. Dagegen wendet man das Mutterkorn in der Nachgeburtsperiode nach Ablösung der Placenta zur Stillung von Blutungen sowie auch gegen anderweitige pathologische Uterusblutungen an. Man hat dabei den Erfolg auch auf eine Contraction der Uterusgefäße unter dem Einflusse des Mutter- *Therapeutische Anwendung.*

---

[1] Vgl. *Kehrer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58, S. 366.
[2] *Kobert* u. *Grünfeld*, Arb. d. Pharm. Inst. zu Dorpat. 1892, Bd. 8, S. 109.
[3] *Dale*, Journ. of Physiology. 1906, Bd. 34, S. 163.
[4] *Wood and Hofer*, Arch. of Internal Medicine. 1910, Bd. 6, S. 388.
[5] *E. Kehrer*, a. a. O.
[6] *Cronyn* u. *Hendersen*, Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1909, Bd. 1, S. 203.

korns bezogen. Die Contraction der Uterusmuskulatur begünstigt aber auch schon an und für sich das Stehen der Blutung, denn die Gefäße im Uterus sind von Schlingen der Uterusmuskulatur umgeben, und da sie das Organ in schiefer Richtung durchsetzen, so werden sie durch die Contraction der Muskelfasern in weitem Verlaufe verengt, so daß sich die Thromben ausbilden können. So erklärt sich, daß das Mutterkorn gerade Uterusblutungen günstig beeinflußt, während die Wirkung auf Blutungen anderer Art durchaus unsicher ist. Eine direkte Gefäßwirkung würde die Stillung der Blutung nur unter der Voraussetzung erklären, daß die Uterusgefäße isoliert verengt werden, andere Gefäßgebiete in weiterer Ausdehnung sich aber nicht verengen; andernfalls müßte eine allgemeine Blutdrucksteigerung eintreten und das Stillen der Blutung sogar erschwert werden.

Präparate. Neben der Anwendung des Mutterkornpulvers in Gaben von 0·3—1·0 *g* verwendet man zahlreiche Extracte (Extractum secalis cornuti und Secalis cornuti fluidum des Arzneibuchs, Ergotin Denzel, Ergotin Kohlmann, Cornutinum ergoticum Bombelon, Ergotin Bonjean und Ergotin Wernich, Ergotinum dialysatum Golaz, Secacornin Roche[1] u. a. m.). Es ist zu erwarten, daß an Stelle dieser Präparate von inkonstanter Zusammensetzung und infolgedessen unsicherer Wirkung bald die therapeutisch wertvollen Bestandteile in reiner und haltbarer Form treten werden. Bis dahin wäre die Ausarbeitung einer physiologischen Prüfung von Mutterkornpräparaten wünschenswert[2].

Hydrastin und Hydrastinin. Zur Bekämpfung von Uterusblutungen werden ferner Hydrastis- und Cotarninpräparate verwendet. Das Hydrastin aus Hydrastis Canadensis und sein Spaltungsprodukt, das Hydrastinin, besitzen gleichfalls peripher erregende Wirkung auf den Uterus[3]. Die beiden Alkaloide, insbesondere das Hydrastinin, rufen nach *Falk*[4] und *Marfori*[5] auch allgemeine Gefäßcontraction und Blutdrucksteigerung hervor, die sowohl auf peripherer Gefäßwirkung als auch auf centraler Erregung der Vasomotoren beruhen dürfte. Eine ganz ähnliche Wirkung *Cotarnin.* auf den Uterus kommt dem Cotarnin zu, das durch Spaltung aus dem unwirksamen Opiumalkaloid Narcotin hervorgeht und als Methoxyhydrastinin anzusehen ist (*Freund*[6]). Die contractionserregende Wirkung hat, wie beim Hydrastin, einen peripheren Angriffspunkt. Das salzsaure Salz des Cotarnins kommt unter dem Namen Stypticin, das phthalsaure Salz unter dem Namen Styptol in den Handel. Die Präparate werden gegen Uterusblutungen angewandt, aber auch als beruhigende Mittel bei Menstruationsanomalien.

Adrenalin und Pituitrin. Neuerdings ist auch das Adrenalin mit Erfolg als Uterusmittel angewandt worden (*Neu*[7]). Seine energische contractionserregende Wirkung ist schon erwähnt worden. Bei der leichten Zerstörbarkeit

---

[1] *Herff* u. *Hell*, Arch. f. Gynäkologie. 1912, Bd. 97, S. 329.
[2] Vgl. *Gottlieb*. Münchner med. Woch. 1908, S. 1265.
[3] Vgl. *Kehrer*, Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1907, Bd. 26, S. 709.
[4] *Falk*, Therap. Monatsh. 1896, S. 28.
[5] *Marfori*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 161.
[6] *Freund*, Therap. Monatsh. 1904, S. 413.
[7] *Neu*, Gynäkologische Rundschau. 1907, S. 507; Die Bedeutung des Suprarenins für die Geburtshilfe. Berlin 1908.

des Adrenalins im Organismus führt weder die intrauterine noch die subcutane Injektion zu einer nennenswerten Blutdrucksteigerung, wohl aber genügt, selbst bei der subcutanen Einführung, der geringe unzerstört bleibende Anteil zur Auslösung und Verstärkung von Contractionen der sehr erregbaren Muskelfasern des schwangeren Uterus. Die subcutane Injektion von Adrenalin kann daher zur Geburtsanregung, zur Steigerung der Wehentätigkeit und zur Stillung von Uterusblutungen dienen.

Die wirksamsten, derzeit zur Verstärkung der Wehentätigkeit gebrauchten Mittel sind aber die Hypophysispräparate. Die klinischen Arbeiten der letzten Jahre[1] haben die experimentellen Erfahrungen *v. Frankl-Hochwarts* und *Fröhlichs* durchwegs bestätigt. Die verschiedenen im Handel befindlichen Präparate (Pituitrin, Pituglandol, Hypophysin Vaporole B. W. und Hypophysinum sulfuric. Höchst) scheinen ziemlich gleichwertig zu sein. Die Uteruswirkung der Extrakte hat nach den Untersuchungen von *Schickele*[2] nichts mit der blutdrucksteigernden Komponente der Auszüge zu tun[3]. Sie beruht nach *Fühner*[4] auf einer Reihe von einander pharmakologisch sehr nahestehenden Substanzen, die in chemisch reinem und krystallisiertem Zustand in dem „Hypophysin Höchst" in konstanter Zusammensetzung in den Handel kommen. An dem puerperalen Uterus an Kaninchen löst dieses Präparat schon in minimalen Dosen kräftige Contractionen aus, während Nebenwirkungen auf Atmung und Blutdruck erst mit größeren Gaben zu stande kommen[4].

---

[1] *Foges* u. *Hofstätter*, Zentralbl. f. Gyn. 1910, Nr. 46; *Hofbauer*, Ebenda 1911, Nr. 4; vgl. auch *Neu*, Münchner med. Woch. 1911, Nr. 11; *v. Frankl-Hochwart* u. *Fröhlich*, Wiener klin. Woch 1909, Nr. 27.

[2] *Schickele*, Zeitschrift f. experim. Medizin. 1913, Bd. 1, S. 545.

[3] Über die übrigen pharmakologischen Wirkungen der Hypophysenextrakte vgl. *v. Frankl-Hochwart* u. *Fröhlich*, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 347; *Swale Vincent*, Ergebn. der Physiologie. 1911, S. 309; *Wiggers* Americ Journal of the Medic. Sciences 1911; *Kepinow*, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1912, Bd. 67, S. 247; *Pankow*, *Pflügers* Archiv, 1912, Bd. 147, S. 89; *Fröhlich* u. *Pick*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 73, I., S. 92, II., S. 107, III., S. 114.

[4] *Fühner*, Deutsche med. Woch. 1913, Nr. 11, u. Zeitschr. f. exp. Medizin, 1913, Bd. 1.

Pharmakologie des Kreislaufs.

Faktoren, die den Kreislauf beherrschen.

Strömungs- und Druckverhältnisse im Kreislauf werden von drei Faktoren beherrscht: von der Blutmenge und Blutbeschaffenheit (Viscosität), von der Herzarbeit und von dem Zustand und der Tätigkeit der Gefäße. Von der gegenseitigen Beziehung dieser Faktoren hängt die Geschwindigkeit ab, mit der die gegebene Blutmenge durch den ganzen Kreislauf circuliert. Fassen wir aber die einzelnen Gefäßgebiete ins Auge, so können wir zunächst die Gesamtblutmenge und die Herzarbeit als konstant ansehen, d. h. für alle Organe als gleichmäßig gegeben, während der dritte Faktor, der Zustand der Gefäße, dem Bedürfnis der Organe entsprechend in jedem Momente örtlichen Schwankungen unterliegt.

Arbeitshyperämie.

Im allgemeinen kann man sagen, daß ein Organ unter physiologischen Bedingungen desto mehr Blut erhält, je stärker es arbeitet. Wie aber überall im Organismus, so gilt auch für die Beziehungen der Tätigkeit der Organe zu ihrer Blutversorgung der Satz, daß der physiologische Vorgang die Regulationen selbst in Gang setzt, die seinen zweckmäßigen Verlauf sicherstellen. Das Bedürfnis schafft die Befriedigung des Bedürfnisses. So reguliert auch die Tätigkeit der Organe ihre Durchblutung.

Die Gefäßerweiterung in den arbeitenden Organen (Arbeitshyperämie) entsteht unter Mitwirkung reflektorischer Hemmung der Vasomotoren sowie reflektorischer Erregung der Vasodilatatoren. Aber auch lokale Beeinflussung der Gefäßwände durch die Stoffwechselprodukte, die bei der Organtätigkeit auftreten, spielt dabei mit (*Gaskell, Loewi*[1]). Der Erfolg wird also auf verschiedenen Wegen erreicht.

Wechsel der Blutverteilung.

Die Verschiebung der Blutverteilung je nach Ruhe oder Arbeit der verschiedenen Organe kann eine sehr erhebliche sein. *Ranke* und *Spehl*[2] haben z. B. gezeigt, daß das Muskelsystem des Kaninchens in der Ruhe nur 36·6 % der gesamten Blutmenge enthält, bei angestrengter Arbeit aber bis 66 %. Wenn sich bei der Tätigkeit größerer Muskelgruppen ausgedehnte Gefäßgebiete erweitern, so müßte eigentlich infolge der Abnahme des Widerstandes in einem so großen Teil des Arterienbaumes der allgemeine Blutdruck auch in dem Hauptstamm der Aorta sinken und die Triebkraft für den Blutstrom in allen anderen Organen — während der Muskelarbeit z. B. im Gefäßsystem des Herzens selbst und im Nervensystem — verringert werden, wenn nicht zweckmäßige Kompensationen ein solches Absinken des Druckes verhindern würden. Das Beispiel der Muskelarbeit zeigt aber, in wie

[1] *Gaskell*, Journ. of Physiol. 1880—1882, Bd. 3, S. 48; *Henderson* u. *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 62.

[2] *Ranke* u. *Spehl*, zit. nach *Tigerstedt*, Physiol. d. Kreislaufes. 1893, S. 551.

vollkommener Weise für solche Kompensationen im Kreislauf gesorgt ist. Denn der Blutdruck steigt bei der Muskelarbeit sogar an (*Zuntz* u. *Tangl, Tiedemann, Krone*[1]). Abgesehen von einer Verstärkung der Herztätigkeit erfolgt dabei die Kompensation für die Erweiterung der Muskelgefäße durch gleichzeitige Verengerung anderer Gefäßgebiete. Alles deutet darauf hin, daß sich vornehmlich die Gefäße der Eingeweide bei der Muskelarbeit verengern. Umgekehrt circuliert zur Zeit der Verdauung eine größere Blutmenge in den Eingeweiden als sonst, und die Körperperipherie erhält währenddessen weniger Blut (*Pawlow*[2]), so daß der Aortendruck wiederum nicht zu sinken braucht.

Antagonistisches Verhalten der Gefäßgebiete

So spielt fortwährend ein gegenseitiger Ausgleich zwischen den Gefäßgebieten des Körperkreislaufes, u. zw. vor allem zwischen den Eingeweidegefäßen und den Gefäßen der Körperperipherie (Haut, Muskeln und Gehirn) (*Dastre* u. *Morat*[3]). Der Antagonismus in dem Verhalten dieser beiden großen Gebiete zeigt sich z. B. bei der Depressorwirkung, da sich bei der Erregung dieses Nerven die Eingeweidegefäße erweitern, die Gefäße der Körperperipherie aber gleichzeitig blutleerer werden (*Dastre* u. *Morat, Bayliss*[4]). Anderseits erfolgt bei der Reizung sensibler Nerven sowie bei der Erstickung und Reizung des N. splanchnicus selbst Verengerung im Eingeweidegebiet und zugleich Erweiterung der meisten Hautmuskelgefäße und der Gehirngefäße. Dem gleichen Antagonismus begegnen wir bei verschiedenen Giften (Adrenalin, Digitalissubstanzen, Strychnin u. a.). Aber auch andere Kombinationen sind möglich. So verursacht z. B. Kälteapplikation an der Haut zugleich mit der Gefäßverengerung der Haut eine gleichsinnige Verengerung der Nierengefäße, aber Erweiterung in den übrigen Eingeweiden (*Wertheimer, Otfried Müller*[5]); psychische Tätigkeit veranlaßt, wie die Versuche *Mossos*[6] zuerst ergeben haben, verstärkten Blutstrom zum Gehirn und entzieht das Blut dem Hautmuskelgebiete des Kopfes und den Baucheingeweiden (*Weber*[7]).

Die Regulierung der Blutverteilung ist sicher zum Teil reflektorischer Natur; bei der Verengerung der inneren Gefäßgebiete werden z. B. die Gefäße der Extremitäten durch Vermittlung des Centralnervensystems erweitert (*Delezenne*[8]), zum Teil handelt es sich aber auch um rein passive Verdrängung der Blutmasse aus den verengten Gefäßgebieten in andere, die dadurch mechanisch erweitert werden. In jenen Gefäßgebieten, die den vasomotorischen Einflüssen nur wenig unterliegen, wie z. B. in der Lunge, kann es sich ausschließlich um passives Hinüberdrängen handeln.

---

[1] *Zuntz* u. *Tangl, Pflügers* Arch. 1898, Bd. 70, S. 544, am Menschen neuerdings *Tiedemann,* D. Arch. f. klin. Med. 1907, Bd. 91, S. 331, u. *Krone,* Münchner med. Woch. 1908, Nr. 2.

[2] *Pawlow, Pflügers* Arch. 1879, Bd. 20, S. 210.

[3] *Dastre* u. *Morat,* Système nerveux vasomoteur. Paris 1884, S. 330.

[4] *Dastre* u. *Morat,* a. a. O.; vgl. auch *Bayliss,* Journ. of Physiol. 1893, Bd. 14, S. 303.

[5] *Wertheimer,* Arch. de Physiol. 1894, S. 308; *Otfried Müller,* Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1905, Bd. 82, S. 574.

[6] *Mosso,* Arch. ital. de Biologie. 1884, Bd. 5.

[7] *Weber, Engelmanns* Arch. 1907, S. 293, und 1908, S. 189.

[8] *Delezenne,* Journ. of Physiol. 23, Supplem. 1898—1899, S. 4.

Störungen der Regulierung

Im einzelnen kennen wir die mannigfachen Balancierungen unter den verschiedenen Gefäßgebieten viel zu wenig. Aber wir wissen, daß die Störung dieser Kompensationen in der Pathologie eine sehr große Rolle spielt. Auch bei der Einwirkung von Arzneimitteln auf den Kreislauf ist die Veränderung der Blutverteilung oft das eigentlich entscheidende Moment, nicht die Veränderung des Aortendruckes. Fehlt die kompensatorische Ausgleichung bei Störungen der Blutverteilung, so erstrecken sich ihre mechanischen Folgen auf den ganzen Kreislauf und wirken auf das Herz zurück.

bei Gefäßlähmung,

So ist es bei nicht kompensierter Erweiterung großer Gefäßgebiete. Die Blutmenge im Körper reicht dann nicht hin, um ein erweitertes schlaffes Gefäßsystem zu füllen; sie entspricht eben nur jenem mittleren Gesamtquerschnitt der Gefäßbahn, den sonst das wechselnde Spiel der Vasomotoren beständig aufrecht erhält. Bei Gefäßlähmung kann das Herz infolgedessen nur ungenügend arbeiten; denn wenn das Gefäßsystem seinen Tonus verloren hat, treibt das linke Herz seine Pulsvolumina nicht in ein elastisches Röhrensystem, das seinen Inhalt zum rechten Herzen zurückbefördert, sondern in ein schlaffes weites System, in welchem das Blut stagniert. Das Herz erhält somit zu geringe Füllungen.

bei Gefäßkrämpfen.

Das Beispiel der Vasomotorenlähmung zeigt also, daß eine nicht kompensierte Gefäßerweiterung die Tätigkeit des Herzens beeinträchtigt. Das gleiche gilt von Gefäßverengerung ausgedehnter Gebiete. Bei ausgedehnten Gefäßkrämpfen muß der Blutdruck infolge der Steigerung der peripheren Widerstände mächtig anwachsen, und wenn nicht für eine Entlastung des Herzens durch kompensatorische Gefäßerweiterung in anderen Gebieten gesorgt ist, so kann sich der linke Ventrikel endlich nicht mehr vollständig gegen den allzu hohen Druck entleeren: es kommt zur Stauung im Herzen[1].

Folgen für das Herz.

Schon diese erste Betrachtung der Kreislaufverhältnisse zeigt demnach, wie die Funktion des Herzens davon abhängt, daß die Gefäßgebiete untereinander den Gesamtquerschnitt der Strombahn regulieren. Anderseits beeinflußt auch die Herzarbeit den Contractionszustand der Gefäße (*Hensen*[2]).

Folgen von Herzstörung für die Gefäße.

Dies geht vor allem aus klinischen Befunden hervor. Unter den verschiedenen Bedingungen verstärkter oder geschwächter Herzarbeit — Tachykardie, Fieber, Kompensationsstörung u. s. f. — also bei ganz verschiedenem Zufluß, kann der Blutdruck in der Art. radialis auf normaler Höhe bleiben. Das Gefäßsystem paßt sich also durch kompensatorische Erweiterung oder Verengerung dem wechselnden Schlagvolum des Herzens an. Eine solche Anpassung des Gefäßsystems an Veränderungen seiner Füllung können wir in einem anderen Falle genauer verfolgen: man weiß seit den Untersuchungen von *Tappeiner* und *Worm-Müller*[3], daß der Blutdruck selbst nach recht großen Blutverlusten sich ungemein rasch wiederherstellt. Wenn daran auch ein Nachströmen von Lymphe und Gewebsflüssigkeit ins Blut mitbeteiligt ist, so wird doch das rasche Wiederansteigen des Blut-

[1] Vgl. *Tigerstedt*, Skandinav. Arch. f. Physiol. 1907, Bd. 19 u. 20.

[2] *Hensen*, D. Arch. f. klin. Med. 1900, Bd. 47.

[3] *Ludwigs* Arbeiten aus der Physiol. Anstalt in Leipzig. 1872 u. 1873.

druckes nur dadurch verständlich, daß sich die Gefäße um ihren verringerten Inhalt desto enger zusammenziehen. Umgekehrt wird der Blutdruck bei künstlicher Plethora erst durch eine mächtige Überfüllung des Gefäßsystems und auch dann nur ganz vorübergehend gesteigert[1]. *Gleichgewicht zwischen arteriellen und venösen Gebieten.*

Ein weiterer Anpassungsvorgang, der den Kreislauf vor Störungen bewahrt, muß das Gleichgewicht zwischen den arteriellen und venösen Teilen aufrecht erhalten. Wenn die Blutmenge in normaler Strömung erhalten werden soll, muß durch jeden Gesamtquerschnitt des Gefäßsystems in der Zeiteinheit die gleiche Blutmenge passieren, d. h. aus den venösen Teilen des Körperkreislaufes muß ebensoviel Blut in der Zeiteinheit zum Herzen zurückkehren, als die arterielle Bahn aus dem Herzen erhält.

Wird dieses Gleichgewicht gestört, so muß sich das Blut an irgend einer Stelle des Kreislaufes ansammeln. Eine solche Störung kann am leichtesten an den beiden Übergangsstellen eintreten, an den Arteriolen und Capillaren beim Übergange von dem arteriellen zum venösen Abschnitt und am Herzen beim Übergange aus dem venösen in den arteriellen. An der ersteren Stelle kann der Widerstand in den Arteriolen z. B. durch intravenöse Adrenalininjektion gesteigert werden; dann wird die arterielle Seite des Kreislaufes blutüberfüllt. Oder die Capillaren können sich erweitern, so daß in ihrem Gebiete eine „Capillarstauung“[2] entsteht. Beim Übergang von den Venen durch das Herz auf die arterielle Seite (durch den Lungenkreislauf hindurch) kann ungenügende Herztätigkeit das Hindernis bilden, indem das Herz die in den großen Venen bereitstehende Blutmenge nicht aufnimmt: „kardiale Stauung“.

Allenthalben wirken also Störungen im Gefäßsystem auf das Herz und Störungen des Herzens auf die Gefäße zurück. Bei einem solchen Ineinandergreifen der einzelnen Faktoren und bei der gegenseitigen Bedingtheit des einen durch den andern kann niemals von einer ausschließlichen pharmakologischen Beeinflussung des Herzens allein oder der Gefäße allein die Rede sein. Wie die pathologischen Veränderungen, so wirken auch die pharmakologischen immer auf den ganzen Kreislauf ein. Für die Analyse der Wirkung kommt es aber darauf an, den primären Angriffspunkt für die einzelnen Kreislaufmittel festzustellen und daraus den gesamten Komplex der Folgeerscheinungen verständlich zu machen. Dementsprechend werden wir hier von der Beeinflussung des Herzens durch Arzneimittel und von der der Gefäße getrennt sprechen und dann erst die Wirkung dieser Veränderungen auf den Gesamtkreislauf ins Auge fassen. *Ineinandergreifen von Herz- und Gefäßwirkungen.* *Getrennte Betrachtung bei der Analyse.*

Auch methodisch muß man immer zuerst entscheiden, ob ein Gift am Herzen oder an den Gefäßen oder an beiden zugleich angreift.

---

[1] Vgl. *Cohnheim*, Vorlesungen über allgem. Pathologie, 1882, Bd. 1, 2. Aufl., S. 400.

[2] In bezug auf die Capillarstauung ist man neuerdings auch geneigt, den contractilen Elementen der Capillaren eine aktive Beteiligung an der Fortbewegung des Blutes zuzuschreiben, vgl. darüber *Grützner*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1907, Bd. 89, S. 131, sowie auch *R. Siebeck*, Inaug.-Diss. Heidelberg 1907.

Methodik der Kreislaufuntersuchung.

Bedeutung des ***Aorten-drucks.***

Die experimentelle Kreislaufpharmakologie hat mit dem Studium der Veränderungen begonnen, welche der Blutdruck in der Aorta unter der Einwirkung von Arzneimitteln und Giften erfährt. Der Aortendruck ist jedoch nur ein Bruttowert, der sich aus der Größe der jeweiligen Herzarbeit und aus dem Gesamtwiderstand des Gefäßsystems zusammensetzt. Der Mitteldruck in der Aorta muß ein genügendes Druckgefälle gewährleisten, damit die Durchblutung der Gewebe zur Bestreitung der Organfunktionen ausreicht. Ein wesentliches Sinken des Aortendruckes ist deshalb schon das Zeichen weitgehender Störungen im Gesamtkreislauf.

Auch für die menschliche Pathologie haben klinische Blutdruckmessungen gelehrt, daß zwar unter pathologischen Verhältnissen diagnostisch wichtige Steigerungen des Drucks vorkommen, daß dagegen beträchtliche Blutdrucksenkungen, welche früher in den Erörterungen der Kreislaufpathologie eine viel größere Rolle spielten, tatsächlich sehr viel seltener und erst kurz vor dem völligen Versagen des Kreislaufs zur Beobachtung kommen. Selbst bei insuffizienter Tätigkeit eines kranken Herzens ist die Erniedrigung des Drucks eine Ausnahme: durch kompensatorische Verengerung ausgedehnter Gefäßgebiete wird der Druck hochgehalten und eine möglichst gute Stromgeschwindigkeit in den lebenswichtigen Organen erzielt. Diese weitgehende Regulation des Aortendrucks gegenüber einseitigen Veränderungen der einzelnen ihn bedingenden Faktoren erschwert den Einblick in den inneren Zusammenhang der Arzneiwirkungen am Kreislauf. Denn die Kernfrage, ob der primäre Angriffspunkt im Nervensystem, im Herzen oder in den Gefäßen liegt, läßt sich niemals ohneweiters entscheiden.

Analyse der Drucksenkung.

Darüber vermag nur eine nähere Analyse des Blutdrucks im Tierexperiment Aufschluß zu geben. Hier stehen uns einwandfreie Methoden zur Verfügung, um wenigstens für jene hochgradigen Veränderungen, welche die Regulationen durchbrechen, die Ursachen der Blutdrucksteigerung oder Blutdrucksenkung festzustellen. Fällt der Aortendruck, so kann dies von Verminderung des Zustroms — vermindertes Schlagvolum des Herzens — oder von einer Abnahme der Gefäßwiderstände herrühren. Ist allgemeine Gefäßerweiterung die Ursache des Druckabfalls, so muß sich der normale Blutdruck durch eine künstliche Verkleinerung des Gesamtquerschnitts der Strombahn wiederherstellen lassen. Wir sind im stande, durch Aortenkompression diese Entscheidung zu treffen. Der Druck steigt dann wieder zur Norm.

Ist durch einen solchen Versuch festgestellt, daß Gefäßerweiterung die Ursache der Blutdrucksenkung war, so muß weiter untersucht werden, ob der Verlust der centralen Innervation oder ein Versagen der peripheren Apparate die Gefäße ihres Tonus beraubte. Zur Prüfung der peripheren Erregbarkeit dient die elektrische Reizung des Gefäßnervencentrums im Halsmark oder die Reizung von Gefäßnerven (N. splanchnicus).

Analyse der Drucksteigerung.

Hat die Verengerung großer Gefäßgebiete durch ein Gift zur Blutdrucksteigerung geführt, so ist gleichfalls noch zu entscheiden, ob sie auf Erregung der vasomotorischen Centren oder auf einer Rei-

zung der in der Gefäßwand gelegenen peripheren Apparate beruht. Zur Unterscheidung, ob die Gefäßverengerung central oder peripher angreift, kann das Verhalten des Blutdrucks nach Halsmarkdurchschneidung dienen. Um auch die untergeordneten Gefäßnervencentren im Rückenmark auszuschalten, müssen sie durch Ausbohrung zerstört werden. Central angreifende Gifte, z. B. Strychnin, steigern unter solchen Umständen den Druck nicht mehr. Wirkt dagegen ein Gift auch nach derartiger Ausschaltung der centralen Innervation noch auf den Aortendruck ein, so muß es peripher, d. h. in der Gefäßwand selbst angreifen. Digitalissubstanzen, Adrenalin, Barytsalze rufen z. B. auch dann noch mächtige Blutdrucksteigerung hervor.

Lähmung der vasomotorischen Centren.

Geht eine Gefäßlähmung von den vasomotorischen Centren aus, so kann man die Abnahme der Erregbarkeit bei der Anwendung verschiedener Reizmittel stufenweise verfolgen. Die vasomotorischen Centren verlieren zuerst ihre reflektorische Reizbarkeit bei der Erregung sensibler Nerven: der Blutdruck steigt nicht mehr bei Reizung des Ischiadicus. Dann werden die chemischen Reizmittel der Centren allmählich wirkungslos; so können wir, da das Erstickungsblut die normalen Vasoconstrictorencentren erregt, den Erstickungsversuch als einen Maßstab zur Prüfung ihrer Erregbarkeit verwenden. Endlich versagt bei völliger Lähmung der Vasomotoren auch die direkte elektrische Reizung des Halsmarks.

Periphere Gefäßlähmung.

Ist die Gefäßlähmung eine periphere, so werden selbstverständlich die genannten Reizmittel der Vasomotorencentren gleichfalls unwirksam. In diesem Falle versagt aber auch die Reizung der vasomotorischen Nerven selbst. Handelt es sich z. B. wie bei der Arsenvergiftung um eine peripher angreifende Lähmung in den Gefäßen der Baucheingeweide, so wird der Erfolg der Splanchnicusreizung mit der fortschreitender Giftwirkung ein immer geringerer werden.

Unterscheidung von Herz- und Gefäßwirkungen.

Durch derartige Versuche wird die Abhängigkeit oder Unabhängigkeit der Wirkung vom Centralnervensystem mit Sicherheit erwiesen; ob jedoch die Blutdruckveränderung ausschließlich von peripher angreifenden Veränderungen der Gefäßweite abhängt oder ob sie auch vom Herzen ausgeht, das erfahren wir daraus nicht. Dies kann einwandfrei nur durch eine weitere Analyse entschieden werden, bei der man die Wirkung auf das Herz und die auf die Gefäße besser auseinanderzuhalten vermag.

Vielfach hat man versucht, die centrale Gefäßinnervation sowie die Erregbarkeit der peripheren vasomotorischen Apparate durch große Gaben lähmender Gifte, wie Chloralhydrat oder Amylnitrit, auf pharmakologischem Wege auszuschalten und dann erst die Wirkung blutdrucksteigernder Substanzen zu prüfen; trat die Blutdrucksteigerung noch ein, so hat man geschlossen, daß sie nur vom Herzen herrühren könne. Diese Versuchsanordnung ist aber nicht einwandfrei, denn durch die Wirkung des zweiten Giftes kann die Lähmung der Gefäßinnervation wieder aufgehoben werden, und der Schluß auf eine reine Herzwirkung ist dann unberechtigt.

Analyse der Herzwirkung.

Geht eine Blutdruckwirkung nicht von Veränderungen der Gefäßweite aus, so hat man meist per exclusionem geschlossen, daß sie von einer Veränderung der Herzleistung abhängt, und suchte die Blutdruckanalyse durch den Versuch am isolierten Herzen zu ergänzen. Doch kann man auch durch gleichzeitige graphische Regi-

strierung des Blutdrucks und der Herztätgkeit, durch Plethysmographie des Herzens und ähnliche Methoden[1] Anhaltspunkte zur Beurteilung der Herztätigkeit gewinnen. Völlig einwandfrei läßt sich jedoch der eigentlich maßgebende Faktor, das Schlagvolumen des Herzens, am intakten Kreislauf nur durch die Eichung der Blutmenge feststellen, welche das Herz in die Aorta befördert; die Messung des Minutenvolums durch eine in die Aorta eingesetzte Stromuhr (*Tigerstedt*[2]) hat neuerdings für das Adrenalin, die Digitalissubstanzen u. s. w. wichtige Ergebnisse geliefert.

Versuche am isolierten Froschherzen.

Zu einer direkten Bestimmung des Angriffspunkts von Giftwirkungen am Kreislauf haben der Pharmakologie Beobachtungen am isolierten Herzen wertvolle Dienste geleistet. Das klassische Objekt für derartige Untersuchungen ist das überlebende Froschherz.

Cyon hat 1866 im Laboratorium *C. Ludwigs* daran den ersten Versuch angestellt[3]. Bald darauf verwandten *W. Blasius* und *Böhm* im Laboratorium von *Fick* die gleiche Methode[4]. Man ließ das isolierte Froschherz anfangs mit erhaltenen Sinus, Vorhöfen und Klappen arbeiten; das Herz empfängt dabei die künstliche Nährlösung (verdünntes Blut, Kaninchenserum oder auch *Ringer*sche Salzlösung) nach Unterbindung der übrigen Venen- und Arterienstämme durch eine Vena cava und wirft sie durch die Aorta wieder aus. Einfacher noch gestaltet sich die Beobachtung der Tätigkeit des überlebenden Froschventrikels, wenn man denselben allein ohne Sinus und Vorhöfe an dem *Kronecker*schen Froschherzmanometer arbeiten läßt[5]. Dabei wird eine Doppelwegkanüle in den Ventrikel eingeführt. Doch genügt auch eine einfache „Trichterkanüle", aus der das Herz die „Nährlösung" von einer minimalen 2—3 *cm* hohen Flüssigkeitssäule bezieht und durch seine eigenen Schläge dabei für die ständige Durchmischung sorgt, um das Organ viele Stunden hindurch schlagfähig zu erhalten. Für manche Zwecke ist diese einfache Anordnung (*Straub*[6]) die zweckmäßigste.

Froschherzapparat.

Die für pharmakologische Untersuchungen am meisten gebrauchte Anordnung ist der Froschherzapparat nach *Williams*[7]. Mit Hilfe von künstlichen Ventilen, welche die Klappen des Herzens ersetzen, circuliert die Nährlösung in diesem Apparate, den wir anbei schematisch abbilden, unter einem willkürlich einstellbaren Drucke durch das unveränderliche Röhrensystem, das den Körperkreislauf darstellt.

Zwei kugelförmige, etwa 30 cm^3 fassende Glasreservoire sind zur Aufnahme von normaler und vergifteter Nährlösung bestimmt. Die abgehenden Gummischläuche vereinigen sich in einem Gabelrohr, das die normale oder die vergiftete Nährlösung durch das Zuflußventil zu einer Doppelwegkanüle führt, die in den Ventrikel eingebunden ist. Der andere Ast der Doppelwegkanüle ist mit einem zweiten Ventil verbunden, welches nach Art der Aortenklappen das Blut vor dem Zurücktritt in das Herz verhindert. Durch dieses Ventil fließt das Blut wieder ins Reservoir zurück. In den die Arterien des Kreislaufes ersetzenden Teil des Röhrensystems ist ein Manometer eingeschaltet. Durch Verengen oder Erweitern der Aus-

---

[1] Kardiometer von *Roy* u. *Adam*, Philosoph. Transact., Bd. 183, S. 302; Plethysmographie vom Perikard aus, vgl. *Knoll*, Ber. d. Wiener Akademie der Wissenschaften. 1880, Bd. 82; ferner *Lehndorff*, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1909, Bd. 61, S. 418.

[2] *Tigerstedt*, Skandinav. Arch. f. Physiol. 1891, Bd. 3, und 1907, Bd. 19.

[3] *Cyon*, Berichte d. Kgl. Sächs. Gesellschaft d. Wissensch. 1866, S. 256.

[4] *Blasius*, Verhandl. d. Physikal.-med. Gesellsch. zu Würzburg. N. F. Bd. 2, S. 49, 1871; *Pflügers* Archiv. 1872, Bd. 5, S. 153.

[5] *H. Kronecker*, Beiträge zur Physiologie. Festschr. f. *C. Ludwig*, Leipzig, 1874, S. 173.

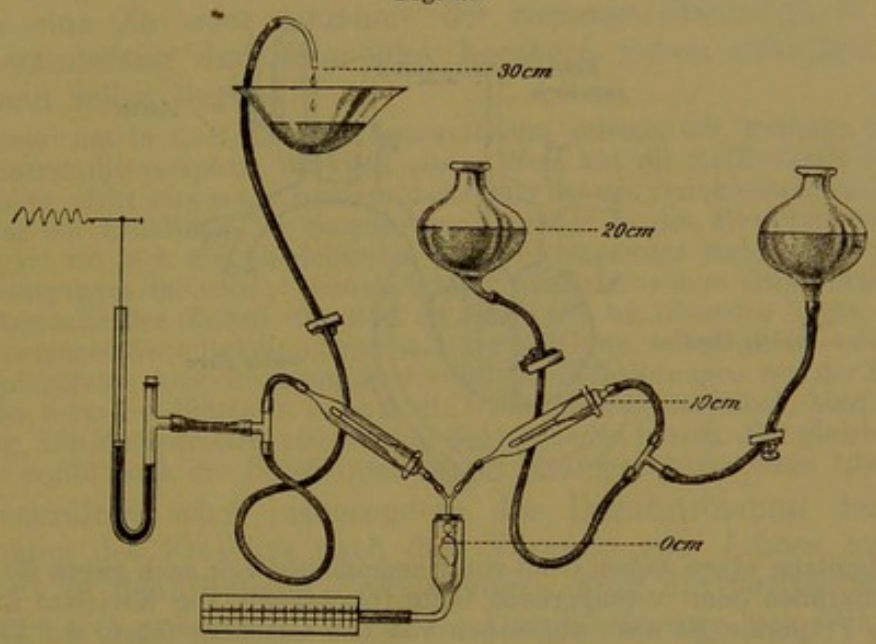
[6] Vgl. *Straub*, Biochemische Zeitschrift. 1910, Bd. 28, S. 392.

[7] *Williams*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1880, Bd. 13, S. 1.

flußöffnung läßt sich der Druck in dem Röhrensystem — der Blutdruck im künstlichen Aortensystem — willkürlich variieren.

Sobald man einen Abschlußwiderstand erzeugt, verzeichnet das Herz bei jeder Systole einen bestimmten Druckzuwachs im Manometer. Hält man den Abflußwiderstand konstant, so kann eine Änderung des Mitteldruckes und der Pulsgröße in dem unveränderlichen Röhrensystem nur durch Änderungen der Herztätigkeit zu stande kommen. Die Methode gestattet die Bestimmung des Pulsvolumens entweder durch Messung der ausgeworfenen Flüssigkeitsmenge oder

Fig. 17.



auch durch plethysmographische Aufzeichnung der Volumdifferenzen des Ventrikels in systolischer und diastolischer Stellung (vgl. Abbildung). Die Arbeitsleistung des Herzens kann jederzeit für die Zeiteinheit oder für den einzelnen Herzschlag berechnet werden, denn die geleistete Arbeit ist das Produkt der ausgeworfenen Blutmenge, des Pulsvolums, mal der Widerstandshöhe, gegen die das Blut ausgeworfen ist. Steigert man die Höhe der Überlastung durch Heben der Ausflußröhre, so kommt man endlich so weit, daß das Herz den Widerstand nicht mehr zu überwinden vermag: die sog. absolute Kraft des Herzens (*Dreser*[1]).

Versuche am isolierten Warmblüterherzen.

Mit Hilfe der Durchströmung seiner Coronargefäße kann man auch das Säugetierherz stundenlang schlagfähig erhalten. Durch die Isolierung eines Herz-Lungenkreislaufs oder durch die Speisung des Coronarkreislaufes mit geeigneter Nährlösung am ausgeschnittenen Herzen gelingt es auch an höheren Versuchstieren das Herz vom Körperkreislauf unabhängig und der Erforschung direkter Giftwirkungen zugänglich zu machen.

Herz-Lungenkreislauf.

Die Methode der Isolierung des Herz-Lungenkreislaufes (*H. E. Hering*[2] und *Bock*[3]) wird durch das umstehende Schema (Fig. 19) illustriert.

Die Aorta descendens und die beiden Subclavien werden am Kaninchen unterbunden. Von den beiden Carotiden ist die eine mit dem Manometer verbunden, die andere aber mit einer U-förmigen Röhre, welche das Blut zur Vena jugularis

[1] *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 24, S, 227.

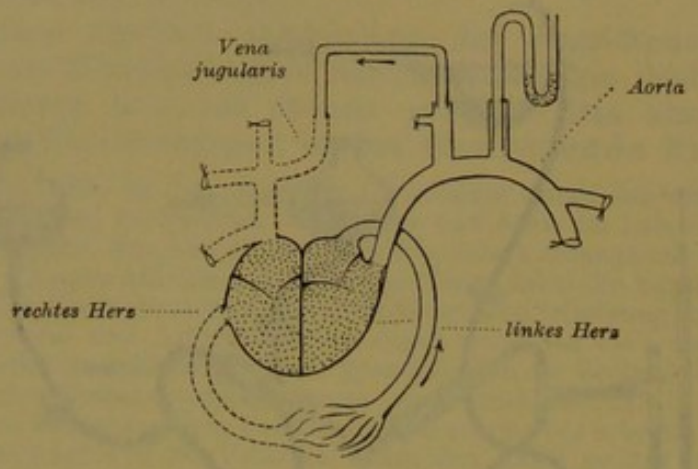
[2] *H. E. Hering*, *Pflügers* Arch. 1898, Bd. 72, S. 163.

[3] *Bock*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41. Eine ähnliche Versuchsanordnung benützte schon *Tschistowitsch*. Zentralbl. f. Physiol. 1887, Bd. 1, S. 133.

hinüberführt. Die Lungengefäße bleiben bei der Anordnung unversehrt, Das Blut circuliert dann von der Pulmonalaterie durch die Lungen, kommt arterialisiert in das linke Herz und von da in die Aorta. Hier hat es nur den Weg durch die eine Carotis frei und von da durch die U-förmige Verbindung zum rechten Herzen zurück.

Das künstliche Röhrensystem vertritt also die Stelle des Körperkreislaufes; der Widerstand in ihm kann konstant erhalten werden. Der kleine Kreislauf bleibt unverändert. Wir brauchen aber auf die Lungengefäße keine Rücksicht zu nehmen,

Fig. 18.



denn sie besitzen einen hohen Grad von Unempfindlichkeit auch gegen die stärksten gefäßerweiternden oder -verengernden Gifte (*Gerhardt*[1]). Der Kreislauf im *Hering-Bock*schen Präparate ist also, abgesehen von den Coronargefäßen, auf Röhren von unveränderlichem Widerstand reduziert. Das Herz ist physiologisch isoliert. Tritt in diesem System eine Blutdruckveränderung ein, so kann sie nur von einer Veränderung der Herztätigkeit herrühren.

Durchblutung des überlebenden Herzens.

Die andere Methode, die von *Langendorff*[2] ausgebildet wurde, beruht auf der schon *Carl Ludwig* bekannten Tatsache[3], daß auch das Herz eines eben verbluteten warmblütigen Tieres sich „überlebend" erhalten läßt, wenn das Kranzgefäßsystem des Herzens mit defibriniertem körperwarmen Blute oder anderen geeigneten Nährlösungen durchströmt wird. In einer feuchten Kammer schlägt das Herz dann stundenlang regelmäßig fort.

Langendorff läßt das Blut unter Druck in die Aorta einströmen; die Aortenklappen werden geschlossen, und es bleibt dem Blute kein anderer Weg, als der durch die Coronargefäße. Aus dem rechten Vorhof fließt das Blut ab. Die Herzhöhlen sind leer. Die Contractionen können graphisch verzeichnet werden. Die Ausschläge sind während längerer Zeitperioden von genügender Gleichmäßigkeit. Die Leistung des Herzens ist aber in hohem Grade von der Speisung seines Coronarkreislaufes und von der Temperatur abhängig. Bleiben diese konstant, so darf eine Veränderung der Herztätigkeit auf ein zugesetztes Gift bezogen werden.

Das nach *Langendorff* durchblutete Herz bleibt in seinen nervösen und muskulären Elementen bei genügender Erregbarkeit und ist z. B. auch den Einflüssen des Vagus und Accelerans noch zugänglich (*Langendorff, Hering, Steinberg*[4]).

---

[1] *Gerhardt*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44.

[2] *Langendorff*, *Pflügers* Arch. 1895, Bd. 61, S. 291.

[3] *Carl Ludwig* hatte das vollständig aus dem Kreislauf herausgeschnittene Warmblüterherz schon 1846 (*Wild*, Ztschr. f. rat. Med. 1846, Bd. 5) von der Carotis eines anderen lebenden Tieres aus künstlich durchblutet.

[4] *Langendorff*, a. a. O.; *Hering*, *Pflügers* Arch. 1903, Bd. 99, S. 245; *Steinberg*, Ztschr. f. Biolog. 1908, Bd. 51.

Analyse der Gefäßwirkungen.

Der Beobachtung des isolierten Herzens steht die Prüfung pharmakologischer Agenzien an den überlebenden Gefäßen gegenüber. Die Gefäße in den Organen, die aus dem Körper herausgenommen und mit defibriniertem körperwarmen Blute oder auch nur mit *Ringer*scher Lösung durchleitet werden, „überleben" gleichfalls lange Zeit. Wenn man die Durchleitungsflüssigkeit unter konstantem Druck in die Arterien, z. B. der Niere, Milz oder einer Extremität, einlaufen läßt und die in der Zeiteinheit aus der Vene ausfließende Menge bestimmt, so kann eine Zu- oder Abnahme der Stromgeschwindigkeit nur auf einer Veränderung der Strombahn beruhen, deren Ursachen in der Gefäßwand selbst liegen.

Gefäßweite bei der „Durchblutung" isolierter Organe.

Mosso[1] hat in *Carl Ludwigs* Laboratorium mittels der Methode der Durchblutung zuerst die periphere Wirkung eines Giftes auf die Gefäßwände festgestellt. Es darf aber nicht vergessen werden, daß selbst bei der Durchleitung defibrinierten Blutes, das zur Erhaltung der chemischen Vorgänge in den Geweben außerordentlich geeignet ist, sich die überlebenden Gefäße keineswegs mehr unter physiologischen Bedingungen befinden; niemals strömt auch bei einem dem normalen Blutdruck entsprechenden Zufluß das Blut so rasch wie im lebenden Tiere, und seine Ausströmungsgeschwindigkeit nimmt mit der Zeit von selbst ab (*Brodie*[2]). Schon die geringfügigsten Abweichungen der künstlichen Nährlösungen von der Zusammensetzung des normalen Blutes, z. B. auch die Defibrinierung desselben, sind hiefür von Bedeutung. Die Methode birgt also manche Fehlerquellen in sich. Die gleichmäßigsten Resultate ergibt noch die Durchströmung mit blutfreier *Ringer*scher Lösung[3].

Verhalten ausgeschnittener Arterienstreifen.

Neuerdings wird insbesondere die Durchströmung der Hinterextremitäten des Frosches nach dem Vorgang von *Läwen* und *Trendelenburg*[4] zu quantitativen Feststellungen über die peripheren Gefäßwirkungen viel gebraucht. Auch die Durchströmung von Warmblüterorganen, z. B. der Ohrgefäße des Kaninchens, eignet sich zu solchen Untersuchungen (*Krawkow*[5]). Die Durchströmungsversuche werden ergänzt durch weitere Untersuchungsmethoden, welche die Tonusänderungen an ausgeschnittenen circulären Arterienstreifen direkt zur Anschauung bringen. Man kann nämlich, wie dies insbesondere *v. Frey* und *O. B. Meyer*[6] gezeigt haben, isolierte Blutgefäße bei geeigneter Behandlung in körperwarmer *Ringer*scher Lösung tagelang in reizbarem Zustande erhalten. Gifte mit peripheren Angriffspunkten erweisen ihre Wirkung auf die Arterienwände an diesem Objekt in ganz specifischer Weise[7].

Untersuchung der Gefäßgebiete im lebenden Körper.

Die peripheren Gefäßwirkungen sind aber keineswegs allein maßgebend für das Verhalten der verschiedenen Gefäßgebiete innerhalb des lebenden Körpers. Hier unterliegen dieselben auch den Einflüssen

---

[1] *Mosso*, Arbeiten aus der Physiol. Anstalt zu Leipzig. 1874, S. 305.

[2] *Brodie*, Journ. of Physiol. 1903, Bd. 29, S. 266, sowie *Pfaff* u. *Vejnx-Thyrode*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 49, S. 324.

[3] Im defibrinierten Blut und im Blutserum stören gefäßverengende Substanzen, die bei der Gerinnung in das Serum gelangen (*O'Connor*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 195).

[4] *Läwen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51, S. 415; *Trendelenburg*, ebenda. 1910, Bd. 63, S. 161.

[5] *Krawkow*, *Pflügers* Arch. 1913, Bd. 151, S. 583; *Rischbieter*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, Bd. 1, S. 355.

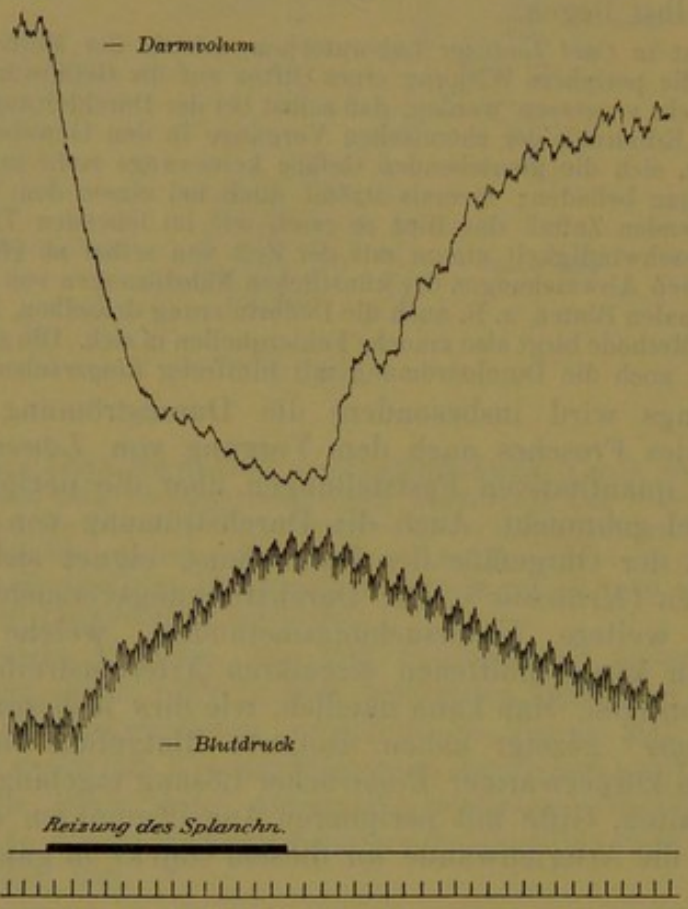
[6] *v. Frey*, Sitzungsber. d. Physikal.-med. Ges. in Würzburg 1905; *O. B. Meyer*, Ztschr. f. Biologie. 1907, Bd. 30, S. 352; ebenda 1913, Bd. 61, S. 275; *H. Full*, ebenda 1913, Bd. 61, S. 287.

[7] Vgl. *Langendorff*, Zentralbl. f. Physiol. 1908, Bd. 21, Nr. 17.

des centralen Nervensystems und sind, wie früher erwähnt, vielfach von kompensatorischen Einwirkungen untereinander abhängig. Deshalb bedarf es, um die Beteiligung der einzelnen Gefäßgebiete an den Circulationsveränderungen im Gesamtorganismus festzustellen, noch anderer Methoden[1], welche die Durchblutung der einzelnen Organe intra vitam zu messen gestatten. Die Beobachtung des Venenausflusses und die Plethysmographie sind hiefür geeignet.

Fig. 19.

Volumkurve einer Darmschlinge bei Splanchnicusreizung.



Plethysmographie.

Die Plethysmographie verzeichnet die Volumänderungen, welche ein Organ erfährt, das mit seinen zu- und abführenden Blutgefäßen luftdicht in eine zweckentsprechend konstruierte Kapsel eingeschlossen ist. *Roy*[2] hat mittels dieser Methode die Volumschwankungen der Niere zuerst gemessen (Onkometer). Jetzt werden besonders die *Schäfer*schen Plethysmographen gebraucht (*Schäfer* u. *Moore*[3]). Verbindet man die Kapsel mit einem Volumschreiber (Pistonrecorder o. dgl.), so werden die einzelnen Pulse auf der Kurve sichtbar, da die Vermehrung des Gefäßinhaltes, den das eingeschlossene System bei jeder Systole des

[1] Vgl. über die Methoden *F. Pick*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42, S. 399; *Biedl*, *Pflügers* Arch. 1897, Bd. 67, S. 446; *Barcroft* und *Brodie*, Journ. of Physiol. 1905, Bd. 32, S. 18.

[2] *Roy*, Journ. of Physiol. 1881, Bd. 3, S. 203.

[3] *Schäfer* und *Moore*, Journ. of Physiol. 1896, Bd. 20, S. 5.

Herzens erfährt, Luft aus dem Onkometer verdrängt. In gleicher Weise folgt das Volum des eingeschlossenen Organs auch in längeren Perioden den Schwankungen des Blutdrucks, wenn die Gefäße durch einen steigenden Blutdruck passiv erweitert werden oder bei sinkendem Blutdruck eine geringere Füllung erhalten.

Deutung der plethysmographischen Kurven.

Die plethysmographische Kurve bewegt sich also immer in gleichem Sinne wie die Blutdruckkurve, wenn das eingeschlossene Gefäßgebiet nicht selbst durch das pharmakologische Agens beeinflußt wird. Verengt sich aber das eingeschlossene Gefäßgebiet selbst, so nimmt das Volum des Organs bei einer Blutdrucksteigerung nicht zu, es schrumpft vielmehr und die beiden Kurven bewegen sich in entgegengesetzter Richtung. Erweitert sich umgekehrt das Gefäßgebiet aktiv, so erhebt sich die plethysmographische Kurve auch bei gleichbleibendem oder sogar fallendem Blutdruck und kreuzt so wieder die Carotiskurve. Anbei bringen wir das Beispiel einer plethysmographischen Kurve (vgl. Fig. 19), welche die Volumänderungen einer in den Plethysmographen eingeschlossenen Darmschlinge durch die Verengerung der Darmgefäße bei Splanchnicusreizung demonstriert[1]. Die Methodik gestattet (wie auch die Ausflußmethodik) die gleichzeitige Feststellung der Durchblutung mehrerer Gefäßgebiete und ihrer gegenseitigen Beziehungen. Pharmakologische Veränderungen der Gefäßweite lassen sich dabei durch vorherige Durchschneidung sowie durch Reizung der Gefäßnerven weiter analysieren.

Pharmakologie des Herzens.

Herzbewegung.

Das Herz trägt die Bedingungen seiner Tätigkeit in sich selbst (*Albrecht v. Haller*). Die Reize für die „automatische" Herzbewegung entstehen beim Froschherzen im Venensinus, beim Warmblüterherzen an den Einmündungsstellen der Hohlvenen[2]. Auch die Rhythmik des Herzens wird in der Norm an diesen Stellen bestimmt, d. h. die Bewegungsreize für das Herz werden hier in rhythmische umgewandelt (*Gaskell, Engelmann*). Der Zustand dieser Centren für die Herzbewegung wird durch Arzneimittel und Gifte in mannigfacher Weise beeinflußt.

Rhythmus.

Zum Verständnis der bei vielen Lebensvorgängen[3] beobachteten Erscheinung des Rhythmus sei noch folgendes bemerkt: Es gehört zu den wenig sichergestellten und fundamentalen Eigenschaften aller nervösen Centren — gleichgiltig, ob man ihre histologischen Charakteristika in Nervennetzen oder in Ganglienzellen sucht —, daß sie im stande sind, dauernd zufließende Reize zu summieren und dadurch deren ökonomische Verwertung zu ermöglichen. Die Summation führt nach einer gewissen Zeit in den nervösen Apparaten zur Entladung von Energie, und es folgt eine Phase der Erschöpfung, in der die Centren für Reize unempfindlich — „refraktär" — sind, bis sich in ihnen wieder genügende Energie neu gebildet hat. Katabolische und anabolische Vorgänge wechseln so ab. Diese Periodizität der Vorgänge in den Centren findet ihren sichtbaren Ansdruck in der periodischen Tätigkeit der Erfolgsorgane, z. B. der Atmungsmuskeln, des Herzens u. s. w.

Für diese in der Norm dauernd in Anspruch genommenen Centren ist die refraktäre Phase eine Lebensbedingung, um den notwendigen Energieersatz zu gewährleisten.

Qualitäten der Herzcontraction.

Nach *Gaskells* und *Engelmanns* grundlegenden Arbeiten haben wir an der Herztätigkeit verschiedene Qualitäten zu unterscheiden, die getrennt beeinflußbar sind. Je nach dem Zustand der reizerzeugenden Apparate im Sinus richtet sich die Frequenz der den übrigen Herzabschnitten zufließenden Reize (Chronotroper Einfluß des Sinus). Da-

[1] Aus *Arno Lehndorff, Engelmanns* Arch. 1908, S. 362.
[2] *Adam, Pflügers* Arch. 1906, Bd. 111, S. 607.
[3] Vgl. dazu *Steinach*, Die Summation einzeln unwirksamer Reize als allgemeine Lebenserscheinung. *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 125, S. 239 u. 290.

durch wird die erste Eigenschaft des Herzens, die wir zu betrachten haben, seine Rhythmik bestimmt.

Es läßt sich übrigens nachweisen, daß solche „reizerregende" Apparate nicht bloß an den genannten Stellen — in den Sinus und Atrioventrikularknoten — sondern in allen Teilen des Herzens existieren. Die Automatie der tieferen Herzabschnitte ist nur latent, d. h. sie kommt nicht zur Geltung, solange die führenden Sinusapparate in Tätigkeit sind und die untergeordneten hemmen — ähnlich wie bei den Vorgängen der „intracentralen Hemmung" im Centralnervensystem.

Die Tätigkeit der Ventrikel wird bedingt und ist pharmakologisch zu beeinflussen durch die folgenden Faktoren: 1. durch die Rhythmik der führenden reizerzeugenden Apparate (chronotrope Wirkungen), 2. durch die Geschwindigkeit der Reizleitung im Herzen (dromotrope Wirkungen), 3. durch die Anspruchsfähigkeit der motorisch erregbaren Endapparate (Nerven oder Muskel) im Herzen (bathmotrope Wirkungen) und endlich 4. durch den augenblicklichen inneren Zustand des Herzmuskels, der allein die — von der Stärke des Reizes ganz unabhängige — Größe der Contraction bestimmt (inotrope Wirkungen).

Mannigfaltigkeit der Giftwirkungen am Herzen.

Alle diese verschiedenen Eigenschaften des Herzens können von zweierlei Angriffspunkten aus eine Änderung erfahren. Sie sind sowohl von extrakardialen Nerven aus als auch intrakardial beeinflußbar. Vom Centralnervensystem erhält das Herz wieder eine doppelte Innervation: die hemmenden kranial-autonomen Vagus- und die beschleunigenden (fördernden) sympathischen Acceleransfasern. Beide Nerven sind von ihrem Ursprunge im Centralnervensystem aus sowie auch peripher an ihren Endigungen im Herzen pharmakologisch beeinflußbar.

Giftwirkungen auf die extrakardialen Nerven.

Wirkung auf die Centren der extrakardialen Nerven.

Das Centrum der Herzhemmungsnerven in der Medulla oblongata wird von einer Reihe von Giften direkt erregt. Das bekannteste Beispiel ist Erregung des Vaguscentrums durch den Sauerstoffmangel des Erstickungsblutes. Auch gewisse medulläre Krampfgifte, wie Pikrotoxin und Cicutoxin, erregen, wie die Erstickung, gleichzeitig das Vasomotorencentrum und das Vaguscentrum (*Böhm*[1]). Das Adrenalin (*Verworn, Biedl* und *Reiner*[2]) und die zur Gruppe des Digitalins gehörigen Substanzen[3] verursachen — abgesehen von allen sekundären Wirkungen dieser Gifte auf den Vagus — eine direkte Erregung seines Centrums. Es ist jedoch bei diesen blutdrucksteigernden Agenzien wie auch bei der Erstickung recht schwierig, die direkte Erregung des Vaguscentums von jener indirekten auseinanderzuhalten, die durch die gleichzeitige Steigerung des Blutdrucks bedingt wird.

Erregung des Vaguscentrums durch Gifte;

durch hohen Blutdruck.

Der Erregungszustand des Vaguscentrums ist nämlich, wie schon *Bernstein*[4] nachgewiesen hat, von der Höhe des Blutdrucks ab-

[1] *Böhm*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5, S. 279.

[2] *Verworn* a. a. O.; *Biedl* und *Reiner*, *Pflügers* Arch. 1898, Bd. 73, S. 385. *Neujean*, Arch. int. de pharmacodyn. et de therapie; 1904, Bd. 13, S. 45.

[3] Vgl. *Cushny*, Journ. of exper. Med. 1897, Bd. 2, S. 245; *Kochmann*, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Therap. 1905, Bd. 16.

[4] *Bernstein*, Zentralbl. f. d. Med. Wissensch. 1867, S. 1.

hängig. Bei der vorübergehenden Blutdrucksteigerung durch Überfüllung des Gefäßsystems nimmt der Vagustonus zu; bei der Blutdrucksenkung durch Aderlaß steigt die Pulsfrequenz, und das Vaguscentrum wird dabei auch für reflektorische Einflüsse weniger zugänglich (*Verworn*[1]). Durch alle pharmakologischen Agenzien, die den allgemeinen Blutdruck steigern oder herabsetzen, wird also auch sekundär die Schlagfrequenz des Herzens verändert. So wird der Puls bei der Blutdrucksteigerung durch Strychnin verlangsamt (*S. Mayer*[2]), bei der Blutdrucksenkung durch Amylnitrit beschleunigt (*W. Filehne*[3]), während diese Gifte den Vagus keineswegs direkt beeinflussen.

Vagus-durchschneidung.

Die Durchschneidung der Nervi vagi führt bekanntlich durch den Wegfall des normalen Vagustonus, je nach dessen verschiedener Stärke, bei den verschiedenen Tierarten zu mehr oder weniger starker Beschleunigung des Pulses. Auch die durch toxische oder anderweitige Erregung des Vagustonus bedingte Pulsverlangsamung fällt selbstverständlich nach Durchschneidung der Vagi fort.

Lähmung des Vaguscentrums.

Lähmung des Vaguscentrums durch Gifte schaltet den Vagustonus, ganz wie die Durchschneidung der Nerven, aus und führt zu einer entsprechenden, je nach der Tierart verschieden stark ausgeprägten Beschleunigung der Pulse.

Erregung der Acceleranscentren.

Aber auch durch Erregung der Acceleranscentren kann Pulsbeschleunigung entstehen.

Die Pulsbeschleunigung vor dem Erbrechen bietet ein Beispiel von solcher centralen Acceleransreizung. Ferner erregt das Erstickungsblut wie das Vaguscentrum auch das der Acceleratoren; am curarisierten Tiere ruft deshalb Erstickung nach vorheriger Ausschaltung der Vagi Pulsbeschleunigung hervor (*Dastre* und *Morat*, *Konow* und *Stenbeck*[4]). Bei erhaltenen Vagis überwiegt dagegen bei der Erstickung die Erregung des Vaguscentrums, wie ja auch in der Norm der Vagustonus den der Accelatorencentren überwiegt (*H. E. Hering*[5]). Auch bei den medullären Krampfgiften, dem Pikrotoxin und Cicutoxin, ist an der Pulsbeschleunigung die der anfänglichen Verlangsamung nachfolgt, wahrscheinlich eine centrale Acceleransreizung beteiligt[6].

Vagus- und Acceleransendapparate.

Die peripheren Wirkungen auf den Vagus und Accelerans sind aus den allgemeinen Gesichtspunkten für die Giftwirkungen auf das vegetative Nervensystem zu verstehen. Dementsprechend haben wir Beeinflussung des hemmenden Apparates durch Gifte zu erwarten, welche auch sonst an parasympathischen Nerven angreifen, und anderseits Beeinflussung des Accelerans durch Gifte, welche Beziehungen zu den sympathischen Nervenapparaten besitzen. Beide vegetativen Nervensysteme können durch Gifte an ihren Endigungen oder auch an den gangliösen Zwischenapparaten beeinflußt werden, die in ihren Verlauf eingeschaltet sind.

Periphere Vaguswirkungen.

Bei den Giftwirkungen auf die peripheren Hemmungsapparate des vom parasympathischen System stammenden Herzvagus

---

[1] *Verworn*, *Engelmanns* Arch. f. Physiol. 1903, S. 65.

[2] Vgl. *Siegm. Mayer*, Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wiss. 1872, Bd. 64.

[3] *S. Mayer* und *Friedrich*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5, S. 55; *W. Filehne*, *Pflügers* Arch. 1874, Bd. 9, S. 470.

[4] *Dastre* und *Morat*, Arch de Physiol. 1885; *Konow* und *Stenbeck*, Skandinav. Arch. f. Physiol. 1889, Bd. 1.

[5] *H. E. Hering*, *Pflügers* Arch. 1895, Bd. 60, S. 442.

[6] Vgl. *Böhm*, a. a. O., S. 309.

begegnen wir der gleichen Gruppe von Giften, deren specifische Beziehungen zu diesem System wir schon bei den Darmgiften kennen gelernt haben. So wissen wir vom Nikotin, daß es eine vorübergehende Erregung und nachfolgende Lähmung der in den Verlauf aller autonomen Fasern eingeschalteten Zwischenstationen hervorruft. Dadurch erklären sich die zuerst von *Schmiedeberg*[1] festgestellten eigenartigen Wirkungen auf die Herzhemmungsnerven.

Nikotin.

Vergiftet man einen Frosch mit einer geringen Menge Nikotin, so beobachtet man bald eine Verlangsamung der Herzaktion, ja meist steht das Herz sogar kurze Zeit in Diastole still. Dieser diastolische Stillstand dauert aber nur höchstens 1—2 Minuten an, und alsbald schlägt das Herz anscheinend wieder wie ein normales. Die Hemmungsapparate des Herzens zeigen jedoch in diesem zweiten Stadium ein eigentümliches Verhalten. Reizt man nämlich den Nervus vagus, so erweist sich die Reizung nunmehr wirkungslos. Reizt man dagegen den Sinus venosus oder bringt man etwas Muscarin auf das Herz, so bleibt auch das Nikotinherz in Diastole stillstehen. Dem Muscarin und der Sinusreizung gegenüber verhält sich das mit Nikotin vergiftete Froschherz also wie ein normales, der Vagusreizung gegenüber aber wie ein atropinisiertes Herz. Es muß also durch die Vergiftung mit Nikotin ein Teil des Hemmungsapparates leitungsunfähig geworden sein, durch den die Erregung bei der Vagusreizung hindurchgehen muß, der aber weiter vom Herzen entfernt liegt als der Angriffspunkt der Sinusreizung oder des Muscarins, *Schmiedeberg* hat diesen Teil als Zwischenstück bezeichnet. Nach den allgemeinen Gesetzen, die *Langley* und *Dickinson*[2] für die Beeinflussung der autonomen Zwischenstationen durch Nikotin festgesellt haben, ist danach zu schließen, daß die in die Vagusfasern eingeschaltete Ganglienstation zwischen dem Vagusstamm und den erregbar gebliebenen Endapparaten liegen muß. Am Kaninchenherzen liegen solche durch Nikotin ausschaltbare Teile des Hemmungsapparates in der Rückwand der Vorhöfe (*F. Marchand* und *A. W. Meyer*[3]).

Der Vagus ist die präganglionäre Faser, deren Reizung nach Nikotin ganz allgemein unwirksam wird; bei der Sinusreizung dagegen treffen wir die postganglionären Fasern, deren Endigungen von Muscarin und Atropin, nicht aber von Nikotin beeinflußt werden.

Bei einer Reizung des Halsvagus schlägt das nikotinisierte Herz rascher als vorher (*Schmiedeberg* a. a. O.). Die beschleunigenden Herznerven haben ihre Zwischenstation im Ganglion stellatum; die postganglionären Fasern, die beim Frosch sowie auch mitunter bei höheren Tierarten mit dem Stamme des Vagus zum Herzen verlaufen, bleiben auch nach Nikotinvergiftung erregbar.

Tabakvergiftung.

Auch bei der Nikotinvergiftung des Menschen wird der Puls ungemein frequent. Dies beruht, wie eben erörtert, auf dem Wegfall der centralen Vaguserregungen. Später wird der Puls bei der Nikotinvergiftung wieder langsamer, infolge einer lähmenden Wirkung des Gifts auf die automatischen Centren der Herzbewegung selbst. Bei chronischer Nikotinvergiftung beobachtet man unregelmäßigen, aussetzenden Puls. Die akute Tabakvergiftung ist allerdings nicht eine reine Nikotinwirkung, da auch Pyridine und eine ganze Reihe anderer Gifte bei der Wirkung des Tabakrauchens mitbeteiligt sind. Der anfangs langsame, dann frequente Puls in der akuten Tabakvergiftung wie auch die Steigerung der Sekretionen, die erhöhte Peristaltik, Übelkeit und Erbrechen sind jedoch sicher als Folge der Nikotinkomponente anzusehen. Ebenso die Blässe und das Ohnmachtsgefühl, die auf zentraler Lähmung beruhen. (Über chronische Tabakvergiftung vgl. v. *Frankl-Hochwart*[4].)

---

[1] *Schmiedeberg*, Ber. d. Sächs. Akad. d. Wiss. 1870, Bd. 22, S. 135.

[2] *Langley* und *Dickinson*, Journ. of Physiol. 1890, Bd. 11, S. 265.

[3] *F. Marchand* und *A. W. Meyer*, *Pflügers* Arch. 1912, Bd. 145, S. 401.

[4] *v. Frankl-Hochwart*, „Die nervösen Erkrankungen der Tabakraucher". Wien 1912; sowie in Zeitschr. f. Nervenheilkunde. 1913, Bd. 47, S. 128.

Pilocarpin.

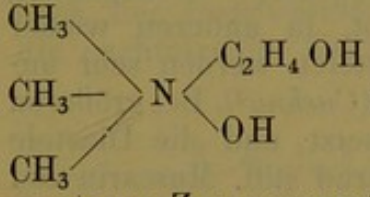
Ganz ähnlich wirkt das Pilocarpin am „Zwischenstück" auf den Hemmungsapparat des Herzens ein. Auch nach Pilocarpin (*Harnack* und *H. Meyer*[1]) werden die Herzschläge langsamer, und es tritt beim Frosch ein diastolischer Herzstillstand ein, der bis 2 Minuten andauern kann. Dann werden die Herzschläge wieder rascher, die Vagusreizung wird unwirksam, während direkte Reizung der Sinus und Muscarin zum Stillstand führen. Bei höheren Versuchstieren geht das Stadium verlangsamter Herzaktion noch rascher vorüber.

Auch Curarin (*Langley* und *Anderson*[2]) und manche andere Gifte wirken ähnlich dem Nikotin und Pilocarpin an den autonomen Ganglienstationen der Hemmungsnerven. Doch kommt dies bei diesen Giften erst nach großen Gaben in Betracht.

Muscarin.

Die letzten Endorgane des vom parasympathischen System stammenden Vagus sind der Angriffspunkt des Muscarins und des Atropins. Das Muscarin stammt aus dem Fliegenschwamm oder roten Fliegenpilz, Agaricus muscarius L. (Amanita muscaria), einem der verbreitetsten Giftpilze unserer Wälder. Das Alkaloid wurde 1868 von *Schmiedeberg* zuerst rein dargestellt (*Schmiedeberg* und *Koppe*[3]). In den Pilzen kommt das Muscarin neben einer anderen weit weniger giftigen Base vor, die sich bei weiterer Untersuchung als das schon lange bekannte Cholin erwiesen hat (*Harnack*[4]). Das Cholin, das aus der Zersetzung des Lecithins hervorgeht und einen konstanten Bestandteil bestimmter tierischer Gewebe bildet, ist Trimethyloxyäthylammoniumhydroxyd

Vorkommen.



; das Muscarin unterscheidet sich in seiner elementaren Zusammensetzung von dem Cholin nur durch ein Plus von einem Atom Sauerstoff, und es ist wahrscheinlich, daß es durch Oxydation des Cholins entsteht.

In der Tat haben *Schmiedeberg* und *Harnack*[5] durch Einwirkung rauchender Salpetersäure auf Cholin ein künstliches Muscarin darstellen können. Dasselbe ist mit dem natürlichen jedoch nicht identisch und erzeugt zwar sehr ähnliche, aber nicht die gleichen Giftwirkungen wie das Fliegenpilzmuscarin[6]. Das künstliche Muscarin hat zwar schon in kleinen Gaben die typische Wirkung auf die Endorgane des Vagus, es ruft aber auch Lähmungserscheinungen hervor, die der Curarewirkung gleichen.

Cholin.

Auch dem Cholin kommt die Vaguswirkung des Muscarins in merklichem Grade zu. Dies kann von physiologischer Bedeutung sein, da Cholin neuerdings als ein konstanter Bestandteil vieler Gewebe nachgewiesen worden ist[7]. Seine unter verschiedenen Bedingungen wechselnde Menge könnte wohl einen Einfluß auf den Erregungszustand der Vagusendigungen haben.

---

[1] *Harnack* und *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1880, Bd. 12, S. 366.

[2] *Langley* und *Anderson*, Journ. of Physiol. 1895, Bd. 19, S. 139.

[3] *Schmiedeberg* und *Koppe*, Das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes. Leipzig 1869.

[4] *Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1875, Bd. 4, S. 168.

[5] *Schmiedeberg* und *Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 6, S. 101.

[6] Vgl. *Böhm*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1885, Bd. 19, S. 87, und *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 32, S. 101. Nach *Dale* u. *Ewins* hat dieses künstliche „Pseudomuscarin" nicht die Zusammensetzung des Muscarins, sondern ist der Salpetrigsäureester des Cholins $(CH_3)\,NOH\,C_2H_4\,ONO$. cf. *Barger*, The simpler natural bases. London 1914, S. 68.

[7] *Lohmann*, *Pflügers* Arch. 1907, Bd. 118, S. 215; Zeitschr. f. Biologie. 1911, Bd. 51, S. 1; *Schwarz* und *Lederer*, *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 124, S. 353; *v. Fürth* und *Schwarz*, ebenda 1908, Bd. 124, S. 361.

Muscarinwirkung am Froschherzen.

Injiziert man einem Frosche geringe Mengen von Muscarin, so schlägt das Herz alsbald immer langsamer und langsamer und bleibt endlich in einem Zustande maximaler Diastole stillstehen. Die Vorhöfe pflegen schon etwas früher ihre Tätigkeit einzustellen. Der diastolische Stillstand kann stundenlang bestehen bleiben. Mit einer Lähmung des Herzens hat derselbe nichts zu tun, denn jeder mechanische oder elektrische Reiz, der den Ventrikel trifft, führt prompt zu einer Contraction, ja das Herz ist sogar empfindlicher gegen Reize als am Ende der kurzen Dauer einer normalen Diastole. Die Erregbarkeit der motorischen Apparate und das Contractionsvermögen des Muskels sind demnach erhalten, sie sind aber „gehemmt". Den Angriffspunkt dieser eigenartigen Giftwirkung klärt die Gegenwirkung des Atropins auf. Es ist seit langer Zeit bekannt, daß die Reizung des Halsvagus unwirksam ist, wenn man vorher eine geringe Gabe von Atropin gegeben hat (*v. Bezold, Schmiedeberg*[1]). In gleicher Weise wie die pulsverlangsamende Wirkung der Vagusreizung wird nun auch die Giftwirkung des Muscarins verhindert, wenn man vorher atropinisiert hat.

Muscarin- und Vagusreiz.

Muscarin wirkt auf das Froschherz wie eine dauernde Vaguserregung[2]. Durch die Reizung der hemmenden Fasern wird die Zahl der Pulse verringert, die Zusammenziehung in der Systole wird verkleinert und die Ausdehnung des Herzens in der Diastole wird vergrößert. In einzelnen Fällen wird dabei die Schlagzahl bedeutend herabgesetzt, während das Pulsvolum ziemlich normal bleibt, in anderen wieder bleibt die Zahl annähernd gleich, aber die Systolen werden sehr unvollkommen. Dies gilt für geringe Muscarindosen (*Cushny*[3]). Bei größeren wird die Frequenz immer sehr stark herabgesetzt und die Diastole auffallend vergrößert, oder das Herz steht dauernd still. Muscarin und Vagusreiz wirken somit negativ chronotrop und negativ inotrop.

Speist man ein Aplysiaherz mit muscarinhaltiger Lösung, so tritt die Wirkung ein, aber nach einiger Zeit beginnt das Herz wieder zu schlagen. *Straub*[4] hat gezeigt, daß dann doch noch so viel Muscarin in den Geweben des Herzens enthalten ist, daß seine Menge genügt, um ein anderes Herz zum Stillstand zu bringen. Fügt man der Durchströmungsflüssigkeit nach dem Wiederbeginn der Pulse von neuem Muscarin hinzu, so wiederholt sich das Spiel: es tritt von neuem Stillstand ein, das Herz beginnt aber wieder nach einiger Zeit zu schlagen. Daraus hat *Straub* geschlossen, daß nicht die Anwesenheit einer bestimmten Menge von Muscarin im Herzen die Hemmungsapparate erregt, sondern der Vorgang des Eindringens: das „Muscaringefälle". Doch lassen sich die Beobachtungen auch auf Grund der uns sonst gewohnten Annahme einer Zustandsänderung der giftempfindlichen Elemente durch Bindung des Giftes erklären[5].

Aufhebung der Muscarinwirkung durch Atropin.

Versuche von *Loewi*[6] zeigen, das die negativ-inotrope Wirkung des Muscarins durch Kalksalze aufgehoben werden kann. Alle Wirkungen des Muscarins werden prompt durch die kleinsten Dosen von Atropin aufgehoben. Das Herz beginnt nach der Resorption mini-

[1] *v. Bezold,* Untersuch. d. Physiol. Labor. Würzburg, Bd. 1; *Schmiedeberg,* Ber. der Sächs. Ges. d. Wiss. 1870.

[2] Vgl. darüber auch *Jonescu,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 154; *Houda,* ebenda 1910, Bd. 67, S. 72; *Schott,* ebenda 1911, Bd. 65, S. 239; *Fleischhauer,* Zeitschr. f. Biologie. 1902, Bd. 59, S. 262.

[3] Vgl. *Cushny,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 31, S. 431.

[4] *Straub, Pflügers* Arch. 1907, Bd. 119, S. 127.

[5] Vgl. *Loewi,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 351.

[6] *Loewi,* Zentralbl. f. Physiol. 1905, Bd. 19, S. 593.

maler Atropinmengen wieder zu schlagen und schlägt alsbald ganz wie ein normales. Die vorherige Anwendung von Atropin läßt keinerlei Effekt des Muscarins zum Vorschein kommen.

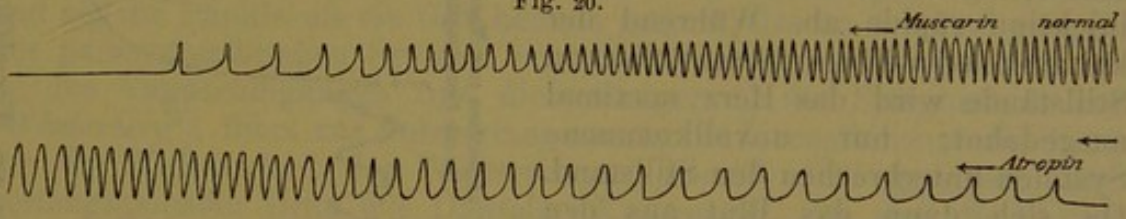
durch Erregungsmittel motorischer Apparate.

Eine vollständige Aufhebung des Muscarinstillstandes gelingt nur durch Atropin, aber eine große Anzahl anderer Substanzen, die erregend auf die motorischen Apparate des Herzens einwirken, führen zu einer Unterbrechung des diastolischen Stillstandes durch mehr oder weniger frequente Pulse. Während die Atropinwirkung alle charakteristischen Veränderungen, die durch Muscarin eingetreten waren, auslöscht, bleibt unter dem Einfluß jener unvollkommenen Aufhebung der diastolische Charakter der Herztätigkeit erhalten, die Hemmung besteht fort, sie wird nur durch einen gesteigerten Erregungszustand der motorischen Apparate durchbrochen. In dieser Art wird das muscarinisierte Herz zu einem Reagens auf eine erregende Wirkung, die den motorischen Apparat trifft.

Atropin

Atropin lähmt in kleinen Gaben am Herzen ausschließlich jene Endapparate des Vagus, die durch Muscarin gereizt werden. Dazu genügen nach den Untersuchungen von *Harnack* und *Hafemann*[1] am isolierten Froschherzen schon Gaben von $^1/_{50}$ *mg* Atropin auf 50 cm^3 Durchblutungsflüssigkeit. Die Erregbarkeit der Vagusendapparate nimmt sehr rasch ab[2] und geht alsbald in vollständige Unerregbarkeit über. Es gelingt dann weder durch Vagus- noch durch Sinusreizung noch durch Muscarin, Nikotin oder Pilocarpin eine Herzhemmung zu erzielen. Im übrigen verhält sich das Herz aber wie ein normales. Die Aufhebung des Muscarinstillstands durch kleine Mengen Atropin an einem nach der *Engelmann*schen Methode suspendierten Froschherzen zeigt die nachfolgende Kurve.

Fig. 20.



Aufhebung des Muscarinstillstands durch Atropin (Froschherz).
(Die Kurve ist von rechts nach links zu lesen.)

Die Lähmung der Endapparate durch Atropin geht nach einiger Zeit wieder vorüber. Sie verschwindet bei den verschiedenen Tierarten verschieden schnell, was mit der mehr oder weniger raschen Zerstörung des Atropins durch das Blutserum zusammenhängt[3].

als Reagens auf Hemmungswirkungen.

Größeren Gaben von Atropin scheinen nach den Untersuchungen von *Langendorff* neben der lähmenden Wirkung auf die Hemmungsapparate auch erregende Wirkungen auf motorische Apparate im Herzen zuzukommen. Atropin wirkte in diesen Versuchen positiv chronotrop an den motorischen Centren von untergeordneter Automatie, die sich in der Herzspitze des Froschherzens finden. Nach funktioneller Abtrennung (Abklemmung) von den höheren führenden Centren bleibt die Herzspitze unter gewöhnlichen Verhältnissen pulslos, nach Atropin jedoch können Spitzenpulse spontan eintreten, oder eine mechanische Reizung erzeugt längere Pulsreihen, während die Herzspitze ohne Atropin jeden Reiz nur durch eine Pulsation beantwortet. Es handelt sich hier um die er-

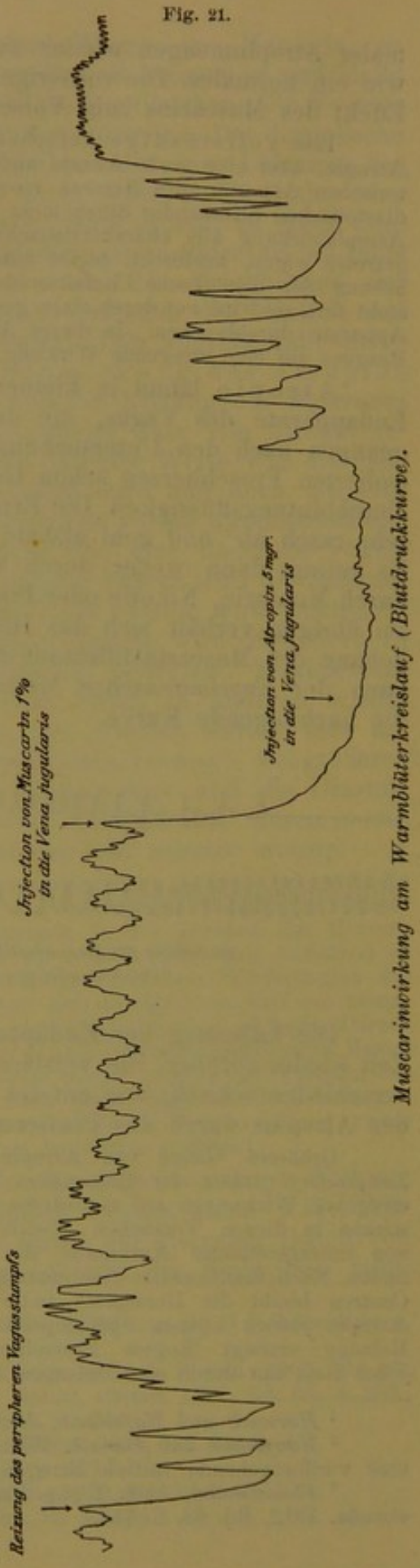
[1] *Harnack* und *Hafemann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 17, S. 145.
[2] *Kaufmann* und *Donath*, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 29, nehmen eine vorübergehende initiale Erregung der Vagusendigungen durch Atropin an.
[3] *Fleischmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 518; *Metzner*, ebenda. 1912, Bd. 68, S. 110.

regende Wirkung von Atropingaben, die mehrfach größer sind als jene, die den Hemmungsapparat vollständig lähmen[1]. Die vielfach behauptete Aufhebung von Stillständen des Herzens, die nicht auf Hemmung, sondern auf Lähmung der motorischen Apparate beruhen, durch solche größere Gaben (*Luchsinger*[2]), beeinträchtigt somit nicht den Wert, den kleine Atropingaben als sicheres Reagens auf Hemmungswirkungen besitzen. Ein Herzstillstand oder eine Pulsverlangsamung, welche durch kleine Atropingaben aufgehoben wird, ist eine Hemmungswirkung.

Muscarin und Atropin am Säugetier.

Ganz analog den geschilderten Wirkungen am Froschherzen tritt die Erregung der herzhemmenden Apparate durch Muscarin und ihre Lähmung durch Atropin auch am Warmblüter ein. Der Herzstillstand oder eine weitgehende Pulsverlangsamung durch Muscarin löst jedoch durch die sekundären Wirkungen der Kreislaufstörung beim Warmblüter weit stürmischere Symptome aus. Der Aortendruck sinkt (vgl. Kurve, Fig. 21) nach einer Muscarininjektion rapide ab. Während der kürzeren oder längeren diastolischen Stillstände wird das Herz maximal ausgedehnt; nur unvollkommene Systolen unterbrechen den Stillstand. Da sich dann das Blut aus den venösen Teilen der beiden Kreisläufe nicht in die prall gefüllten Vorhöfe entleeren kann, so staut es sich im Lungenkreislauf an; alsbald muß Dyspnöe die Folge sein, weil die pralle Füllung der Lungengefäße den Luftwechsel behindert, gleichzeitig aber auch die Ringmuskulatur der Bronchien in krampfhafte Contractur versetzt wird (vgl. S. 332) (Lungenstarre, *v. Basch*). So muß Erstickung dem Leben ein Ende machen, wenn nicht eine Atropininjektion dasselbe

Fig. 21.



Muscarinwirkung am Warmblüterkreislauf (Blutdruckkurve).

[1] Über die analoge erregende Wirkung am isolierten Warmblüterherzen vgl. *Santesson* und *Thunberg*, Skand. Arch. f. Physiol. 1898, Bd. 8, S. 168, und *Hedbom*, Skand. Arch. f. Physiol. 1899, Bd. 9, S. 1.

[2] *Luchsinger*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881, Bd. 14.

rettet. Auch die weitestgehende Pulsverlangsamung ist durch Atropin noch zu beseitigen, und wenn das Herz nicht durch allzu lange Erstickung geschädigt ist, kehrt es bald zur Norm zurück. Vorhergehende Vagusdurchschneidung ändert an den Erscheinungen der Muscarinwirkung nichts.

Fliegenpilzvergiftung.

Für die Vergiftung mit dem Fliegenpilz kommt neben dem Muscarin auch eine atropinartige Base in Betracht (*Schmiedeberg*[1]), sowie ein noch nicht näher bekanntes Gift, das sich hauptsächlich in den frischen Pilzen findet und Erregungssymptome des Centralnervensystems erzeugt (*Harmsen*[2]). Durch die kombinierte Wirkung dieser verschiedenen Gifte weicht die Fliegenpilzvergiftung am Menschen nicht unerheblich von der Wirkung des reinen Muscarins auf Tiere ab.

Muscarinvergiftung.

Das Bild einer Vergiftung durch Muscarin setzt sich aus den schon früher geschilderten Wirkungen auf Magen und Darm, auf das Auge sowie auf die Sekretionen und aus den lebensgefährlichen Wirkungen auf den Kreislauf zusammen. Bei der Katze ist es besonders ausgeprägt. Die ersten Zeichen der Wirkung, Kau- und Leckbewegung mit Speichelfluß, treten schon wenige Minuten nach der subcutanen Injektion von einigen Milligramm Muscarin auf. Es folgen Kollern im Leibe, Würgen, Erbrechen, Entleerungen des Darmes und Tenesmus sowie Pupillenverengerung, die bis zur vollständigen Verschwinden der Pupille führen kann. Die Pulsfrequenz sinkt auf wenige Schläge, die Atmung wird dyspnoisch, die Tiere können sich nicht mehr aufrecht halten und fallen in Seitenlage, und der Tod erfolgt unter leichten Konvulsionen durch Stillstand der Atmung, während noch spärliche Herzschläge vorhanden sind. Atropin vermag die Tiere auch in extremis zu retten. Es wird bei der Fliegenpilzvergiftung sowie auch bei Vergiftung mit gewissen, noch wenig bekannten Fäulnisptomeinen, die muscarinartig wirken, auch am Menschen das geeignete Antidot sein.

Physostigmin.

Das Physostigmin haben wir in seiner Wirkung auf den Darm und auf die Pupille als ein Gift kennen gelernt, das an den Endigungen des parasympathischen Systems erregbarkeitssteigernd angreift. Auch an den Vagusendigungen tritt diese Steigerung der Erregbarkeit auf (*Winterberg*[3]), führt zur Pulsverlangsamung und sensibilisiert das Herz für die Wirksamkeit der Vagusreizung (*Loewi*[4]) und gewisser pulsverlangsamender Gifte wie Digitalis (*Kaufmann*[5]). Da sich die Physostigminwirkung aber nicht vollständig durch Atropin aufheben läßt, so muß das Physostigmin am Herzen noch einen weiteren Angriffspunkt haben, der noch nicht völlig aufgeklärt ist (*Winterberg, E. Harnack*[3]).

Periphere Accelerans-wirkungen.

Cocain und Adrenalin.

Die Endigungen der accelerierenden Herznerven gehören dem sympathischen System an; wie alle Endigungen dieses Systems werden sie durch Adrenalin gereizt. Auch vom Cocain haben wir schon die gleiche Beziehung zum sympathischen System erörtert, und die Pulsbeschleunigung im Beginne der Cocainwirkung als eine Nebenwirkung des Mittels kennen gelernt. Der Einfluß des Adrenalins auf die intrakardialen Endigungen des Accelerans tritt am isolierten Herzen (*Langendorff*sches Präparat) rein hervor. Bei seiner Wirkung im intakten Kreislauf mischen sich auch pulsverlangsamende Einflüsse, die schon erwähnte Erregung des Vaguscentrums, ein, welche anfangs sogar überwiegen.

---

[1] *Schmiedeberg,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881, Bd. 14, S. 376.
[2] *Harmsen,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 50, S. 361.
[3] Vgl. *Winterberg,* Zeitschr. f. exp Path. u. Therapie. 1907, Bd. 4, und *E. Harnack,* ebenda 1908, Bd. 5.
[4] *Loewi,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 351.
[5] *Kaufmann,* Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 28.

Coffein. So greift auch die Pulsbeschleunigung nach Coffein, die sich bei empfindlichen Menschen, z. B. nach schwarzem Kaffee, bemerkbar macht, sowie die nach Theobromin intrakardial an, an Apparaten, deren Erregung die Reizbildung im Herzen beschleunigt.

Acceleransendigungen und motorische Apparate. Im übrigen lassen sich die Wirkungen auf die Endigungen des Accelerans im Herzen kaum von den funktionellen Änderungen der Apparate unterscheiden, welche wir als reizerzeugende im Herzen definiert haben, und die wir von nun an kurz als motorische Centren bezeichnen wollen. Diese Apparate im Herzen stehen jedenfalls in nächster Beziehung zu den Acceleransendigungen. *H. E. Hering*[1] konnte durch Acceleransreizung das schlaglose, nach *Langendorff* durchblutete Hundeherz nach völligem Stillstand wieder zum automatischen Schlagen bringen. Wir sehen deshalb die besprochenen Giftwirkungen auf die Endapparate der Förderungsnerven auch als Wirkungen auf die motorischen Centren des Herzens an.

Herzlähmende Substanzen.

Narkotica. Die Zahl der abschwächenden Gifte ist Legion. Zu ihnen gehören u. a. die Narkotica der Fettreihe. Wir wissen, daß die halogenhaltigen das Herz im allgemeinen bedeutend stärker schädigen als die halogenfreien. *Dieballa*[2] hat die Wirksamkeit der verschiedenen Substanzen der Gruppe am isolierten Froschherzen einer quantitativen Vergleichung unterzogen. Es hat sich dabei herausgestellt, daß das Chloroform alle anderen untersuchten Körper in seiner herzlähmenden Wirkung übertrifft. Von Bromäthyl sind 12mal, von Äther 48mal, von Alkohol 132mal stärkere molekulare Konzentrationen erforderlich, um die gleiche toxische Herzwirkung hervorzubringen. Die Untersuchungen von *Bock*[3] am Herz-Lungenkreislauf zeigen ebenso einwandfrei den enormen Unterschied in der Giftwirkung von Chloroform und Äther auf das Herz.

Zahlreiche andere Gifte. Wie diese Narkotica wirken auch zahlreiche, anderen pharmakologischen Gruppen zugehörige Substanzen pulsverlangsamend und herzlähmend und führen schließlich zum diastolischen Herzstillstand. Nach den Versuchen von *Brandenburg*[4] muß man z. B. auch die gallensauren Salze hieherrechnen. Dieselben verlangsamen die Herztätigkeit allerdings auch vom Vaguscentrum aus[5]. Bei einer weitergehenden Giftwirkung aber wird auch die Reizerzeugung im Herzen direkt affiziert. Dies ist für die Pathologie der Pulsverlangsamung bei Ikterus von Interesse, da wir dieselbe danach sowohl auf eine centrale Vagusreizung durch die gallensauren Salze, als auch auf ihre direkte herzlähmende Wirkung beziehen müssen. Atropin beseitigt bei Ikterus in der Regel die Pulsverlangsamung, wie dies *Weintraud*[6] in einer Reihe von Fällen zeigte. Dies schließt aber nicht aus, daß bei einer weitergehenden Einwirkung der Gallensäuren, wie sie bei der Vergiftung

---

[1] *H. E. Hering, Pflügers* Arch. 1905, Bd. 115, S. 354.

[2] *Dieballa,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 34, S. 137, u. Bd. 45, S. 367.

[3] *Bock,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41, S. 158, u. Bd. 43, S. 367.

[4] *Brandenburg, Engelmanns* Arch. 1903, Suppl., S. 150, vgl. auch *Braun* u. *Mayer,* Wien. Akad. Ber. 1899, Bd. 108, S. 599.

[5] Vgl. *Löwit,* Zeitschr. f. Heilk., 1882, S. 459, und *Weintraud,* Arch. f. exp. Path. 1894, Bd. 34, S. 37.

[6] *Weintraud,* Arch. f. exp. Path. 1894, Bd. 34, S. 37.

durch größere Dosen am Froschherzen sowie am isolierten Warmblüterherzen zu stande kommt, eine zweite Komponente der Giftwirkung, die Lähmung der motorischen Apparate zutage tritt, die durch Atropin nicht zu beseitigen ist.

Motorische Centren und Herzmuskel.

Es gelingt durch Atropin ganz allgemein, Pulsverlangsamungen, welche auf Erregung der hemmenden Apparate beruhen, von den durch Lähmung der motorischen Apparate bedingten zu unterscheiden. Dagegen ist es schon ungleich schwieriger, eine Lähmung der reizerzeugenden Centren im Herzen von einer Lähmung der Muskelcontractität auseinanderzuhalten. Die negativ chronotrope und die negativ inotrope Wirkung der Gifte gehen nämlich meist Hand in Hand, und es folgt der Lähmung der motorischen Centren im Herzen die Lähmung des Herzmuskels sehr bald nach. Das Herz büßt dann bald nach dem Aufhören der automatischen Tätigkeit auch seine Reizbarkeit durch mechanische, elektrische und chemische Reize ein. Dies gilt beispielsweise von der Wirkung großer Chiningaben auf das Herz (*Santesson*[1]). Auch die Kalisalze sind typisch herzlähmende Gifte[2], wenn ihre Konzentration im Blute unter besonderen Bedingungen (intravenöse Injektion oder subcutane Einführung sehr großer Mengen) über einen Gehalt von 0·08% K_2O im Blute gesteigert ist[3], u. zw. folgt auch hier dem Stillstand bald die Unerregbarkeit des Muskels nach.

Analyse der Herzlähmung.

Typisch für die Einwirkung lähmender Substanzen auf das Herz ist das Chloralhydrat. Das Herz schlägt immer langsamer und langsamer und wird in der lang dauernden Diastole schlaffer und stärker ausgedehnt als normal; die Systolen werden immer unvollkommener, schließlich erfolgt völliger Stillstand in der Diastole. Jeder mechanische, chemische oder elektrische Reiz führt im Beginn des diastolischen Stillstandes noch zur Contraction. Atropin vermag den Stillstand nicht aufzuheben. *Harnack* und *Witkowski*[4] konnten bei der physiologischen Analyse dieser fortschreitenden Pulsverlangsamung den Angriffspunkt der Lähmung in den automatischen Apparaten des Herzens feststellen, da die lokale Applikation des Chlorals oder des gleichartig wirkenden Jodals in der Sinusgegend die Schlagfolge des ganzen Herzens verlangsamte. Später kommt es auch zu einer Herabsetzung der Contractilität. Das Chloralhydrat wirkt also vor allem negativ chronotrop, weniger stark und gewöhnlich etwas später auch negativ inotrop. Die Reizbarkeit und die Reizleitung werden weniger stark beeinflußt (*Böhme*[5]), und man kann im allgemeinen sagen, daß all die genannten lähmenden Substanzen die inotropen Eigenschaften (Contractilität), die bathmotropen (Reizbarkeit) und die dromotropen (Reizleitung des Herzens) in gleichem Sinne, aber quantitativ verschieden

[1] *Santesson*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 32, S. 321; *Hedbom*, Skand. Arch. f. Physiol. 1899, Bd. 9, S. 1.

[2] Vgl. *Mickwitz*, Dissert. Dorpat 1874; *Böhm*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1878, Bd. 8. S. 68; *Braun*, *Pflügers* Arch. 1904, Bd. 103, S. 476; *Mathison*, Journ. of Physiol. 1911, Bd. 42, S. 471.

[3] Vgl. *Tetens Hald*, Arch f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 227.

[4] *Harnack* u. *Witkowski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1879, Bd. 11, S. 1; vgl. auch *Harnack*, *Engelmanns* Arch. 1904, S. 415.

[5] *Böhme*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 346.

stark beeinflussen, während die chronotropen Eigenschaften (Reizerzeugung) besonderen Gesetzen folgen.

Angriffspunkte der lähmenden Wirkung.

Daß der Reizerzeugung besondere Apparate im Herzen vorstehen, und daß die dieser Funktion dienenden Apparate auch besonderen Giftwirkungen unterliegen, darüber kann kein Zweifel bestehen, gleichgültig, ob man diese Funktion mit der neurogenen Theorie in nervöse Gebilde oder mit der myogenen in eine besondere Art von Muskelzellen verlegt. Aber auch die Herzspitze, der unter gewöhnlichen Bedingungen die Fähigkeit zur Reizerzeugung fehlt, und die daher nach Abtrennung von dem physiologischen Zusammenhange mit den oberen Herzteilen (Abklemmung) pulslos bleibt, kommen noch die charakteristischen Merkmale der Herzmuskelbewegung zu: sie besitzt Reizleitung, da ein künstlicher Reiz von jedem Orte aus eine gleichzeitige Contraction der ganzen Herzspitze auslöst; es kommt ihr eine refraktäre Periode zu, und wie für das ganze Herz gilt auch für die Herzspitze die Unabhängigkeit der Contractionsgröße von der Stärke eines überhaupt wirksamen Reizes. Das Chloralhydrat beraubt, wie *Rohde*[1] gezeigt hat, die Herzspitze dieser charakteristischen Eigenschaften fast vollständig, während die Anspruchsfähigkeit für elektrische Einzelreize sowie die Erregungsleitung erhalten bleiben, so daß sich die Herzspitze immer noch als Ganzes auf einen wirksamen Minimalreiz hin kontrahiert. Da gleichzeitig mit diesen Änderungen der charakteristischen Merkmale der Herzbewegung auch die Reizerzeugung am ganzen Herzen gelähmt wird, so nähert sich das Herz unter diesen Bedingungen dem Verhalten eines Darmstücks[2] oder eines Limulusherzens (*Carlson*[3]), deren nervöse Bewegungscentren man von den Muskeln anatomisch abgetrennt hat. In Analogie mit den erwähnten Fällen liegt die Annahme nahe, daß man mittels Chloralhydrats, einem Gift, das im allgemeinen nervöse Centren früher lähmt als Nervenfasern und Muskeln, eine funktionelle Ausschaltung derjenigen Eigenschaften des Herzens erreichen kann, die von nervösen Centren abhängen (*Rohde*[4]).

Aus der Schädigung der Reizerzeugung durch Chloralhydrat erklärt sich auch die Beobachtung von *Loewi*[5], daß Vagusreizung an chloralisierten Tieren besonders stark und lange wirkt, ja, daß sie nach stärkerer Vergiftung sogar zu tödlichem Herzstillstand führen kann.

Wie andere herzlähmende Gifte verschlechtert Chloralhydrat die Ausnützung der chemischen Energie zur Druckleistung des Herzens; die Herztätigkeit nimmt stärker ab als der Sauerstoffverbrauch (*Rohde* u. *Ogawa*[6]).

Erregungsmittel des Herzens.

Erregende Wirkungen auf die motorischen Apparate des Herzens sind von größter therapeutischer Bedeutung. Bei gewissen funktionellen Schädigungen des Herzens durch narkotische Gifte oder durch Infektionsgifte, die zu Herzkollaps führen, kommt es darauf an, dem Herzen über eine Klippe des Versagens hinwegzuhelfen. Schlägt es dann unter dem Einfluß eines erregenden Mittels auch nur kurze Zeit besser, und erzeugt dadurch in der Aorta wieder einen höheren Druck, so ernährt sich das Herz selbst wieder besser und kann sich von dem drohenden Vergiftungstode erholen.

Campher.

Bei den pathologischen Störungen, die man als akute Herzschwäche bezeichnet, wird vor allem der Campher als Erregungsmittel benutzt. Am normalen Herzen lassen sich jedoch die günstigen Wirkungen des

---

[1] *Rohde,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 54, S. 104.

[2] Vgl. *Magnus,* Versuche am überlebenden Dünndarm II. Mitt., *Pflügers* Arch. 1904, Bd. 103.

[3] *Carlson,* Americ. Journ. of physiol. 1904, Bd. 12, und 1905, Bd. 13.

[4] *Rohde,* l. c.; *Carlson* hat sich dieser Deutung auf Grund von Giftversuchen am Limulusherzen angeschlossen (Amer. Journ. of Physiol. 1906, Bd. 17), während *Bornstein* (*Engelmanns* Arch. 1906, Suppl., S. 343) eine andere Deutung versucht.

[5] *Loewi,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 323.

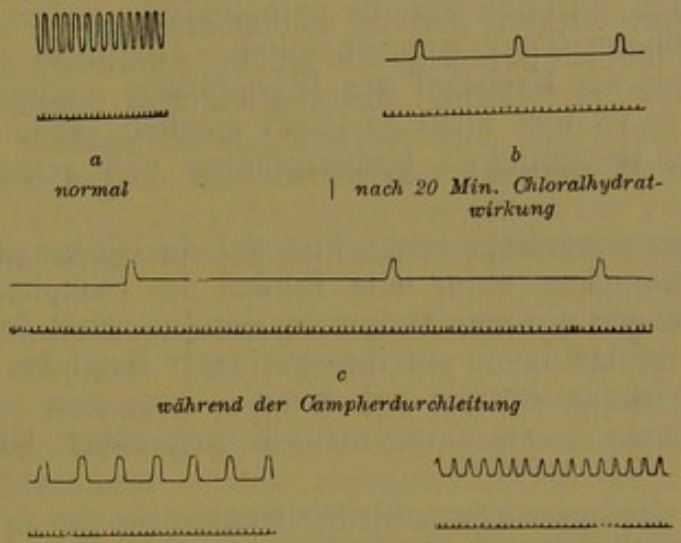
[6] *Rohde* und *Ogawa,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 200.

Camphers nicht mit Sicherheit nachweisen. Man hat zwar bei glücklich gewählter Dosierung auch am kräftig schlagenden Froschherzen eine Verstärkung der Pulse beobachtet (*Heubner, Baum, Maki*[1]), in anderen Versuchen hat man sie aber vermißt (*Alexander-Levin*[2]). Auch am überlebenden, nach *Langendorff* durchbluteten Katzenherzen ruft Campher nur in einzelnen Fällen eine Verstärkung der Leistung hervor (*Seligmann*[3]).

Wiederbelebung des Froschherzens

Hingegen erweist er sich am pathologisch geschwächten Froschherzen in eindeutiger Weise als ein Erregungsmittel für die Reizerzeugung und steigert die Frequenz und Leistung der Herzschläge.

Fig. 22.



(Die Chloralkonzentration während des ganzen Versuches unverändert.)

Aufhebung des Chloralstillstands durch Campher am künstlich ernährten Froschherzen,

Es läßt sich am Frosch zeigen, daß Stillstände des Herzens durch Campher aufgehoben werden: der Hemmungsstillstand wird durch Erregung der motorischen Apparate durchbrochen, und der Lähmungsstillstand bei der Narkose der motorischen Apparate wird aufgehoben.

bei Hemmungsstillständen;

Setzt man ein durch Muscarin zum Stillstand gebrachtes Herz Campherdämpfen aus oder bringt minimale Camphermengen in Na Cl-Lösung (1 ‰) auf dasselbe, so wird der Stillstand durch mehr oder weniger frequente Pulse unterbrochen (*Harnack* u. *Witkowski*[4]), während sich dabei die Fortdauer der Hemmung in der großen Diastole des Herzens ausspricht. Der Campher als chemischer Reiz für die motorischen Apparate vermag also die Hemmung zu durchbrechen, wie auch mechanische Reizung während des Muscarinstillstandes jedesmal eine Contraction auslöst.

bei Lähmungsstillständen.

Als direkt antagonistisches Mittel wirkt der Campher auch den lähmenden Giften entgegen. Selbst wenn z. B. das chloralisierte Herz schon sehr langsam schlägt, nach Campher beginnt es wieder schneller zu schlagen, und die Contractionshöhe wächst.

---

[1] *Heubner*, Arch. f. Heilk. 1870, Bd. 9; *Baum*, Zbl. f. d. med. Wiss., 8. Jahrg. 1870; *Maki*, Diss. Straßburg. 1884.

[2] *Alexander-Levin*, Arch. f. exp. Path. u Pharm. 1890, Bd. 27, S. 226.

[3] *Seligmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 333.

[4] *Harnack* u. *Witkowski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5, S. 401.

Selbst wenn das Herz schon mehrere Minuten lang seine Tätigkeit völlig eingestellt hat, werden durch Campher wieder neue Pulse hervorgerufen (*A. Böhme*[1]). Am einwandfreisten läßt sich diese Gegenwirkung des Camphers bei der Chloralhydratvergiftung des isolierten und künstlich durchströmten Froschherzens nachweisen, wenn man während der Vergiftung durch chloralhydrathaltige Durchspülungsflüssigkeit der Lösung Campher zufügt. Trotz der fortdauernden Einwirkung des schädigenden Giftes nimmt dann die Frequenz und die Contractionshöhe wieder zu (vgl. Fig. 22).

Wiederherstellung der erlöschenden Reizerzeugung.

Der Campher vermag somit die motorischen Apparate des Froschherzens neu zu beleben, wenn die Reizerzeugung zu erlöschen droht. Am normalen Herzen ist diese ohnedies optimal. Deshalb kann die Campherwirkung nicht merklich zur Geltung kommen.

Analoge Wirkung am Säugetierherzen.

Diese eindeutigen Feststellungen am Froschherzen machen auch eine gleichartige Wirkung auf die pathologisch gestörte Reizerzeugung im Herzen höherer Tiere wahrscheinlich. Allerdings ist der experimentelle Beweis am Kreislauf des Warmblüters ungleich schwerer zu führen, denn es ist hier nicht so leicht möglich, einen stationären Zustand gestörter Herztätigkeit herbeizuführen und seine Beeinflussung zu studieren.

Loewi[2] hat neuerdings beobachtet, daß die Wirksamkeit der Vagusreizung an Kaninchen unter dem Einfiuß des Camphers deutlich abgeschwächt ist, was auf eine Steigerung der Intensität der reizbildenden Prozesse und infolge davon auf ihre geringere Hemmbarkeit hindeutet. Die Campherwirkung erweist sich somit — gemessen an der Reaktion auf den Vagusreiz — als antagonistisch gegenüber lähmenden Herzgiften.

Campher gegen „Herzflimmern".

Auch die eigenartige Störung der Herztätigkeit, die man als Herzflimmern bezeichnet, kann weiterhin nach dem Ergebnis zahlreicher Versuche durch Campher beseitigt werden. Man versteht unter Herzflimmern die stürmische, aber völlig inkoordinierte Contraction aller Muskelgeflechte des Herzens, die man am lebenden Herzen durch plötzliche Unterbrechung des Coronarkreislaufes hervorrufen kann. Auch bei der akuten Vergiftung mit Chloroform und anderen Giften kann das Herz flimmernd absterben. Am überlebenden Herzen ist das Flimmern stets mit Leichtigkeit durch direkte Reizung mit Induktionsströmen hervorzurufen, und das überlebende Katzenherz flimmert nach derartiger Reizung entweder dauernd oder wenigstens mehrere Minuten lang. Leitet man aber an Stelle gewöhnlicher Blutkochsalzmischung eine solche mit ganz geringen Camphermengen durch das Gefäßsystem, so wird das Flimmern aufgehoben, und die Reizung mit Induktionsströmen von der gleichen Stromstärke erweist sich nur noch ganz vorübergehend wirksam[3].

Campher als Herzmittel.

Nach dem Gesagten ist es begreiflich, daß der normale Blutdruck durch die Herzwirkung des Camphers nicht gesteigert werden kann. Nach krampferregenden Gaben nimmt er allerdings zu; dies ist aber die Folge einer Erregung der vasomotorischen Centren durch das Mittel. Nur bei Lähmungszuständen des Kreislaufs ist Blutdrucksteigerung auch durch nichtkrampfmachende Gaben nachgewiesen. Inwieweit dabei eine Verbesserung der Gefäßinnervation mitspielt, wird

---

[1] *A. Böhme*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 346; vgl. auch *J. Hämälinen*, Skandinav. Arch. f. Physiol. 1908, Bd. 21, S. 64.

[2] *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 323.

[3] *Seligmann*, a. a. O.; *Gottlieb*, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1905, Bd. 2, S. 385, u. 1906, Bd. 3, S. 588; *Klemperer*, Ebenda, 1907, Bd. 4, S. 389; dagegen *Winterberg*, *Pflügers* Arch. 1903, Bd. 94, S. 455, u. Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1906, Bd. 3, S. 182.

später erörtert werden. Bei der therapeutischen Anwendung zur Belebung des Kreislaufs in der Agone, wenn die Reizerzeugung im Herzen zu erlöschen droht, haben wir den Campher jedenfalls in erster Linie als Herzmittel zu betrachten.

Moschus.

In der gleichen Indikation wie der Campher wurde früher auch der Moschus vielfach gegeben; jetzt wird er nur noch selten angewandt und ist nicht mehr offizinell. Experimentelle Untersuchungen, die seine Anwendung begründen könnten, liegen nicht vor.

***Äther** wirkt indirekt durch Blutdrucksteigerung*

Auch der Äther wird in Form der subcutanen Injektion vielfach als Herzanalepticum gebraucht. Direkt erregende Wirkungen auf die Herztätigkeit haben sich indessen nicht feststellen lassen. Wenn man nach subcutaner Injektion von Äther eine flüchtige Besserung des Kreislaufes in Kollapszuständen gesehen hat, so ist dies jedenfalls zum Teil auf die sensible Reizung zu beziehen, die der starke, bei erhaltenem Bewußtsein sehr schmerzhafte Gewebsreiz hervorruft. Seine reflektorischen Wirkungen auf Atmung und Kreislauf werden dann ebenso zu beurteilen sein wie die anderer sensibler Reize. Sie können im Verein mit Gefäßwirkungen des Äthers zur Verbesserung des Blutdruckes und dadurch zu einer besseren Durchblutung des Herzens führen.

und Wirkung auf extrakardiale Nerven.

In der Äthernarkose steigt die Pulsfrequenz regelmäßig an, beim Erwachsenen oft über 100 Pulsschläge, bei Kindern sogar noch mehr. Auch im Tierexperimente ist bei der Einatmung nicht zu konzentrierter Ätherdämpfe die Pulsfrequenz — im Gegensatz zu ihrem Verhalten nach Chloroform — stets gesteigert (*Elfstrand*[1]). Auch dies ist jedoch nicht als eine direkte Herzwirkung anzusehen, denn die Beschleunigung bleibt aus, wenn das Herz vom Centralnervensystem unabhängig schlägt[2]. Sie ist demnach central bedingt, entweder durch direkte oder reflektorische Wirkung auf die Centren der extrakardialen Nerven. Auch diese Pulsbeschleunigung muß zur Blutdrucksteigerung im Anfang der Narkose beitragen. Die Wirkungen des Äthers auf das Herz können somit als sekundäre gedeutet werden, und es liegt bisher kein Beweis für eine direkte günstige Wirkung vor.

*Herzwirkung des **Alkohols** ist strittig.*

Ob der Alkohol eine direkt erregende Wirkung auf das Herz entfaltet, ist eine noch strittige Frage. Schon das Verhalten der Pulsfrequenz ist von den verschiedenen Beobachtern verschieden festgestellt und gedeutet worden. Beim Menschen tritt meist Pulsbeschleunigung auf[3], ist aber auch in sorgfältigen Versuchen vermißt worden[4]. Zum Teil beruht die beobachtete Pulsbeschleunigung jedenfalls auf sekundären Einflüssen, die der Alkohol auf die Psyche sowie durch reflektorische Wirkungen von den Sinnesorganen (Geruch und Geschmack) und der Magenschleimhaut aus hervorruft. So fand *Dixon*[5] neuerdings, daß die Pulsbeschleunigung bei der Aufnahme des Alkohols vom Magen aus nicht auftritt, wenn derselbe in großer Verdünnung gereicht wird,

Seine reflektorische Wirkung.

---

[1] *Elfstrand,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 43, S. 435.
[2] Vgl. *Bock,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41, S. 158.
[3] Vgl. z. B. *John,* Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909, Bd. 5.
[4] Vgl. u. a. *Zimmerberg,* Inaug.-Diss. Dorpat 1869; *Wendelstadt, Pflügers* Arch. 1899, Bd. 76, S. 233.
[5] *Dixon,* Journ. of Physiol. 1907, Bd. 35, S. 346.

und daß sie beim Einbringen von 20%igem Alkohol in den Mund rascher vorübergeht, wenn der Alkohol nur kurze Zeit auf die Mundschleimhaut einwirkt, als wenn er geschluckt wird. Im Tierexperimente machen sich selbst bei der intravenösen Injektion noch andere sekundäre Einflüsse von seiten des Nervensystems geltend. Es sind demnach nur Versuche am isolierten Organ zur Entscheidung geeignet, inwieweit eine direkte erregende Wirkung auf motorische Apparate im Herzen an der Pulsbeschleunigung beteiligt ist. Das gleiche gilt von den Veränderungen der Contractionsstärke.

Versuche am isolierten Herzen.

Versuche am isolierten Herzen zeigen, daß der Alkohol etwa von einem Gehalte von 1% in der Ernährungsflüssigkeit angefangen, die Herztätigkeit schon merklich schädigt[1]. Bei der Anwendung noch geringerer Konzentrationen haben viele Beobachter sowohl am isolierten Froschherzen[2] als auch am Warmblüterherzen[3] nur lähmende Wirkungen gesehen und eine direkte günstige Herzwirkung des Alkohols in Abrede gestellt. Dagegen konnte *Loeb*[1] mit noch kleineren Alkoholdosen an dem nach *Langendorff* durchbluteten Katzenherzen in einzelnen Fällen eine deutliche, wenn auch geringe erregende Wirkung — Zunahme der Frequenz und der Contractionshöhe — beobachten. Dies gelang bei Anwendung von 0·13—0·3% Alkohol besonders an solchen Herzen, die vorher schlecht schlugen, oder als Nachwirkung stärkerer Konzentrationen nach der Ausspülung des alkoholhaltigen Blutes. Am Froschherzen erhielten *Wood* und *Hoyt*[4] einwandfreie Vergrößerung des Pulsvolums bei Zusatz von 0·25—0·5% Alkohol; ebenso *Dold*[5]; ähnliches sah neuerdings *Vernon*[6] am Schildkrötenherzen.

Alkohol am schlecht arbeitenden Herzen

Immerhin sind die Ausschläge in den Warmblüterversuchen nur geringe gewesen, und der Erfolg keineswegs konstant. Es scheint dies darauf hinzuweisen, daß das normale, unter günstigen Bedingungen arbeitende Herz, ähnlich wie wir dies beim Campher gesehen haben, von kleinen Alkoholgaben nur sehr wenig beeinflußt wird. Nur die bei einer herabgesetzten Herztätigkeit abgeschwächten Contractionen können durch richtig bemessene Alkoholgaben eine Verstärkung erfahren. Dies scheint insbesondere aus den Versuchen von *Dixon*[7] hervorzugehen. Bei der Durchleitung von Warmblüterherzen mit *Ringer*scher Salzlösung mit oder ohne Zusatz von Dextrose sah er die Contractionsstärke bei einer Konzentration des Alkohols von 0·05—0·3 % im allgemeinen zunehmen. Dieser positive Ausfall der Versuche war aber viel stärker ausgesprochen an Herzen, welche vorher mehrere Stunden lang ohne Zusatz organischen Nährmaterials geschlagen hatten, und war bei kräftig schlagenden und durch den Zusatz von Glucose zur

---

[1] *Loeb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 459; vgl. auch *Brandini*, Arch. italienne de Biologie. 1908, Bd. 49, S. 275.

[2] Vgl. u. a. *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 24, S. 236, und *Dieballa*, 1894, Bd. 34, S. 137.

[3] *Bock*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41, S. 173, daselbst auch die ältere Literatur; *Tunicliffe* u. *Rosenheim*, Journ. of Physiol. 1903, Bd. 29, sowie *Kochmann*, Arch. de Pharmacodyn. et de Ther. 1904, Bd. 13, S. 329.

[4] *Wood* u. *Hoyt*, Memoires of National Akad. of Sciences, 1905, S. 10.

[5] *Dold*, Inaug.-Diss. Tübingen, 1906 unter *P. v. Grützner*.

[6] *Vernon*, Journ. of Physiol. 1910, Bd. 41, S. 194, u. 1912, Bd. 43, S. 325.

[7] *Dixon*, a. a. O.; Journ. of Physiol. 1907, Bd. 35.

Durchleitungsflüssigkeit gut genährten Herzen weit geringer oder wurde ganz vermißt. Höhere Konzentrationen verstärken die Herzaktion nur vorübergehend, um sie alsbald zu schädigen[1].

dient vielleicht als Nährmaterial.

Daß die erregende Wirkung des Alkohols bei schlecht ernährten Herzen weit deutlicher hervortritt als beim Übergange von glucosehaltiger, alkoholfreier Nährlösung zur gleichen alkoholhaltigen, legt den Gedanken nahe, daß der Alkohol als Nährmaterial dienen kann. Er dringt leicht in alle Gewebe ein, und die Versuche *Dixons* machen es wahrscheinlich, daß er auch als Kraftquelle ausgenutzt werden kann. In der Tat wird ein Teil des zur Durchleitungsflüssigkeit zugesetzten Alkohols verbraucht (*Hamill*[2]), und auch der Traubenzucker verbessert nach *Dixons* Untersuchungen ganz ähnlich die Herztätigkeit wie der Alkohol, während er bei der Durchleitung durch das arbeitende Warmblüterherz verbraucht wird (*Johannes Müller*[3], *Locke* u. *Rosenheim*[4]) (vgl. Pharmakologie der Muskeln).

Fig. 28.

Injektion

Wirkung des Nebennierenextrakts auf das isolierte Katzenherz.

Adrenalin *als direktes Herzmittel.*

Ein typisches Erregungsmittel der Herztätigkeit ist das Adrenalin (*Oliver* und *Schäfer*[5]). Die Erregung der Endapparate der „Förderungs"nerven gibt sich besonders am isolierten Warmblüterherzen durch die Beschleunigung der Pulse und durch ihre mächtige Verstärkung kund (*Gottlieb*[6]). Diese Wirkung tritt, im Gegensatz z. B. zur Campherwirkung, auch am gut ernährten und gut schlagenden Herzen ein. Sehr ähnlich wie Adrenalin wirken auch Pituitrin (Hypophysin) und β-Imidazolyläthylamin (Histamin) auf das Herz ein[7].

[1] *Kochmann* (Arch. intern. de Pharmacodyn. 1905, Bd. 13, S. 329) hat zur Durchleitung des Warmblüterherzens Konzentrationen von 0·3 % angefangen, meist aber 0·4—1 % angewendet, während *Loeb* (a. a. O.) und *Dixon* (a. a. O.) übereinstimmend bei 0·3 % schon die obere Grenze einer günstigen Wirkung fanden. Wenn es ferner *Bock* am isolierten Herz-Lungenkreislauf nicht gelang, eine Blutdrucksteigerung durch Verstärkung der Herztätigkeit zu erhalten, so dürfte dies an der Schwierigkeit einer sicheren Dosierung bei dieser Versuchsanordnung liegen. *Bock* a. a. O. hat Gaben von über 0·2 *g* Alkohol auf etwa 25 cm^3 circulierenden Blutes angewandt, *Kochmann* bei der gleichen Anordnung Gaben von 0·2—0·6 und mehr. Bei der Nachprüfung dieser Befunde sah auch *Bachem* (Arch. de Pharmacodyn. et de Therap. Bd. 14, S. 437, 1905) nur Absinken des Druckes. Wenn er dagegen Gaben von 0·04 bis 0·05 Alkohol anwandte und so etwa Konzentrationen von 0·2 % in der circulierenden Blutmenge erhielt, so ließ sich die Verstärkung der Herztätigkeit auch am isolierten Herz-Lungenkreislauf in einer Reihe von Fällen nachweisen. Eine genaue Durchsicht der Versuche ergibt somit eine Übereinstimmung im Sinne der Resultate, die *Dixon* mit kleinen Gaben erlangte.

[2] *Hamill,* Journ. of Physiol. 1910, Bd. 39, S. 476.

[3] *Johannes Müller,* Ztschr. f. allg. Physiol. 1904, Bd. 3.

[4] *Locke* u. *Rosenheim,* Journ. of physiology. 1904, Bd. 31.

[5] *Oliver* und *Schäfer,* Journ. of physiology. 1895, Bd. 18.

[6] *Gottlieb,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 99, u. 1899, Bd. 43, S. 286.

[7] *Einis,* Biochem. Ztschr. 1913, Bd. 52, S. 96.

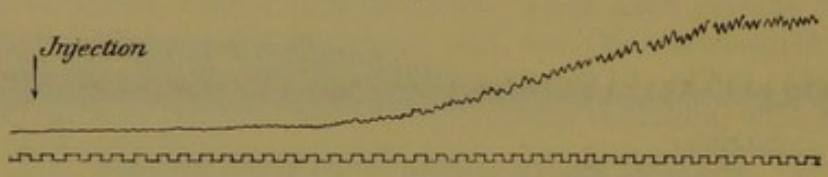
Indirekte Wirkungen.

Als specifisch erregendes Gift für die Endapparate der Vasoconstrictoren in der Gefäßwand bewirkt Adrenalin bei intravenöser Injektion allgemeine Gefäßverengerung und mächtige Blutdrucksteigerung. Durch eine derartige Vermehrung des Gefäßwiderstands über die Norm wird dem Herzen bei seiner Entleerung eine große Aufgabe aufgebürdet. Durch das Überwiegen der Gefäßwirkung kann es deshalb im Verlaufe der Blutdrucksteigerung sogar zu einem Versagen des Herzens kommen. Wenn Adrenalin aber bei daniederliegendem Kreislauf injiziert wird und der Blutdruck nicht über die Norm steigt, so tritt die Verstärkung der Herztätigkeit deutlich hervor.

Wiederbelebung des Herzens durch Adrenalin.

Daß es sich dabei nicht etwa bloß um die sekundäre Wirkung der verbesserten Blutcirculation im Herzen handelt, sondern um eine direkte Herzwirkung, geht aus Versuchen hervor, in denen man das Herz vorher durch lähmende Gifte, z. B. durch Chloralhydrat, Chloroform oder Kalisalze bis zum Stillstand, resp. bis zu einer derartigen Abschwächung seiner Contractionen geschädigt hat, daß ein

Fig 24.



1 Min. 35 Sek. nach dem eingetretenen Herzstillstand Wirkung des Nebennierenextraktes.

Manometer in der Carotis nur noch ganz seltene Pulse oder überhaupt keinerlei Schwankungen mehr verzeichnete (*Gottlieb*[1]). Wenn dann das Adrenalin bei der Injektion in die Vene überhaupt noch ins Herz gelangt, so beginnen wieder ausgiebige Pulse, resp. das Herz schlägt häufiger und kräftiger als vorher. Da das Adrenalin durch die wieder einsetzende Herztätigkeit im Kreislauf verteilt wird und auf die Gefäße einwirken kann, so steigt der Blutdruck wieder in die Höhe, auch wenn er vorher schon zur Abszisse abgesunken war. Diese wiederbelebende Adrenalinwirkung ist allerdings flüchtig, weil die Substanz im Kreislaufe unbeständig ist; doch kann der günstige Erfolg die flüchtige Wirkung auch überdauern, wenn die blutdruckschädigende Ursache, z. B. Chloroform oder Kalisalz, indessen ausgeschieden wird. Es gelingt deshalb im Tierexperimente, das Herz beim Chloroformtod durch Adrenalin zu retten.

Wirkung auf Pulsfrequenz.

Die Herzwirkung des Adrenalins läßt sich auch am isolierten Herz-Lungenkreislauf nachweisen. Schlägt das Herz unter solchen Umständen losgelöst von den Einflüssen des Centralnervensystems, so nimmt die Pulsfrequenz gleichzeitig mit der Verstärkung der Contractionen zu. Im unversehrten Kreislauf dagegen wird die Pulszahl anfangs verlangsamt, indem die Blutdrucksteigerung zu einer centralen Vaguserregung führt, welche die direkt am Herzen angreifende Beschleunigung überkompensiert. Erst in der Folge erhält die Erregung der motorischen Apparate im Herzen das Übergewicht, und das Herz schlägt sehr frequent.

[1] *Gottlieb*, a. a. O. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897.

Die Digitaliswirkung auf das Herz.

Digitalis und Coffein.

An die Erregungsmittel des Herzens schließen sich die pharmakologischen Gruppen des Digitalins und des Coffeins an. Diese Substanzen beeinflussen den Ablauf der Herzcontraction in eigenartiger und bei den beiden Gruppen in verschiedener Weise.

Digitalis.

Die wirksamen Bestandteile der Folia digitalis und eine Anzahl anderer Glykoside, die in sehr verschiedenen Pflanzenfamilien vorkommen, zeigen einen übereinstimmenden Typus ihrer Herzwirkung. Das Digitoxin aus den Digitalisblättern und das Strophantin aus den Strophantussamen sind die Hauptvertreter der Gruppe. Dieselbe ist durch eine elektive Giftwirkung auf das Herz ausgezeichnet. Besonders deutlich ist dies im Froschversuch. Wenn sich am Herzen eines Frosches auch schon die ganze Vergiftung bis zum Eintritt definitiven Herzstillstandes abgespielt hat, so zeigt das Tier noch keinerlei Vergiftungssymptome von seiten des Nervensystems, und da dasselbe bekanntlich beim Kaltblüter auch nach Sistierung des Kreislaufs seine Erregbarkeit längere Zeit bewahrt, so hüpft der Frosch noch ganz munter umher. Am Warmblüter werden allerdings einzelne Centren des Nervensystems schon durch therapeutische Gaben des Herzmittels mit ergriffen (Erregung des Vaguscentrums), und nur wenig höhere Gaben rufen vom Centralnervensystem aus Nebenwirkungen (Erregung des Brechcentrums etc.) hervor.

Elektive Wirkung auf das Herz.

Digitaliswirkung am Froschherzen.

Injiziert man einer Rana temporia die voll wirksame Dosis eines Digitaliskörpers — wir wollen im folgenden die zur pharmakologischen Gruppe des Digitalins gehörigen Substanzen kurz als Digitaliskörper bezeichnen, obgleich sich typische Vertreter der Gruppe auch in anderen Pflanzen finden —, so beobachtet man an dem bloßgelegten Herzen folgende Erscheinungen[1]: Nach einigen Minuten erscheint die Diastole größer und etwas in die Länge gezogen, die Pulsfrequenz ein wenig verlangsamt; die Systole hat an Energie zugenommen, d. h. der Ventrikel wird auf der Höhe seiner Contraction blasser als vor der Vergiftung, er treibt seinen Inhalt vollständiger heraus. Weiterhin treten dann mitunter vorübergehende, kurz dauernde diastolische Stillstände ein, und in der Folge wird die Herzbewegung auffallend unregelmäßig, indem sich nicht mehr alle Abschnitte des Ventrikels bei jeder Diastole gleichzeitig ausdehnen. Indem diese partiellen Diastolen an den verschiedenen Teilen des Ventrikels regellos abwechseln, wird das Blut im Herzen hin und her geschoben, und es entsteht das eigentümliche Bild der „Herzperistaltik“. Dieser Zustand geht, häufig unterbrochen durch eine Reihe regelmäßiger Pulse, je nach der Dosis nach kürzerer oder längerer Zeit in den systolischen Stillstand des Ventrikels über, welcher das charakteristische Endstadium der Giftwirkung darstellt. Der Ventrikel bleibt völlig kontrahiert und blutleer stehen, während die Vorhöfe noch längere Zeit — strotzend mit Blut gefüllt — fortschlagen und nach einiger Zeit diastolisch zum Stillstand kommen. Das Herz hat nun auch nach dem Eintritte des systolischen Stillstands seine Schlagfähigkeit noch keineswegs eingebüßt; die Neigung des Ventrikels, in kontrahiertem Zu-

systolischer Stillstand.

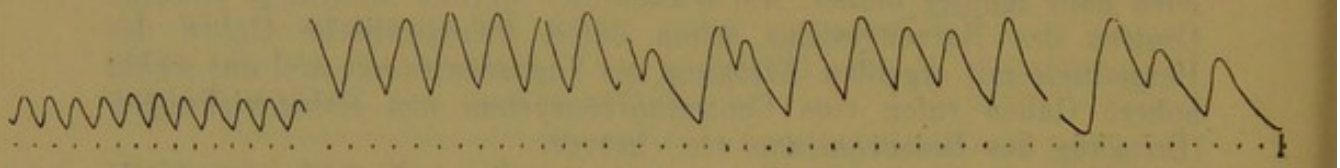
[1] Vgl. *Böhm*, *Pflügers* Arch. 1872, Bd. 5.

stande zu verharren, verhindert nur seine Ausdehnung. Bringt man aber durch einen Flüssigkeitsdruck die Ausdehnung künstlich zuwege, so folgen, wie *Schmiedeberg*[1] gezeigt hat, dieser gewaltsamen Diastole eine ganze Reihe von lebhaften Herzpulsen. Der Stillstand ist somit anfänglich als eine Dauererregung systolischer Apparate[2] und nicht als eine Lähmung anzusehen. Schließlich wird allerdings der Herzmuskel unerregbar und stirbt in kontrahiertem Zustande ab.

Analyse des ersten Stadiums.

Eine nähere Analyse des ersten Stadiums dieses charakteristischen Vergiftungsverlaufs ist von besonderem Interesse, da diese Anfangswirkungen schon am Froschherzen die Züge der Digitaliswirkung hervortreten lassen, die bei seiner medizinalen Anwendung in Betracht kommen. Eine solche feinere Analyse ist nur am isolierten Herzen möglich, da das im Kreislauf tätige Herz auch von sekundären Einflüssen, z. B. von dem wechselnden Zustrom von den Gefäßen aus, beeinflußt wird. Es bedeutete deshalb einen entscheidenden Schritt für die Lehre von der Digitalis, als *Böhm* (1872) und nach ihm in vollkommenerer Weise *Williams*[3] die Wirkung der Digitalissubstanzen an dem in einem künstlichen Kreislauf schlagenden Froschherzen untersuchten. Darnach scheint es, daß die Diastole auch unabhängig von der Pulsverlangsamung an Umfang zunimmt, d. h. der Ventrikel dehnt sich bei gleichbleibendem diastolischen Drucke stärker aus (*Schmiedeberg*[4]). Die systolischen Contractionen entleeren diese größeren Füllungen sehr vollständig, das Pulsvolum des einzelnen Herzschlages nimmt also zu, und der Druckzuwachs, den jeder Puls in dem künstlichen Kreislauf erzeugt, erfährt eine Steigerung. Die Herzarbeit wird vergrößert, und auch die Leistung pro Minute wächst, falls die Pulsfrequenz nicht zu stark abnimmt.

Fig. 25.



Wirkung eines digitalartigen Glykosids (Helleborëin) auf das isolierte Froschherz. (Nach Williams.)

Vergrößerung des Pulsvolums.

Systolische und diastolische Wirkung.

Es kommen den Digitalissubstanzen somit im ersten Stadium zwei Wirkungen auf den Ablauf der Herzcontractionen zu: eine systolische und eine diastolische. Die diastolische Wirkung spricht sich in der Verlangsamung der Herztätigkeit und in der Vergrößerung der Diastole aus, die systolische in der vollständigeren und energischeren Entleerung des Ventrikelinhalts. Das Froschherz arbeitet in der Digitaliswirkung wie eine Kolbenpumpe, deren Kolben bei jedem Zuge höher

[1] *Schmiedeberg*, Beiträge zur Physiologie. Festschrift für *C. Ludwig*. Leipzig 1875.

[2] Dafür spricht auch das Verhalten des Herzstoffwechsels während des systolischen Stillstandes. Vergl. darüber *Rohde* u. *Ogawa*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 200.

[3] *Williams*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1880, Bd. 13.

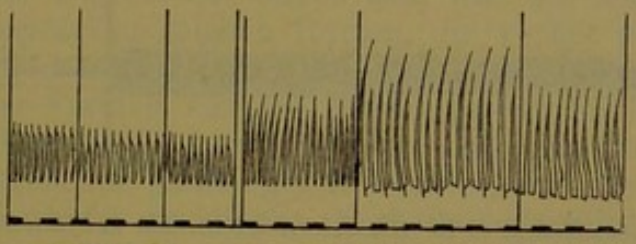
[4] Gegen diese Auffassung sprechen allerdings die bisher nur vorläufig mitgeteilten Leitsätze von *Frank* (Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morphologie u. Physiol. in München 1897, Heft 2).

gehoben und vollständiger wieder hinabgeführt wird. Die absolute Kraft des Herzens aber bleibt gleich, d. h. der Kolben der Pumpe wird nicht mit größerer Kraft bewegt und vermag nicht höheren Druck als vorher zu überwinden. Das Herz gewinnt nicht an Muskelkraft, es nutzt dieselbe nur besser aus.

Diastolischer Stillstand unter besonderen Bedingungen.

Die Verlangsamung der Herzschläge durch Digitalis kommt am Froschherzen ganz unabhängig vom Vaguscentrum und von der Erregbarkeit der Vagusendapparate zu stande. Vorhergehende Atropinisierung ändert nichts an den Erscheinungen. Dennoch gleicht die diastolische Digitaliswirkung in hohem Grade der Hemmungswirkung durch den Vagus. Sie führt am isolierten, am Froschherzmanometer arbeitenden Herzen sogar zu dauerndem diastolischem Stillstand, wenn die Digitaliskörper der Ernährungsflüssigkeit des Herzens in Gaben zugesetzt werden, die beträchtlich kleiner sind als diejenigen, die unter denselben Bedingungen zum systolischen Stillstand führen (*Werschinin*[1]). Man könnte diesen diastolischen Stillstand nach kleinsten Digitalismengen als die maximale Ausprägung der diastolischen Digitaliswirkung auffassen, wie den systolischen Stillstand als Ausdruck eines andauernden Überwiegens der systolischen Antriebe. Doch ist die Entstehung des diastolischen Stillstandes noch nicht sicher aufgeklärt. Unter den Bedingungen des normalen Kreislaufs gewinnt, bei überhaupt wirksamen Gaben, die systolische Wirkung immer die Oberhand. Doch kann man auch bei der allmählichen Resorption kleiner Gaben am ganzen Frosch oder am *Williams*schen

Fig. 26.



vor Digitoxin || *nach Digitoxin.*
Aufzeichnung der Herzcontraction am überlebenden Katzenherzen.

Apparat nach den kleinsten eben noch zum systolischen Stillstand führenden Gaben gleichsam einen Kampf zwischen den beiden Wirkungen beobachten, indem es vor dem systolischen Stillstand zu längeren diastolischen Pausen kommt.

Intrakardialer Angriffspunkt der Wirkungen.

Die diastolische Digitaliswirkung — Verlangsamung und Vertiefung der Diastolen — erinnert an die Hemmungswirkung, die systolische Verstärkung an die Wirkung der fördernden Nerven, doch kommen die Erscheinungen unabhängig von den extrakardialen Nerven zu stande. An welchen Elementen des Herzens die Digitalissubstanzen angreifen, ob an den intrakardialen nervösen oder an den muskulären Elementen, läßt sich derzeit nicht entscheiden.

Digitaliswirkung am isolierten Säugetierherzen.

Die Wirkung der Digitalissubstanzen am Säugetierherzen ist prinzipiell übereinstimmend mit der am Froschherzen[2]. Nur tritt am Säugetierherzen die diastolische Digitaliswirkung gegenüber der systolischen bedeutend zurück. Die Pulsverlangsamung, welche im Anfangsstadium der Vergiftung an höheren Versuchstieren ausgeprägt ist, greift nämlich nicht wie die Verlangsamung am Froschherzen peripher an, sondern ist — wenigstens bei den meisten der untersuchten reinen Substanzen — ausschließlich durch Erregung des Vaguscentrums bedingt. Schon *Traube* hat die Pulsverlangsamung nach Digitalis auf

[1] *Werschinin*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60.
[2] Vgl. *Hedbom*, *Skand.* Arch. f. Physiol. 1898, Bd. 8.

Vaguserregung zurückgeführt. Nach Vagotomie oder nach Ausschaltung des Centralnervensystems oder nach Atropinisierung fällt die Pulsverlangsamung nach Digitalis am Warmblüter fort[1], ist also central bedingt.

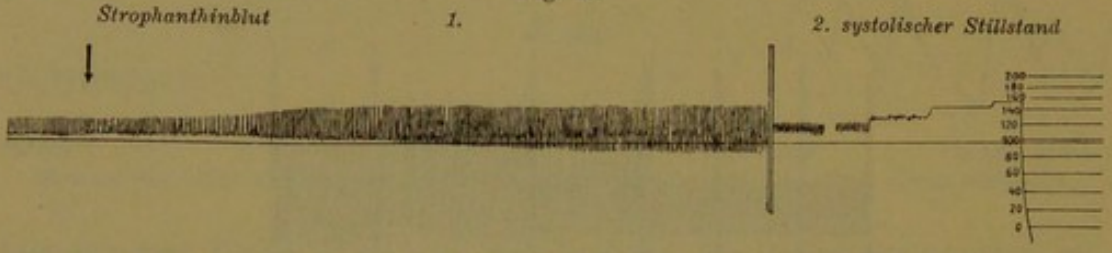
Zurücktreten der diastolischen Wirkung.

Die vom Vagus unabhängige diastolische Herzwirkung der Digitalis, die am Froschherzen deutlich hervortritt, ist am Säugetierherzen nur angedeutet. Man beobachtet am isolierten und nach *Langendorff* durchbluteten Katzenherzen zwar eine stärkere Erschlaffung in der Diastole, dagegen nimmt die Pulsfrequenz am isolierten und unabhängig vom Vaguscentrum schlagenden Säugetierherzen sogar deutlich zu, und die systolische Digitaliswirkung läßt die diastolische gänzlich zurücktreten.

Vergrößerung der Herzcontractionen.

Die systolische Digitaliswirkung führt am isolierten Säugetierherzen zu einer stärkeren systolischen Verkürzung. Dieselbe bedingt im wesentlichen die Vergrößerung der Herzcontractionen, die man an dem nach *Langendorff* durchbluteten überlebenden Herzen an beiden Ventrikeln deutlich eintreten sieht (*Braun* und *Mager*[2]). Die Wirkung der verstärkten Systole auf die vom Herzschlag erzeugten

Fig. 27.



1. Zunahme der Druckschwankungen in der Kammer des überlebenden Katzenherzens nach Strophanthin. 2. Abnahme der Schwankungen bis zur Dauersystole.

Druckwerte und auf die geförderten Pulsvolumina kann gemessen werden, indem man dem bei der *Langendorff*schen Methode leerschlagenden Ventrikel durch Einführung eines seine Höhle eben ausfüllenden Ballons einen Inhalt gibt und die Druck- und Volumschwankungen in ihm registriert. Durch Digitalissubstanzen kann die Arbeitsleistung der einzelnen Herzcontraction auf das $2^1/_2$- bis $3^1/_2$fache gesteigert werden (*Gottlieb* und *Magnus*[3]). Gleichzeitig wird durch Digitalissubstanzen der Contractionsablauf in der Systole beschleunigt (*de Heer*[4]).

Endstadien.

Bei fortschreitender Vergiftung folgt diesen Erscheinungen des Anfangsstadiums, ähnlich wie am Froschherzen, Irregularität der Herztätigkeit, und endlich kommt das Herz, indem es immer weniger erschlafft, in maximaler Systole zum Stillstand. Auch am Warmblüterherzen läßt sich der systolische Stillstand anfänglich durch künstliche Dehnung der kontrahierten Muskelfasern wieder aufheben.

---

[1] Vgl. *Ackermann*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1873, Bd. 11; *Cushny*, The Journ. of exp. Med. 1897; *Kochmann*, Arch. de Pharmacodynamie et de Therapie. 1905, Bd. 16.

[2] *Braun* u. *Mager*, Sitzungsber. d. Kais. Akad. d. Wiss. zu Wien. 1899, Bd. 108.

[3] *Gottlieb* u. *Magnus*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 51.

[4] *de Heer*, *Pflügers* Arch. 1912, Bd. 148, S. 1; vergl. auch *W. Straub*, Sitzungsberichte d. physik. med. Gesellsch. zu Würzburg. 1907, S. 85.

Wenn man nach der Vergiftung des im Kreislauf schlagenden Herzens dasselbe endlich nicht systolisch, sondern diastolisch stillstehend vorfindet, so liegt dies nicht in einer Wesensverschiedenheit der Endstadien beim Kalt- und Warmblüter, sondern an der größeren Empfindlichkeit des Säugetierherzens gegenüber einer Unterbrechung seines Coronarkreislaufes; schon der Beginn ungenügender diastolischer Erschlaffung schädigt die Circulation im Herzen in so hohem Grade, daß die Lähmung des Herzmuskels das weitere Fortschreiten der systolischen Verkürzung unterbrechen muß, falls eben das Herz nicht künstlich durchblutet wird, sondern sich selbst ernährt.

Digitaliswirkung am geschädigten Herzen.

Es ist verständlich, daß die Steigerung der Herzleistung durch Digitalis sehr wesentlich von dem Zustand der Systole abhängen muß, bei welchem man das Mittel anwendet. Wenn die systolische Verkürzung schon vor der Anwendung der Digitalis eine nahezu optimale war, so wird die Steigerung der Herzleistung nicht so groß ausfallen wie bei unvollständiger systolischer Contraction des geschwächten Herzens. Deshalb läßt sie sich an einem im Vergleich zur Norm mangelhaft durchbluteten und relativ schwach schlagenden *Langendorff*schen Herzpräparate besser nachweisen, als an dem völlig normalen Organ, das sich im Kreislauf des gesunden Tieres ohnedies nahezu vollständig kontrahiert (*Magnus* u. *Sowton*[1]). Wenn *Bock*[2] in seinen Versuchen im reduzierten Herz-Lungenkreislauf den Druck durch Vergrößerung des Pulsvolums unter Digitalis ansteigen sah, war die Wirkung gleichfalls besonders ausgeprägt an solchen Herzen, die vorher schlecht schlugen.

Von besonderer Bedeutung für die günstige Wirkung der Digitalis auf gewisse Formen von Arhythmien ist ihr Einfluß auf die Reizleitung[3] im Herzen. Er hat zur Folge, daß von den höheren Herzabschnitten ausgehende pathologische Impulse, die beim Flimmern und Flattern der Vorhöfe zu einer „Vorhoftachykardie" der Ventrikel führen, nach Digitalisanwendung nicht mehr auf den Ventrikel übergehen. Nach *Cushny* und *Lewis*[4] liegt hierin die Ursache für die Beseitigung der pathologischen Pulsbeschleunigung bei der auf diesen Störungen der Vorhofstätigkeit beruhenden Arhythmia perpetua.

Von großer Bedeutung für den Einfluß der Digitalismedikation auf Störungen der Pulsfrequenz und des Rhythmus sind weiterhin Wirkungen der Digitalissubstanzen auf die reizerzeugenden Apparate im Herzen. Nach *Rothberger* und *Winterberg*[5] werden sowohl die führenden Stätten der Reizbildung im Herzen (Sinus- und Atrio-Ventrikularknoten) als die in den Kammern selbst gelegenen untergeordneten reizerzeugenden Apparate durch kleine Digitalisgaben erregt und durch große schließlich gelähmt.

Blutdrucksteigerung in der Aorta.

Die Steigerung des Pulsvolums des im Kreislauf tätigen Herzens muß unter sonst gleichen Bedingungen zu einer Blutdrucksteigerung in der Aorta führen. Am *Williams*schen Froschherzapparat steigt dementsprechend der Mitteldruck nach Digitalissubstanzen an (s. Kurve, Fig. 25, S. 250).

---

[1] *Magnus* u. *Sowton*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 255.
[2] *Bock*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41.
[3] *v. Tabora*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1906, Bd. 3, S. 499.
[4] *Lewis*, Brit. medic. Journ. 1910, S. 1670. *Cushny*, Berliner klin. Wochenschr., 1913, Nr. 16.
[5] *Rothberger* u. *Winterberg*, *Pflügers* Arch. 1913, Bd. 150, S. 217; vgl. auch *v. Egmond*, *Pflügers* Arch. 1913, Bd. 154, S. 39.

Geringe Drucksteigerung in der A. pulmonalis.

Der Druck in der Arteria pulmonalis wird dagegen durch die Digitaliswirkung nicht oder wenigstens weit weniger stark gesteigert als der Druck in der Aorta (*Openchowski, Mellin, Wood, Plumier*[1]). Dieses verschiedene Verhalten rührt nicht von einer verschiedenen Beeinflussung der beiden Herzventrikel her, sondern ist die Folge der großen Dehnbarkeit der Lungengefäße, die ohne Widerstand besser gefüllt werden können.

Minutenvolum des Herzens in der Digitaliswirkung

Am lebenden Tier können die Volumschwankungen der Herzventrikel durch Plethysmographen oder ähnliche Instrumente gemessen werden[2], und eine Verringerung des Herzvolums in der Systole läßt dabei den Schluß auf eine vollständigere Austreibung des Inhalts zu. Die Gesamtleistung des im Kreislauf tätigen Herzens hängt aber nicht allein von dem Pulsvolum des einzelnen Herzschlages ab, sondern auch von der Pulsfrequenz. Die Erregung des Vaguscentrums durch die Digitalissubstanzen setzt nun die Zahl der Herzschläge in dem therapeutisch in Betracht kommenden Stadium herab, so daß das Minutenvolum des Herzens infolge der Verlangsamung weniger wächst oder sogar abnehmen kann.

Toxisches Stadium.

Das toxische Stadium der Digitaliswirkung ist charakerisiert durch Arhythmie und durch den Umschwung der Pulsverlangsamung in Pulsbeschleunigung. Die Arhythmie entsteht dadurch, daß toxische Digitalisdosen die Bildung automatischer Contractionsreize in den untergeordneten Stätten der Reizbildung begünstigen (*Rothberger* und *Winterberg*[3]). Die bei fortschreitender Vergiftung einsetzende Pulsbeschleunigung ist nicht die Folge einer peripheren Vaguslähmung, wie man lange geglaubt hat[4], denn die Vagi behalten auch in den höchsten Graden der Vergiftung ihre Wirkung auf die Vorhöfe und verlieren nur ihren Einfluß auf die Ventrikeltätigkeit, weil die Kammern in diesem toxischen Stadium der Digitaliswirkung nun unabhängig von den sonst führenden Orten der Reizbildung in Sinus und Vorhöfen schlagen. Die Frequenz dieser untergeordneten Automatie der Ventrikel hängt zuletzt nur noch von dem Zustand der in den Kammern gelegenen Reizbildungsstätten ab, und diese werden vom Vagus sehr wenig beeinflußt[5].

Herzstillstand.

Endlich erfolgt, meist sehr plötzlich, Herzstillstand in Diastole oder in Systole (s. o.).

Eine den Digitalissubstanzen sehr ähnliche Herzwirkung entfalten die Barytsalze[6].

---

[1] *Openchowski,* Zeitschr. f. klin. Med. 1887, Bd. 16, H. 3; *Mellin,* Skand. Arch. f. Physiol. 1904, S. 149; *Wood,* Amer. Journ. of physiology. 1902, Bd. 6; *Plumier,* Journ. de Physiologie et Pathologie générale 1905, Bd. 7.

[2] Vgl. *Cushny,* Amer. Journ. of exp. Med. 1897, Bd. 2, S. 245.

[3] *Rothberger* u. *Winterberg, Pflügers* Arch. 1913, Bd. 150, S. 217; vgl. auch *v. Egmond, Pflügers* Arch. 1913, Bd. 154, S. 39.

[4] *Traube,* Ges. Abhandl. z. Physiol. u. Path. 1871.

[5] *Rothberger* u. *Winterberg,* a. a. O. u. *Pflügers* Arch. 1910, Bd. 132, S. 233; vgl. auch *Cushny,* a. a. O., sowie *Lhotak,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58.

[6] Vgl. *Böhm,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1875, Bd. 3, S. 216; *Trendelenburg,* ebenda 1909, Bd. 61, S. 256; *Werschinin,* ebenda 1911, Bd. 66, S. 190; *Rothberger* u. *Winterberg, Pflügers* Arch. 1911, Bd. 142, S. 461; *Schedel,* Die Wirkung des Chlorbaryums als Herzmittel. Stuttgart 1903.

Coffein.

Coffein.

An die Digitalissubstanzen schließen wir die Besprechung des Coffeins an, das von klinischer Seite öfters als digitalisähnlich angesehen wurde[1]. Die Hauptwirkung des Coffeins am Kreislauf ist jedoch auf die vasomotorischen Centren gerichtet. Hier ist zu erörtern, wie sich dabei das Herz verhält. Wenn sich nach Coffein der Blutdruck hebt, so kommt es sicher sekundär zu einer Steigerung der Herzarbeit, da dem Herzen durch die Verengerung der Eingeweidegefäße[2] mehr Blut zufließt. Am isolierten Froschherzen läßt sich jedoch eine Zunahme der Leistung normalen Widerständen gegenüber nicht nachweisen. Große Gaben schädigen das Herz sehr rasch, aber auch nach kleinen Gaben nimmt das Pulsvolum am Froschherzen nicht deutlich zu (*Maki*[3]). Dagegen wird schon durch kleine Coffeingaben die „absolute Kraft" des Herzens, d. h. das Maß des Widerstandes, gegen den es sich bei seiner Systole eben noch zu entleeren vermag, erhöht (*Dreser*[4]). Als Ursache dieser Veränderung ist eine Herzmuskelwirkung anzunehmen, in Analogie mit der Wirkung des Coffeins auf den Skeletmuskel, der danach gleichfalls ein höheres Maximum an Arbeitsleistung aufzubringen vermag (*Dreser*[5]).

Direkte Wirkung auf das Herz

Das Froschherz verhält sich also nach Coffein wesentlich anders als nach Digitalissubstanzen. Im Gegensatz zu den Digitalissubstanzen kommt dem Coffein keine günstige „diastolische" Wirkung zu, es setzt vielmehr nach *Bocks*[6] Untersuchungen auch am isolierten und von den sekundären Einflüssen der Gefäße unabhängig gemachten Säugetierherzen den Umfang der Diastole von Anfang an herab und vermindert dadurch das Pulsvolum. Es hängt dies damit zusammen, daß Coffein die Neigung des Herzmuskels zur systolischen Stellung, ähnlich wie die Neigung des Skeletmuskels zur Verkürzung, steigert, zugleich aber die Ausdehnung des Herzens in der Diastole erschwert[7]. Während man das Herz in der Digitaliswirkung mit einer Kolbenpumpe vergleichen kann, deren Kolben größere Züge macht, dabei aber keinen größeren Maximaldruck zu überwinden vermag, wird bei der Coffeinwirkung das Volum des einzelnen Pulses in keinem Stadium vergrößert, das Herz vermag aber einen größeren Maximaldruck zu überwinden. Eine günstige Wirkung auf das Herz könnte sich danach namentlich bei übernormalen Widerständen im Kreislauf geltend machen.

verschieden von der Digitaliswirkung.

Wenn *Hedbom*[8] dagegen an dem nach *Langendorff* durchbluteten Warmblüterherzen neben der Frequenzzunahme nach Coffein auch eine deutliche Vergrößerung der Amplituden der Herztätigkeit beobachtete, so hängt dies wahrscheinlich mit der specifisch erweiternden Wirkung des Mittels auf die Coronargefäße zusammen. Die dadurch verbesserte Blutversorgung steigert am künstlich durch-

Wirkung auf Herzgefäße.

[1] *Riegel*, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1884.
[2] *F. Meyer*, Arch. f. Anatom. u. Physiol. 1912, S. 222.
[3] *Maki*, Diss. Straßburg 1884.
[4] *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 24, S. 221.
[5] *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 50.
[6] *Bock*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 43, S. 367.
[7] Vgl. auch *Santesson*, Skand. Arch. f. Physiol. 1889, Bd. 1, S. 331; *Cushny* u. *Naten*, Arch. intern. d. Pharmacodyn. 1901, Bd. 9, S. 169; *Plavec*, ebenda 1908, Bd. 18, S. 499; *Pilcher* u. *Sollmann*, Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1912, Bd. 3, S. 609.
[8] *Hedbom*, Skand. Arch. f. Physiol. 1898, Bd. 8, S. 169.

bluteten Herzen die Energie der Contractionen in so hohem Grade, daß dadurch eine Verminderung der Diastole verdeckt werden kann.

Periphere Pulsbeschleunigung.

Am isolierten Warmblüterherzen steigert Coffein die Pulsfrequenz. Diese Pulsbeschleunigung greift direkt am Herzen an; sie bleibt nach Atropinisierung nicht aus (*Johannson*[1]); die Vagusendigungen sind bis zuletzt erregbar (*Wagner*[2]). Die Pulsbeschleunigung kann somit nicht durch Lähmung des Hemmungsapparates bedingt sein, sondern ist die Folge einer Erregung der reizerzeugenden Apparate im Herzen (*Cushny* und *Naten*[3]).

Centrale Pulsverlangsamung.

Die Pulsbeschleunigung nach Coffein tritt in den ersten Wirkungsstadien nur rein hervor, wenn das Herz unabhängig vom Centralnervensystem schlägt[4]. Im intakten Kreislauf dagegen steigert Coffein, wie es andere Centren des Nervensystems erregt, auch den Tonus des Vaguscentrums[5], und diese Wirkung ist bei kleinen Dosen die vorwiegende, so daß die Pulsfrequenz in Versuchen mit erhaltenen Vagis anfangs in der Regel verlangsamt ist. Auch am Menschen wird der Puls durch therapeutische Gaben von Coffein (0·2—0·5 *g*) verlangsamt[6]. Erst nach größeren Gaben macht sich die am Herzen selbst angreifende Pulsbeschleunigung geltend.

Toxische Wirkungen.

Nach toxischen Gaben — vorübergehend auch bei der intravenösen Injektion kleiner Gaben im Experimente — wird die Herztätigkeit abgeschwächt und arhythmisch, und endlich kommt das Herz zum Flimmern und zum diastolischen Stillstand.

Sonstige Bedingungen der Herztätigkeit.

Wir wissen aus den Versuchen am überlebenden Warmblüterherzen, daß seine Erregbarkeit und Leistungsfähigkeit in hohem Grade von der Temperatur abhängt und an bestimmte chemische Vorbedingungen, d. h. an eine bestimmte Zusammensetzung der Durchströmungsflüssigkeit geknüpft ist. Zur Erhaltung des normalen Chemismus im Warmblüterherzen ist auch eine genügende, u. zw. recht erhebliche

Durchströmungsgeschwindigkeit.

Circulationsgeschwindigkeit der Nährlösung notwendig. Es scheint, daß das Sauerstoffbedürfnis des kräftig schlagenden Herzens diesen raschen Strom notwendig macht; zwar schlägt das Herz auch in hämoglobinfreien Flüssigkeiten oder in kohlenoxydreichem Blut (*Strecker*[7]) stundenlang, und es genügen schon die geringen, in einer Salzlösung absorbierten Sauerstoffmengen, um seine Arbeit überhaupt aufrecht zu erhalten. Aber die Energie der Contraction und die Arbeitsleistung des Warmblüterherzens sind wie bei jedem Muskel in hohem Grade von guter Sauerstoffversorgung abhängig (*Rohde*[8]).

---

[1] *Johannson*, Diss. Dorpat 1869.

[2] *Wagner*, Diss. Berlin, 1885.

[3] *Cushny* u. *Naten*, a. a. O.

[4] *Hedbom* a. a. O.; *Braun* u. *Mager*, Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. zu Wien, 1899; *Plavec* a. a. O.

[5] *Wagner* a. a. O.; *Swirski*, *Pflügers* Arch. 1904, Bd. 104, S. 260. Nach neueren Versuchen von *H. Frédéricq* (Arch. Intern. de Physiol. 1913, Bd. 13, S. 107) werden auch die Endapparate des Vagus im Herzen nach Coffein erregbarer. Dagegen beobachtete *Frédéricq* (ebenda, S. 115) eine Abschwächung der Wirkung des Acceleransreizes durch Coffein.

[6] Vgl. *Riegel* a. a. O., u. *Kunkel*, Toxikologie. Jena 1899, S. 576.

[7] *Strecker*, *Pflügers* Arch. 1900, Bd. 80.

[8] Vgl. *Rohde*, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1910, Bd. 86, S. 181.

Die rasche Durchströmung der Gefäße des Herzens ist aber auch notwendig, um die bei der Tätigkeit entstehenden herzlähmenden Stoffwechselprodukte wegzuschaffen oder zu neutralisieren. Ein solches bei der Herztätigkeit entstehende Produkt ist u. a. die Kohlensäure[1]; ihre Anhäufung im Herzen bei behinderter Fortschaffung durch den Blutstrom hemmt die Herztätigkeit.

Ionengleichgewicht.

Zur Erhaltung des chemischen Gleichgewichtes im Herzen ist ein diesem Gleichgewicht entsprechendes Milieu notwendig. Jede geringste Änderung in dem gegenseitigen Verhältnis der chemischen Bestandteile der Ernährungsflüssigkeit, z. B. der Verlust oder die Entziehung irgend eines derselben, namentlich der Kalksalze, führt — übrigens wie bei allen anderen reizbaren Gebilden — zu schweren Störungen. Gerade am Herzen kommen dieselben durch die Veränderungen seiner automatischen Tätigkeit besonders rasch und deutlich zum Ausdruck.

Kochsalz.

Physiologische Kochsalzlösung allein ist nicht im stande, die Funktion des Herzens längere Zeit hindurch aufrecht zu erhalten. Sie erschöpft das Herz und wirkt schädlich ein; Erregbarkeit und Leistungsfähigkeit nehmen allmählich ab (*Martius*[2]). Die Gesamtheit der Blutsalze (Blutasche[3]) unterhält die Herztätigkeit schon weit besser. Da Lösungen, welche neben Kochsalz und Kalksalz Na_2CO_3 oder Na OH enthalten, günstiger wirken, so dürfte die Bedeutung der alkalischen Blutsalze auch in der Neutralisierung saurer Stoffwechselprodukte zu suchen sein[4]. Von besonderer Wichtigkeit scheint nach allen neueren Untersuchungen das Calcium zu sein. *Ringer*[5] hat dargetan, daß neben Kochsalz in der Speisungsflüssigkeit Calciumchlorid und Kaliumchlorid enthalten sein müssen, um die bestmögliche Leistung des Herzens zu erreichen. Calcium allein neben einer zur Aufrechterhaltung des osmotischen Druckes genügenden Kochsalzmenge bewirkt am Kalt- und Warmblüterherzen eine Verstärkung der Herztätigkeit, Zunahme der Contractionsgröße durch energischere Systole; allmählich aber wird die Diastole unvollkommen und die Leistung des Herzschlages dadurch verringert (*Langendorff* u. *Hueck*[6]). Kalium dagegen, allein der Kochsalzlösung zugesetzt, begünstigt die Diastole und führt endlich zum diastolischen Stillstand[7]. Calcium und Kalium wirken also einander entgegengesetzt und kompensieren einander bei gleichzeitiger Gegenwart, wobei in dem in der *Ringer*schen Lösung angewandten Verhältnis die Calciumwirkung überwiegt. Wir haben es demnach bei der gleichzeitigen Gegenwart beider Ionen im Blute mit einer kompensierten Calciumwirkung zu tun (*Ringer, Groß, R. Boehm*[8]).

Calciumsalze.

Kaliumsalze.

---

[1] *Kronecker*, Festschrift für *C. Ludwig*. Leipzig 1875; vgl. *Straub*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45.

[2] *Martius*, *Du Bois'* Arch. f. Physiologie. 1882.

[3] Vgl. *Merunowitsch*, *Ludwigs* Arb. 1876, 10. Jahrg.; *Schücking*, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1901, Suppl., S. 218.

[4] Vgl. *Göthlin*, Skand. Arch. f. Physiol. 1901, Bd. 12.

[5] *Ringer*, Journ. of Physiology. 1887, Bd. 8; Ebenda. 1895, Bd. 18, S. 425.

[6] *Langendorff* u. *Hueck*, *Pflügers* Arch. 1903, Bd. 96.

[7] Über die Kreislaufwirkung der Kalisalze, vgl. S. 241.

[8] *Ringer* a. a. O.; *Groß*, *Pflügers* Arch. 1903, Bd. 99; *R. Boehm*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 75, S. 230—360: sehr eingehende analytische Studie über die Bedeutung der OH^1, K^1 u. C^2 Ionen für das überlebende Herz.

Pharmakologische Beeinflussung der Gefäße.

Gefäßinnervation.

Auch die Gefäße sind, wie das Herz, doppelt innerviert: durch Vasoconstrictoren und Vasodilatatoren. Ihr Spiel sorgt für die auf S. 221 ff. besprochenen Kompensationen am Kreislauf, durch welche die Blutversorgung der lebenswichtigen Organe sichergestellt wird.

Sie beherrscht die Blutverteilung.

Durch Vermittlung der vasomotorischen Centren kommt bei Erweiterung eines Gefäßgebietes die regulatorische Verengerung anderer zu stande, und ebenso wird die Gefäßverengerung des einen Gebietes durch Erweiterung anderer kompensiert, so daß die Blutfülle der Organe je nach ihrem wechselnden Bedürfnis in hohem Grade schwanken kann, ohne daß sich die Veränderung der Druckverhältnisse auf den Gesamtkreislauf erstreckt. Wie bei diesen physiologischen Änderungen der Blutverteilung, erfolgt auch bei zahlreichen Giftwirkungen ein Ausgleich durch Balancierung, so daß sich nur die Blutverteilung ändert, der Druck in der Aorta aber unverändert bleibt.

Zusammenwirken der Gefäßnerven.

Für diese Anpassungen des Gefäßsystems sorgen wahrscheinlich sowohl die Vasoconstrictoren als die Vasodilatatoren. Ihr einheitliches Zusammenwirken dürfte durch den Mechanismus einer wechselseitigen intracentralen Hemmung gesichert sein, so daß z. B. das Nachlassen des Tonus im Vasoconstrictorencentrum automatisch zu einer Erregung der Vasodilatatoren führt. Die beiden Apparate arbeiten also in der Norm wohl nie gegeneinander, sondern immer miteinander.

Ihre verschiedenen Angriffspunkte im Centrum

Infolge der doppelten Innervation kann eine Veränderung der Gefäßweite, z. B. die Erschlaffung eines bestimmten Gefäßgebietes, auf doppeltem Wege zu stande kommen: Durch Lähmung der Vasoconstrictoren oder durch Erregung der Vasodilatatoren. Beide Wirkungen können aber wiederum sowohl im Centralnervensystem als auch an den Endapparaten angreifen.

und in der Peripherie.

In den Gefäßwänden sind auch noch periphere Gefäßnervencentren vorhanden, deren direkte Beeinflussung durch Gifte sich von der Einwirkung auf die Endapparate nicht auseinanderhalten läßt. Die Existenz von peripheren Gefäßnervencentren[1] wird dadurch erwiesen, daß die Gefäßgebiete auch nach ihrer Abtrennung vom Centralnervensystem, z. B. nach Durchschneidung der Gefäßnerven, nicht maximal weit bleiben, sondern allmählich ihre Reaktionsfähigkeit wieder erlangen. Die Bedeutung dieses peripheren Gefäßtonus wird am besten durch Versuche von *Ewald* und *Goltz* erwiesen: nach Exstirpation des Dorsal- und Lendenmarks und nach Durchschneidung des Ischiadicus am Hunde stellte sich in ihren Versuchen an der hinteren Extremität ein von allen centralen Einflüssen unabhängiger Gefäßtonus wieder her. Auch die Darmgefäße gewinnen nach Splanchnicusdurchschneidung ihren Tonus von peripheren Apparaten aus wieder und der Blutdruck stellt sich wieder her.

Schließlich sind Veränderungen der Gefäßweite in letzter Instanz auch von dem Zustand der Gefäßmuskulatur abhängig. Ein Beispiel wahrscheinlich direkter Muskelwirkung dürften die gefäßverengenden Barytsalze darstellen. Doch ist es kaum möglich, die

[1] Über Gefäßinnervation vergl. *L. R. Müller* u. *Glaser*, Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1913. Bd. 46, S. 325.

Giftwirkungen auf nervöse Endapparate in der Gefäßwand mit Sicherheit von den Wirkungen auf die Gefäßmuskulatur zu trennen.

Regionäre und allgemeine Gefäßveränderungen.

Alle diese Veränderungen der Gefäßweite können nun ein Gefäßgebiet isoliert betreffen oder auch gleichzeitig eine Reihe von Gefäßprovinzen. Dabei können die centralen Wirkungen auf die Gefäßinnervation und die peripheren Veränderungen in der Gefäßwand unter dem Einfluß ein und desselben Gifts gleich oder auch entgegengesetzt gerichtet sein, so daß z. B. eine periphere Gefäßerweiterung in der Niere neben central bedingten Gefäßverengerungen in anderen Gebieten vorkommt. So ist es verständlich, daß die Blutverteilung durch Gifte in der mannigfaltigsten Weise verändert wird. Wenn dabei der Aortendruck in der Regel unverändert bleibt, so ist dies die Folge der erörterten Anpassungen des Kreislaufes. Für dieses Anpassungsvermögen ist das Verhalten der Darmgefäße und der Leber- und Milzgefäße von entscheidender Bedeutung. Dieselben können aus ihrem großen Fassungsraume genügend Blut zur Füllung anderer Gefäßgebiete hergeben und anderseits vermögen sie infolge ihrer großen Dehnbarkeit das aus anderen Gebieten verdrängte Blut zum Ausgleich anderweitiger Verengungen der Aortenbahn leicht in sich aufzunehmen.

Ihr Ausgleich in den Anfangsstadien.

Nur eine detaillierte Untersuchung der einzelnen Gefäßgebiete, z. B. durch Plethysmographie, vermag diese Änderungen der Blutverteilung aufzudecken, solange sie in den Anfangsstadien durch die gegenseitige Balance der Gefäßgebiete in ihrer Wirkung auf den Aortendruck kompensiert sind. Erst weitgehende Gefäßwirkungen werden durch Veränderung des Aortendrucks manifest.

Durch Reizung des N. splanchnicus vermochte *Mall*[1] 27 % der gesamten, von einem Hunde beherbergten Blutmenge aus dem Pfortaderkreislauf in die anderen Gebiete „umzuschalten". Der Splanchnicus verengt dabei nicht bloß die Arterien, sondern auch die Venen des Pfortaderkreislaufes[2].

Der Splanchnicus als Regulator.

Der Splanchnicus fungiert also als Regulator der Ausgleichsvorgänge. Deshalb bleibt der Bruttoblutdruck in der Aorta normal, selbst wenn z. B. die Hautgefäße durch Antipyrin auch noch so mächtig erweitert werden. Aber nur solange die vasomotorische Innervation noch das Pfortadergebiet beherrscht, kann der Gesamtquerschnitt der Aortenbahn konstant gehalten werden. Eine erhebliche Erweiterung der Darm- und Lebergefäße selbst kann nicht ausbalanciert werden. Greifen also gefäßlähmende Gifte wie gewisse Bakterientoxine gerade an den Centren der Eingeweidegefäße an, so muß das Anpassungsvermögen des Kreislaufes alsbald versagen und der Aortendruck sinken.

Eine Verengerung der Darmgefäße drängt das Blut mechanisch und reflektorisch in andere Gefäßgebiete hinein. Beobachtet man z. B. in den Hautmuskelgefäßen Erweiterung, während eine gleichzeitige Verengung der Splanchnicusgefäße besteht, so kann es zweifelhaft sein, ob es sich um eine direkte Wirkung auf die erweiterten Gebiete handelt oder nur um eine Verdrängung des Blutes aus den Eingeweidegefäßen. Diese Frage wird z. B. für die Anfangsstadien der Alkohol- und Ätherwirkung sowie bei der Hautgefäßerweiterung in der Atropinvergiftung zu erörtern sein.

[1] *Mall, Dubois'* Arch. 1892, S. 409.

[2] Vgl. *Schmid, Pflügers* Arch. 1909, Bd. 126, S. 165, sowie Habilitationsschrift Breslau 1907.

Bedeutung der verschiedenen Gefäßgebiete.

Quantitativ kann die Bedeutung der einzelnen Gefäßgebiete bei den verschiedenen Tierarten eine verschiedene sein. Speziell die Hautgefäße sind beim Menschen und bei den Versuchstieren schwer miteinander zu vergleichen. Beim Menschen spielt die Haut als Organ für die Wärmeabgabe eine ganz andere Rolle als das Fell bei den Versuchstieren, und die Hautgefäße sind dementsprechend mächtiger entwickelt. Dazu kommt das verschiedene Verhältnis vom Rumpf und Extremitäten beim Menschen und den kleinen Versuchstieren. Anderseits wird die Rolle der Splanchnicusgefäße für die Blutverteilung auch von der Länge des Darmkanals abhängig sein. Dementsprechend sinkt der Blutdruck nach Splanchnicusdurchschneidung beim Hunde nicht so stark als beim Kaninchen.

Arzneiwirkungen auf die Blutverteilung.

Infolge der geschilderten Kompensationen am Kreislauf haben wir für die Anfangswirkungen der Arzneimittel immer nur eine Verschiebung der Blutverteilung ohne Änderung des allgemeinen Blutdruckes zu erwarten; erst wenn eine Giftwirkung die Regulationen überwunden hat, werden die Kreislaufsverhältnisse im ganzen Organismus in Mitleidenschaft gezogen und der Carotisdruck verändert.

Central gefäßverengernde Mittel.

Strychnin.

Der Erregungszustand der Vasoconstrictorencentren wird durch Strychnin in gleicher Weise gesteigert, wie die Reflexapparate des Rückenmarks für die Muskelbewegung übererregbar werden. Bei der maximalen Ausprägung der Strychninwirkung entsteht deshalb gleichzeitig mit dem Ausbrechen des Tetanus der quergestreiften Muskulatur auch ein Tetanus der Gefäßmuskeln, durch den der Aortendruck mächtig emporgetrieben wird. Der Gefäßkrampf ist jedoch unabhängig von den Muskelkrämpfen, da er auch am curarisierten Tier nicht ausbleibt (vgl. Fig. 28). Gleichzeitig mit den Gefäßnervenursprüngen wird auch das Vaguscentrum erregt (*S. Mayer*[1]).

Nach Halsmarkdurchschneidung fällt die Blutdrucksteigerung durch Strychnin sehr viel schwächer aus; dennoch fehlt sie besonders an jungen Tieren nicht ganz, und das Strychnin kann geradezu — gleichsam als ein Reagens auf Gefäßnervencentren — dazu verwendet werden, auch noch nach Abtrennung des Gefäßsystems von dem Hauptcentrum im verlängerten Mark die Existenz von akzessorischen Apparaten im Rückenmarke nachzuweisen (*Schlesinger*[2]). Auf das Herz wirkt Strychnin erst in Gaben lähmend ein, die weit höher liegen als die krampfmachenden[3].

Veränderung der Blutverteilung.

An der Gefäßverengerung nach Strychnin sind keineswegs alle Gefäßgebiete gleichmäßig beteiligt, vielmehr werden im wesentlichen nur die Gefäße des Splanchnicusgebietes verengert. Dies lehrt schon die einfache Inspektion der bloßgelegten Därme (*S. Mayer*, a. a. O.). Plethysmographisch läßt sich die Volumabnahme, z. B. an der Niere, feststellen, während die Gefäße der Körperperipherie weiter werden (*Wertheimer* und *Delezenne*[4]). Die Hirngefäße zeigen eine gleichsinnige Erweiterung[5].

Coffein.

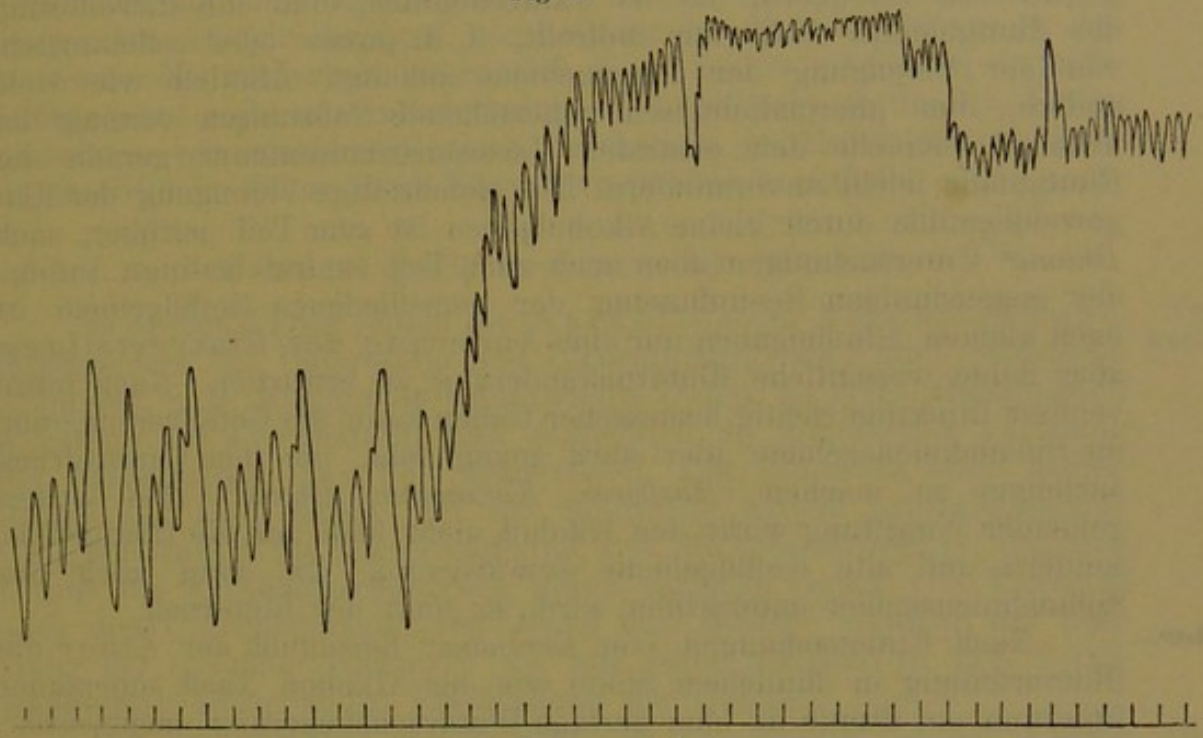
Die Wirkung des Coffeins auf die Gefäßnervenursprünge ist der des Strychnins analog, wie ja große Gaben Coffein auch strychninartige Muskelkrämpfe von den Reflexcentren aus hervorrufen. Dennoch führt die gesteigerte Erregbarkeit der vasomotorischen Centren

---

[1] *S. Mayer*, Wiener Sitzungsber. d. Akad. 1871, Bd. 54, II. Abt.
[2] *Schlesinger*, Wiener med. Jahrb. 1873.
[3] Vgl. *Igersheimer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 54, S. 73.
[4] *Wertheimer* u. *Delezenne*, C. R. Soc. de Biol. 1897, S. 633.
[5] Vgl. *Roy* u. *Sherrington*, Journ. of Physiology. 1890, Bd. 11, S. 85.

nach Coffein niemals zu einer bedeutenden Blutdrucksteigerung, weil die Coffeinwirkung auf die Centren durch gleichzeitige Einflüsse auf die Pulsfrequenz und das Pulsvolumen des Herzens kompliziert wird. Im Tierexperimente läßt sich zeigen, daß gerade mittlere Dosen von Coffein den Blutdruck steigern. Bei einer weiteren Vergrößerung der Gabe nimmt der arterielle Druck aber nicht weiter zu. Sehr große Gaben sowie die direkte rasche Injektion ins Blut erzeugen sogar Druckabfall. Dies rührt von einer Verminderung der Herzleistung her, welche Coffein in größeren Gaben zweifellos nach sich zieht (vgl. S. 256).

Fig. 28.



Strychnin. nitr. 0·6 mg p. K. *Blutdruck. Katze, curarisiert.*

Neben seiner centralen Gefäßwirkung hat das Coffein auch eine periphere. Diese Wirkung auf die Gefäßwände bestimmter Gebiete ist aber der centralen entgegengesetzt gerichtet: das Coffein erweitert von peripherem Angriffspunkte aus die Gefäße der Niere und des Gehirns. Den Dimethylxanthinen (Theobromin und Theophyllin) kommt diese gefäßerweiternde Wirkung des Coffeins gleichfalls zu (s. später S. 317). Die Erregung der Vasoconstrictorencentren ist dagegen bei diesen dem Coffein sonst chemisch und pharmakologisch nahestehenden Substanzen in weit geringerem Grade ausgesprochen.

Campher.

Ferner wirken der Campher, das Pikrotoxin und andere medulläre Krampfgifte erregend auf die Vasoconstrictorencentren ein. Krampfmachende Gaben steigern den Blutdruck, d. h. die Verengerung der Eingeweidegefäße überwindet bei toxischer Wirkung die Regulationen, die einer Änderung des Druckes entgegenstehen[1]. Die Blutverteilung ist dabei analog der nach Strychnin und Coffein. Daß der Campher bei Lähmungszuständen den Erregungszustand der Vasomotoren günstig zu beeinflussen und dadurch Blutverteilung und Blutdruck der Norm wieder zu nähern vermag, dafür sprechen Versuche

[1] Vgl. für den Campher *Wiedemann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 6, S. 216.

an chloralisierten Tieren, an denen man die für den Erstickungsreiz und für die reflektorische Wirkung sensibler Reizungen bereits unzugänglich gewordenen Centren unter günstigen Umständen für diese Einflüsse wieder erregbar werden sah (*Alexander-Lewin*[1]). Gleichzeitig mit der Gefäßverengerung im Körperinnern werden die Hautgefäße erweitert.

Alkohol. Sehr mannigfaltig sind die Wirkungen des Alkohols auf die Gefäßweite der verschiedenen Gebiete. An den Hautgefäßen ruft er schon in kleinen Gaben Erweiterung hervor. Gleichzeitig scheint er aber in den Anfangsstadien seiner Wirkung die Eingeweidegefäße zu verengern. Es ist wahrscheinlich, daß die Erweiterung des Hautgebietes nicht nur indirekt, d. h. passiv oder reflektorisch, von der Verengung der Innengebiete abhängt. Ähnlich wie viele andere, ihm pharmakologisch nahestehende Substanzen vermag der Alkohol vielmehr den centralen Vasoconstrictorentonus gerade der Hautgefäße leicht zu vermindern. Die gleichzeitige Verengung der Eingeweidegefäße durch kleine Alkoholgaben ist zum Teil peripher, nach *Dixons*[2] Untersuchungen aber auch zum Teil central bedingt. Infolge der gegensinnigen Beeinflussung der verschiedenen Gefäßgebiete ist nach kleinen Alkoholgaben nur eine Änderung der Blutverteilung, aber keine wesentliche Blutdruckänderung zu erwarten. Nach intravenöser Injektion richtig bemessener Gaben kann die Gefäßverengerung im Splanchnicusgebiete aber stark genug sein, um den Carotisdruck ansteigen zu machen (*Haskovec, Kochmann, Dixon*[2]). Bei weitergehender Vergiftung wirkt der Alkohol nicht bloß auf die Hautgefäße, sondern auf alle Gefäßgebiete erweiternd. Da dann auch das Splanchnicusgebiet mitergriffen wird, so sinkt der Blutdruck.

Äther. Nach Untersuchungen von *Derouaux*[3] beeinflußt der Äther die Blutverteilung in ähnlichem Sinne wie der Alkohol. Nach subcutaner Injektion am Hunde ist eine geringe Blutdrucksteigerung nachweisbar, weit deutlicher ist sie nach intravenöser Injektion passend gewählter Gaben. Die Gefäße der Eingeweide werden nach Ausweis der plethysmographischen Kurven während der Blutdruckerhöhung verengt, die peripheren Gefäßgebiete erweitert. Übrigens erklären auch schon die reflektorischen Wirkungen des Ätherreizes die anfängliche Blutdrucksteigerung in der Äthernarkose und die auf S. 245 erwähnte indirekte Verbesserung der Herztätigkeit nach subcutaner Ätherinjektion.

Gleichzeitige Gefäßverengung und -erweiterung. Das Verhalten der Haut- und Eingeweidegefäße in den Anfangsstadien der Alkohol- und Ätherwirkung bietet ein Beispiel für die quantitativen Unterschiede, welche die verschiedenen Gefäßnervencentren in ihrer Reaktion gegen die gleichen toxischen Einflüsse vielfach aufweisen: die Hautgefäße unterliegen dem erweiternden Einfluß der Narkotica leicht, die Splanchnicusgefäße aber erst nach weit größeren Gaben. Diese besondere Empfindlichkeit der Hautgefäße dem erweiternden Einfluß centrallähmender Gifte gegenüber ist am stärksten

---

[1] *Alexander-Lewin,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 226.

[2] *Haskovec,* Arch. de médecine expérim. 1901, Bd. 13, S. 539; *Kochmann,* Arch. internat. de Pharmacodynamie. 1905, Bd. 15, S. 443, sowie *Dixon,* Journ. of Physiol. 1907, Bd. 35, S. 346.

[3] *Derouaux,* Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérap. 1909, Bd. 19, S. 63.

ausgeprägt an den Gefäßen des Gesichtes. Erst nach größeren Gaben erweitern sich auch die übrigen Hautgefäße und zuletzt auch die anderer Gebiete. Hierher gehört die Gesichtsröte in der Äther- und im Beginne der Chloroformnarkose, nach Genuß bukettreicher Weine (Önanthäther) sowie auch bei manchen Personen nach Morphin. Am ausgeprägtesten ist sie nach Amylnitrit.

In besonders elektiver Weise, d. h. ohne daß bei einer Steigerung der Gabe auch andere Gebiete an der Gefäßerweiterung teilnehmen, rufen die Antipyretica und das Atropin Hautröte hervor. Man könnte geneigt sein, diese Wirkung bei den Antipyreticis als eine Lähmung der Vasoconstrictoren, bei dem im allgemein central erregenden Atropin dagegen als Reizung der Vasodilatatoren zu betrachten. Mit Sicherheit lassen sich diese beiden möglichen Angriffspunkte aber nicht auseinanderhalten, und vielleicht werden die beiden Apparate, wie sie physiologisch gleichzeitig in Aktion treten, auch durch Gifte im Sinne ihres Zusammenwirkens beeinflußt.

Central gefäßerweiternde Mittel.

Narkotica.

In großen Gaben führen die Narkotica der Alkoholgruppe, insbesondere das Chloroform und Chloralhydrat, aber auch zahlreiche Alkaloide, z. B. Morphin in vergiftenden Dosen, zu einer allmählichen Abnahme der Erregbarkeit und schließlich zu allgemeiner Lähmung der Vasomotoren. Der Puls wird weich. Der Blutdruck sinkt staffelförmig ab. Das gleiche gilt für zahlreiche andere centrallähmende Gifte, namentlich für Bakterientoxine, z. B. die Diphtheriegifte; dagegen beruht die Kreislaufsschädigung durch toxische Gaben von Veronal nach den Untersuchungen von *Jacobj* und *Römer*[1] weniger auf Lähmung der Gefäßnervencentren als auf einer peripher in den Gefäßwandungen angreifenden Erschlaffung der Gefäße.

Amylnitrit.

Das am stärksten gefäßerweiternde Arzneimittel ist das Amylnitrit (Salpetrigsäure-Amylester, Amylium nitrosum). Es ist eine leicht flüchtige, hellgelbe Flüssigkeit von eigentümlichem, obstartigem Geruch, in Wasser kaum löslich. Durch die Einatmung der Dämpfe entsteht schon bei Anwendung von 2—5 Tropfen nach wenigen Augenblicken Rötung und lebhaftes Wärmegefühl im Gesicht, Klopfen der Carotiden und Beschleunigung des Herzschlages. Gleichzeitig wird der Kopf „schwer", und es entsteht eine rauschartige Empfindung. Vom Gesichte breitet sich die flammende Röte über Hals- und Brusthaut aus. Tiefer als bis zur Lendengegend pflegen sich aber Hautröte und Wärmegefühl nicht zu erstrecken. Nach wenigen Minuten geht die Wirkung kleiner Mengen wieder vorüber.

Gefäßerscheinungen bei der Einatmung.

Erwärmung der Haut.

Über den diffus geröteten Hautstellen zeigt ein gut isoliertes Thermometer eine Zunahme der Wärmestrahlung an (*Arntz*[2]), thermoelektrische Messungen ergeben eine Zunahme der Hauttemperatur des Kopfes fast um 3^0 (*Lahnstein*[3]).

---

[1] *Jacobj* u. *Römer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 66, S. 260; *Jacobj* ebenda, S. 296; *Römer*, ebenda, S. 241.

[2] *Arntz*, *Pflügers* Arch. 1883, Bd. 31, S. 351 (auf S. 539 der Arbeit).

[3] *Lahnstein*, Diss. Würzburg 1886.

Lokalisation der Gefäßerweiterung.

Der Versuch am Menschen zeigt, daß sich die Gefäßerweiterung nach kleinen Gaben auf die Haut des Kopfes und Rumpfes und auf die Gehirngefäße beschränkt. Daneben werden wahrscheinlich auch die Kranzgefäße des Herzens schon durch kleine Gaben betroffen! Im Tierexperimente läßt sich die Gefäßerweiterung besonders gut am Kaninchenohr demonstrieren, insbesondere an tracheotomierten Tieren, bei denen die störenden Reflexe der reizenden Dämpfe von der Nasenschleimhaut aus wegfallen. Die Beteiligung der Gehirngefäße läßt sich durch die Inspektion des Gehirns der Pia trepanierter Tiere sowie durch die Messung der aus den Gehirnvenen abfließenden Blutmenge dartun (*Gärtner* und *Wagner, Schüller, Schramm, Hürthle*[1]). Am Menschen beobachtete *Mosso*[2] die Volumzunahme des Gehirnes in einem Falle von Schädeldefekt. Gleichzeitig wurden plethysmographische Kurven von Vorderarm und Fuß aufgenommen; etwas später als der vermehrte Blutzufluß zum Gehirn trat die Gefäßerweiterung am Vorderarm ein, während das Volum des Fußes während der Amylnitritwirkung unter der Norm blieb.

Verhalten des Pulses.

Der Radialispuls wird während der Amylnitritwirkung höher und weicher, die Pulsfrequenz steigt dabei schon nach wenigen Atemzügen etwa von 75 auf 98 in der Minute. Der Blutdruckversuch am Tiere zeigt ebenfalls Blutdrucksenkung und Steigerung der Pulsfrequenz.

Gefäßerweiterung ist central,

Die Gefäßerweiterung durch Amylnitrit entsteht zunächst vom Centrum aus. Dies erweisen Versuche von *Filehne*[3], der Kaninchen Amylnitrit einatmen ließ, abwechselnd bei erhaltener Blutcirculation in Gehirn und Medulla und während temporärer Unterbrechung des Gehirnkreislaufs durch Zuklemmen der Carotides internae und der Arteriae subclaviae. Wenn die Hirngefäße abgeklemmt waren, blieb die Gefäßerweiterung am Kaninchenohre bei der Einatmung aus, obgleich die Ohrgefäße doch von gifthaltigem Blute gespeist wurden. In einer anderen Versuchsreihe dagegen, bei erhaltener Circulation und Giftzufuhr zum Centrum, trat die Gefäßerweiterung am Kaninchenohr auch dann ein, wenn die Ohrgefäße selbst gar nicht von amylnitrithaltigem Blute erfüllt waren, sondern wenn sie von außen her mit giftfreiem Blute gespeist wurden.

bei Einwirkung größerer Mengen auch peripher bedingt.

Bei der Einwirkung größerer Mengen setzt Amylnitrit aber auch den peripheren, vom Centralnervensystem unabhängigen Tonus der Gefäße hinab. Therapeutisch ist diese periphere Gefäßerweiterung durch Amylnitrit vielleicht noch von größerer Bedeutung. Sie wird dadurch erwiesen, daß der Blutdruck bei Amylnitriteinatmung auch dann sinkt, wenn man vorher durch Halsmarkdurchschneidung oder durch Unterbindung aller Gehirnarterien das vasomotorische Hauptcentrum ausgeschaltet hat (*Lauder-Brunton, S. Mayer* und *Friedrich*[4]).

---

[1] *Gärtner* und *Wagner*, Wiener med. Wochenschr. 1887; *Schüller*, Berl. klin. Wochenschr. 1874; *Schramm*, Diss. Straßburg 1874; vgl. auch *Hürthle*, *Pflügers* Arch. 1889, Bd. 44, S. 561.

[2] *Mosso*, Der Kreislauf des Blutes im menschlichen Gehirn. Leipzig 1881; Die Temperatur des Gehirns. Leipzig 1894.

[3] *Filehne, Dubois'* Arch. f. Physiol. 1879, S. 386, vgl. auch Derselbe, *Pflügers* Arch. 1874, Bd. 9, S. 470.

[4] *Lauder-Brunton*, Ber. d. Kgl. Sächs. Ges. d. Wiss. 1869, Bd. 21, S. 285; *S. Mayer* u. *Friedrich*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1875, Bd. 5, S. 55.

Daß die Gefäßerweiterung in diesem Falle in der Gefäßwand selbst und nicht etwa an untergeordneten Rückenmarkscentren angreift, geht aus Durchblutungsversuchen an isolierten Organen (*Marshall*[1]) und aus Versuchen an isolierten Gefäßstreifen (*Pal, Cow*[2]) hervor. Damit stimmt überein, daß bei hirnwärts gerichteter Injektion in die Carotis (*Biedl* und *Reiner*[3]) das getroffene Gefäßgebiet nur isoliert erweitert wird.

Neuerdings haben *Lichtwitz* und *Hirsch*[4] auch an dem völlig entnervten Kaninchenohre prompte Amylnitritwirkung nach ungiftigen Gaben beobachtet. Somit scheinen gerade an den Hautgefäßen auch schon kleine Gaben von peripherem Angriffspunkt aus wirksam zu sein.

Sekundäre Blutdruckerniedrigung.

In toxischen Gaben der Wirkung kommt es zu starker Erniedrigung des Blutdruckes, der frequente Puls wird schlecht; dies ist aber nicht auf eine Verminderung der Herzleistung zu beziehen, da das isolierte Herz erst durch sehr große Dosen von Amylnitrit geschädigt wird (*Bock, Lauder-Brunton, Mayer* und *Friedrich*[5]). Die Blutdrucksenkung und Verschlechterung des Pulses nach toxischen Gaben sind also nur Folgen der in allen Gebieten auftretenden Gefäßlähmung.

Pulsbeschleunigung

Auch die Pulsbeschleunigung nach Amylnitrit ist sekundär. Sie entsteht durch Verminderung des centralen Vagustonus. Nach vorheriger Durchschneidung der Vagi am Halse bleibt die Vermehrung des Herzschlages dementsprechend aus. Das Amylnitrit scheint das Vaguscentrum aber nicht direkt zu beeinflussen, die Pulsbeschleunigung verschwindet vielmehr nach den Versuchen *Filehnes*[6], wenn der Blutdruck während der Amylnitritwirkung durch temporäre Abklemmung der Bauchaorta wieder zur normalen Höhe gesteigert wird. Sie ist also nur eine Folge der Blutdrucksenkung.

gleicht die Gefäßerweiterung für den Blutdruck aus.

Bei erhaltenen Herznerven steigt die Pulsfrequenz ganz allgemein mit der Abnahme des allgemeinen Blutdruckes. Die Bedeutung dieser Regulationseinrichtung läßt sich gerade beim Amylnitrit gut demonstrieren, wenn man das Verhalten des Blutdruckes bei Hund und Kaninchen vergleicht. Beim Hunde sinkt der Blutdruck durch Amylnitrit viel weniger, weil zugleich mit der Gefäßerweiterung eine starke Pulsbeschleunigung auftritt; beim Kaninchen dagegen, dessen Vagustonus von vornherein gering ist, wird der Puls nur wenig rascher, und der Blutdruck sinkt weit stärker (*Lauder-Brunton*[7]). Beim Menschen steigt die Pulsfrequenz schon nach kleinsten Mengen beträchtlich.

Toxische Wirkungen.

Bei fortgesetzter Einatmung von Amylnitrit stellen sich toxische Wirkungen ein. Übelkeit und Erbrechen werden mitunter schon nach kleineren Mengen beobachtet. Schwere Störungen, Ohnmacht und Kollaps nach großen Gaben erklären sich durch die allgemeine Gefäßlähmung. Schwere Vergiftungen sind am Menschen nur sehr selten beobachtet, da die Wirkung bei der Inhalation nach dem Aussetzen rasch abklingt, das Amylnitrit vom Magen aus aber offenbar nur langsam resorbiert wird, so daß auch Vergiftungen mit 3 *g*, ja mit 12 *g* per os mit Erholung endigten (*Rösen*[8]). Im Tierexperimente führt länger dauernde Zufuhr größerer Amylnitritmengen zu Krämpfen sowie zu der für alle Verbindungen der salpetrigen Säure charakteristischen Umwandlung von Hämoglobin in Methämoglobin (*Gamgee, Giacosa*[9]).

---

[1] *Marshall*, Journ. of Physiol. 1897, Bd. 22, S. 1.

[2] *Pal*, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 1; *Cow*, Journ. of Physiol. 1911, Bd. 42, S. 125.

[3] *Biedl* u. *Reiner, Pflügers* Arch. 1900, Bd. 79, S. 158.

[4] *Lichtwitz* u. *Hirsch*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1910, Bd. 99, S. 125.

[5] *Bock*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41, S. 157; vgl. auch *Lauder-Brunton* und *Mayer* u. *Friedrich*, a. a. O.

[6] *Filehne*, a. a. O., *Dubois'* Arch. 1879.

[7] *Lauder-Brunton*, Journ. of Anatom. and Physiol. 1850.

[8] *Rösen*, Zbl. f. inn. Med. 1888, Bd. 9, S. 777.

[9] *Gamgee*, Transact. Roy. Soc. Edinburgh 1868; *Giacosa*, Ztschr. f. physiol. Chem. 1879, Bd. 3, S. 54.

Analoge Wirkung anderer Nitritverbindungen.

Die Gefäßwirkung des Amylnitrits ist eine Nitritwirkung. Zwar wirken auch andere Amyläther gefäßerweiternd, z. B. Amylchlorid, das nach *Hay*[1] auch therapeutisch in ähnlichen Zuständen wie das Amylnitrit brauchbar ist. Auch der Äthylalkohol und andere Narkotica der gleichen Gruppe sind in ähnlicher Weise wirksam. Die für Amylnitrit charakteristische Gefäßerweiterung durch kleinste Gaben sowie die Methämoglobinbildung nach großen hängt aber von der salpetrigen Säure ab, denn auch die salpetrigsauren Salze, wie das Natrium nitrosum (Natriumnitrit), rufen die gleichen Erscheinungen am Gefäßsystem — Gesichtsröte und Wärmegefühl, Pulsbeschleunigung und Pulsieren der großen Gefäße — in ausgesprochenem Maße hervor (*Hay* a. a. O.).

Peripher gefäßverengernde Mittel.

Die Einwirkung von Giften auf die Gefäßwände kann sich auf die nervösen Apparate in der Gefäßwand oder auf die contractile Substanz selbst beziehen. Aber wir besitzen keinerlei Methoden, um diese beiden möglichen Angriffspunkte peripherer Gefäßverengerung oder -erweiterung voneinander zu unterscheiden.

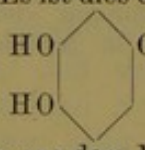
Adrenalin.

Erregend auf den Tonus aller Gefäßwände wirken Adrenalin und Cocain sowie die Digitalissubstanzen.

Oliver und *Schäfer*, sowie gleichzeitig auch *Czybulski* und *Symonovicz*, haben im Jahre 1895 entdeckt, daß Extrakte der Nebenniere bei intravenöser Injektion mächtig blutdrucksteigernd wirken.

Konstitution und Synthese des Adrenalins.

Schon im unmittelbaren Anschluß an die Entdeckung von *Oliver* und *Schäfer*[2] hat *Moore* festgestellt, daß die wirksame Substanz sich im Marke der Nebennieren findet und mit einem Chromogen identisch ist, dessen auffallende Farbenreaktionen — Grünfärbung mit Eisenchlorid, auf Alkalizusatz sowie mit Jod oder Chlorwasser Rosacarminfärbung — schon 1856 von *Vulpian* beschrieben waren. Diese Reaktionen erinnerten an das Brenzcatechin, und in der Tat konnte *v. Fürth*[3] aus dem Chromogen eine Verbindung erhalten, deren Verhalten mit dem Brenzcatechin übereinstimmte. Das 1901 von *Takamine* zuerst krystallisiert erhaltene Adrenalin — auch Suprarenin, Paranephrin, Epinephrin, Epirenan u. a. genannt — hat die empirische Zusammensetzung $C_9H_{13}NO_3$ und ist eine wasserlösliche Base, die sich in alkalischer Lösung leicht zersetzt, wobei sich die Lösungen, ähnlich denen des Brenzcatechins, am Lichte rot und endlich braun färben. Aus den Studien über die chemische Spaltung der Substanz ergab sich die Konstitution des Adrenalins als eines Brenzcatechinderivats von relativ einfacher Zusammensetzung. Es ist dies ein Aminoalkohol $(OH)_2C_6H_3 \cdot CHOHCH_2NH \cdot CH_3$



der durch Reduktion aus dem Methylaminoacetobrenzcatechin erhalten werden kann.

Stolz[4] und *Dakin*[5] gelang die synthetische Darstellung des Adrenalins und einer Reihe verwandter Brenzcatechinderivate, die dem natürlichen Adrenalin völlig analog wirken (*Loewi* und *Hans Meyer*[6]). Das synthetische Präparat kommt unter dem Namen Suprareninum syntheticum in den Handel.

---

[1] *Hay*, The Practitioner 1883.
[2] *Oliver* u. *Schäfer*, Journ. of Physiol. 1895, Bd. 18, S. 230.
[3] *v. Fürth*, Ztschr. f. physiol. Chem. 1898, Bd. 26, S. 15.
[4] *Stolz*, Ber. d. Chem. Ges. 1904, Bd. 37, S. 4149.
[5] *Dakin*, Journ. of Physiol. 1905, Bd. 32, Proc. Physiol. Soc., S. 34.
[6] *Loewi* u. *Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 213.

Das natürliche Produkt der Nebennieren ist linksdrehend. Das synthetisch gewonnene Links-Adrenalin ist von gleich starker Wirksamkeit, das Rechts-Adrenalin aber 12—15mal schwächer wirksam (*Cushny, Abderhalden* und *Müller*[1]). Neuerdings fand *A. Fröhlich*[2], daß durch Rechts-Adrenalin der Kreislaufapparat in einen Zustand versetzt wird, in dem selbst sehr große (Milligramm-) Dosen von Links-Adrenalin den Blutdruck nicht ändern.

Analyse der Blutdruckwirkung.

Die Ursache der Blutdrucksteigerung ist eine in der Gefäßwand angreifende hochgradige Verengerung der kleinsten Arterien. Daneben kommt noch eine direkte außerordentlich kräftig erregende Wirkung auf das Herz in Betracht, die bereits erörtert wurde. Daß die Gefäßverengerung peripher angreift, geht aus Versuchen hervor, in denen vorher das Halsmark durchtrennt und das Rückenmark ausgebohrt wurde oder eine vollständige Ausschaltung der vasomotorischen Centren durch die lähmende Wirkung des Chloralhydrats erreicht war; auch unter diesen Bedingungen tritt die Blutdrucksteigerung ein. (*Velich, Gottlieb*[3].) Ebenso läßt sich die Verengerung der einzelnen Gefäßgebiete nachweisen, wenn man sie durch Durchschneidung der zugehörigen Nerven von dem Gefäßnervencentrum unabhängig gemacht hat (*Fr. Pick, Loewi* und *Hans Meyer*[4]). Bei der künstlichen Durchblutung überlebender Organe kommt die periphere Gefäßwirkung des Adrenalins durch Verlangsamung der Strömung, ja durch vollständigen Stillstand derselben zum Ausdruck, u. zw. auch nach vorheriger maximaler Gefäßerweiterung[5]. Der Vergleich verschiedener überlebender Organe zeigt, daß die Nieren und besonders auch die Darmgefäße durch Adrenalin stärker verengt werden als die Hautmuskelgefäße (*Ogawa*)[6].

Besonders instruktiv wird die direkte Wirkung auf den Tonus der Arterienwände durch Versuche an ausgeschnittenen circulären Arterienstreifen demonstriert; in körperwarmer *Ringer*scher Lösung kann man dieselben tagelang in überlebendem und reizbarem Zustand halten und die Tonusänderungen des Streifens graphisch registrieren (*M. v. Frey, O. B. Meyer*[7]). Nach Adrenalinzusatz zum *Ringer*-Bade tritt eine deutliche Verkürzung des Arterienstreifens ein. Dies gilt besonders für die Arterien des Splanchnicusgebietes, aber auch für die der meisten anderen Gefäßgebiete[8] mit Ausnahme der Coronargefäße des Herzens, bei denen *Langendorff*[9] anstatt einer Zunahme ihres Tonus sogar Verlängerung des Streifens beobachtete. Dementsprechend wird auch die Durchblutung des überlebenden Säugetierherzens durch Adrenalin nicht herabgesetzt, sondern gesteigert.

---

[1] *Cushny*, Journ. of. Physiol. 1908, Bd. 37, S. 130; *Abderhalden* u. *Müller*, Ztschr. f. physiol. Chemie. 1908, Bd. 58.

[2] *A. Fröhlich*, Zentralblatt für Physiologie. 1909, Nr. 8.

[3] *Velich*, Wiener med. Blätter. 1896; *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 99.

[4] *Loewi* u. *Hans Meyer*, a. a. O.; *Fr. Pick*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42, S. 399.

[5] Vgl. *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899. Bd. 43, S. 286.

[6] *Ogawa*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 89.

[7] *M. v. Frey*, Verhandl. d. Physik.-med. Ges. zu Würzburg 1905; *O. B. Meyer*, Ztschr. f. Biol. 1907, Bd. 30; vgl. auch *Bayliss*, Journ. of Physiol. 1902, Bd. 28.

[8] Vgl. *Douglas Cow*, Journ. of Physiology. 1911, Bd. 42, S. 125.

[9] *Langendorff*, Zentralbl. f. Physiol. 1908, Bd. 21, Nr. 17; vgl. auch *Eppinger* u. *Heß*, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1908, Bd. 5, S. 623; *E. A. Park*, Journ. of exp. Med. 1912, Bd. 16, S. 532.

Anämisierung und

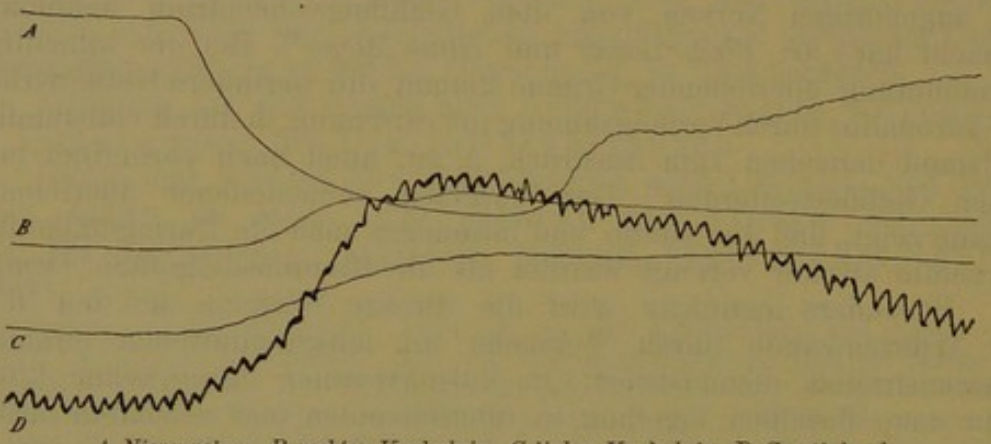
Auf der unmittelbar am Orte der Applikation gefäßverengenden Wirkung des Adrenalins beruht seine Anwendung als anämisierendes und blutstillendes Mittel. Wird das Mittel in sehr verdünnter Lösung, z. B. 1:1000 oder 1:10.000 auf Schleimhäute oder Wunden gebracht, so erblassen die betreffenden Teile vollständig; die eintretende Blutleere erleichtert die Zugänglichkeit der schleimhautausgekleideten Höhlen (z. B. bei der Anwendung in der Rhinologie, Urologie etc.). In der Chirurgie kann das Adrenalin lokal angewandt werden, um die Blutungen zu sistieren, wo es darauf ankommt, ein möglichst blutleeres Operationsfeld herzustellen.

Resorptionsbehinderung durch Adrenalin.

Auf die große Bedeutung, die dem Zusatz des Adrenalins zu Cocainlösungen für die lokale Anästhesie zukommt, ist bereits hingewiesen worden. Es ist von großer praktischer Wichtigkeit, daß die Verengerung der Gefäße durch das Adrenalin die Resorptionswege für

Fig. 29.

Wirkung des Nebennierenextraktes auf den Blutdruck und das Volum der Organe.



A Nierenvolum. B rechtes Vorderbein. C linkes Vorderbein. D Carotisdruck. (Nach Oliver und Schäfer.)

das Cocain verschließt, das Mittel dadurch am Orte seiner Anwendung fest- und vom Centralnervensystem fernhält (vgl. S. 124). Wie *Meltzer* und *Auer* sowie *Exner*[1] nachgewiesen haben, wird auch die Resorption von der Peritonealhöhle durch Adrenalin verzögert. Ähnlich der Resorption durch die Gefäße wird also wahrscheinlich auch die Aufnahme durch die Lymphspalten verhindert.

Blutverteilung bei intravenöser Injektion.

Wird Adrenalin in das Blut gebracht, so unterliegen besonders die inneren Gefäßgebiete seiner verengenden Wirkung. Die plethysmographische Untersuchung erweist an Darm, Niere und Milz eine bedeutende Volumabnahme, so daß sich diese Kurven trotz der gleichzeitigen mächtigen Blutdrucksteigerung im entgegengesetzten Sinne bewegen wie die Blutdruckkurven (vgl. Fig. 29). Auch die Lebergefäße werden sehr stark verengt (*Schmid*[2]). Das aus den inneren Organen verdrängte Blut wird zum Herzen und in die Lunge hinübergedrängt, deren Gefäße nach den Untersuchungen von *Gerhardt*[3] dem verengenden Einfluß in weit geringerem Maße unterliegen.

[1] *A. Exner,* Ztschr. f. Heilk. 1903, Nr. 12, und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 50, S. 313.

[2] *Schmid, Pflügers* Arch. 1909, Bd. 126, S. 165.

[3] *Gerhardt,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44, S. 161.

Die Blutdruckwirkung des Adrenalins ist bei intravenöser Injektion schon durch Hundertstel eines Milligramms pro Kilo in voller Ausprägung zu erzielen. Bei subcutaner Einführung sind jedenfalls mehr als 100mal höhere Gaben notwendig. Zum Teil hängt dies gewiß mit der leichten Zerstörbarkeit des Adrenalins zusammen. Schon durch schwache Sodalösung wird Adrenalin zersetzt. Die Blutdrucksteigerung dauert nach der intravenösen Injektion in der Regel nicht länger als 1—3 Minuten. Man wird sonach eine rasche Zerstörung der Substanz im Getriebe der in alkalischer Lösung vor sich gehenden Oxydationen der Gewebe annehmen müssen. Aus dem raschen Abklingen der Wirkung, deren Intensität und Dauer der Giftkonzentration im Blute proportional ist, hat man geschlossen, daß das Gift nur im Momente des Eindringens wirkt, bis sich ein Gleichgewichtszustand hergestellt hat (*Straub*[1]). *Flüchtigkeit der Wirkung.*

Auch von großen Mengen Adrenalin, die subcutan oder per os injiziert werden, gehen nur minimale Anteile in den Harn über (*v. Fürth*[2]).

Neben dieser praktisch wichtigsten Gefäßwirkung hat das Adrenalin noch eine Reihe anderer Angriffspunkte. Eine direkte Wirkung des Adrenalins ist die Beschleunigung und Verstärkung der Herzbewegungen, die der Reizung der Nervi accelerantes entspricht. Die anfänglich während der Blutdrucksteigerung eintretende Pulsverlangsamung ist central durch Erregung des Vagustonus bedingt (vgl. S. 232). Die Atmung wird während der Blutdrucksteigerung in eigenartiger Weise verändert, indem Atmungsstillstände mit Perioden verstärkter und beschleunigter Atmung abwechseln. *Sonstige Adrenalinwirkungen.*

Das Adrenalin ruft Pupillenerweiterung hervor, durch eine der Reizung des Halssympathicus analoge Erregung des Dilatator pupillae (vgl. S. 154). Es ruft eine Sekretionssteigerung der Speicheldrüsen und der Tränendrüse (*Langley*[3]) sowie der Hautdrüsen des Frosches hervor (*Ehrmann*[4]); Atropin hebt diese Sekretionen nicht auf. Ferner ist Adrenalin schon in kleinen Gaben ein heftiges Erregungsmittel für die Contractionen des Uterus (vgl. S. 211). Die Darmperistaltik wird dagegen durch das Gift gehemmt. Die Adrenalinglykosurie (*Blum, Herter* und *Wakeman*[5]), beruht auf einer Reizwirkung auf den Glykogenabbau in der Leber. Die Zuckerstich-Glykosurie und viele toxischen Glykosurieformen entstehen durch plötzlich gesteigerte Adrenalinsekretion (vgl. S. 401).

Die pathologisch sehr interessanten herdweise vorkommenden nekrotischen Veränderungen in der Aorta von Versuchstieren, die fortgesetzt mit Adrenalin behandelt wurden (*Josué, W. Erb*[6]), sind wahrscheinlich nicht als Folge der Blutdruckwirkung anzusehen, sondern als eine besondere Giftwirkung aufzufassen, die sich auch nach Substanzen ganz anderer Art findet (*Heubner*[7]). Gleichzeitige Cholininjektionen sollen nach *Mansfeld*[8]) das Auftreten der Arterienveränderungen verhindern.

Die Frage nach dem eigentlichen Angriffspunkte der Adrenalinwirkung in der Gefäßwand läßt sich nur im Zusammenhang mit den anderen Wirkungen des Giftes erörtern. In dieser Hinsicht haben *Angriffspunkt des Adrenalins.*

---

[1] *Straub,* Verh. d. Physik.-med. Ges. in Würzburg 1907.

[2] *v. Fürth,* l. c.; vgl. dazu *Falta* u. *Ivcovic,* Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 51.

[3] *Langley,* Journ. of Physiol. 1901, Bd. 27, S. 237.

[4] *Ehrmann,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 97.

[5] *Blum, Pflügers* Arch. 1902, Bd. 90, S. 617; *Herter* u. *Wakeman, Virchows* Arch. 1902, Bd. 169, S. 479.

[6] *Josué,* La Presse médicale. 18. Nov. 1903; *W. Erb,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 173.

[7] Vgl. *Heubner,* Ergebn. d. inn. Med. 1908, Bd. 1.

[8] *Mansfeld,* Wiener klin. Wochenschr. 1908, S. 1650.

zuerst *Wessely* am Auge, später *Langley* und *Elliot*[1] an allen übrigen vegetativen Organen gezeigt, daß das Adrenalin in allen seinen Angriffspunkten wirkt wie die Erregung der sympathischen, niemals aber wie die der übrigen vegetativen Nerven. Dieser auffallende Parallelismus macht es höchst unwahrscheinlich, daß die Wirkung auf die glatte Muskulatur der Gefäßwände, des Dilatator pupillae etc. eine direkt muskuläre sei. Es scheint weit einfacher, die Wirkung auf eine Erregung des specifischen sympathischen Nervenendapparates zurückzuführen. Einen sehr wichtigen Beitrag zu dieser Frage liefern die oben erwähnten Versuche *Langendorffs* an den Coronargefäßen. Dieselben werden durch Adrenalin nicht verengt, sondern erweitert. Nach den Untersuchungen von *Maaß*[2] verlaufen aber in der Tat im Sympathicus Vasodilatatoren für die Kranzgefäße, während sich die Vasoconstrictoren im Vagus befinden. Diese Übereinstimmung kann als weitere Stütze für die Annahme dienen, daß das Adrenalin an den Endapparaten des Sympathicus und nicht in der Gefäßmuskulatur angreift, deren Verschiedenheit an den Coronargefäßen und den übrigen Gefäßen anzunehmen wir keinen Grund haben.

Der Angriffspunkt des Adrenalins kann allerdings nicht an jenen Nervenendigungen gesucht werden, die nach der Durchschneidung der Nervenstämme degenerieren, denn *Langley* fand das Adrenalin auch noch zu einer Zeit nach der Durchschneidung wirksam, wann bereits alle histologisch differenzierten Endigungen der Degeneration verfallen waren. Er führt die Adrenalinwirkung deshalb auf eine „receptive Zwischensubstanz" zwischen Nerv und Muskel zurück. Da wir uns den Zusammenhang zwischen Nerv und Muskel als einen ungemein innigen vorzustellen haben und auch in der Degeneration kein Kriterium dafür besitzen, was zum Nerven gehört und was nicht, so kann auch wohl diese receptive Zwischensubstanz noch als ein Teil des Nervenendapparates im weiteren Sinne bezeichnet werden.

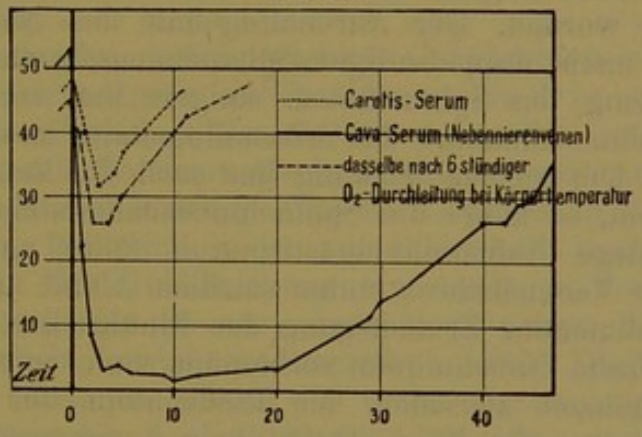
Nachweis der physiologischen Adrenalinsekretion.

Die physiologische Bedeutung des Adrenalins ist erwiesen, seitdem es feststeht, daß das normale Blutserum Adrenalin enthält. Auf chemischem Wege läßt sich dieser ungemein geringe physiologische Adrenalingehalt nicht nachweisen, wohl aber gelingt es, die charakteristischen physiologischen Reaktionen des Adrenalins im Serum, und zwar besonders deutlich im Serum des Nebennierenvenenblutes, aufzufinden. In einwandfreier Weise ist dies zuerst *Ehrmann*[3] geglückt, der die pupillenerweiternde Wirkung des Adrenalins auf das enucleierte Froschauge im Nebennierenvenenserum wiederfand. *O. B. Meyer*[4] und *Schlayer*[5] erhielten an der glatten Muskulatur des überlebenden Arterienstreifens mit Blutserum die gleichen Contractionen, die ungemein verdünnte Adrenalinlösungen an diesem Präparate hervorrufen. In gleicher Weise bewirkt normales Blutserum eine Tonussteigerung an dem in *Ringer*scher Lösung suspendierten Kaninchenuterus, der ein ungemein empfindliches Testobjekt für Adrenalin darstellt (*Fränkel*[6]). *Trendelenburg*[7] hat bei der Durchströmung

[1] *Wessely*, Ber. ophth. Ges. Heidelberg 1900; *Langley*, Journ. of Physiol. 1905, Bd. 33, S. 374, und *Elliot*, Journ. of Physiol. 1905, Bd. 32, S. 401.
[2] *Maaß*, *Pflügers* Arch. 1889, Bd. 74, S. 281.
[3] Vgl. *Ehrmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 97.
[4] *O. B. Meyer*, a. a. O. Ztschr. f. Biolog. 1907, Bd. 30.
[5] *Schlayer*, Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 46, S. 1897.
[6] *Fränkel*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61.
[7] *Trendelenburg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 161.

der Blutgefäße des Frosches mit *Ringer*scher Lösung durch Seuminjektion völlig identische Kurven der Stromverlangsamung, d. h. also des Verlaufes der Gefäßverengerung erhalten, wie bei Anwendung sehr verdünnter Adrenalinlösung. An diesen Wirkungen sind allerdings auch andere aktive Substanzen beteiligt (*O'Connor*[1]), die bei der Gerinnung in das Serum gelangen. Quantitative Angaben sind deshalb nur einwandsfrei, wenn sie nicht mit Serum, sondern mit Plasma gewonnen sind. Daß das Adrenalin an den physiologischen Reaktionen des normalen Blutserums beteiligt ist, geht aber schon aus der stärkeren Wirksamkeit des Nebennierenvenenserums im Vergleich zu dem anderer Blutsorten hervor. So fällt die *Ehrmann-Meltzer*sche Pupillenreaktion nur im Serum des Nebennierenvenenblutes, das sich aus der Vena cava nach Abbindung der meisten anderen zuführenden Venen gewinnen läßt, deutlich positiv aus, nicht aber im Serum des Carotis- oder

Fig. 30.



Jugularisblutes. Auf diesem Wege ließ sich zeigen, daß das Nebennierenvenenblut in der Tat mehr Adrenalin enthält als die anderen Blutproben (*Ehrmann*[2]). Ebenso wirkt das Nebennierenvenenserum auf die Gefäße des Froschgefäßpräparates, einem sehr empfindlichen Testobjekt für die gefäßverengernden Substanzen, deutlich stärker verengernd als das Carotisserum. Und auch das von den bei der Gerinnung entstehenden vasoconstrictorischen Substanzen sicher freie Plasma des Nebennierenvenenblutes ist am Froschgefäßpräparat stark wirksam (*O'Connor*[1]). Auch wirkt das aus den Nebennierenvenen aufgefangene Blut, einem zweiten Versuchstier injiziert, weit stärker blutdrucksteigernd als andere Blutsorten; schon 1 cm^3 Nebennierenvenenblut des Kaninchens steigert den Blutdruck deutlich (*O'Connor*). Außerdem hemmt Nebennierenvenenblut die Bewegungen des überlebenden Darmes, wie dies für Adrenalin charakteristisch ist (*Cannon* und *de la Paz*[3]). Vor allem aber spricht für eine physiologische Sekretion des Adrenalins der schon von *Arnold*[4] erhobene histologische Befund, daß die scholligen, chromaffinen Körper, die in den Markzellen der Nebenniere

[1] *O'Connor*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 195.
[2] Vgl. *Ehrmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 97.
[3] *Cannon* u. *de la Paz*, Americ. Journ. of Physiology, 1911, Bd. 28, S. 64.
[4] *Arnold*, *Virchows* Arch. 1866, Bd. 35; vgl. *Hultgren* u. *Anderson*, Skand. Arch. f. Physiol. 1899, Bd. 9.

gebildet werden, direkt von diesen in die Anfänge der Nebennierenvenen gelangen.

Die Fig. 30 auf S. 271 (nach *O'Connor*[1]) zeigt den Verlauf der am Froschpräparate durch Carotisserum und durch Nebennierenvenen-, d. h. Cavaserum hervorgerufenen Gefäßverengerung. Daß die Zunahme der vasoconstrictorischen Wirkung im Serum der Nebennierenvenen wirklich auf der Gegenwart des in diese Venen hinzusecernierten Adrenalins beruht, geht aus der Zerstörbarkeit der aktiven Substanz durch mehrstündige Sauerstoffdurchleitung durch die Serumprobe hervor. Die leichte Oxydierbarkeit ist für das Adrenalin sehr charakteristisch. Auf diesem Wege läßt es sich nachweisen, daß die Adrenalinwirkung des Plasmas aus den Nebennieren ausschließlich auf seinem Adrenalingehalte beruht (*O'Connor*).

Ihre Bedeutung für den Blutdruck.

Nach Untersuchungen von *Tscheboksaroff*[2] und von *Asher*[3] unterliegt die innere Sekretion des Adrenalins dem Nerveneinfluß des Splanchnicus. Neuerdings ist derselbe von *O'Connor*[4] und von *Elliot*[5] näher studiert worden. Der Adrenalingehalt des Nebennierenvenenblutes nimmt nach doppelseitiger Splanchnicusdurchschneidung sehr stark ab, Reizung des Splanchnicus steigert ihn wieder (*O'Connor*[4]) und führt zu einer Abnahme des Adrenalingehalts in den Nebennieren selbst (*Elliot*[5]). Die gleiche Wirkung hat auch die Reizung bestimmter bulbärer Centren, so lange die Splanchnicusbahn nicht durchschnitten ist[5]. Doppelseitige Nebennierenexstirpation führt unter allgemeiner Prostration der Versuchstiere, unter starkem Abfall der Körpertemperatur und zunehmender Erniedrigung des Blutdruckes zum Tode, falls nicht akzessorische Nebennieren vorhanden sind, und falls nicht eine längere Zwischenzeit zwischen der Exstirpation der einen und der anderen Nebenniere die Möglichkeit einer kompensatorischen Hypertrophie anderweitigen chromaffinen Gewebes ergibt[6]. Doch ist durch *Biedl*[7] erwiesen, daß die Bedeutung der Nebennieren für die Erhaltung des Lebens nicht ausschließlich auf der Adrenalinsekretion beruht, sondern daß auch der Rinde lebenswichtige Funktionen zukommen, die man in der Entgiftung von Produkten der Muskeltätigkeit gesucht hat (*Langlois* und *Abelous*[8]). Die große physiologische Wichtigkeit der Nebennieren wird auch durch die von *Langlois* nachgewiesene ungemein reichliche Durchblutung des kleinen Organs gekennzeichnet (*Langlois, Flint*[9]).

---

[1] *O'Connor*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 195.

[2] *Tscheboksaroff*, *Pflügers* Arch. 1910, Bd. 137, S. 59.

[3] *Asher*, Zentralbl. f. Physiol. 1910, Bd. 24, Nr. 20; vgl. auch *R. H. Kahn*, *Pflügers* Arch. 1911, Bd. 140, S. 299.

[4] *O'Connor*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 68, S. 383.

[5] *Elliot*, Journ. of Physiol. 1912, Bd. 44, S. 374.

[6] *Brown-Séquard*, Comptes rend. soc. de Biol. 1856, Bd. 43; vgl. ferner *Langlois*, Arch. de Physiol. 1894; *Szymonovicz*, *Pflügers* Arch. 1896, Bd. 64; *Hultgren* u. *Anderson*, Skandin. Arch. für Physiol. 1899, Bd. 9, S. 73, sowie *Strehl* u. *Weiß*, *Pflügers* Arch. 1901, Bd. 86, S. 107.

[7] *Biedl*, Die innere Sekretion. Wien 1913.

[8] *Langlois* u. *Abelous*, Arch. de Physiol. 1892/93.

[9] *Langlois*, Les capsules surrenales. Paris 1897; anatomisch ist diese reichliche Vascularisation durch *Flint*, *Hopkins* Hospital Rep. Bd. 9, nachgewiesen.

Es kann nach dem Gesagten nicht mehr zweifelhaft sein, daß das Adrenalin an der Unterhaltung und Regulierung des normalen peripheren Gefäßtonus mitwirkt. Man muß sich dabei vorstellen, daß durch eine kontinuierliche Sekretion eine bestimmte Konzentration des Blutes an Adrenalin festgehalten wird. Wie *Straub* und *Kretschmer*[1] gezeigt haben, kann ein kontinuierlicher Zustrom eine Dauerwirkung auf die Endigungen des sympathischen Systems gewährleisten. Während das in die Gewebe eingedrungene Adrenalin ständig zerstört wird, kann das neu eindringende seine Reizwirkung auf die nervösen Endapparate immer von neuem ausüben. Da nach den Ergebnissen der histologischen Untersuchung (*Wiesel*[2]) das Mark der Nebenniere und die anderen „chromaffinen" Gewebe in einer nahen entwicklungsgeschichtlichen Beziehung zum sympathischen System stehen, so würde dieses selbst durch Produktion einer erregenden Substanz für die Unterhaltung der Erregbarkeit seiner Endigungen sorgen.

Praktische Anwendung.

Auf die Verwendbarkeit der intravenösen Adrenalinzuführung zur Beeinflussung der Herzaktion und der allgemeinen Blutverteilung werden wir noch zurückkommen. Ausgedehnte Anwendung findet das Mittel zur lokalen Applikation an Schleimhäuten und blutenden Wunden, insbesondere in Kombination von Cocain, dem gleichfalls — wenn auch in schwächerem Grade — eine lokal gefäßverengernde Wirkung zukommt (vgl. S. 121).

Digitaliskörper.

Nachweis der Gefäßwirkung.

Zu den Substanzen, welche wichtige Gefäßgebiete von peripherem Angriffspunkte aus verengern, gehören ferner die Digitaliskörper. Auch ihre Wirkung greift in der Gefäßwand selbst an, da die Verengerung auch nach Halsmarkdurchschneidung und Ausbohrung des Rückenmarks zu stande kommt. Welche Elemente in der Gefäßwand betroffen werden, läßt sich nicht mit Sicherheit analysieren; doch liegt es nahe, in der Gefäßwirkung ein Analogon der Wirkung auf das Herz zu sehen, das ja nur einen modifizierten Teil der Gefäßwand darstellt. Auf den peripheren Angriffspunkt der Digitalissubstanzen an den Gefäßen deuteten schon die ersten Beobachtungen, die bei Durchströmungsversuchen an Kaltblütern (*Donaldson* und *Stevens*[3]) und an Warmblüterorganen (*Kobert*[4]) die Verlangsamung des Blutstromes nach dem Zusatz von Digitalissubstanzen feststellten. So lange aber nur Versuche an überlebenden Organen vorlagen, blieb es fraglich, ob man diese Resultate auf die Verhältnisse am lebenden Tiere übertragen dürfe. Seitdem ist der Beweis der gefäßverengernden Wirkung auch am intakten Kreislauf durch verschiedene Methoden in übereinstimmender Weise erbracht worden. Beim Frosche übertrifft die Digitalisempfindlichkeit der Gefäßwände sogar die des Herzens[5].

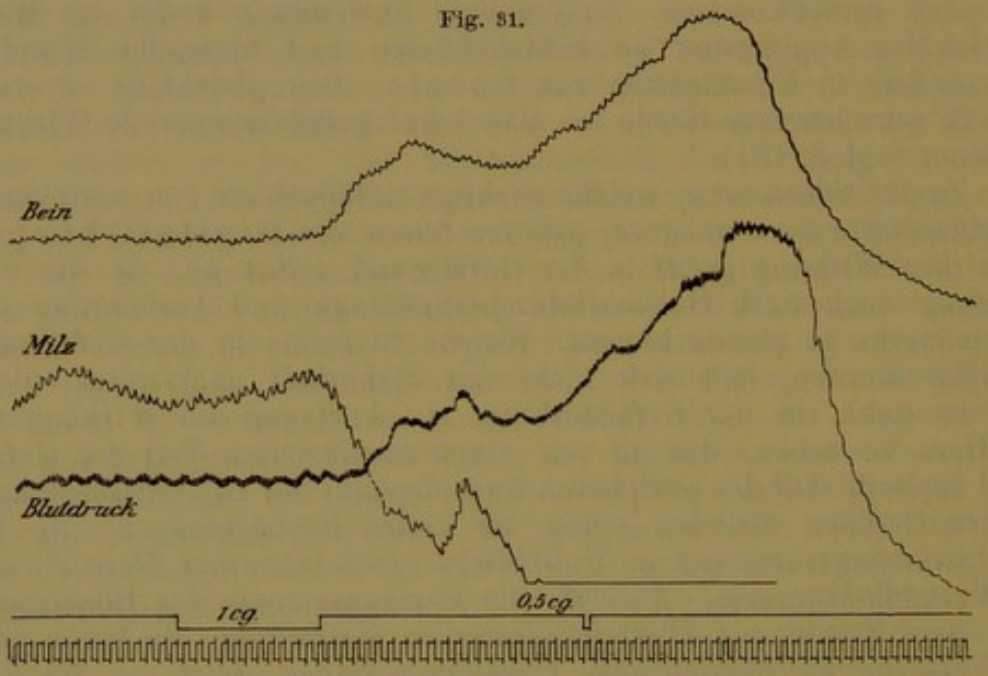
Für den Warmblüter haben *Lauder-Brunton* und *Tunicliffe*[6] die Gefäßverengerung auf einem indirekten Wege, und zwar aus dem behinderten Abfließen des Aortenblutes erschlossen. Bringt man das Herz im Kreislauf durch Vagusreizung zum Stillstand, so hängt die Steilheit und der Umfang des Druckabfalles in der Aorta von dem Widerstande ab, gegen den sich die großen Gefäße während der dauernden Diastole des Herzens entleeren. Bei weiter Aortenbahn muß der Abfluß rasch und die Drucksenkung steil erfolgen, bei kontrahierten Gefäßen dagegen langsamer. Ein Vergleich des Druckverlaufs während der Vagusreizung zeigte nach Digitalisinjektion einen wesentlich langsameren Abfall.

[1] *Kretschmer,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 423.
[2] *Wiesel,* Anat. Hefte. 1902, Bd. 19.
[3] *Donaldson* und *Stevens,* Journ. of Physiol. 1883, Bd. 4, S. 165.
[4] *Kobert,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1886, Bd. 22.
[5] *Ulm,* Dissert. Heidelberg 1912; *Moog,* Dissert. Heidelberg 1912.
[6] *Lauder-Brunton* und *Tunicliffe,* Journ. of Physiol. 1896, Bd. 20, S. 354.

Lokalisation der Gefäßwirkung.

Das Verhalten der einzelnen Gefäßgebiete in der Digitaliswirkung wurde auf plethysmographischem Wege sowie durch die auf S. 230 geschilderte Bestimmung der die einzelnen Gefäßgebiete passierenden Blutmenge ermittelt (*Bradford* und *Phillips, S. R. Pick*[1]). Dabei stellte es sich heraus, daß sich die Gefäßverengerung nach den kleinsten Gaben im wesentlichen an den Darmgefäßen geltend macht (*Gottlieb* und *Magnus*[2]), während gleichzeitig andere Gefäßgebiete, z. B. die Hautmuskelgefäße sowie auch die Nierengefäße (*Loewi* und *Jonescu*[3]) weiter werden. Auch die Coronargefäße werden durch geringe Digitalisgaben mitunter deutlich erweitert, wie dies Versuche an überlebenden Gefäßstreifen (*Miculicich*[4]) sowie auch am lebenden Tiere erwiesen haben (*F. Meyer*[4]). Dieser Gegensatz beruht auf einer quanti-

Fig. 81.



Verhalten des Milz- und Beinvolums bei der Blutdrucksteigerung durch Strophanthin.

tativ verschiedenen Reaktion der Gefäßgebiete. Bei der Durchströmung der überlebenden Organe läßt sich am besten zeigen, daß sich die verschiedenen Gefäßgebiete gegen Digitalissubstanzen verschieden verhalten; die gleiche Konzentration an Digitoxin oder Strophanthin, die bei der Durchleitung die Nierengefäße erweitert, bewirkt an den Darmgefäßen Verengerung, während die Hautmuskelgefäße noch ganz unbeeinflußt bleiben und erst auf weit höhere Konzentrationen mit Verengerung reagieren (*Kasztan, Fahrenkamp*[5]). Im Versuch am lebenden Tiere müssen danach die Gefäße der Extremitäten erweitert werden, weil das Blut, wenn die Darmgefäße sich verengen, aus dem

[1] *Bradford* und *Phillips*, Journ. of Physiol. 1887, Bd. 8, S. 117; *S. R. Pick*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42.

[2] *Gottlieb* und *Magnus*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901. Bd. 47.

[3] *Loewi* und *Jonescu*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59.

[4] *Miculicich*, Zentralbl. f. Physiol. 1910, S. 523; *F. Meyer*, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1912, S. 222; vgl. dagegen *Rabe*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1912, Bd. 11.

[5] *Kasztan*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 406; *Fahrenkamp*, Ebenda 1911, Bd. 65, S. 367; vgl. auch *Thomson*, Dissert. Dorpat. 1886.

Eingeweidegebiet mechanisch in solche Gefäßgebiete hinübergedrängt wird, die von der Digitalissubstanz noch unbeeinflußt sind. Dabei spielen auch depressorische Reflexe eine Rolle, durch die z. B. das Gefäßgebiet der Extremitäten aktiv erweitert wird, um dem aus den Darmgefäßen verdrängten Blute Raum zu bieten (vgl. dazu die Kurve Fig. 31).

Das erwähnte Verhalten der Nierengefäße zeigt, daß die Digitalissubstanzen auch gefäßerweiternde Wirkungen ausüben. Auch diese Gefäßerweiterung greift in der Gefäßwand selbst an, wie dies Versuche von *Loewi* und *Jonescu* an der enervierten Niere und von *Kasztan* und *Fahrenkamp* am überlebenden Organ erweisen. An den Darmgefäßen macht sich fast nur der verengernde Einfluß der Digitalissubstanzen geltend; an den Nierengefäßen tritt bei Anwendung kleiner Gaben auch ihre erweiternde Wirkung hervor.

Quantitative Verschiedenheiten.

Die gefäßverengernde Wirkung kommt allen Substanzen der Digitalisgruppe zu. Nach toxischen Gaben nehmen alle Gebiete des Körperkreislaufes an der Verengerung teil, die regulatorische Erweiterung der peripheren Gebiete bleibt aus oder ist nur während des Abklingens der Wirkung angedeutet; der Aortendruck steigt mächtig an. Durch eine weniger intensive Giftwirkung werden während der Drucksteigerung nur die Darm- und Lebergefäße und oft auch die Nierengefäße verengt, während die Körperperipherie sowie das Gehirn besser durchblutet werden (*Gottlieb* und *Magnus*[1]). Nach den kleinsten Gaben endlich kommt es zu einer Blutverschiebung ohne Drucksteigerung, die Darmgefäße werden enger und die Nierengefäße weiter (*Loewi* und *Jonescu, Joseph*[2]).

Peripher gefäßlähmende Mittel.

Amylnitrit.

Peripher lähmend auf die Gefäßwände wirken zahlreiche Gifte. Namentlich rufen Amylnitrit und die anderen Nitrite nach ihrer Wirkung auf die Gefäßnervencentren auch in ungiftigen Gaben schon eine nachweisbare periphere Gefäßlähmung hervor (vgl. S. 264). Die Narkotica der Alkoholgruppe, vor allem das Chloroform und das Chloralhydrat, zeigen die gleiche Wirkung erst in so hohen Konzentrationen, daß die periphere Gefäßlähmung neben der centralen erst bei schwerster Vergiftung in Frage kommt. An überlebenden Organen läßt sie sich durch die mächtige Beschleunigung des Blutstroms nachweisen. Es tritt aber z. B. bei Chloroformzusatz zum durchgeleiteten Blute eine Veränderung der Gefäße erst bei einer Chloroformkonzentration von 0·1 % ein (*Sherrington* und *Sowton*[3]); da am lebenden Tiere schon eine Konzentration von 0·06—0·07 % Chloroform im Blute nach kurzer Zeit durch Lähmung der Respiration tötet, so kommt der peripher angreifenden Gefäßerweiterung — im Gegensatz zur centralen vasomotorischen Lähmung — beim Chloroform eine praktische Bedeutung nicht zu.

Narkotica.

---

[1] *Gottlieb* und *Magnus*, a. a. O.

[2] *Loewi* und *Jonescu*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59; *Joseph*. Ebenda, 1913, Bd. 73, S. 81.

[3] *Sherrington* u. *Sowton*, Labor. Report. 1903, Bd. 5, University of Liverpool und Brit. medic. Journ. 1904, Bd. 2, S. 162.

„Capillargifte".

Es ist wahrscheinlich, daß toxische Wirkungen auf die Gefäßwände sich häufig nicht auf die kleinen Arterien beschränken, sondern auch die Weite der Capillaren verändern[1]. Sichergestellt ist dies für die gefäßerweiternde Wirkung des Arsens und Antimons sowie gewisser Metallsalze, für die Einwirkung der von bestimmten Bakterien erzeugten sehr giftigen Base Sepsin und für andere Verbindungen. Die Prädilektionsstelle für die Wirkung dieser Capillargifte sind die Darmgefäße. Daß der Angriffspunkt der Gefäßerweiterung dabei ein peripherer ist, geht daraus hervor, daß während der allmählich sich entwickelnden Blutdrucksenkung die Erregbarkeit des Nervus splanchnicus auf elektrischen Reiz immer mehr abnimmt (*Böhm* und *Unterberger, Pistorius*[2]). Die maximale Hyperämie des Darms nach diesen Giftwirkungen, Blutaustritte und Veränderung der Capillarwände weisen auf die Bedeutung dieser Gifte als Capillargifte hin[3].

Elektive Wirkungen auf einzelne Gebiete.

Die elektive Wirkung, welche einzelne Substanzen auf die Gefäßwände bestimmter Gefäßgebiete hervorrufen, begründet ihre therapeutische Verwendung. Ein gutes Beispiel solcher peripheren Gefäßwirkungen, die auch nach vorheriger Durchschneidung der Nerven, aber nur an einzelnen Gefäßgebieten oder vorzugsweise an diesen sich

Yohimbin.

geltend machen, ist das Yohimbin. Dasselbe ruft eine Gefäßerweiterung an den Genitalorganen hervor, die sich durch die gesteigerte Blutdurchströmung an der Vena dorsalis penis messen läßt[4]. Gleichzeitig werden die Gefäßgebiete der Haut und der Niere erweitert, während andere, z. B. das der Milz, sich kontrahieren. Der gesteigerte Blutzufluß zu den Genitalorganen sowie eine gleichzeitige Steigerung der reflektorischen Erregbarkeit im Sakralmark, durch welche das Erektionscentrum betroffen wird, ohne daß gleichzeitig die allgemeine Reflexerregbarkeit zunimmt, erklärt die Wirksamkeit des Yohimbins als sog. Aphrodisiacum[4] (vgl. S. 208).

Eine elektive Wirkung auf die Gefäßwände der Nierengefäße[5]

Coffein.

und der Gehirngefäße kommt ferner dem Coffein zu. In bezug auf die Niere scheinen sich auch die Dimethylxanthine (Theobromin, Theocin etc.), sowie Digitalissubstanzen ähnlich zu verhalten. Endlich kommt einer peripheren gefäßerweiternden Wirkung an den Coronargefäßen eine große Bedeutung für die Durchblutung des Herzens zu. Das Coffein und das Theobromin, vielleicht auch das Amylnitrit wirken in diesem Sinne.

Gefäßerweiterung durch lokale Wirkung auf die Gefäße.

Abgesehen von diesen resorptiven Wirkungen pharmakologischer Agenzien, die elektiv an einzelnen Gefäßgebieten isoliert angreifen, sind noch lokale Gefäßerweiterungen und Gefäßverengerungen von Bedeutung, die bei direktem Kontakt der Gefäßwand mit chemischen Substanzen eintreten. So wirken die Adstringentien (vgl. S. 202) in nicht zu hoher Konzentration verengend auf die Gefäße am Orte der Applikation. Dieselben Substanzen in höherer Konzentration sowie

[1] Für die Wirkung von Bakteriengiften auf die Capillarwände vgl. *Holzbach*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 183.

[2] *Böhm* u. *Unterberger*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1874, Bd. 2, S. 89; *Pistorius*, ebenda, 1883, B. 16, S. 188.

[3] Vgl. *Heubner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 56, S. 370.

[4] Vgl. *Löwy*, Berl. klin. Wochenschr. 1900, S. 927; *Franz Müller*, Arch. int. de Pharmacodynamie et de Thér. 1907, Bd. 17, S. 81.

[5] *Fletcher, Henderson* u. *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 15.

alle entzündungserregenden Stoffe erweitern dagegen lokal die Gefäße. Auch bei der Entzündung sind es entweder die gewebsreizenden Stoffe, die von außen eingedrungen sind, oder Produkte des pathologischen Gewebsstoffwechsels, die zur lokalen Gefäßerweiterung führen. Hieher gehört auch der Einfluß der gesteigerten Funktion; der mit derselben verbundene gesteigerte Blutzufluß hat sicherlich lokale Ursachen und hängt wahrscheinlich mit der gefäßerweiternden Wirkung von Produkten des Organstoffwechsels zusammen. Vielleicht gehört hieher auch die Gefäßerweiterung, welche *Bier* als Reaktion auf eine vorhergehende Anämie durch Gefäßverschluß näher kennen gelehrt hat. Endlich ist in diesem Zusammenhange zu erwähnen, daß die Kälte die Gefäßwände direkt kontrahiert und die Wärme sie erweitert.

Pharmakologische Beeinflussung des Gesamtkreislaufs durch Herz- und Gefäßmittel.

Wichtigste Indikationen.

Die Indikation zur Anwendung von Kreislaufsmitteln besteht 1. bei Störungen der Herztätigkeit und 2. bei Störungen der Blutverteilung durch Gefäßlähmung oder durch Gefäßkrämpfe.

Insuffizienz der Herztätigkeit.

Das Herz als Kreislaufmotor hat die Aufgabe, eine für die Ernährung der Organe genügende Blutmenge von den venösen Teilen der beiden Kreisläufe in die arteriellen hinüberzubefördern. Das Herz ist nicht im stande, dieser Aufgabe gerecht zu werden, 1. wenn es zu langsam arbeitet oder 2. wenn sich die beiden Ventrikel bei ihrer Contraction nur unvollkommen entleeren — Herzschwäche — oder 3. wenn auch nur der eine der beiden Ventrikel bei seiner Contraction nicht mehr seinen Inhalt in normaler Weise auszutreiben vermag. Diese verschiedenen möglichen Fälle von Insuffizienz der Herztätigkeit führen insofern von vornherein zu etwas verschiedenen Folgen, als es bei einer zu langsamen Arbeit beider Herzhälften oder bei einer gleichmäßig unvollkommenen Entleerung beider Ventrikel (Herzschwäche) nur zu einer gefahrdrohenden Verlangsamung der Circulation in beiden Kreisläufen kommt; dagegen muß bei der unvollständigen Entleerung eines Ventrikels auch eine von der Norm abweichende Verteilung des Blutes Platz greifen, es muß zur Stauung kommen.

Allgemeine Verlangsamung der Circulation.

Bei einer akuten Anämie durch Blutverlust erhalten und befördern die beiden Herzhälften zu geringe Blutmengen; auch in Schwächezuständen des Herzens, wie sie bei zahlreichen exogenen Vergiftungen sowie unter dem Einfluß der Infektionsgifte entstehen können, werden die Contractionen beider Ventrikel gleichmäßig unvollkommen und flatternd. In beiden Fällen wird die Haut blaß, die Extremitäten werden kalt und das Gehirn wird schlecht durchblutet. An diesem gegen mangelhafte Durchblutung empfindlichsten Organ macht sich die Störung durch das Ohnmachtsgefühl alsbald geltend, aber auch alle anderen Organe leiden mehr oder weniger unter der Verlangsamung des Kreislaufes, vor allem auch das Herz durch mangelhafte Durchblutung seiner Coronargefäße.

Stauung

Ganz anders gestalten sich die Verhältnisse, wenn sich die eine Herzkammer allein ungenügend kontrahiert, der andere Ventrikel aber noch gut arbeitet, oder wenn die Abschwächung der Contractionen auch nur den einen Ventrikel in höherem Grade betrifft als den anderen.

bei Insuffizienz des linken Ventrikels,

Kontrahiert sich dann z. B. die linke Kammer bei ihrer Systole unvollständig, so wird einerseits die Aorta mit einer zu geringen Blutmenge gespeist, anderseits kann sich aber auch der linke Vorhof nur ungenügend in die Kammer entleeren, denn er findet bei der einer unvollkommenen Systole nachfolgenden Diastole noch Residualblut im Ventrikel vor. Das Blut muß sich also im Vorhof und von da aus im Lungenkreislauf anstauen, und wenn der linke Vorhof von den Lungenvenen, resp. vom rechten Ventrikel her noch weiter in dem früheren Ausmaß gespeist wird, so muß er dilatiert werden, und die Stauung im Lungenkreislauf nimmt weiter zu. Dyspnoe und in den höchsten Graden Lungenödem sind die Folgen.

bei Insuffizienz des rechten.

Kontrahiert sich hingegen der rechte Ventrikel unvollständig, so häuft sich das Blut im rechten Vorhof und in den großen Körpervenen an, vor allem aber auch im ganzen Capillargebiet der Pfortader, auf die sich jede Drucksteigerung aus der Vena cava immer sogleich fortsetzt[1]. Stauung in der Leber, Verschlechterung der Nierencirculation und infolge davon Oligurie, Stauung in den Darmgefäßen und infolge davon Ascites sind die Symptome einer ungenügenden Tätigkeit der rechten Kammer.

Folgen für den Kreislauf.

Wird also die Systole eines Herzventrikels unzureichend, so werden die stromabwärts gelegenen Teile des Kreislaufes, die arteriellen Gebiete, nur ungenügend gefüllt, und stromaufwärts in dem venösen Gebiet entsteht die Stauung. Das in den gestauten Kreislaufsgebieten angehäufte Blut wird nun gleichsam der allgemeinen Circulation entzogen, und es strömt infolgedessen eine zu geringe Blutmenge durch alle Gewebe. Die Füllung der meisten Körpercapillaren nimmt also ab, während die Füllung in den Venen, dort, wo die Stauung herrscht, eine übergroße ist. Die mangelhafte Durchblutung der Lungen führt zur Cyanose.

Herzinsuffizienz als Folge von Herzerkrankungen.

Diese Zustände treten bekanntlich bei Herzmuskelerkrankungen sowie bei Herzklappenfehlern ein, wenn die Circulationshindernisse nicht mehr oder nicht mehr genügend kompensiert werden. Die anfängliche Kompensation besteht darin, daß der überdehnte und sich ungenügend entleerende Herzteil durch die Hypertrophie seiner eigenen Muskulatur oder der stromaufwärts gelegenen Herzabschnitte dazu befähigt wird, trotz des Circulationshindernisses eine genügende Blutmenge auszutreiben. Wenn die Kompensation endlich doch gestört wird — entweder durch einen fortschreitenden Klappendefekt oder durch Ernährungsstörungen der übermäßig in Anspruch genommenen Herzteile — so entstehen die Stauungen im Lungenkreislauf (Dyspnoe) oder im Körperkreislauf (Cyanose, Leberstauung, Oligurie, Ascites und Ödeme). Hier ist Digitalis das souveräne Mittel.

Theorie der Digitaliswirkung.

Die einzelnen Grundwirkungen der Digitalis haben wir bereits behandelt. An dieser Stelle ist zu untersuchen, wie dieselben zur Beeinflussung des Gesamtkreislaufes ineinandergreifen.

Herz- und Gefäßwirkungen.

Wir haben gesehen, daß die Digitalissubstanzen das Herz dazu befähigen, mit jeder Ventrikelcontraction eine größere Arbeit zu leisten

[1] Vgl. *Bayliss* u. *Starling,* Journ. of Physiology. 1894, Bd. 16, S. 159.

als vorher. Diese Wirkung führt unter Umständen zu einer Vergrößerung des Pulsvolums, das pro Minute von den Kammern ausgeworfen wird. Wir haben auch schon (S. 273) die Beweise dafür kennen gelernt, daß sich gleichzeitig mit dieser Herzwirkung eine Verengerung der Gefäße in verschiedenen Gefäßgebieten geltend macht. Diese beiden Grundwirkungen der Digitalis müssen an und für sich zu einer Blutdrucksteigerung in der Aorta führen. Eine dritte Wirkung der Digitalis, die Verlangsamung der Herztätigkeit durch Erregung des Vaguscentrums, wirkt dagegen in den Anfangsstadien diesen blutdrucksteigernden Einflüssen entgegen.

Pulsverlangsamung.

Die Pulsverlangsamung ist eine der ersten Wirkungen der Digitalis bei der therapeutischen Anwendung. *Traube* hielt sie für das wesentlichste Symptom des therapeutisch verwertbaren Stadiums und sah die Digitalis in seinen ersten Arbeiten lediglich als ein Beruhigungsmittel für das Herz an. Aber schon *Traube* selbst hat diese Vorstellung von der alleinigen Bedeutung der Pulsverlangsamung verlassen, als *Lenz* und bald darauf er selbst die mächtige Blutdrucksteigerung kennen gelernt hatten, welche die Digitalis in wirksamer Dosis im Tierexperiment hervorruft. Die Pulsverlangsamung ist immer nur ein begleitendes Symptom der ganzen Kreislaufwirkung, freilich ein praktisch ungemein wichtiges, schon weil sie uns einen bequemen Gradmesser in die Hand gibt, um den Eintritt der Digitaliswirkung zu erkennen.

Blutdrucksteigerung

Mit der Entdeckung der Blutdrucksteigerung am gesunden Tier war die Lehre von der Digitalis in ein neues Stadium getreten. Das Symptom der Blutdrucksteigerung hat seitdem die ganze Anschauung von der Wirkungsweise der Digitalis beherrscht. Auf die Blutdrucksteigerung und bessere Füllung der Arterien hat man den therapeutischen Erfolg der Digitalis zurückgeführt und aus zu niedrigem Stande des arteriellen Druckes und schlechter Füllung der Arterien die Indikation zu ihrer Anwendung hergeleitet. Wir werden alsbald sehen, daß uns neuere klinische Feststellungen dazu zwingen, diesen Standpunkt zu verlassen, und daß wir das Wesen der Heilwirkung der Digitalis weniger auf eine Veränderung des Blutdruckes als auf eine Veränderung der Blutverteilung beziehen müssen.

und veränderte Blutverteilung.

Analyse der Blutdrucksteigerung.

Dennoch gehen wir am besten von der Analyse der Blutdrucksteigerung aus, die sich nach toxischen Gaben im Tierexperiment immer einstellt, um das komplizierte Ineinandergreifen der verschiedenen Digitaliswirkungen und ihren Einfluß auf die Blut- und Druckverteilung zu verstehen.

Schon die Vergrößerung des Pulsvolums durch Digitalis muß unter sonst gleichen Bedingungen den Aortendruck steigern. Am einwandfreiesten geht dies aus den Versuchen von *Bock* am Herz-Lungenkreislauf hervor (vgl. S. 227 und Fig. 32 auf S. 280). Wird eine Digitalissubstanz in die Circulation gebracht, so steigt der Blutdruck alsbald an, anfangs bei gleichbleibender Pulsfrequenz. Die Versuche erweisen somit die Vergrößerung des Pulsvolums als eine Ursache der Blutdrucksteigerung.

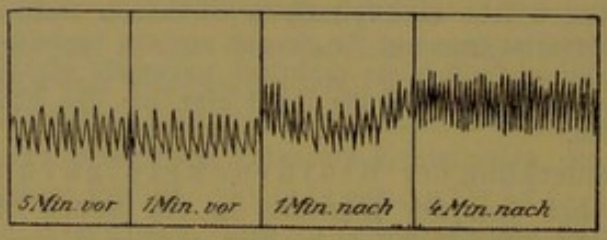
Vergrößerung des Pulsvolums.

Die Vergrößerung des Pulsvolums durch Digitalis kann in derartigen Versuchen entweder dadurch bedingt sein, daß die Diastole größer geworden ist, und daß die Ventrikel ihre größeren diastolischen Füllungen ebenso vollständig austreiben wie vorher die geringeren, oder dadurch, daß die Systolen vor der Digitalisanwendung unvollständig waren, und daß die Digitalis das Herz nun zu einer voll-

ständigeren Contraction befähigt. Es können auch beide Momente zusammenwirken. Doch weist vieles darauf hin, daß der systolischen Digitaliswirkung die wesentlichere Rolle zufällt. Die Drucksteigerungen sind nämlich in den Versuchen *Bocks*[1] „bei kräftig arbeitenden Herzen weniger beträchtlich, bei schwächer arbeitenden Herzen bedeutender". Nun wissen wir, daß sich das Warmblüterherz schon in der Norm nicht ganz vollständig, d. h. nicht bis zum völligen Verschwinden des Kammerlumens kontrahiert, daß aber eine jede Schädigung des Herzens durch Bloßlegung, Präparation an den großen Gefäßen u. s. w. regelmäßig die Contractionen unvollständiger werden läßt. Es bleibt dann bei jeder Systole Residualblut im Ventrikel zurück. War die Systole in den Versuchen *Bocks* noch relativ gut und stand der Norm nahe, so konnte sie durch die systolische Digitaliswirkung nur in beschränktem Maße verbessert werden. War die Systole bei schlechter Herztätigkeit aber unvollkommen, so fiel die Vergrößerung des Pulsvolums durch Digitalis bedeutender aus und der Blutdruck stieg beträchtlich.

Wirksamer bei vorher unvollständiger Systole.

Fig. 32.



Blutdruck im reduzierten Kreislauf
vor Digitalissubstanz. nach Digitalissubstanz.

Auch das nach *Langendorff* durchblutete Herz kontrahiert sich immer unvollständig, schon weil seine Durchblutung der Durchblutungsgröße des Herzens im Kreislauf keineswegs nahekommt. Vielleicht tritt gerade deshalb die systolische Digitaliswirkung an diesem Präparat besonders deutlich zutage[2].

Kardiometerversuche.

Mit dieser Auffassung stimmen auch die Versuche *Cushnys*[3] an den im unversehrten Kreislauf schlagenden Herzen von Hunden und Katzen überein; er konnte mit dem Kardiometer, einem plethysmographischen Instrumente, das von den Kammern ausgeworfene Blutquantum abschätzen und fand dasselbe im ersten Stadium der Digitaliswirkung für den einzelnen Herzschlag bedeutend vermehrt. Die Vergrößerung des Pulsvolums kam nun auch in diesen Versuchen an zweifellos geschädigten Herzen, wie sich hier graphisch verfolgen ließ, im wesentlichen auf Rechnung einer verbesserten systolischen Zusammenziehung; die Größe der Diastole nahm dagegen nur wenig zu.

Verbesserung der Herzcontraction am kranken Herzen.

Wenn sich bei Störungen der Kompensation an kranken Herzen ein Herzteil vor der Digitaliswirkung nur unvollständig entleert hat, so muß der Verstärkung der Contraction also eine ungleich größere Bedeutung zukommen als im normalen Zustande, in dem sich die Herzkammern ohnedies fast vollständig zusammenziehen. Und gerade diejenigen Herzteile, welche sich vor der Digitalisanwendung nur un-

[1] *Bock*, auf S. 176 seiner Arbeit; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41, S. 158.

[2] Vgl. darüber *Magnus* u. *Sowton*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 255.

[3] *Cushny*, American Journ. of exp. Medicine. 1897, Bd. 2.

genügend entleeren konnten, werden den größten Vorteil aus der verstärkten Contractionsfähigkeit gewinnen. Die pharmakologische Grundwirkung ist zwar am gesunden und kranken Herzen die gleiche, aber sie führt an dem erkrankten Organ zu einem viel größeren Ausschlag und damit zu einer viel ausgiebigeren Funktionsverbesserung.

Beteiligung von Herz und Gefäßen b. d. Drucksteigerung.

Die Blutdrucksteigerung wird aber nicht allein durch die Vergrößerung des Pulsvolums, sondern auch durch Gefäßcontraction verursacht.

K. Tigerstedt[1] hat durch die Aichung des Blutstroms in der Aorta mittels der Stromuhr die in der Zeiteinheit vom Herzen ausgeworfenen Blutmengen vor und nach Injektion von Digitalin und Strophanthustinktur messen können. Gleichzeitig wurde der Blutdruck in der Carotis verzeichnet. Es ergab sich, daß das Sekundenvolum in den meisten Fällen gleichzeitig mit der Drucksteigerung nach der Injektion in die Höhe ging, in anderen Fällen aber trotz bedeutender Drucksteigerung nicht zunahm. In allen Versuchen aber fiel das Sekundenvolum wieder ab, während der Druck noch im Steigen war.

Pulsverlangsamung wirkt ihr entgegen.

Die Analyse der Blutdrucksteigerung zeigt somit, daß Zunahme der Herzarbeit und Verengerung großer Gefäßgebiete bei der Digitaliswirkung Hand in Hand gehen. Durch das Zusammenwirken dieser beiden Faktoren müßte der Blutdruck unter allen Umständen steigen, wenn den Digitalissubstanzen nicht noch eine dritte Grundwirkung am Kreislauf zukäme, welche diesen blutdrucksteigernden Einflüssen in den Anfangsstadien entgegenwirkt: die Pulsverlangsamung. Die Verminderung der Zahl der Systolen in der Minute kann auch im Tierexperimente bei der Einwirkung von Digitalissubstanzen so weit gehen, daß trotz vermehrter Leistung des einzelnen Herzschlages die vom Herzen pro Minute ausgeworfene Blutmenge gleichbleiben oder sogar abnehmen kann (*Cushny*, a. a. O.). Deshalb kann in den Anfangsstadien der Digitaliswirkung auch jede Blutdrucksteigerung fehlen, solange der Puls verlangsamt ist. Die Drucksteigerung tritt jedoch sofort ein, wenn man die Vagi durchschneidet oder wenn späterhin das Herz den hemmenden Einflüssen des Vagus unzugänglich wird.

Pulsregulierende Digitaliswirkung.

Noch eine vierte Grundwirkung der Digitalissubstanzen, die Regularisierung arhythmischer Herztätigkeit, läßt sich sowohl am unversehrten Kreislauf (*Böhm*[2]) als auch am künstlich durchbluteten Warmblüterherzen (*Braun* und *Mager*) sowie im reduzierten Kreislauf[3] nachweisen. Diese Wirkung ist aber nur in den Anfangsstadien vorhanden, und ihr Mechanismus ist noch keineswegs völlig aufgeklärt.

Die Regularisierung des Pulses steht in gewissen Fällen pathologischer Pulsbeschleunigung in naher Beziehung zur Verlangsamung der Ventrikeltätigkeit durch Digitalis. Die Untersuchungen *Cushnys* und seiner Mitarbeiter[4] haben gezeigt, daß die Pulsverlangsamung bei

---

[1] *K. Tigerstedt*, Skandinav. Arch. f. Physiol., 1907, Bd. 20, S. 115.

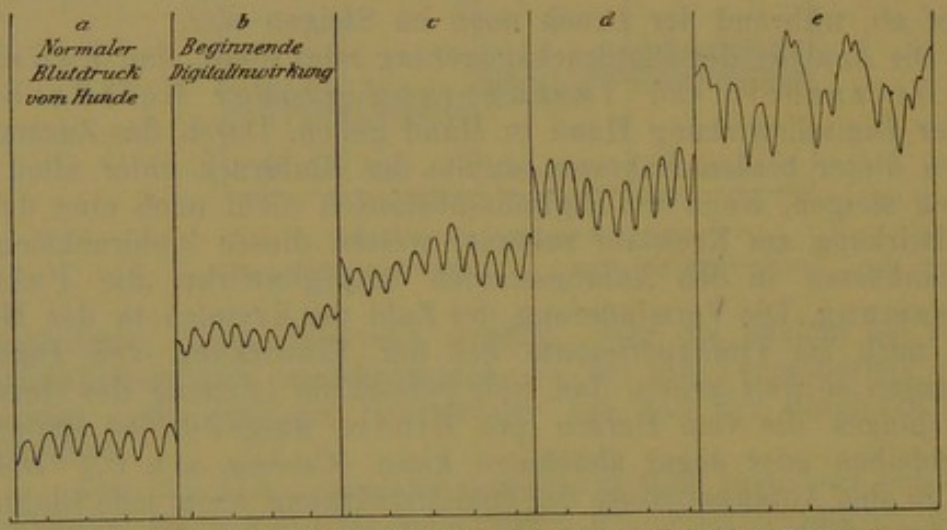
[2] *Böhm*, *Pflügers* Arch. 1872, Bd. 5, S. 153.

[3] Vgl. *Bock* a. a. O; *Braun* u. *Mager*, Sitzungsber. der Wiener Akad. d. Wiss. 1899, Bd. 108.

[4] *Cushny*, Heart. 1912, Bd. 3, S. 357; *Cushny*, *Morris* u. *Silberberg*, Heart. 1912, Bd. 4, S. 33.

gewissen Formen von Arhythmie nichts mit einer Erregung des Vaguscentrums zu tun hat. Bei dieser Gruppe von Arhythmien verlangsamt Digitalis nämlich die Pulsfrequenz auch dann, wenn man vorher vaguslähmende Atropinmengen injiziert hat. Es sind dies Formen von Arhythmie, die nach *Mackenzie* und *Cushny*[1] dadurch charakterisiert sind, daß sie mit „Vorhofflattern" einhergehen. Schon kleine Digitalisgaben beseitigen hier die konsekutive Rhythmusstörung des Ventrikels durch ihren Einfluß auf die Reizleitung oder Reizbildung. Die hohe Pulsfrequenz mancher Herzkranken kann also durch Digitalis auch von intrakardialem Angriffspunkte aus zur Norm zurückgeführt werden. Die Pulsverlangsamung durch Vaguswirkung, die wir vom Tierexperiment her kennen, pflegt an Herzkranken dagegen erst nach größeren Gaben oder nach längerer Anwendung der Digitalis zu entstehen. Diese Pulsverlangsamung geht vom Vaguscentrum aus und wird

Fig. 88.



Blutdruckkurve vom Hund; verkleinert, Ordinaten verkürzt (nach Williams).

durch Atropin prompt beseitigt oder verhindert. Sie tritt im allgemeinen erst später ein als die anderen therapeutischen Digitaliswirkungen. Dementsprechend läßt sich auch im Tierexperiment zeigen, daß kleinste Digitalisgaben, welche die Energie der Herzcontraction bereits deutlich steigern und die Blutverteilung durch Beeinflussung der Gefäße verändern, die Pulsfrequenz noch nicht merklich herabsetzen[2].

In den toxischen Stadien der Digitaliswirkung, ja auch schon als Nebenwirkung einer sonst günstigen Digitalismedikation tritt oft genug Irregularität des Pulses, insbesondere Bigeminie auf und mahnt zur Vorsicht in der weiteren Darreichung.

Blutdruckkurve nach toxischer Digitalisdosis.

Überblicken wir das komplizierte Ineinandergreifen dieser verschiedenen Digitaliswirkungen, so wird das Verhalten des Blutdrucks nach toxischen Digitalisgaben (Fig. 33) verständlich. Wir können an derselben zwei Stadien unterscheiden:

1. Ein Stadium der verstärkten und verlangsamten Herztätigkeit; man könnte es insoferne das „therapeutische" nennen, als diese

[1] *Mackenzie*, Heart. 1911, Bd. 2, S. 373; *Cushny*, Berl. klin. Wochenschr., 1913, Nr. 6.
[2] *Gottlieb*, Medizinische Klinik. 1913, Nr. 50.

Anfangswirkungen ausschließlich für die Anwendung am Menschen in Betracht kommen. Regularisierung der Herztätigkeit, Vergrößerung des Pulsvolums, Verengerung wichtiger Gefäßgebiete, aber gleichzeitige kompensatorische Erweiterung anderer und Pulsverlangsamung charakterisieren dieses Stadium. Der Blutdruck verhält sich verschieden, je nach dem Grade der Pulsverlangsamung. Er bleibt gleich oder steigt nur wenig an.

Es folgt 2. ein „toxisches Stadium", in welchem der Blutdruck trotz fortdauernder Pulsverlangsamung und endlich bei plötzlich beschleunigten Herzpulsen weiter ansteigt; nunmehr ist die Gefäßverengerung vornehmlich das blutdrucksteigernde Moment, die Gesamtleistung des Herzens aber ist sogar verringert. Endlich wird die Herztätigkeit irregulär und der Blutdruck sinkt.

Therapeutische Wirkung ohne Blutdrucksteigerung.

Wir sehen somit, daß in jenem ersten Stadium der Digitaliswirkung, das für die therapeutische Anwendung am Menschen in Betracht kommt, der Blutdruck nicht gesteigert zu sein braucht. Offenbar liegen die Verhältnisse beim gesunden Menschen ganz ebenso. *Fränkel*[1] sah an gesunden Versuchspersonen eine Blutdrucksteigerung erst eintreten, wenn die kompensierende Pulsverlangsamung durch Atropin beseitigt wurde. Auch an Stauungskranken kommt die Heilwirkung der Digitalis meist ohne Blutdrucksteigerung zustande. Wir verdanken diese wichtige Feststellung den Methoden der unblutigen Blutdruckmessung am Menschen. Sie haben gezeigt, daß die Digitalis die Stauungserscheinungen aufheben kann, ohne daß dabei der arterielle Druck steigt (*Sahli* u. a.[2]). Dies ist auch bei der intravenösen Injektion von Digitaliskörpern nicht anders (*Fränkel* und *Schwartz*[3]), und die Beobachtungen bei dieser Applikationsart sind besonders wertvoll, weil sich die Kreislaufveränderungen in diesem Falle mit ähnlicher Raschheit vollziehen wie im Tierexperimente und deshalb der exakten Messung gut zugänglich sind.

Veränderte Blutverteilung.

Wenn die Digitalis also die Stauungen beseitigt, ohne daß sich dabei der Blutdruck nennenswert zu ändern braucht, so darf die Besserung der Kreislaufverhältnisse auch nicht auf eine Steigerung des arteriellen Druckes bezogen werden. Wir sehen vielmehr die Heilwirkung der Digitalis darin, daß die abnorme Blutverteilung und die Stauung zur Norm zurückgeführt werden. Um dies verständlich zu machen, ist es notwendig, daß wir die Digitaliswirkung beim Herzkranken noch besonders betrachten[4].

Verhältnisse beim Stauungskranken.

Es sind dieselben Grundwirkungen, die den gesunden und gestörten Kreislauf beeinflussen, aber die Folgen gestalten sich bei den pathologisch veränderten Funktionen ganz anders. So ist es begreiflich, daß die Verhältnisse einer insuffizienten Herztätigkeit ganz besonders geeignet sind, schon die Anfangsstadien der kardialen Digitaliswirkung heilsam in Erscheinung treten zu lassen. Denn hier handelt es sich um die Einwirkung nicht auf eine wie in der Norm optimale, sondern auf eine insuffiziente Ventrikelcontraction.

---

[1] *Fränkel*, Münchner med. Woch. 1905, Nr. 32.

[2] *Sahli*, Verh. d. 19. Kongr. f. inn. Med. Berlin 1901; zuletzt *Lang* u. *Manswetowa*, Arch. f. klin. Medizin. 1908, Bd. 94, S. 455.

[3] *Fränkel* u. *Schwartz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 79.

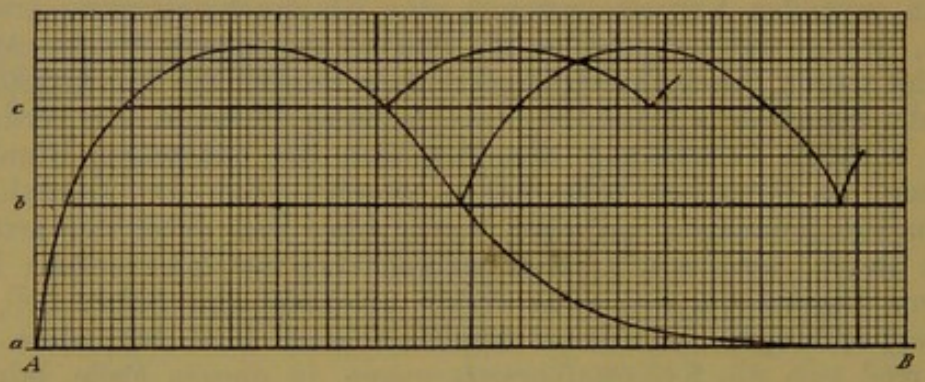
[4] Vgl. für das Folgende *Gottlieb*, Medizinische Klinik. 1906, Nr. 37, S. 955.

Die Inkongruenz der Leistungen beider Ventrikel wird aufgehoben, indem die Tätigkeit desjenigen Herzteiles verbessert wird, der nicht optimal arbeitet. Dies muß die Umlagerung des Blutes aus den venösen Gebieten, in denen das Blut angestaut war, zur arteriellen Seite des Kreislaufes zur Folge haben.

Pulsverlangsamung unterstützt die Wirkung.

Auch der Verlangsamung der Pulsfrequenz kommt unter pathologischen Verhältnissen eine für die Gesamtleistung des Herzens wesentlich günstigere Bedeutung zu als im gesunden Kreislauf. Beim Herzgesunden bringt die Digitalis die Pulsfrequenz unter die Norm, beim Herzkranken aber — wenigstens als erwünschte Wirkung — meist nur zur Norm. Beides hat aber für den Kreislauf eine ganz andere Bedeutung. Wie die Untersuchungen von *Frank* und von *Hofmann*[1] gezeigt haben, liegt das Optimum für die Leistung bei der normalen Frequenz der Herzschläge. Daß die abnorm rasch einander

Fig. 34.



folgenden Pulse, die man bei Herzkranken beobachtet, für die Förderung des Blutes weniger leisten als eine normale mittlere Pulsfrequenz, das lehrt eine einfache Betrachtung an der Hand des beistehenden, von *Frank*[2] gebrauchten Schemas für die Kurve der Volumänderung des Ventrikels während eines Herzschlages (Fig. 34).

Die Ordinaten in der Zeichnung repräsentieren die Volumina, die Abszisse die Zeit; der höchste Punkt der Kurve entspricht der stärksten Systole. Das in jedem Momente der Systole entleerte, resp. in der Diastole aufgenommene Pulsvolum wird durch die Höhenunterschiede in den Ordinaten veranschaulicht. Bei der normalen Herzfrequenz setzt die neue Zuckung des Herzens erst unterhalb jenes Punktes der Volumkurve $A-B$ ein, der einem Maximum der Entleerung des Ventrikels entspricht. Bei einer pathologisch raschen Herztätigkeit hingegen wird die diastolische Ausdehnung unvollständig, weil im Momente des Eintrittes der neuen Contraction, z. B. in der Höhe der Linien *b* und *c*, noch ein Contractionsrest von der einen Systole zurückgeblieben ist, wenn die nächste einsetzt.

Mäßige Pulsfrequenz: Optimum.

Eine geringere Pulsfrequenz gestattet demnach einen vollständigeren Ablauf der ganzen Herzrevolution und eine bessere Neufüllung des Ventrikels. Das Herz leistet in der Zeiteinheit bei einer mittleren Pulsfrequenz nicht bloß mehr als bei einer hohen, sondern es leistet diese Arbeit auch ökonomischer. Nun erst nützt das Herz seine Contractionsenergie vollständig aus.

---

[1] *Frank*, Ztschr. f. Biol. 1901, Bd. 41, S. 1, und *Hofmann*, *Pflügers* Arch. 1901, Bd. 84, S. 130.

[2] *Frank*, a. a. O. Schema auf S. 4.

Warum bleibt Blutdrucksteigerung aus?

Die Mäßigung der abnorm hohen Pulsfrequenz wirkt also in gleichem Sinne wie die verstärkte Systole des einzelnen Herzschlages. Deshalb müßte die Digitaliswirkung beim Stauungskranken erst recht zu einer Blutdrucksteigerung führen. In Wirklichkeit steigt aber der Aortendruck trotz der wesentlichen Vergrößerung des Sekundenvolums am Herzkranken dennoch nicht an. Dies muß an den eigenartigen Bedingungen des pathologischen Kreislaufes liegen. Es müssen wichtige Gefäßgebiete weiter werden, als sie vorher in der Stauung waren.

Gefäßkrampf in der Stauung,

Diese Deutung stimmt mit allen Feststellungen über das Verhalten der Gefäßweite in der Stauung überein. In Zuständen ungenügender Herztätigkeit zeigen die Arterien ganz allgemein eine Tendenz zur Constriction. Ihr stärkerer Tonus hält den Blutdruck hoch. Die Ursache dieser Gefäßverengerung ist noch nicht völlig aufgeklärt; sicherlich spielt dabei die asphyktische Beschaffenheit des Blutes durch die Kohlensäureüberladung eine Rolle; auch der Wegfall von reflektorischen Einflüssen, welche sonst bei guter Füllung des Gefäßsystems die peripheren Widerstände herabsetzen (Wirkung des Depressors!), mag in Betracht kommen. Wie dem auch sei, jedenfalls haben wir bei der insuffizienten Herztätigkeit vor der Digitaliswirkung eine Art von Gefäßkrampf anzunehmen. Wenn sich die Lungencirculation nun unter Digitalis wieder bessert, so fällt die Asphyxie und mit ihr die abnorme Spannung der Gefäße fort, und da das Herz nun auch die Körperarterien wieder besser füllt, so tritt der Depressor als „Ventilnerv“ wieder in seine Funktion und erweitert die vorher verengten Gefäße. Digitalis wirkt somit unter solchen pathologischen Verhältnissen indirekt gefäßerweiternd.

daher indirekte Gefäßerweiterung.

Gefäßverengerung?

Anderseits haben wir im Experimente am gesunden Tier auch direkte Gefäßwirkungen der Digitalis kennen gelernt. Kommen auch diese bei der Anwendung therapeutischer Gaben am Herzkranken zur Geltung, oder treten sie erst bei jenen höheren Gaben hervor, die schon toxische Blutdrucksteigerung hervorrufen?

Im Tierexperimente sehen wir jedenfalls die Gefäßverengerung im Gebiete der Darm- und Lebergefäße und die Gefäßerweiterung in der Niere schon nach ganz kleinen Dosen auftreten. Die Gefäßwirkungen folgen der kardialen Wirkung nicht nach, sondern kommen auch nach Gaben zur Beobachtung, die den Blutdruck noch gar nicht nennenswert steigern.

Nach neueren Untersuchungen von *Joseph*[1] läßt sich auch nach kleinen Digitalisgaben, welche den therapeutischen vergleichbar sind ($^1/_{20}$—$^1/_{30}$ der letalen Gabe bei intravenöser Injektion), neben der Vergrößerung der Kammerdruckkurven stets eine Änderung der Gefäßweite in Niere und Darm beobachten. Immer wirkte die Digitalisinjektion auf Herz und auf Gefäße. Eine langdauernde Verengerung der Darmgefäße war der häufigste und mächtigste Effekt. Die Nierengefäße wurden durch solche kleinen Gaben in den meisten Fällen erweitert (vgl. Fig. 35 auf S. 286 u. 287).

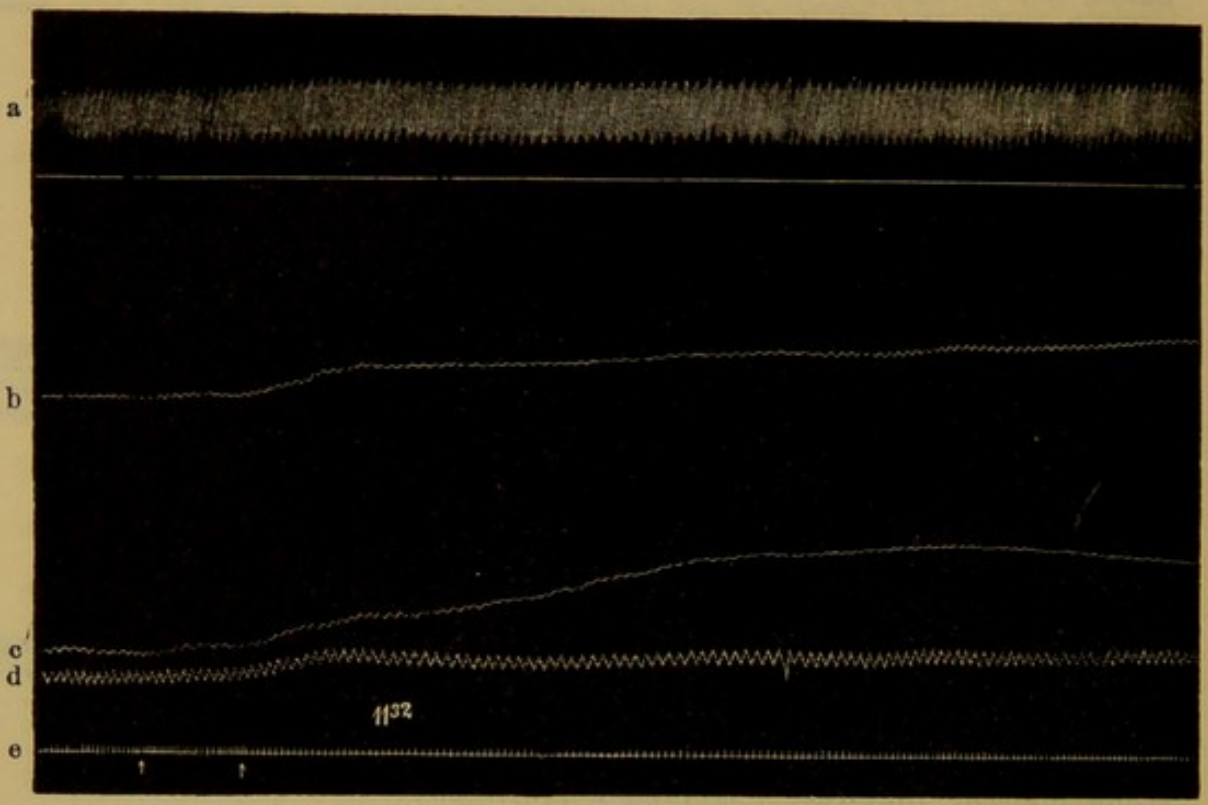
[1] *Joseph*, Archiv f. exp. Path. und Pharm. 1913, Bd. 73, S. 81.

Ein Vergleich der relativen Empfindlichkeit der Gefäße und des Herzens läßt sich auch bei Durchströmung der überlebenden Organe ziehen[1] und ergibt, daß eine Digitoxin- oder Strophanthinkonzentration, welche innerhalb weniger Minuten die Darmgefäße zur Verengerung und zugleich die Nierengefäße zur Erweiterung bringt, längere Zeit durch das Herz circulieren kann ohne dasselbe zu schädigen. In derselben Zeit der Durchströmung treten einerseits die Gefäßveränderungen auf, und zeigt das Herz eine Verstärkung seiner Systolen und eine Vergrößerung seines Minutenvolums.

Neben kardialer Wirkung.

Am stauungskranken Menschen scheint die kardiale Wirkung der Digitalis das Wesentlichste zu sein. Doch weist das Bild der

Fig. 85. *Einwirkung kleiner Digitalisgaben ($^1/_{10}$ letale Dosis Digipuratum*



Bei ↑ ↑ 11³¹ Injektion. a: Innendruck des linken Ventrikels,

Stauung, wie z. B. *Sahli*[2] hervorgehoben hat, nicht bloß auf eine Überfüllung der großen Venen hin, sondern auch auf Überfüllung des Pfortaderkreislaufes, der Leber- und Darmgefäße, und die Verengerung dieser Gefäßgebiete, die bekanntlich besonders große Blutmengen in sich aufnehmen können, muß dem Herzen in der Digitaliswirkung helfen, das dort stagnierende Blut wieder in Bewegung zu setzen und andere Gefäßgebiete reichlicher zu füllen.

Verengerung der Darm- und Lebergefäße.

Die Erweiterung der Nierengefäße begünstigt dabei die Durchblutung der Niere und dadurch die Diurese. Da aber größere Digitalisgaben auf die Nierengefäße eher verengernd wirken, so erscheinen neuere Beobachtungen (*A. W. Meyer*[3]) verständlich, daß größere

[1] *Fahrenkamp,* Archiv f. exp. Path. und Pharm. 1911, Bd. 65; vgl. auch *Gottlieb,* Therap. Monatshefte 1912, S. 479.

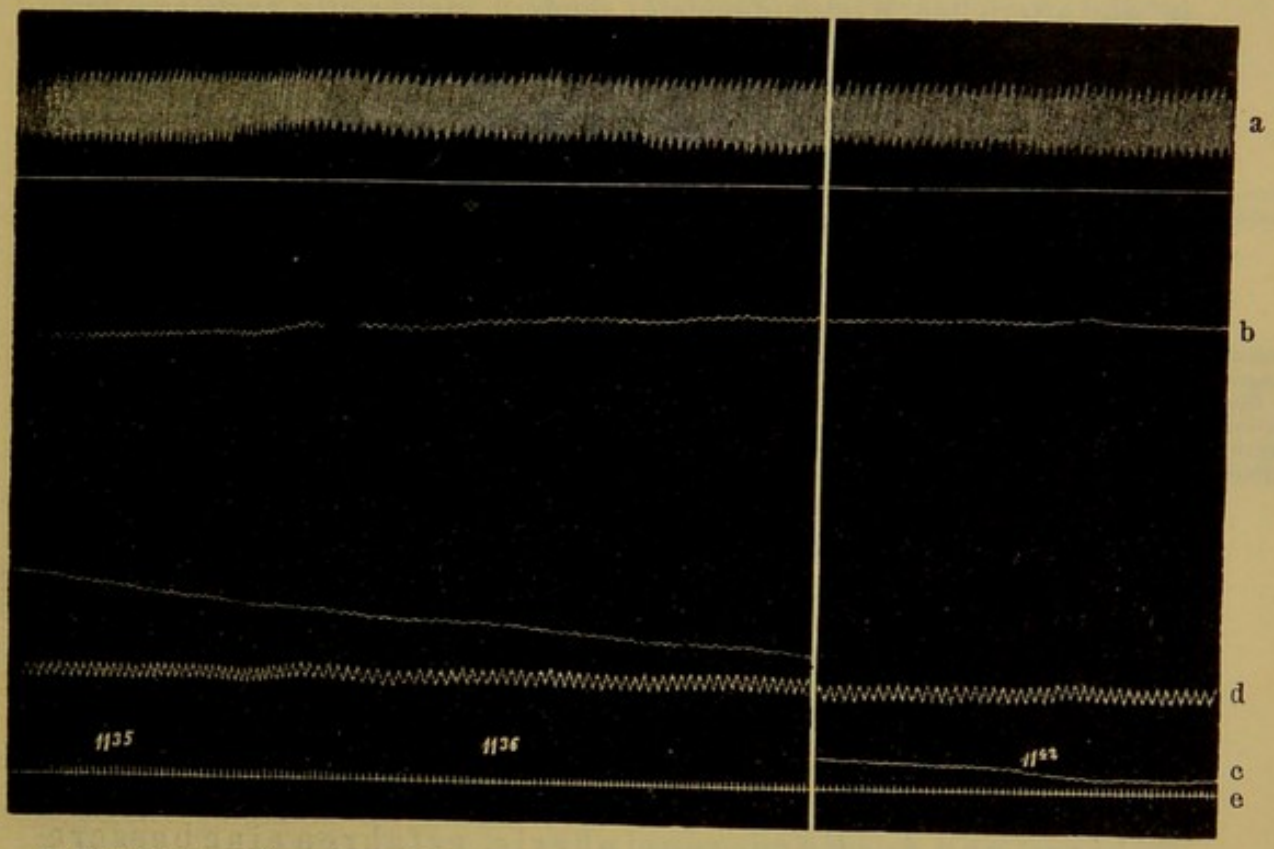
[2] *Sahli,* Verhandl. des 21. Kongr. für innere Medizin, Berlin 1901.

[3] *A. W. Meyer,* Die Digitalistherapie. Jena 1913.

Digitalisgaben in Fällen von Nephritis, bei denen wir eine Überempfindlichkeit der Gefäße der Niere vermuten dürfen, die Diurese sogar beeinträchtigen können. Es liegt nahe, dabei einen Umschlag der primären Erweiterung in eine Verengerung der Nierengefäße anzunehmen.

Man hat gegen die Beteiligung der Gefäße an der Digitaliswirkung den Einwand erhoben, daß die Gefäßverengerung dem Herzen eine große Aufgabe aufbürden müßte. Die Digitalissubstanzen wären demnach schlechte Herzmittel, wenn sie den Widerstand für die Entleerung des Herzens vergrößerten. Dieser Einwand

intravenös) auf Kammerdruckkurve und auf Nieren- und Darmgefäße.



b: Nierenvolum, c: Darmvolum, d: Blutdruck.

wäre berechtigt, wenn es sich um eine allgemeine Gefäßverengerung handeln würde. Nach kleinen Gaben sehen wir aber im wesentlichen nur eine Verengerung der Darmgefäße, die der verengernden Wirkung der Digitalissubstanzen am zugänglichsten sind. Da das Blut aus Darm und Leber in andere Gefäßgebiete, die durch die gleichen Gaben noch nicht beeinflußt oder — wie die Nierengefäße — sogar erweitert werden, hinübergedrängt werden kann, so braucht der Widerstand im Gesamtquerschnitt nicht stärker zuzunehmen, als der größeren Leistungsfähigkeit des Herzens in der Digitaliswirkung entspricht.

Verhalten der Nierengefäße.

Ein zweiter schwerwiegender Einwand ließ sich aus dem Verhalten der Diurese herleiten, so lange man das abweichende Verhalten der Nierengefäße nicht kannte. Die Zunahme der Harnsekretion sprach gegen eine Gefäßverengerung in der Niere, denn eine Verminderung des Blutstromes in der Niere führt sonst zu einer Verminderung der Harnsekretion. Nun ist aber durch Feststellungen von *Loewi* u. *Jonescu*[1] gezeigt worden, daß die Nierengefäße den kleinen Gaben von Digitalissubstanzen gegenüber, die therapeutisch in Betracht kommen, anders reagieren als die Darmgefäße. Die Darmgefäße werden schon durch sehr

[1] *Loewi* u. *Jonescu*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59, S. 71.

kleine Strophantingaben verengt. Derartig kleine Gaben, die überhaupt noch keinen oder nur einen minimalen Einfluß auf die Höhe des Blutdruckes ausüben, wirken aber schon diuretisch. Auch die überlebenden Nierengefäße werden durch geringe Konzentrationen von Digitalissubstanzen erweitert, während sich die Darmgefäße verengen; eine Verengerung der Nierengefäße tritt erst nach größeren Gaben ein (vgl. S. 274). Das Gefäßgebiet der Niere gehört somit zu denjenigen Provinzen, denen das aus den primär verengten Darm- und Lebergefäßen verdrängte Blut zu gute kommt.

Folgen der Gefäßwirkung.

Gefäßwirkungen können somit sehr wohl bei der therapeutischen Digitalismedikation eine Rolle spielen. Durch das Vorwiegen der Gefäßverengerung in den Darmgefäßen entstünde eine zweite Umlagerung des Blutes bei der Stauung, indem dasselbe nicht bloß aus den venösen in die arteriellen Kreislaufgebiete, sondern gleichzeitig auch aus dem Darm und der Leber in die anderen Teile des Körperkreislaufes befördert würde.

Auch in anderer Weise könnte die Gefäßwirkung noch in Frage kommen. Neuere Untersuchungen, auf die wir schon hingewiesen haben (*Hasebroek, Grützner*[1]), machen es wahrscheinlich, daß eine aktive rhythmische Contraction der kleinsten Gefäße an der Aufrechterhaltung des Kreislaufes mitarbeitet. In diesem Sinne könnte die Gefäßwirkung für Digitalis von Bedeutung sein, indem sie der Weiterbeförderung des Blutes in den Capillaren und dadurch der Aufsaugung der Ödeme förderlich wäre.

Veränderungen der Blutverteilung durch Digitalis.

Wir werden somit durch die Betrachtung der pathologischen Kreislaufverhältnisse zu der folgenden Auffassung von dem Heilerfolg der Digitalis geführt. Die Digitalis befähigt die insuffizient gewordene Herzkammer wieder zu vollständigerer Contraction. Dadurch beseitigt sie indirekt auch die sekundäre Verengung größerer Gefäßgebiete, die in der Stauung den Blutdruck hochgehalten hat. Mit dem Eintritte suffizienter Herztätigkeit werden die Druck- und Strömungsverhältnisse wieder normal. Das in den venösen Gebieten angehäufte Blut wird in die arteriellen übergeführt. Die Gefäßverengerung in den Darm- und Lebergefäßen verdrängt das in ihnen angehäufte Blut, und andere Gefäßgebiete, z. B. das der Niere, des Gehirns und der Körperperipherie, erfahren eine bessere Durchblutung. Die pathologische Blutverteilung wird zur Norm zurückgeführt.

Praktische Anwendung der Digitalis[2].

Die Digitalisblätter waren in England als Volksmittel gegen Wassersucht in Gebrauch, das Mittel war aber in Vergessenheit geraten, bis *Withering*[3] in der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts seine große Bedeutung richtig würdigte und nach 10jähriger Erfahrung

[1] *Hasebroek*, Ztschr. f. klin. Med. 1903, Bd. 77; *Grützner*, Arch. f. Psychiatrie. 1906, Bd. 42, S. 1, und Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907, Bd. 89, S. 131; vgl. auch *Hürthle*, Deutsche med. Woch. 1913, Nr. 13.

[2] Vgl darüber insbesondere *A. Fraenkel*, „Über Digitalistherapie", Ergebnisse der inneren Medizin, 1908, Bd. 1; *Arthur W. Meyer*, „Die Digitalistherapie", Jena 1912; *Romberg*, Münchner med. Woch. 1913, Nr. 1; *Janeway*, Referat a. d. internat. med. Kongreß, London 1913, sowie *Krehl*, in „Erkrankungen des Herzmuskels etc.". Wien u. Leipzig 1913, S. 248 ff.

[3] *Withering*, Abhandlung vom roten Fingerhut. Aus dem Englischen: On account of the foxclove. Leipzig 1786.

seine Erfolge der ärztlichen Welt bekanntgab. Seine mustergültige Monographie ist 1786 ins Deutsche übersetzt worden. Die Hauptschuld daran, daß die Anwendungsweise der seit mehr als 125 Jahren benutzten Droge noch nicht nach allgemein anerkannten und völlig gesicherten Regeln erfolgt, sondern vielfach der subjektiven Erfahrung des einzelnen Arztes überlassen ist, trägt der Umstand, daß man bis in die neueste Zeit bei der Dosierung der Folia Digitalis nicht genügend berücksichtigt hat, wie sehr der Gehalt der Blätter an wirksamen Bestandteilen je nach dem Standort der Pflanze und je nach verschiedenen Jahrgängen und nach dem Alter der Droge schwankt. Diese Unterschiede in der Wirkungsstärke der Digitalis verschiedener Landstriche ist zwar den Klinikern schon längere Zeit bekannt, die Erkenntnis ist aber erst in den letzten Jahren experimentell näher verfolgt worden und hat zur Einführung der physiologisch dosierten Präparate geführt.

Wirksame Bestandteile.

Die wirksamen Bestandteile der Digitalisblätter sind sämtlich Glykoside. Ihre chemische Konstitution ist noch nicht aufgeklärt. Als chemisch einheitliche Substanzen sind bisher isoliert und — so weit die bisherigen Kenntnisse reichen — rein dargestellt[1]: das Digitoxin, das Gitalin und das Anhydrogitalin. Sie gehören der sog. Chloroformfraktion an, d. h. sie gehen beim Ausschütteln der wässerigen Digitalisauszüge mit Chloroform in dieses über[2]. In reinem Zustande sind Digitoxin und Anhydrogitalin in Wasser fast vollkommen unlöslich, das Gitalin ist sehr schwer (1 : 600) löslich. Dagegen sind in der mit Chloroform völlig ausgeschüttelten Lösung der Blätterbestandteile auch noch wasserlösliche Glykoside enthalten, die dem Digitalein *Schmiedebergs* entsprechen[3]. Ihre Isolierung in reinem Zustande ist bisher noch nicht gelungen. Auch von dem Digitalin ist es neuerdings fraglich geworden, ob es ein einheitlicher Körper ist.

Die Digitalisblätter enthalten die Glykoside höchst wahrscheinlich nicht frei, sondern an andere Pflanzenbestandteile gebunden, und durch diese Bindungsverhältnisse wird auch die Löslichkeit, z. B. des in reinem Zustande völlig wasserunlöslichen Digitoxins in den wässerigen Auszügen bedingt. Die gesamten Glykoside können aus der Droge in Form ihrer Gerbsäureverbindungen isoliert werden als ein gelblichgraues Pulver, das in verdünnten Alkalien leicht löslich, in verdünnten Säuren schwer löslich ist[4].

Unter dem Namen Digalen kommt die glycerinig-wässerige Lösung eines noch ungenügend charakterisierten wirksamen Körpers in den Handel, der nach *Cloetta*[5] vom Digitoxin verschieden sein soll und als Digitoxinum solubile bezeichnet wird. *Kiliani*[5] hat jedoch das Digalen für ein unreines Digitalein erklärt. Wahrscheinlich besteht es größtenteils aus dem Gitalin *Krafts*.

Außer diesen therapeutisch wertvollen Bestandteilen sind in der Droge noch verschiedene saponinartige Substanzen (Digitonine) ent-

[1] Vgl. darüber *Schmiedeberg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1874, Bd. 3, S. 16; *Kraft*, Arch. der Pharmazie. Bd. 250, S. 118, und *Kiliani*, Ebenda. 1913, Bd. 251, S. 562.

[2] Das gilt auch für das im reinen Zustande in Chloroform fast unlösliche Anhydrogitalin; vgl. *Kiliani* a. a. O., S. 571.

[3] *Windaus*, Arch. d. Pharmazie. Bd. 237, S. 465.

[4] Vgl. *Gottlieb* u. *Tambach*, Münchner med. Woch. 1911, Nr. 1.

[5] *Cloetta*, Münchner med. W. 1904, Nr. 33, S. 1466; *Kiliani*, Ebenda. 1907, Nr. 18.

halten, die im Sinne der Digitaliswirkung nicht in Betracht kommen, aber als gewebsreizende Substanzen die bei der Digitalistherapie häufig auftretenden Magenstörungen mit veranlassen.

Pharmakologische Wertbestimmung.

Der Digitoxingehalt einer Blättersorte ist chemisch bestimmbar. Derselbe geht aber nicht der Wirkungsstärke der Blätter parallel, wie dies vergleichende Untersuchungen von *Ziegenbein,* von *Focke*[1] u. a. ergeben haben. Die Blätter besitzen vielmehr eine erheblich höhere Wirkungsstärke, als dem Digitoxin allein entspricht. Eine chemische Bestimmung der anderen Glykoside steht aber nicht zur Verfügung. Deshalb ist nur eine pharmakologische Methode der Wertbestimmung möglich.

Ihre Notwendigkeit.

Eine Feststellung des Wirkungswertes der Digitalis und ihrer galenischen Präparate ist notwendig, weil dieselben enorme Verschiedenheiten in der Wirkungsstärke aufweisen. *Ziegenbein* (l. c.) hat gezeigt, daß die Blätter ein- und desselben Jahrgangs je nach ihrem Standort um 100—200% differieren. Von noch größerer Bedeutung ist das Alter der Digitalisblätter. Wie *Focke*[2] fand, geht unter Umständen während der Aufbewahrung im Laufe eines Jahres die Wirkungsstärke der Blätter auf ein Viertel des alten Wertes zurück. Bei diesen Verschiedenheiten in der Wertigkeit der Blätter sind die großen Schwankungen der Wirkungsstärke galenischer Präparate erst recht verständlich. *Fränkel*[3] fand z. B. bei verschiedenen Digitalistinkturen Unterschiede von 1 : 4. Bei keinem anderen Arzneimittel ist daher die Forderung eine so dringende, die inkonstant zusammengesetzte Droge durch reine Substanzen oder durch Präparate von bekannter Wirkungsstärke zu ersetzen. Nur dann kann die Handhabung der Digitalistherapie eine sichere sein.

Ihre Methodik.

Es gelingt mit einer für den praktischen Zweck ausreichenden Genauigkeit, Digitalisblätter oder Digitalispräparate auf ihren physiologischen Wirkungswert zu prüfen, indem man die unterste Grenzdosis bestimmt, die innerhalb einer Stunde nach der Injektion in den Lymphsack einer Rana temporia noch zur vollen Ausbildung der Herzwirkung, d. h. zum systolischen Stillstand führt.

Die Erkenntnis von dem schwankenden Wirkungswerte der Digitalisblätter veranlaßte zuerst 1898 *Houghton* und *Jaquet*[4] eine physiologische Wertbestimmung vorzuschlagen; einige Jahre nach diesen Untersuchungen und unabhängig von ihnen haben dann mehrere Pharmakologen Deutschlands die Forderung nach einer physiologischen Wertbestimmung aufgestellt, der die erwähnte Einstundenmethode gerecht wird[4]. Neuerdings wird sie ergänzt durch die Wertbestimmung am isolierten Froschherzen (*Schmiedeberg*[5]).

Durch die physiologische Wertbestimmung erhalten wir ein zuverlässiges Maß für den Wirkungswert eines qualitativ gleichartigen Präparats. Qualitativ un-

---

[1] *Ziegenbein,* Arch. f. Pharm. 1902, Bd. 240, H. 6, S. 454; *Focke,* Ebenda, Okt. 1903, Bd. 241, S. 669.

[2] *Focke,* Arch. f. Pharm. 1903, Bd. 241, S. 669, und Therap. d. Gegenw. Juni 1904.

[3] *Fränkel,* Therap. d. Gegenw. März 1902.

[4] *Houghton,* Journal of the Americ. Med. Assoc. 1898; *Jaquet,* Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte. 1898.

Wir benützen die Gelegenheit, ausdrücklich hervorzuheben, daß die Priorität des Vorschlags einer physiologischen Wertbestimmung der Digitalis und der Angabe eines brauchbaren Verfahrens der genannten Arbeit *Houghtons* gebührt. *Houghton* und *Jaquet* (vgl. *Bührer,* Inaug.-Diss. Basel 1900) bedienten sich einer 12-, resp. 24-Stunden-Methode. Die gleichzeitigen Arbeiten von *Fraenkel* (a. a. O. 1902), von *Ziegenbein* (a. a. O. 1902) sowie von *Wolff* (Therapie der Gegenwart, 1902, Heft 9) haben später erst — allerdings völlig unabhängig von ihren Vorgängern — das jetzt am meisten verwendete Verfahren ausgearbeitet.

[5] *Schmiedeberg,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 307.

gleichartige Präparate dagegen, von denen z. B. das eine vom Lymphsack des Frosches aus rasch resorbiert wird und das andere langsam, kann man in einem Stundenversuche nicht untereinander vergleichen. Noch weniger läßt sich natürlich sagen, daß zwei verschiedene Präparate, die vom Lymphsack des Frosches aus etwa gleich stark wirken, unter den ganz anderen Resorptionsbedingungen bei der Anwendung vom Magen aus auch am Menschen den gleichen Wirkungswert aufweisen müßten. Nur qualitativ Gleichartiges kann durch die Auswertung in quantitativer Beziehung verglichen werden. Die vollständige pharmakologische Charakterisierung eines Digitalispräparates erfordert deshalb neben der Auswertung am Frosch auch Versuche an verschiedenen Warmblütern und Versuche mit verschiedenen Applikationsmethoden.

Anwendung reiner Substanzen.

Ein zweiter Weg, um die Handhabung der Digitalistherapie zu einer sicheren zu gestalten, wäre die Anwendung der reinen Substanzen. Hier kommen nun nicht allein die Bestandteile der Folia Digitalis in Betracht. Vielmehr finden sich auch in einer Reihe von anderen Drogen Substanzen, welche den gleichen Wirkungscharakter zeigen. Mit wenigen Ausnahmen sind sie sämtlich, wie die wirksamen Bestandteile der Digitalisblätter selbst, Glykoside. Praktisch am wichtigsten sind die verschiedenen Strophanthine aus den Samen von Strophanthusarten. Sie werden für die intravenöse Therapie am meisten gebraucht.

Substanzen mit „Digitaliswirkung".

Aus den Samen von Strophanthus Kombé läßt sich neben einem amorphen auch ein krystallinisches Strophanthin gewinnen, aus den Samen von Strophanthus hispidus nur ein amorphes. Alle drei stehen einander sehr nahe (*Heffter* und *Sachs*[1]). Die Samen von Strophanthus gratus enthalten das krystallisierte g-Strophanthin. Die Strophanthine sind gut wasserlöslich und teilen diese für die Resorption und Ausscheidung wichtige Eigenschaft mit dem Convallamarin aus Convallaria majalis, dem Adonidin aus Adonis vernalis, dem Helleborein von verschiedenen Helleborusarten u. a. m. sowie mit dem Alkaloid Erythrophlein. Auch das neuerdings aus Apocynumarten gut kristallisiert gewonnene Alkaloid Cymarin hat die digitalisartige Wirkung. Die meisten dieser Substanzen haben bisher keine praktische Bedeutung erlangt.

Von mehr toxikologischem Interesse ist eine Reihe anderer Glykoside der Digitalingruppe, die zum Teil in Pfeilgiften enthalten sind, z. B. das Echujin aus einem westafrikanischen Pfeilgift, das Antiarin aus Antiaris toxicaria und das Evonymotoxin aus Evonymus atropurpureus. Zu den nicht krystallisierenden digitalisartigen Glykosiden gehört das Scillain aus der Meerzwiebel, Urginea (Scilla) maritima, einem früher vielgebrauchten Arzneimittel.

Verschiedenheit der einzelnen Digitaliskörper.

Die verschiedenen reinen Substanzen sind in ihrem pharmakologischen Verhalten keineswegs völlig identisch. Zwar haben alle Körper der Digitalisgruppe die gleichen Angriffspunkte und zeigen qualitativ denselben Wirkungstypus. Eine genauere pharmakologische Untersuchung hat aber bereits manche Verschiedenheiten aufgedeckt. Nicht bloß die Herzwirkung der einzelnen Digitaliskörper ist in quantitativer Beziehung verschieden stark ausgeprägt, auch die gleichzeitige Gefäßwirkung tritt bei den einen stärker hervor als bei den anderen (*Gottlieb* u. *Magnus*[2]). Auch die Pulsverlangsamung macht sich verschieden stark geltend (*Kochmann*[3]). Praktisch viel wichtiger sind die Verschiedenheiten, welche die Glykoside in bezug auf ihre lokale Reizwirkung im Magen zeigen, vor allem aber die Unterschiede in den Resorptions- und Ausscheidungsverhältnissen, auf die bei der Anwendung sehr viel ankommt. In dieser Beziehung ver-

[1] *Heffter* u. *Sachs*, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 40, S. 83.
[2] *Gottlieb* u. *Magnus*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 47, S. 135.
[3] *Kochmann*, Arch. int. d. Pharmacodynamie et de Thérapie. 1906, Bd. 16, S. 221.

halten sich z. B. die wasserlöslichen Strophanthine und das wasserunlösliche Digitoxin recht verschieden. Im allgemeinen finden wir bei den wasserlöslichen Substanzen einen rascheren Eintritt der Wirkung.

Zerstörung im Magen und Darm.

Für die Anwendung vom Magen aus ist die verschiedene Resorbierbarkeit der einzelnen Präparate und ihr Verhalten gegen die Verdauungsfermente von entscheidender Bedeutung[1]. Die einen Glykoside, z. B. Digitoxin (*Holste*), sind ziemlich resistent gegen die Fermente im Magen und Darm, andere, z. B. Strophanthin, werden von ihnen leicht zerstört und kommen daher bei der Anwendung vom Magen aus nur zum Teil zur Wirkung. Wenn die Resorption der wirksamen Bestandteile aus den Digitalisblättern bei schweren Stauungskatarrhen darniederliegt, und die Glykoside dem Angriff der Verdauungsfermente besonders lange Zeit ausgesetzt sind, so muß ihre Wirkung bei der Anwendung vom Magen aus immer beeinträchtigt sein. Mancher Mißerfolg der internen Digitalistherapie bei schwerster Stauung dürfte sich so durch die mangelhafte Resorption erklären lassen; denn die intravenöse Injektion von Digitalissubstanzen zeigt oft auch in solchen Fällen, daß das Herz der Digitaliswirkung noch zugänglich ist[2].

Die wirksamen Bestandteile der Digitalis werden vom Magendarmkanal aus immer langsam aufgenommen; besonders in Form der löslichen Präparate erfolgt die Resorption jedoch in ausreichender Weise. Während aber bei normalem Zustande von Magen und Darm das Digitoxin z. B. aus dem gereinigten Digitalisextrakt gut resorbiert wird, konnte *Ogawa*[3] im Tierexperimente zeigen, daß künstliche Stauung des Pfortaderkreislaufs die Resorption fast völlig verhindert.

Bindung im Herzen.

Einmal ins Blut aufgenommen, gelangen die resorbierten Anteile rasch zur Wirkung. Dies beweisen die Versuche am isolierten Herzen[4]. Dabei werden die Glykoside während der Vergiftung der Ernährungsflüssigkeit des Herzens durch dieses in merklicher Weise entzogen und im Herzen gebunden. Diese Bindung im Herzen geht der Giftwirkung voraus, und die Vergiftung wird immer erst nach der Aufnahme einer bestimmten Giftmenge manifest. Bei dem sehr wirksamen Strophanthin ist diese zur maximalen Vergiftung ausreichende Menge sehr gering (*Straub, Gros*[5]), bei dem sog. Digitalin, einem gitalinhaltigen Präparate, ist sie so viel größer, daß sich hier eine Anreicherung des Herzens über die Konzentration der durchströmenden Flüssigkeit hinaus viel leichter nachweisen läßt (*Grünwald, Weizsäcker*[6]).

Ihre kumulative Wirkung.

Die einzelnen Glieder der Gruppe unterscheiden sich weiter auch in bezug auf ihre sog. kumulierenden Eigenschaften. Alle Substanzen der Digitalisgruppe zeigen das eigentümliche Verhalten,

---

[1] *Deucher*, Deutsches Archiv für klinische Medizin 1897, Bd. 58; *Linzenmaier*, Inaug.-Diss. Heidelberg 1909; *Holste*, Archiv für exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 68, S. 323.

[2] *A. Fraenkel*, Münchner med. Woch. 1912, Nr. 6.

[3] *Ogawa*, Deutsches Archiv für klinische Medizin, 1913.

[4] Über die Wirkungsgeschwindigkeit vgl. *Trendelenburg*, 1909, Bd. 61, S. 256.

[5] *W. Straub*, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 28, S. 392; *Gros*, Arch. für exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 71, S. 364.

[6] *Grünwald*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 68, S. 231; *Weizsäcker*, Ebenda, 1913, Bd. 72, S. 347.

daß die einmal zur Wirkung gelangten Gaben längere Zeit hindurch fortwirken. Die Körper dieser Gruppe werden im Herzen längere Zeit festgehalten, auch wenn das Blut schon längst giftfrei geworden ist, und Grad und Dauer der Wirkung werden durch diese Speicherung im Herzen bestimmt. Ist die Bindung im Herzen einmal erfolgt, so wird sie nur langsam[1] wieder gelöst — im Gegensatz z. B. zur Bindung eines Narkoticums im Nervensystem, die mit dem Sinken des Giftspiegels im Blute sogleich rückgängig wird.

So erklärt sich die relativ lange Nachwirkung der einzelnen Gaben. Gelangt nun bei fortgesetzter Darreichung von neuem Digitalissubstanz in den Kreislauf, so reichert sich das Herz immer mehr damit an. Bei allmählicher Resorption steigern wir durch mehrere Tage hindurch die Wirkung bis zur erforderlichen Höhe. Die weitere Zufuhr führt aber bei allen Digitaliskörpern zur Kumulation, d. h. zu einer Speicherung des Giftes über das gewünschte Maß hinaus. Die Nachwirkung zeigt sich unabhängig davon, wie rasch der Erfolg eingetreten ist, ebensogut nach der intravenösen Injektion einer wirksamen Gabe Strophanthins, wie nach der Anwendung der Digitalisblätter per os, bei der die Kreislaufswirkung erst nach 24 Stunden oder noch später manifest wird. In bezug auf die Dauer und Intensität der Nachwirkung bestehen aber zwischen den Digitalissubstanzen erhebliche Unterschiede, die für den Eintritt der Kumulation maßgebend sind, da diese eben auf der Summation der folgenden Gaben zu der Nachwirkung der vorhergehenden beruht.

Erscheinungen der Kumulation.

Die Erscheinungen der Kumulation sind Vergiftungssymptome bei fortgesetzter Darreichung, die denen nach einer einzelnen allzu hohen Digitalisgabe gleichen. Sie beginnen mit Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen. Geht die Kumulation weiter, so kommt es zu bedrohlicher Verlangsamung und Arhythmie des Pulses. Zu dem aus dem Tierexperimente bekannten Umschlag der Pulsverlangsamung in toxische Beschleunigung kommt es beim Menschen auch in schwersten Vergiftungen nicht immer.

Verschiedenheiten in bezug auf Kumulation.

Eine vergleichende Untersuchung am Tier zeigt, daß eine subcutane Injektion von Strophanthin ihre Wirkung auf den Puls schon nach wenigen Stunden entfaltet; die Nachwirkung ist aber ungleich flüchtiger als die wirksamer Gaben von Digitalin und Digitoxin. Nach der subcutanen Injektion von Digitoxin dauert es weit länger, bis die Wirkung auf den Puls manifest wird; dagegen kommt ihm die stärkste Nachwirkung zu, und der Abstand der Gabengröße täglich injizierter Dosen von der wirksamen Einzelgabe muß bei Digitoxin am größten sein, wenn Kumulation vermieden werden soll (*Fränkel*[2]). Auch das Digalen (vgl. S. 289) besitzt eine deutlich kumulierende Wirkung (*Fränkel*[3]). Es liegt dies im Wesen jeder typischen Digitaliswirkung; kommt derselben jene Nachwirkung zu, die für einen die Medikation überdauernden Erfolg erforderlich ist, so wird die gleiche Nachwirkung bei fortgesetzter Darreichung zur Kumulation führen müssen.

[1] Nach noch unveröffentlichten Untersuchungen von *v. Issekutz*, Heidelberg 1914.

[2] *Fränkel*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 51, S. 84.

[3] *Fränkel*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 123.

Magenstörungen. Am häufigsten stören Übelkeit und Erbrechen die Digitaliskuren: sog. Digitalisdyspepsie. Als ihre Ursache dürfte das einemal centrale Erregung des Brechcentrums durch allzu reichliche Resorption der wirksamen Bestandteile in Betracht kommen, da diese das Brechcentrum direkt vom Blute aus erregen (*Hatcher* u. *Eggleston*[1]); in anderen Fällen dagegen dürfte gerade eine allzu langsame Resorption und im Zusammenhange damit eine lokale Magenschädigung die Schuld tragen, wenn sich bei schweren Stauungskatarrhen eine besondere Empfindlichkeit der Magenschleimhaut mit der lokalen Reizwirkung der allzu lange im Magen verbleibenden Digitalisbestandteile kombiniert. Während sich eine allzu reichliche Aufnahme wirksamer Substanz in das Blut durch vorsichtige Dosierung vermeiden läßt, ist der Grad der lokalen Reizwirkung im Magen vom jeweiligen Zustand der Magenschleimhaut abhängig, so daß sich die Magenerscheinungen nach der internen Einführung nicht immer voraussehen lassen. Sie sind im allgemeinen geringer, wenn man gereinigte Präparate anwendet, denn an diesen lokalen Reizwirkungen auf den Magen sind nicht allein die therapeutisch wertvollen Digitaliskörper beteiligt, sondern auch saponinartige Substanzen (Digitonine) und andere Bestandteile der Blätter. Rötung und Entzündung nach der Injektion ins subcutane Zellgewebe von Tieren sind bei der Anwendung gereinigter Extrakte weniger ausgeprägt oder fehlen ganz (*Cow, Holste*[2]).

Daß alle Digitalissubstanzen unabhängig von ihren lokalen Wirkungen im Magendarmkanal brechenerregend wirken können, ist durch *Hatcher* u. *Eggleston*[1] einwandfrei erwiesen. Diese Autoren sind geneigt, Übelkeit und Erbrechen ausschließlich als Resorptionswirkung zu deuten. Doch zeigt es sich im Experimente, daß die intravenöse Injektion von solchen Gaben gereinigten Extraktes, welche bereits deutliche Wirkungen auf den Kreislauf besitzen, noch keineswegs Erbrechen auszulösen braucht, selbst an der Katze nicht, deren Brechcentrum besonders leicht erregbar ist[3]. Therapeutische Gaben wirken also vom Blute aus noch nicht brechenerregend, wie denn auch nach der intravenösen Injektion von Strophanthin oder von geeigneten Digitalispräparaten am Menschen bei richtiger Dosierung niemals Übelkeit und Erbrechen beobachtet wird. Anderseits ist die lokale Reizwirkung aller Digitalisglykoside und auch die anderer Blätterbestandteile, insbesondere der saponinähnlichen Körper, an allen Geweben leicht festzustellen. Besonders bei längerer Verweildauer im Magen ist demnach auch eine schädigende Wirkung an der Magenschleimhaut zu erwarten. An der Katze läßt sich nachweisen, daß Digitalisblätterpulver vom Magen aus brechenerregend wirken kann, ehe es überhaupt zur Resorption nachweisbarer Mengen der wirksamen Glykoside gekommen ist[4], und an Kranken stellen sich Übelkeit und Erbrechen oft schon sehr kurze Zeit nach der internen Einführung ein.

Ziel der Dosierungsvorschriften. Bei der Anwendung der Digitalis kommt es demnach darauf an, Gaben von genügender Nachwirkung einzuverleiben und dabei doch Kumulationserscheinungen zu vermeiden. Dies läßt sich am besten bei der Anwendung von Präparaten bekannter physiologischer Wirkungsstärke erreichen. Die Anwendung der reinen Körper zu diesem Zwecke hat sich in Deutschland bisher nicht eingebürgert.

---

[1] *Hatcher* u. *Eggleston,* The Journal of Pharmacology and experim. Therapeutics. 1912, Bd. 4, S. 112.

[2] *Cow,* Bio-chemical Journal. 1912, Bd. 6; *Holste,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 73.

[3] *Gottlieb,* Medizinische Klinik. 1913, Nr. 50.

[4] *Gottlieb* u. *Ogawa,* Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 42 u. 43.

Bei reinen Substanzen.

In Frankreich steht das Digitoxin in ausgedehnter Verwendung. Seine Nachteile dürften in der starken Neigung zu kumulierender Wirkung liegen[1]. Das „Digitalin" hat sich als zu schwach wirksam erwiesen und wird überdies im Magen in beträchtlicher und unberechenbarer Weise zersetzt (*Deucher*[2]). Auch die Strophanthine, die intravenös sehr stark wirken, sind vom Magen aus nur schwach und nicht nachhaltig wirksam. Die Tinctura Strophanthi aus den Samen gilt deshalb in Gaben von 3 bis 10 Tropfen (0·5 *g*! pro dosi, 1·5 *g*! pro die, D. A., 2·0 *g*! P. A. pro die) als ein mildes Mittel.

Zusammenwirken derselben in den Blättern.

Da die verschiedenen Substanzen, die bei dem therapeutischen Heilerfolg der Digitalisblätter zusammenwirken, untereinander deutliche Verschiedenheiten in ihrem Wirkungscharakter, in ihrer Resorptionsgeschwindigkeit und der Dauer ihrer Nachwirkung aufweisen, so ist es sehr wohl möglich, daß die Vorzüge der Blätter in der Kombination der verschiedenen Bestandteile begründet sind. Bis sich diese Verhältnisse genauer überblicken lassen, hat die Praxis auch vom pharmakologischen Standpunkt aus ein Recht, für die Anwendung vom Magen aus immer noch die Blätter selbst oder ihre Extraktionsformen zu bevorzugen.

Dosierung der Blätter.

Die Dosierung der Digitalisblätter und ihrer galenischen Präparate ist nach der Dauer der Medikation verschieden zu bemessen, da es bei der langsamen Resorption und allmählichen Speicherung sowie infolge der charakteristischen Nachwirkung der wirksamen Bestandteile weniger auf die Größe der Einzeldosen als auf die pro die und während der ganzen Kur eingeführte Menge ankommt (Maximaldosen 0·2 *g* pro dosi, 1·0 *g* pro die). Als allgemeine Regel kann es gelten, von gut wirksamem Digitalispulver täglich 3—4 Einzelgaben zu 0·1 *g* anzuwenden und diese Medikation etwa 3—4 Tage hindurch, aber in dieser Tagesdosis nicht länger, fortzuführen. Ist der volle therapeutische Erfolg schon am 2. oder 3. Tage erreicht, so empfehlen gute Kenner der Digitalistherapie, das Mittel auszusetzen oder die Tagesgabe zu vermindern. Auf diese Weise wird die kumulative Wirkung am sichersten vermieden[3]. Andere Beobachter sind der Meinung, daß die Wirkung der Digitaliskur eine nachhaltigere ist, wenn man das Blätterpulver auch nach dem Eintritt des Heilerfolges noch bis zu einem Gesamtverbrauche von 2·0 bis 2·5 *g* weiternehmen läßt. Endlich ist auch die fortgesetzte Darreichung kleiner Tagesgaben, die der Organismus lange Zeit ohne Kumulation zu entgiften vermag, etwa 0·1 pro die, empfohlen worden.

Andere Anwendungsformen.

Die von manchen Ärzten bevorzugte Form des Infuses ist sehr wenig haltbar[4], schwächer und unsicherer in der Dosierung, weil, je nach der Bereitung, ein wechselnder Anteil wirksamer Bestandteile in den Blättern zurückbleibt. Die Magenschädigung ist sicher nicht geringer, doch scheint die Resorption aus dem Infuse rascher vor sich zu gehen als aus Pulver. Damit hängt

[1] Vgl. *Marx*, Inaug.-Diss. Straßburg 1898, u. *Zeltner*, Münch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 26.

[2] *Deucher*, Arch. f. klin. Med. 1896, Bd. 62.

[3] Vgl. *Fränkel*, Ergebn. d. inn. Med. 1908, Bd. 1, S. 68.

[4] Vgl. *Loewi*, Wiener klin. Wochenschr. 1906, Nr. 39.

es vielleicht zusammen, daß es nach Ansicht vieler Ärzte besser vertragen wird.

Ähnliche Vorzüge dürften andere Extraktionsformen, z. B. die gut haltbaren Dialysate sowie die für langdauernden Gebrauch oft bevorzugte Tinctura Digitalis (1·5! pro dosi, 5·0! pro die) besitzen. Bei der Darstellung des Digipuratum, eines Extractum Digitalis depuratum, ist die Reinigung von unwirksamen Ballaststoffen — es lassen sich ohne Beeinträchtigung der Wirkungsstärke aus dem alkoholischen Auszuge der Blätter bis 90% der festen Bestandteile entfernen — noch weitergeführt[1]. Namentlich ist dasselbe auch von dem gewebsreizenden Digitonin und von anderen saponinartigen Nebenbestandteilen der Droge befreit. Das Digipuratum stellt eine fast reine Lösung der Gerbsäureverbindungen der wirksamen Glykoside dar (S. 289). Im Magen sind diese unlöslich und reizen die Schleimhäute deshalb wenig, bei der alkalischen Reaktion des Darminhalts sind sie leicht löslich und relativ leicht resorbierbar[2]. In der Tat scheint dieses Präparat den Magen weniger zu stören als eine Blätterdosis von gleicher physiologischer Wirkungsstärke[3].

Dem Digipurat ist eine Reihe von Digitalispräparaten nachgefolgt, deren Darstellung von ähnlichen Gesichtspunkten ausging (Adigan, Digifolin, Digipan u. a. m.).

Intravenöse Injektion.

Kommt es in bedrohlichen Fällen akuten Versagens des linken Ventrikels darauf an, die Digitaliswirkung rascher zu erzielen, als dies bei der Darreichung per os möglich ist, so bedient man sich der intravenösen Injektion. Sie kann in solchen Fällen lebensrettend wirken. Die subcutane oder intramusculäre Einverleibung kann die auf intravenösem Wege nicht ersetzen, denn alle bisher geprüften Digitalispräparate erzeugen bei Anwendung kräftig wirksamer Gaben mehr oder weniger leicht örtliche Reizerscheinungen im injizierten Gewebe, Schmerz und Infiltration. Nur die subcutane Injektion schwacher Präparate in relativ starker Verdünnung ist meistens reizlos, besitzt aber keinen Vorzug vor der Einführung vom Magen aus.

Der Umschwung der Kreislaufsverhältnisse nach der intravenösen Injektion tritt schon nach wenigen Minuten ein, nach einer Stunde ist der Heilerfolg meist schon vollentwickelt und bleibt oft lange Zeit bestehen. Für die intravenöse Injektion sind natürlich nur gut wasserlösliche Substanzen von genau bekannter Wirkungsstärke zu verwenden. Zuerst mit dem Digalen von *Kottmann*[4] versucht, hat sich die intravenöse Einverleibung seit der Empfehlung des Strophanthins durch *Fränkel* und *Schwartz*[5] als ein wichtiger Fortschritt der Therapie erwiesen. Es werden 0·5 bis höchstens 1·0 *mg* Strophanthin Böhringer und $^1/_4$ bis $^1/_2$ *mg* g-Strophanthin injiziert[6].

---

[1] *Gottlieb* u. *Tambach*, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 1; *Höpffner*, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 34; *Leo Müller*, Ibid. 1908, Nr. 51; *Boos*, Archiv of Internal Medicine 1911. Nr. 4, und andere.

[2] *Ogawa*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913.

[3] *Gottlieb* u. *Ogawa*, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 42 u. 43.

[4] *Kottmann*, Ztschr. f. klin. Med. 1905, Bd. 56.

[5] *Fränkel* u. *Schwartz*, Arch. f. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 57, S. 79.

[6] *Fleischmann*, Deutsche med. Woch. 1909, Nr. 21.

Es ist der nicht hoch genug einzuschätzende Vorzug der intravenösen Injektion, daß man bei dieser Form der Digitalisanwendung von eventuell ungünstigen Resorptionsbedingungen unabhängig wird, die den Erfolg der internen Zuführung bei schweren Stauungen in Frage stellen können. Deshalb ist die intravenöse Injektion nicht bloß in jenen akuten Formen der Herzinsuffizienz mit drohender Lebensgefahr indiziert, sondern auch in solchen Fällen chronischer Kreislaufstörung, insbesondere sog. „hepatischer Stauung", in denen Digitalispräparate vom Magen aus nicht vertragen werden oder infolge mangelhafter Resorption unwirksam bleiben. Ist der Erfolg der Injektion flüchtig, so kann dieselbe nach einem Intervall von mindestens zwei Tagen auch mehrfach wiederholt werden (*Fraenkel*[1]).

Behandlung der Herz- und Gefäßlähmung.

Herzschwäche.

Unter Herzschwäche versteht man eine Circulationsstörung, die durch kleinen, frequenten, oft auch irregulären Puls, Blässe und mitunter auch Cyanose charakterisiert ist. Im Endstadium zahlreicher Vergiftungen sowie auch im Verlaufe akuter Infektionskrankheiten können solche Zustände eintreten. Wir haben schon auf S. 277 besprochen, daß eine gleichmäßig ungenügende Leistung beider Herzhälften zur Verlangsamung des Kreislaufes ohne Stauung führen müßte. Dadurch würde das Bild der Herzschwäche rein entstehen. Indes kommt die Herzschwäche — abgesehen von der Verblutung — wohl niemals allein für sich zur Beobachtung, sondern immer in Kombination mit allgemeiner Gefäßlähmung. Denn sowohl die Infektionsgifte als andere herzlähmende Substanzen, wie Chloralhydrat, Chloroform, Arsen u. s. w., schädigen gleichzeitig mit den motorischen Apparaten des Herzens auch die Centren der Gefäßinnervation. Dadurch entwickeln sich die Erscheinungen der Gefäßlähmung parallel mit der Herzschwäche oder sie pflegen ihr voranzugehen oder bald nachzufolgen. Aber auch dann, wenn die Krankheitsursache die Herztätigkeit nicht direkt angreift, sondern wenn anfänglich eine reine Gefäßlähmung vorliegt, muß es sekundär zur Herzschwäche kommen. Es ist dies eine Folge der gegenseitigen Abhängigkeit von Herz- und Gefäßfunktionen, auf die wir schon in der Einleitung hingewiesen haben.

Gefäßlähmung.

Zur schwersten Kreislaufstörung führt eine Lähmung der Vasomotorencentren des Splanchnicusgebietes. Während die Eingeweidegefäße in der Norm durch ihren starken centralen Tonus in einem Zustande mittlerer Weite erhalten werden, stellen sie nach Aufhebung der centralen Innervation ein Blutreservoir von so großem Fassungsvermögen dar, daß die anderen Kreislaufgebiete verarmen müssen, wenn das Blut die schlaff gewordenen Darm- und Lebergefäße füllt. Der Organismus sucht dies anfänglich durch die reflektorische Contraction einiger der übrigen Gefäßgebiete auszugleichen; die Verengerung der Hautmuskelgefäße führt deshalb bald zur charakteristischen Blässe, noch ehe der allgemeine Blutdruck erheblich erniedrigt ist. Teleologisch erscheint diese Regulation nützlich, um die Durchblutung von Herz- und Nervensystem möglichst lange auf-

[1] *A. Fraenkel*, Münchner med. Woch. 1912, Nr. 6.

recht zu erhalten. Versagt sie, so muß der allgemeine Blutdruck erst recht sinken und die schlechte Durchblutung des Nervensystems erzeugt Ohnmachtsgefühl und Bewußtlosigkeit, die schlechte Durchblutung des Herzmuskels führt zu einer Schädigung seiner Tätigkeit.

Sekundäre Herzschwäche.

Die Symptome eines solchen Kollapses durch Gefäßlähmung müssen in vieler Beziehung dem Bilde der Herzschwäche gleichen. Der Aortendruck sinkt in beiden Fällen und der Puls verliert seine Spannung, wird frequent und klein. Frequent wird er, weil der Vagustonus in beiden Fällen infolge des niederen Blutdruckes erlischt. Klein wird der Puls bei der Herzschwäche, weil die Herzcontractionen primär abgeschwächt sind; bei der Gefäßlähmung, weil das Herz mit schlechten Füllungen arbeitet. Bei der eigentlichen Herzschwäche fehlt es dem Herzen an Arbeitsfähigkeit, bei der Gefäßlähmung aber an Arbeitsmaterial. Der Effekt für den Gesamtkreislauf ist der gleiche. Es ist somit leicht begreiflich, daß sich Herzschwäche und Gefäßlähmung schwer auseinanderhalten lassen.

Im Schema unterscheiden sie sich dadurch, daß bei der Gefäßlähmung die großen Venen des Körperkreislaufes mangelhaft gefüllt sind, während das Blut bei einer primären Abschwächung der Herztätigkeit sich vornehmlich in den venösen Teilen der beiden Kreisläufe befindet. Wir haben jedoch hervorgehoben, daß sich die Herzschwäche durch Verlangsamung des Kreislaufes bei relativ geringer Veränderung der Blutverteilung sehr wohl von jenen Formen der Herzinsuffizienz unterscheidet, für welche die venöse Stauung charakteristisch ist. Steht die Stauung bei Störungen der Herztätigkeit nicht im Vordergrunde, so kommt es, ähnlich wie bei der Gefäßlähmung, nur zu einer Verringerung der Circulationsgröße im ganzen Kreislauf, zur Blutleere in den peripheren Gefäßgebieten und zu niedrigem Stande des Aortendruckes.

Kollaps in Infektionskrankheiten.

Einem Versagen des Kreislaufes durch Gefäßlähmung begegnet man in den Endstadien vieler toxischen Wirkungen. Insbesondere durch eine Reihe von narkotischen Giften wird das vasomotorische Centrum manchmal bereits stark ergriffen, während das Herz noch gut funktioniert und auch das Atemcentrum noch genügend erregbar wäre, um das Leben zu erhalten. Während man in früherer Zeit bei jeder Verschlechterung des Pulses in solchen Fällen schlechtweg von „Herzschwäche“ sprach, haben *Romberg* und seine Mitarbeiter mit Recht hervorgehoben, daß sich im Verlaufe akuter Infektionskrankheiten häufig Kreislaufstörungen entwickeln, die durchaus dem Bilde der vasomotorischen Lähmung gleichen. Bei experimentellen Infektionen mit Pneumonie- und Diphtheriebakterien sowie mit Pyocyaneus konnten sie zeigen, daß jedenfalls während einer langen Periode fortschreitender Blutdrucksenkung nicht Herz-, sondern Gefäßlähmung die Hauptschuld an der Kreislaufstörung trägt (*Romberg, Päßler, Bruhns* u. *Müller*[1]). Das gleiche ließ sich für die experimentelle septische Peritonitis nachweisen (*Romberg* u. *Heinecke*[2]).

Beteiligung des Herzens.

Auch beim Menschen sind die in solchen Infektionen eintretenden Kollapszustände anfänglich wohl in den meisten Fällen auf die gefäßlähmende Wirkung der Bakteriengifte zu beziehen. „In der Regel ist aber auf der Höhe der Krankheit auch das Herz geschädigt“, u. zw.

---

[1] *Romberg, Päßler, Bruhns* u. *Müller*, D. Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 64, S. 652; vgl. auch *Päßler* u. *Rolly*, ebenda, Bd. 77, S. 96.

[2] *Romberg* u. *Heinecke*, D. Arch. f. klin. Med. 1901, Bd. 69, S. 429.

„nicht nur in sekundärer Weise. Es leidet durch Infekte häufig der ganze Kreislaufapparat“ (*Krehl*[1]). Speziell für die experimentelle Diphtherievergiftung ist es nachgewiesen, daß eine fortschreitende direkte Herzlähmung sich im weiteren Verlauf der centralen Gefäßlähmung hinzugesellt (*Rolly, Steyskal*[2]). Dieses Verhalten zeigen auch andere centrallähmende Gifte: Abnahme der Reflexe, Lähmung der Vasomotoren und des Atemcentrums gehen z. B. auch in der Chloralvergiftung Hand in Hand. Das Herz ist bei gesunden Tieren auch dem Chloralhydrat gegenüber meist resistenter als die lebenswichtigen Centren der Medulla oblongata. Anders aber beim kranken Herzen. Dasselbe ist gegen die Giftwirkung weit weniger resistent und in solchen Fällen kann es bei der Chloralvergiftung schon vor dem Versagen der Respiration zum Herztod kommen. Das Diphtheriegift scheint sich ganz ähnlich zu verhalten[3].

Herz- und Gefäßmittel.

Es ist somit eine wichtige Aufgabe der Klinik, durch verfeinerte Analyse der Kreislaufschwäche Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, ob im Einzelfall mehr die Schädigung des Herzens durch Infektionsgifte oder mehr die Gefäßlähmung im Vordergrunde steht. Danach müßten dann die Mittel für die Behandlung dieser Zustände gewählt werden. Von diesem Standpunkt aus hat *Päßler*[4] an infizierten Tieren die Wirksamkeit verschiedener Herz- und Vasomotorenmittel in den Endstadien der Toxinvergiftung geprüft. Für die Anfangsstadien der Kreislaufschwäche am Menschen verdanken wir *Schwartz*[5] wertvolle Beobachtungen. Es liegt jedoch auf der Hand, daß die Deutung solcher Versuche derzeit noch großen Schwierigkeiten begegnet, weil man erstlich den pathologischen Zustand noch nicht genügend analysiert hat, auf den die Mittel einwirken sollen, anderseits weil den meisten Vasomotorenmitteln auch eine mehr oder weniger deutliche Wirkung auf das Herz zukommt, ebenso aber auch den Herzmitteln Wirkungen auf die Gefäße nicht fehlen.

Mittel mit vorwiegender Herzwirkung.

Wenn es sich vorwiegend um Herzschwäche handelt, so wäre in erster Linie an die Anwendung von Digitalis zu denken; doch ist es selbstverständlich, daß man bei akuter Kreislaufschwäche von der Einführung der Folia Digitalis per os wegen des langsamen Eintretens ihrer Wirkung nicht viel erwarten kann. Indes steht in der intravenösen Strophanthininjektion ein Verfahren zur Verfügung, von dem man bei seiner raschen Wirkung gute Erfolge erwarten darf. In der Tat konnte man bei Typhuskollaps und in anderen Kollapszuständen nach intravenöser Injektion von 0·5 *mg* Strophanthin Zunahme der Pulsamplitude mit Drucksteigerung beobachten (*Höpffner, Liebermeister*[6]).

---

[1] *Krehl*, Pathol. Physiol. Leipzig 1907, 5. Aufl., S. 119; vgl. auch *Ortner*, Prag. Ztschr. f. Heilk. 1905, S. 183; *Schwartz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 54, S. 135.

[2] *Rolly*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42, S. 283; *Steyskal*, Ztschr. f. klin. Med. 1902, Bd. 44, S. 367, u. Bd. 51, S. 129.

[3] Vgl. darüber *Gottlieb*, Med. Klin. 1905, Nr. 25.

[4] *Päßler*, D. Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 64, S. 715.

[5] *G. Schwartz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 54, S. 135.

[6] *Höpffner*, D. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 92, S. 485; *Liebermeister*, Med. Klinik, 1908, Beiheft 8.

Campher. Bei einem Versagen der motorischen Apparate kann ferner der Campher die Tätigkeit des Herzens verbessern.

In der Indikation gegen Herzschwäche gibt man den Campher zu 0·1—1·0 *g* in Form des Oleum camphoratum (10% ig) oder des Oleum camphoratum forte (20% ig) oder auch in Öl und Äther gelöst als subcutane Injektion. Vom Magen aus wird die in Wasser fast unlösliche Substanz nur langsam und sehr unregelmäßig resorbiert. Vom subcutanen Zellgewebe aus vermag der Campher infolge seiner Flüchtigkeit und Lipoidlöslichkeit eher in wirksamen Mengen in das Blut einzutreten. Die Wirkung ist aber flüchtig, weil der Campher im Organismus in die unwirksame Camphoglykuronsäure übergeführt wird (*Schmiedeberg* u. *Hans Meyer*[1]). Anstatt bei der subcutanen oder besser intramuskularen Injektion von Campheröl ein Depot anzulegen, von dem aus das Mittel allmählich resorbiert wird, kann man auch die — wenn auch geringe — Wasserlöslichkeit des Camphers benützen (1 : 500 bei 15° C), um durch intravenöse Injektion camphergesättigter Salzlösung wirksame Mengen ins Blut zu bringen (*Leo*[2]).

Sonstige Campherwirkungen. Aus dem Gesamtbild der Campherwirkung ist hier auf die Erregung der Großhirnfunktionen zurückzuweisen (S. 25). Große Gaben rufen am Tiere klonische Krämpfe hervor, die jedoch beim Menschen nur sehr selten beobachtet werden, da der Abstand der therapeutischen und der toxischen Gaben sehr groß ist. Man kann 4—5 *g* Campher pro die ohne Gefahr in Form des Campheröls subcutan injizieren. Atmungs- und Gefäßnervencentren werden erregt, eine verstärkte Durchblutung der Haut führt schon nach kleinen Gaben zu subjektivem Wärmegefühl. Durch größere Gaben läßt sich die fieberhaft gesteigerte Körpertemperatur erniedrigen.

Mittel mit vorwiegender Gefäßwirkung. In einem Falle reiner Gefäßlähmung ist von Herzmitteln kein Nutzen zu erwarten, sondern eine Besserung ist nur durch Wiederverengerung des Splanchnicusgebietes möglich: die vorher blutarmen peripheren Gefäßgebiete (Haut und Muskeln) erhalten dann wieder reichlich Blut (*v. Basch*[3]), der Blutstrom im Gehirn wird beschleunigt (*Biedl*[4]), das Herz erhält wieder genügende Füllungen und der Aortendruck steigt. In dieser Weise bekämpfen reflektorisch wirksame sensible Reize und die central angreifenden vasomotorischen Erregungsmittel, z. B. das Strychnin und Coffein, die Gefäßlähmung. Anderseits vermögen auch peripher angreifende gefäßverengende Substanzen, wie das Adrenalin, eine derartige Umschaltung der Blutverteilung unabhängig von den gelähmten Vasomotorencentren herbeizuführen.

Umschaltung der Blutverteilung.

Sensible Reize. Im allgemeinen kann man sagen, daß sehr starke sensible Reize den Blutdruck reflektorisch erniedrigen, schwächere Reize ihn dagegen steigern. Die Möglichkeit solcher reflektorischen Wirkungen von der Haut aus erklärt die Wirkung der Senfteige und Senfbäder, der hautreizenden Einreibungen u. s. w. Plethysmographisch läßt sich zeigen, daß auf solche sensiblen Reize hin das Nierenvolum abnimmt, der Füllungszustand der Hirngefäße aber verbessert wird, während der Blutdruck steigt (*Wertheimer, Roy* u. *Sherrington*[5]).

---

[1] *Schmiedeberg* u. *Hans Meyer*, Ztschr. f. physiol. Chem. 1879, Bd. 3, S. 422.

[2] *Leo*, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 13; *Weintraud*, Ebenda. 1913, Nr. 28.

[3] *v. Basch*, Ber. d. Sächs. Akad. d. Wiss. 1875, Bd. 27, S. 373.

[4] *Biedl* u. *Rainer*, *Pflügers* Arch. 1900, Bd. 79.

[5] *Wertheimer*, Arch. de physiol. 1893, Nr. 2, sowie *Roy* u. *Sherrington*, Journ. of Physiology. 1890, Bd. 11, S. 85.

Strychnin.

Den Typus eines direkt wirkenden Vasomotorenmittels repräsentiert am reinsten das Strychnin. Sein Einfluß auf den Kreislauf ist eine Teilerscheinung seiner Wirkung auf das Centralnervensystem. Therapeutisch ist dabei die Tatsache von Wichtigkeit, daß die Steigerung der Erregbarkeit vasomotorischer Centren schon vor dem Ausbrechen tetanischer Erscheinungen eintritt. Leichte sensible Reizungen, wie Anblasen des Felles beim Kaninchen, rufen in diesem Zustande starke reflektorische Blutdruckerhöhung hervor. Eine dauernde Drucksteigerung tritt an normalen Tieren allerdings erst ein, wenn auch die Reflexerregbarkeit der motorischen Centren des Rückenmarks einen gewissen Grad erreicht hat[1]. Bei daniederliegender Erregbarkeit des Centralorgans wird die Gefahr der Krämpfe dagegen weit geringer sein: man kann deshalb die Kreislaufverhältnisse bei chloralisierten Tieren durch Strychnin bessern, ohne daß Krämpfe aufzutreten brauchen. Diese Wirkungen begründen die Anwendung des Mittels bei akuter Alkohol- oder Choralvergiftung sowie bei ähnlichen Kreislaufstörungen, bei denen es in der Therapie anderer Länder weit mehr im Gebrauche ist als bei uns. Die Engländer und Amerikaner schreiben dem Strychnin aber auch direkte günstige Wirkungen auf den Tonus des Herzmuskels zu, wofür neue Versuche von *Cameron*[2] sprechen.

Coffein

Dem Strychnin schließt sich die Wirkung des weniger gefährlichen Coffeins auf den Kreislauf an. Die Blutdrucksteigerung durch Coffein ist allerdings niemals so hochgradig.

als Excitans.

Auch das Coffein haben wir schon als ein Erregungsmittel für das gesamte Centralnervensystem kennen gelernt. Seine vasomotorische Wirkung geht Hand in Hand mit einer Erregung des Atmungscentrums und mit einer Anregung der Großhirnfunktionen. Dadurch wird die Anwendung des Coffeins als eines der wirksamsten Analeptica in allen Fällen verständlich, wo die Kreislaufstörung eine Folge des Daniederliegens sämtlicher Funktionen des Centralnervensystems darstellt.

Experimentell ist festgestellt, daß bei alkoholvergifteten Hunden unter dem Einfluß des Coffeins die vasomotorische Erregbarkeit wieder zunimmt und der Blutdruck schon nach mittleren Gaben wieder auf normale Werte ansteigt[3]. Die Wiederkehr der reflektorischen Erregbarkeit kann man auch sehr gut an Kaninchen in der Chloralnarkose beobachten. *Päßler*[4] studierte den Einfluß des Coffeins auf den geschädigten Kreislauf infizierter Kaninchen. Auch in den Endstadien hochgradiger Vasomotorenlähmung konnte er durch subcutane Injektion von Coffeinum natrio-salicylicum den gesunkenen Blutdruck wieder heben. Dabei kehrte die reflektorische Erregbarkeit der Vasomotorencentren wieder, resp. sie besserte sich, und dieser günstige Einfluß hielt längere Zeit, bis $1^1/_2$ Stunden an.

Blutdruckwirkung.

Im Tierexperimente läßt sich zeigen, daß gerade mittlere Dosen von Coffein den Blutdruck günstig beeinflussen; bei einer Vergrößerung der Gabe steigt der arterielle Druck nicht weiter, sehr große Gaben oder direkte rasche Injektion ins Blut erzeugen sogar Druckabfall. Dies sind die Folgen einer Verminderung der Herzleistung, welche Coffein in toxischen Dosen zweifellos nach sich zieht. Die Erörterung der Herzwirkung des Coffeins hat ergeben, das unter normalen Verhält-

[1] Vgl. *Denis*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1885, Bd. 20, S. 306.

[2] *Cameron*, zitiert nach *Hirschfelder*, Diseases of the Heart and Aorta. Philadelphia and London 1910, S. 181.

[3] Vgl. *Binz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1878, Bd. 9, S. 31.

[4] *Päßler*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 64, S. 715.

nissen ein günstiger Einfluß auf die Herzleistung nicht eintritt; nach größeren Gaben nehmen die vom Herzen in der Zeiteinheit ausgetriebenen Pulsvolumina sogar ab.

Diese Wirkung müßte alsbald zu einem Sinken des arteriellen Drucks führen. Wenn sich derselbe trotzdem auf der Höhe hält, so ist dies aus dem entgegengesetzten Einfluß der gleichzeitigen Gefäßverengerung durch das Mittel zu erklären (*Bock*[1]). Neben einer verringerten Herzleistung haben wir sonach während der Coffeinwirkung einen verstärkten Tonus der Splanchnicusgefäße anzunehmen.

Verhalten des Pulses.

Es ist ferner erwähnt worden, daß dem Coffein auch zwei entgegengesetzte Wirkungen auf die Pulsfrequenz zukommen. Einerseits erregt es das Vaguscentrum und verlangsamt dadurch die Pulse (*Wagner, Bock, Swirski*[2]). Nach therapeutischen Gaben am Menschen ist diese Wirkung die vorwiegende[3]. Nach größeren Gaben ist dagegen die Pulsfrequenz immer beschleunigt durch Erregung der Acceleransendigungen im Herzen selbst. Vielleicht spielt diese Wirkung auf die motorischen Apparate im Herzen bei pathologischen Zuständen eine größere Rolle.

Verengerung der Eingeweidegefäße.

Nach dem Gesagten wird man eine Blutdrucksteigerung nach Coffein auf Gefäßverengerung im Splanchnicusgebiet sowie in den späteren Stadien der Wirkung auf die Zunahme der Pulsfrequenz zu beziehen haben.

Bedeutung der veränderten Blutverteilung.

Therapeutisch wird die Veränderung der Blutverteilung durch Coffein bei vasomotorischen Lähmungszuständen benutzt. Auch spielt die Verdrängung des Blutes aus den Eingeweidegefäßen vielleicht neben der direkten Erregung von Großhirnfunktionen bei der Anwendung der coffeinhaltigen Genußmittel eine Rolle. Die Wirkung des Kaffees gegen die Müdigkeit nach dem Essen kann auf eine Gegenwirkung des Coffeins gegen die Blutüberfüllung der Darmgefäße nach reichlicher Nahrungsaufnahme bezogen werden und wäre geeignet, die mit der Darmhyperämie verbundene Hirnanämie zu bekämpfen. Die bessere Durchblutung der Haut nach Coffein äußert sich in dem subjektiven Wärmegefühl nach der Aufnahme coffeinhaltiger Getränke.

Indirekte Wirkung auf das Herz.

Von großer Bedeutung ist die indirekte Wirkung der vasomotorischen Erregung und der Blutdrucksteigerung auf das Herz. Es strömt in der Coffeinwirkung dem rechten Herzen infolge der Verengerung der Eingeweidegefäße mehr Blut zu, und es muß dadurch — im Gegensatz zu den Verhältnissen am reduzierten Kreislauf ohne Gefäßinnervation — sekundär zu einer Verbesserung der Herzarbeit kommen. Dieselbe wird noch durch die peripher angreifende Erweiterung der Herzgefäße begünstigt. Durch *Santesson*[4] ist diese indirekte Steigerung der Herzleistung durch Coffein einwandfrei nachgewiesen. Dabei mag in pathologischen Zuständen auch die Zunahme der absoluten Kraft, d. h. der Fähigkeit des Herzens, einen höheren Widerstand zu überwinden, von Bedeutung sein. Ein vorher ge-

---

[1] *Bock*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 43, S. 367.

[2] *Wagner*, Diss. Berlin 1885; *Bock*, a. a. O.; *Swirski*, *Pflügers* Arch. 1904, Bd. 103.

[3] Vgl. *Riegel*, Kongr. f. inn. Med. 1884.

[4] *Santesson*, Skand. Arch. f. Physiol. 1901, Bd. 12, S. 259; vgl. auch *Cushny* u. *van Naten*, Archiv. intern. de Pharmacodynamie. 1901, Bd. 9, S. 169.

schwächtes Herz könnte dann den gesteigerten Ansprüchen besser entsprechen, welche die Blutdruckerhöhung an seine systolische Energie stellt.

Anwendung der Doppelsalze.

In der Indikation als Kreislaufmittel wendet man an Stelle des reinen Coffeins lieber die löslichen Doppelsalze, Coffeinum natrio-benzoicum und Coffeinum natrio-salicylicum an, die in Wasser gut löslich sind und in etwa doppelter Gabe wie das reine Coffein, zu 0·2—0·5 *g*, zweckmäßig in subcutaner Injektion gegeben werden. Bei Kollapszuständen, in narkotischen Vergiftungen, bei drohender Herzschwäche etc. ist auch starker schwarzer Kaffee in Gebrauch.

Coffeinum purum.

Das Coffeinum purum (Kaffein oder Thein) bildet seidenglänzende Nadeln von schwach bitterem Geschmack, in Wasser ist es schwer löslich (1 : 50), in Alkohol leichter, am besten in Chloroform (1 : 6), durch welches Lösungsmittel das Coffein auch aus den Drogen extrahiert werden kann. Seiner chemischen Konstitution nach ist das Coffein Trimethylxanthin. Über die ihm pharmakologisch nahestehenden Dimethylxanthine, Theobromin und Theophyllin vgl. S. 346.

Coffeinhaltige Genußmittel.

In allen Gegenden der Erde werden Pflanzen, in denen diese Körper vorkommen, als Genußmittel gebraucht. Eine Tasse aus 16 *g* gerösteten Kaffeebohnen entspricht etwa 0·1—0·12 *g* Coffein; die gleiche Menge ist in einem Aufguß von 5—6 *g* der getrockneten Blätter von Thea chinensis neben Theophyllin enthalten. Aus Afrika stammen die jetzt auch bei uns auf den Markt gebrachten Colanüsse von Cola acuminata. Von Amerika stammt der theobrominhaltige Kakao sowie der sog. Paraguaytee von Ilex paraguayensis und die an Coffein besonders reiche Pasta guarana von Paullinia sorbilis, die eine Zeitlang als Mittel gegen Kopfschmerz verwandt wurde.

Nebenbestandteile der coffeinhaltigen Getränke.

An der Bedeutung der coffeinhaltigen Getränke als Genußmittel sind neben dem Coffein, dem weitaus wichtigsten Träger der Wirkung, auch andere Substanzen beteiligt. Im Kaffee kommen die beim Rösten aus Legumin, Zucker und Gummi entstehenden aromatisch reichenden Substanzen in Betracht, im Tee die ätherischen Öle der Blätter. Diesen Beimengungen verdanken die coffeinhaltigen Getränke ihren specifischen Geruch und Geschmack. Sie sind aber auch nicht ohne Wirkung auf das Centralnervensystem und rufen Steigerung der Atemfrequenz, Muskelunruhe und merkbare psychische Erregung hervor[1]. In dem sogenannten coffeinfreien Kaffee, dem etwa zwei Drittel seines Coffeingehaltes durch Benzolextraktion entzogen sind, ist der Wohlgeschmack erhalten, die erregenden Wirkungen auf das Nervensystem aber fehlen[2].

Sonstige Coffeinwirkungen.

Aus dem Gesamtbilde der Coffeinwirkung sei hier auf die Beeinflussung der Großhirnfunktion (S. 25) und der Atmung, auf die diuretische (S. 346) und die Muskelwirkung (S. 410) verwiesen. Von Interesse ist auch die Steigerung der Körperwärme, die schon nach mittelgroßen Gaben etwa 0·5° betragen kann, nach toxischen Gaben aber 1° C überschreitet.

Vergiftung durch Coffein.

Akute Giftwirkungen durch Coffein sind in Selbstversuchen sowie bei der übermäßigen Aufnahme coffeinhaltiger Getränke beobachtet worden. Schon nach 0·5—0·6 *g* können rauschartige Erregungszustände, Schlaflosigkeit, Schwindel und Muskelzittern eintreten, ferner Brechneigung und Durchfälle sowie starker Harndrang. Nach größeren Gaben von ca. 1 *g* treten zu diesen Erscheinungen Herzklopfen, bedeutende Steigerung der Pulsfrequenz und Irregularität der Herztätigkeit. Angst-

[1] Vgl. *Binz*, Zentralbl. f. klin. Med. 1900, Bd. 21, Nr. 47.
[2] Vgl. *Harnack*, Deutsche med. Woch. 1908, Nr. 45.

gefühl und die Symptome von Angina pectoris hinzu[1]. Die Vergiftung pflegt ohne schwerere Nachwirkungen abzuklingen. Bei weniger empfindlichen Personen sind sogar 1·5 *g* auf einmal ohne gefährliche Symptome ertragen worden[2].

Schicksal im Organismus.

Nur ein geringer Teil des eingeführten Coffeins wird unverändert im Harn ausgeschieden (*Rost*[3]), ein anderer Teil erscheint nach allmählicher Abspaltung der Methylgruppen als Monomethylxanthin und Xanthin im Harn wieder (*Bondzynski* u. *Gottlieb, Albanese, Krüger* u. *Schmidt*[4]). Der größte Teil aber wird im Organismus vollständig zersetzt. In gleicher Weise werden die Dimethylxanthine entmethyliert.

Campher.

Als Vasomotorenmittel wird ferner der Campher angewandt. Auf S. 261 ist erwähnt, daß er Blutverteilung und Blutdruck durch Erregung der Vasomotorencentren verändert. Dazu sind allerdings an normalen Versuchstieren krampfmachende Gaben erforderlich. Am Menschen gelangen dagegen Gaben zur Anwendung, die noch weit unter den krampfmachenden liegen, und dennoch verbessert die subcutane Injektion von 0·1—0·4 Campher tatsächlich, wenn auch oft nur vorübergehend, die Kreislaufverhältnisse selbst noch in der Agone. Auch an infizierten Tieren hat *Päßler*[5] eine deutliche Verbesserung der Vasomotorenfunktion nach Campher beobachtet.

Wirksamkeit bei Kreislaufstörungen.

Dies legt die Annahme nahe, daß der Campher vielleicht gerade auf die darniederliegende Funktion der Centren eine stärkere Wirksamkeit entfaltet. Man beobachtet häufig, daß Centren bei herabgesetztem Tonus schon auf geringere Gaben erregender Substanzen ansprechen als bei optimaler Funktion — wie etwa eine Saite durch eine geringere Kraft gespannt werden kann, wenn sie vorher entspannt war.

Diese theoretisch wie praktisch gleich wichtige Tatsache entzieht sich bisher einem näheren Verständnis. In ähnlicher Weise wird durch Alkohol oder Coffein die centrale Innervation der Muskelbewegung deutlich gesteigert, wenn die Mittel in Ermüdungszuständen[6] angewandt werden, während die normale Muskelinnervation durch die gleichen Gaben nicht meßbar beeinflußt wird. Das gleiche gilt von der Wirkung kleiner Alkoholgaben auf das Atemcentrum[7]. So mag es sich auch erklären, daß die herabgesetzte Funktion der Vasomotorencentren durch Erregungsmittel verbessert wird, während die widerstandsfähigere optimale Funktion in der Norm durch die gleichen Gaben unbeeinflußt bleibt.

Folgen der Campherwirkung am gestörten Kreislauf.

Dazu kommt noch, daß die Folgen der gleichen Wirkung sich beim gestörten Kreislauf viel deutlicher geltend machen als am gesunden. Mäßige Gefäßverengerungen ändern am gesunden Tier nur die Blutverteilung, der Blutdruck braucht dank der normalen Balancierung nicht anzusteigen. Ist die Balance am pathologischen Kreislauf dagegen gestört und stellen die Vasomotorenmittel durch Verengerung

---

[1] Vgl. *K. B. Lehmann,* Arch. f. Hygiene 1898, Bd. 32, S. 310; *Curschmann,* Deutsche Klin. 1873, S. 377.

[2] Vgl. Selbstversuch *v. Frerichs, Wagners* Handwörterb. d. Physiol. Braunschweig 1853, Bd. 3, S. 721.

[3] *Rost,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 36, S. 56.

[4] *Bondzynski* u. *Gottlieb,* Ber. d. Chem. Ges. 1895, Jahrg. 28; *Albanese,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 35, S. 449; *Krüger* u. *Schmidt,* Ber. d. D. Ges. 1899, Bd. 32, u. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45, S. 259.

[5] *Päßler,* Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 64, S. 715.

[6] Vgl. die myographischen Versuche von *Frey*; Mitt. d. Schweiz. Klin. 1896, IV. Reihe, Heft 1; *Joteyko,* Trav. Solvay. 1904, Bd. 6.

[7] Vgl. *Wendelstadt, Pflügers* Arch. 1899, Bd. 76, S. 223.

der Bauchgefäße die normale Blutverteilung wieder her, so muß der vorher erniedrigte Blutdruck zunehmen.

Alkohol als Kollapsmittel.

Von diesem Standpunkte sind auch die Erfahrungen zu beurteilen, die man vielfach bei der Behandlung der Kreislaufschwäche mit kleinen Alkoholgaben gemacht hat. „Die unbefangene ärztliche Beobachtung", sagt *Kunkel*[1], „kann nicht anders schließen, als daß dem Alkohol wenigstens in gewissen pathologischen Zuständen eine rasche und günstige Einwirkung auf die geschwächte Herz- und Atmungstätigkeit zukommt. Einige Eßlöffel guten Weines, einem in schwerem Kollaps liegenden Patienten mit kaum fühlbarem Puls, flacher, fast erloschener Atmung, blassem, kaltem Gesicht gegeben, lassen schon nach einigen Minuten die Wangen sich röten, den Puls voller, die Atmung tiefer und regelmäßiger werden." Diese günstigen Wirkungen sind jedoch keineswegs unbestritten. Experimentell festgestellt ist die Erregung des Atemcentrums besonders bei Ermüdungszuständen (vgl. S. 321). Wenn der Alkohol auch den Kreislauf unter bestimmten Bedingungen günstig beeinflußt, so kann dies nach unseren derzeitigen Kenntnissen zunächst auf seiner Herzwirkung beruhen. Auf S. 262 ist bereits erörtert, daß neuere experimentelle Untersuchungen eine Verbesserung gerade der abgeschwächten Herztätigkeit glauben feststellen zu können.

Verhalten des Blutdruckes nach kleinen Gaben.

Die Hautgefäße werden schon nach kleinen Alkoholgaben durch den Nachlaß ihres Tonus erweitert. Der Aortendruck steigt aber gleichzeitig etwas an[2]. Schon dies weist darauf hin, daß andere Gefäßgebiete während der Alkoholwirkung enger werden müssen. In der Tat scheint der Alkohol die Gefäße der Eingeweide zu verengern (*Kochmann*[2]), und *Dixon*[3] hat neuerdings durch Plethysmographie gezeigt, daß die Vasoconstriction der Darmgefäße mit der Blutdrucksteigerung zusammenfällt. Dabei war die Erhöhung des Aortendruckes besonders ausgiebig, wenn der Blutdruck vorher abnorm niedrig war. Nach *Dixon* ist die Gefäßverengerung im Splanchnicusgebiete zum Teil central bedingt, und gerade diese Komponente der Alkoholwirkung mag vielleicht bei darniederliegendem Kreislauf besonders hervortreten. Zum Teil greift die Gefäßverengerung aber jedenfalls auch an peripheren Apparaten an, da sie auch nach Ausschaltung der vasomotorischen Centren nicht ausbleibt (*Kochmann, Wood* und *Hoyt*[4]).

Verbesserung der Blutverteilung.

Danach vermag der Alkohol die Blutverteilung durch Verdrängung des Blutes aus den Eingeweiden und durch gleichzeitige Erweiterung peripherer Gefäßgebiete zu verändern. Durch Überwiegen der Vasoconstriction kommt es besonders bei vorher abnorm niedrigem Blutdruck zur Verbesserung des Kreislaufes und damit indirekt zu einer besseren Durchblutung des Herzens. Auch am Menschen ist die Blutdruckerhöhung nach kleinen Gaben, etwa 60—80 cm^3 10%igen Alkohols oder Weines, nachweisbar[5].

[1] *Kunkel*, Handb. d. Toxikol. 1901, S. 408.

[2] Vgl. *Haskovec*, Arch. de méd. exp. 1901, Bd. 13, S. 539; *Kochmann*, Arch. intern. de Pharmacodynamie. 1904, Bd. 13, S. 329; *Bachem*, Ebenda. 1905, Bd. 14, S. 437.

[3] *Dixon*, Journ. of Physiol. 1907, Bd. 35.

[4] *Kochmann*, a. a. O.; *Wood* u. *Hoyt*, Mem. of the nat. Sciences, Washington. 1905, Bd. 10.

[5] Vgl. *Binz*, Ther. d. Gegenw. Januar 1899, sowie *Kochmann*, a. a. O., u. a.

Äther. Nächst dem Campher wird bekanntlich der Äther am häufigsten als Analepticum bei Kreislaufschwäche gebraucht. Man war nach früheren Untersuchungen genötigt, einen günstigen Einfluß auf den Kreislauf bei der subcutanen Injektion oder bei innerlicher Anwendung (Hoffmannstropfen bei Ohnmachtsanwandlungen) ausschließlich auf die reflektorische Wirkung der sensiblen Reizung am Orte der Applikation zu beziehen. Neuerdings haben jedoch plethysmographische Versuche von *Derouaux*[1] ergeben, daß geringe Äthergaben, ähnlich wie der Alkohol, vom Blute aus die Gefäße der Innenorgane zur Contraction bringen, so daß der Blutdruck unter Umständen nicht unerheblich ansteigen kann, insbesondere wenn er vorher niedrig war. Eine günstige Einwirkung auf das isolierte Herz hat sich dagegen für den Äther nicht nachweisen lassen. Das im Kreislauf schlagende Herz arbeitet jedoch nach *Derouaux* während der Blutdrucksteigerung kräftiger und rascher. Diese Herzwirkung muß danach als Folge der besseren Durchblutung der Coronargefäße angesehen werden. Die von den Ärzten immer behauptete analeptische Wirkung des Äthers wäre nach diesen Untersuchungen neben der sichergestellten Erregung des Atemcentrums auch auf eine Verbesserung der Blutverteilung durch Erregung vasomotorischer Centren zurückzuführen.

Kochsalzinfusion. Auch auf einem anderen Wege ist es bei Gefäßlähmungen möglich, der stockenden Circulation zu Hilfe zu kommen. Das Ziel, wieder eine bessere Durchblutung des Nervensystems und des Herzens herbeizuführen, kann für einige Zeit auch durch Vermehrung der Blutmenge erreicht werden. Die innere Verblutung entsteht, wie erörtert, dadurch, daß durch die Erschlaffung der Splanchnicusgefäße der Gesamtquerschnitt des Gefäßsystems für die vorhandene Blutmenge zu groß wird. Anstatt durch Wiederverengerung der erweiterten Gebiete läßt sich demgemäß die Circulationsgeschwindigkeit in den lebenswichtigen Gebieten auch durch bessere Füllung des Gefäßsystems steigern. An Stelle der gefährlichen Transfusion artgleichen Blutes (Hämoglobinurie, Nierenschädigung) bedient man sich zu diesem Zwecke der subcutanen oder intravenösen Infusion indifferenter isotonischer Salzlösungen, am besten der Ca-haltigen alkalischen *Ringer*-Lösung. Bei normalem Gefäßtonus wird allerdings ein solcher künstlicher Überschuß des Gefäßinhaltes ungemein rasch wieder aus der Gefäßbahn entfernt, wie dies schon die Versuche von *Cohnheim* und *Lichtheim* ergeben haben; bei tiefstehendem Blutdruck dagegen wird die Salzlösung weit langsamer aus dem Blute in die Wasserdepots des Organismus und in den Harn übertreten und circuliert längere Zeit. Bei unversehrter Innervation ist das Splanchnicusgebiet auch besser im stande, den Überschuß des Gefäßinhaltes in sich aufzunehmen, und die Blutdrucksteigerung bei Kochsalzinfusion ist deshalb in der Norm nicht bedeutend, auch so lange sich die Gefäßwand des eingeführten Salzwassers noch nicht entledigt hat. Wenn das Splanchnicusgebiet dagegen bei Vasomotorenlähmung überfüllt und sein Fassungsvermögen dadurch herabgesetzt ist, so

Blutdruckwirkung.

[1] *Derouaux*, Arch. intern. de Pharmacodyn. 1909, Bd. 19, S. 63.

wird der gesunkene Blutdruck schon durch mäßige Flüssigkeitszufuhr ausgiebig gesteigert und dadurch eine Verbesserung des danieder-liegenden Kreislaufes erreicht[1].

Ausscheidung von Giften.

Bei Kreislaufstörungen infolge von Infektionskrankheiten begünstigt die Kochsalzinfusion gleichzeitig durch sog. Organismuswaschung die Ausscheidung von Giften[2], soweit dieselben nicht sehr fest an das Gewebe gebunden sind (z. B. Diphtherietoxin[3]). Bei großen Wasserverlusten, wie bei Cholera und Brechdurchfall, wirkt die Infusion auch der Austrocknung der Gewebe entgegen. Auf die Dauer vermag allerdings die Kochsalzinfusion nur auf indirektem Wege (Giftausscheidung etc.) zu nützen; denn die Innervation der Gefäße wird durch die bessere Füllung des Gefäßsystems nicht verbessert, und trotz der günstigen Beeinflussung des Blutdruckes während der Infusion bleiben bei schweren experimentellen Infektionen die sensiblen Reize unwirksam, wenn die Produktion der gefäßlähmenden Gifte fortdauert[4].

Kochsalzinfusion gegen Verblutung.

Weit günstiger liegen deshalb die Bedingungen für die lebensrettende Wirkung einer vorübergehenden Vermehrung des Gefäßinhaltes beim drohenden Verblutungstode. *Goltz*[5] vertrat zuerst die Ansicht, daß der Tod nach schweren Blutverlusten zuweilen nicht deshalb eintritt, weil die noch vorhandenen Blutreste nicht mehr zur Aufrechterhaltung der Gewebeatmung genügen, sondern weil sie nicht mehr zur Aufrechterhaltung des Kreislaufes hinreichen. Auch bei Verblutung nach außen ist der Organismus zunächst bestrebt, das Blut durch kompensatorische Verengerung des Hautgefäßgebietes den lebenswichtigen Organen zuzuführen. Genügt diese Regulation und das Nachströmen von Gewebswasser ins Blut aber nicht, um dem Herzen eine genügende Blutmenge zufließen zu lassen, so muß sich, ganz wie bei der Gefäßlähmung, secundär Herzschwäche einstellen.

Mechanischer Verblutungstod.

In der Tat ist kaum eine symptomatische Therapie experimentell besser zu demonstrieren, als die belebende Wirkung der Kochsalzinjektion nach Verblutung eines Tieres bis zur Atmungs- und Pulslosigkeit.

Bei sonst unbedingt tödlichen Blutverlusten

Der experimentelle Beweis, daß die Kochsalzinfusion auch bei sonst unbedingt tödlichen Blutverlusten lebensrettend wirkt, wurde zunächst durch Versuche am Hunde unternommen. Derselbe stößt aber auf die Schwierigkeit, die innerhalb erheblicher Grenzen schwankende Blutmenge der Versuchstiere im Einzelfall richtig abzuschätzen; Blutverluste, die unter 4·6% des Körpergewichtes liegen, werden meist auch ohne Infusion noch gut ertragen, solche über 5·1 bis 5·4% sind in der Regel tödlich. Die Mehrzahl der neueren Beobachter ist der Meinung, daß nach derart weit getriebener Verblutung auch die Infusion das Leben nicht mehr dauernd zu erhalten vermag; vielmehr gehen die Hunde trotz des unmittelbaren Erfolges nachträglich an dem Mangel an Sauerstoffüberträgern zu grunde[6].

Keinerlei Zweifel besteht aber daran, daß die Infusion auch am Hunde ausnahmslos zu rascher Erholung der verbluteten Versuchstiere führt, auch wenn

[1] Vgl. die Versuche von *Päßler* an infizierten Tieren. D. Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 64, S. 715.

[2] Vgl. *Dastre* u. *Loye*, Arch. de Physiol. 1889, S. 253; *Sahli*, *Volkmanns* Vortr. N. F. 1890/94, Nr. 11; *Bosc* u. *Vedel*, Comptes rendus, Soc. de Biol. 1896; *Lenhartz*, D. Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 64, S. 189.

[3] Vgl. *Enriques* u. *Hallion*, Comptes rendus de la Soc. biol. 1896, S. 756.

[4] Vgl. *Päßler*, a. a. O.

[5] *Goltz*, *Virchows* Arch. 1864, Bd. 29.

[6] Vgl. *Maydl*, Wiener med. Jahrb. 1884, H. 1; *Schramm*, Ebenda. 1885, und *Feis*, *Virchows* Arch. 1894, Bd. 138, S. 75.

vor der Infusion bereits die Atmung aufgehört hat, die Reflexerregbarkeit verschwunden und kein Herzschlag mehr nachweisbar war (*Kronecker*[1]).

Symptomatisch zweifelloser Nutzen.

Nach allen klinischen Erfahrungen scheint es[2], daß der Wirkung der Infusion am Menschen eine größere Bedeutung für die Lebensrettung zukommt als an den Versuchstieren. Die Inkongruenz der klinischen Erfahrungen und des Tierversuchs in diesem Punkte hängt vielleicht damit zusammen, daß das Gefäßsystem des Menschen — insbesondere nach schweren Operationen (Chloroformnarkose!) — einer so weitgehenden Anpassung an den Blutverlust nicht fähig ist wie das Gefäßsystem der Versuchstiere, so daß ausgeblutete Menschen der Gefahr des mechanischen Verblutungstodes schon nach geringeren Blutverlusten ausgesetzt sind als diese[3]. Beim Hunde z. B. kommt es infolge der ausgiebigen regulatorischen Contraction des Splanchnicusgebietes erst zur Atmungs- und Pulslosigkeit, wenn auch der Verlust der roten Blutkörperchen an sich schon ein tödlicher ist, während beim Menschen Verblutungskollaps schon früher einzutreten scheint.

Betreffs der Bedeutung der Transfusion für den Ersatz der verlorenen oder unbrauchbar gewordenen Blutkörperchen vgl. S. 418.

Adrenalin.

Das wirksamste Mittel zu einer raschen Verbesserung des Kreislaufs in allen Zuständen von Gefäßlähmung ist die intravenöse Adrenalininjektion. Sie kommt dem stockenden Kreislauf von einem anderen Angriffspunkte aus zu Hilfe als die früher besprochenen Vasomotorenmittel: Das Adrenalin verengert durch seine periphere Wirkung auf die Gefäßwände die Aortenbahn (vgl. S. 266) und vermag insbesondere den Tonus der Splanchnicusgefäße, selbst nach ihrer völligen Erschlaffung infolge centraler Gefäßlähmung, wieder herzustellen. Dadurch wird die pathologische Blutverteilung während der Dauer der Adrenalinwirkung wieder zur Norm gebracht, obwohl die Lähmung der Centren fortdauert; der verloren gegangene centrale Tonus der Gefäße wird für einige Zeit durch einen gesteigerten peripheren Tonus ersetzt. Da das Adrenalin gleichzeitig ein mächtiges Erregungsmittel der Herztätigkeit ist, so wäre es das ideale Mittel zur Bekämpfung der Circulationsschwäche, wenn seine Wirkung nicht eine relativ flüchtige wäre. Immerhin scheint der Erfolg gerade bei daniederliegendem Kreislauf und an abgekühlten Tieren besonders lange anzuhalten. Im Tierexperimente kann er durch kontinuierliche Infusion stundenlang aufrecht erhalten werden (*Kretschmer*[4]).

Experimentelle Beweise.

Experimentell ist die Wiederbelebung durch Adrenalin bei der Chloroform- und Kalivergiftung des Herzens (vgl. S. 248) seit längerer Zeit erwiesen (*Gottlieb*[5]). Neuerdings ist auch für die Kreislauf-

---

[1] *Kronecker* u. *Sander*, Berl. klin. Woch. 1879, S. 768, und Korrespondenzbl. f. Schw. Ärzte. 1886, Nr. 16—18.

[2] Vgl. darüber u. a. *Schwarz*, Hab.-Schr. Halle 1881; *Schönborn*, Handb. d. spez. Path. u. Ther. von *Penzoldt-Stintzing*, Jena 1895, Bd. 2, S. 3; *Küttner*, Beitr. f. klin. Chir. 1903, Bd. 40, S. 609, sowie die eingehende Literaturzusammenstellung bei *Laufer*, Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1909, S. 422.

[3] Vgl. *Leichtenstern*, *Volkmanns* Vortr. N. F. 1890—1894, Nr. 25.

[4] *Kretschmer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 423; vgl. auch neuere Versuche an arsenvergifteten Tieren von *Holzbach*, Ebenda. 1912, Bd. 70, S. 183.

[5] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 38, S. 99; vgl. auch *Winter*, Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 20.

schwäche bei Diphtherievergiftung (*Fr. Meyer*[1]) gezeigt worden, daß fast schon sterbende Tiere, deren Blutdruck bereits auf 30 bis 40 *mm* Hg. gefallen war, durch Adrenalin noch bis 7 Stunden am Leben erhalten werden konnten; der Blutdruck blieb nach einer einmaligen Injektion 30 bis 40 Minuten lang auf normaler Höhe, die Atmung besserte sich, die Reflexe kehrten wieder, und der schlechte und sehr langsame Puls wurde rasch und kräftig. Zu diesem erstaunlichen Erfolge experimenteller Therapie dürften die Gefäß- und Herzwirkungen des Adrenalins zusammenwirken. Infolge der Wiederverengerung des Strombettes steigt die Circulationsgeschwindigkeit und es strömen dem Herzen in der Zeiteinheit wieder normale Blutmengen zu. Daß das Herz dieselben trotz der weitgehenden Schädigung durch die Diphtheriegifte zu bewältigen und weiterzubefördern vermag, ist wohl der direkten Herzwirkung des Adrenalins — Verstärkung der Contraction und Pulsbeschleunigung — zu danken.

In allen Fällen von centraler Gefäßlähmung (Vergiftung durch Chloralhydrat, lähmende Bakteriengifte etc.) oder von peripherer Lähmung des Splanchnicusgebietes (akute Arsenvergiftung) läßt sich im Tierexperiment der fast bis zur Abszisse gesunkene Blutdruck durch Adrenalin wieder zur Norm bringen.

Klinische Erfolge.

Klinisch erprobt wurde die intravenöse Adrenalininjektion zuerst von *L. Heidenhain*[2], der sie in Kombination mit der Kochsalzinfusion gegen die Kreislaufschwäche bei schwerer allgemeiner Peritonitis anwandte. Die pathologische Blutverteilung entsteht hier durch die entzündliche Hyperämie der Mesenterial- und Peritonealgefäße, sie beruht aber nach den Untersuchungen von *Heinecke*[3] auch auf einer Lähmung der Vasomotorencentren durch die resorbierten Bakteriengifte. Diese innere Verblutung infolge von Gefäßlähmung wird nach *Heidenhains* seitdem mehrfach bestätigten Erfahrungen oft mit überraschendem Erfolge durch die langsame Injektion von etwa $^1/_2$ *mg* Adrenalin in $^3/_4$—1 *l* körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung bekämpft. In Fällen, in denen der Organismus der Infektion noch Herr werden kann, kann der Erfolg lebensrettend sein.

Ebenso rationell erscheint die Empfehlung *Kothes*[4], bei drohendem Verblutungstode (innere Blutungen etc.) durch einen Zusatz von Adrenalin zur Infusionsflüssigkeit eine Verbesserung des Tonus der Splanchnicusgefäße mit der besseren Füllung des Gefäßsystems zu kombinieren.

In Übereinstimmung mit den experimentellen Feststellungen haben die bisher vorliegenden Erfahrungen auch am Menschen ergeben, daß die intravenöse Adrenalininjektion bei jeder Form von Kreislaufkollaps wiederbelebend wirkt. So konnte *Kothe*[5] Moribunde ohne fühlbaren Herzschlag, mit erloschenem Cornealreflex und aussetzender Atmung im Herzkollaps nach Lumbalanästhesie, sowie bei akuter Gefäßlähmung (schwerer postoperativer Chok) durch $^1/_2$—1 *mg*

---

[1] *Fr. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 208.
[2] *L. Heidenhain*, Mitteilungen aus den Grenzgebieten d. Medizin u. Chirurgie. 1908, Bd. 18, S. 837.
[3] *Heinecke*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1899. Bd. 69, S. 429.
[4] *Kothe*, Ther. d. Gegenw. Febr. 1909.
[5] *Kothe*, Zentralbl. f. Chir. 1907. Nr. 33, u. Ther. d. Gegenw. Febr. 1909.

Adrenalin wiederbeleben. Die Herztätigkeit besserte sich sogleich, der Puls wurde schon nach wenigen Sekunden fühlbar, die Atmung und die anderen Funktionen des Centralnervensystems kehrten allmählich wieder. Über die Beseitigung schwerster Herz- und Gefäßkollapse im Verlaufe von Pneumonie, Sepsis etc. hat *John*[1] neuerdings berichtet: Selbst wenn alle anderen Analeptica (intravenös Strophanthin, Coffein, Campher) versagt hatten, wurde die bedrohliche Herzschwäche durch $^1/_2$—1 *mg* Adrenalin sogleich behoben, und manchmal dauernde Lebensrettung erzielt.

In allen Fällen weist die sofortige Verstärkung der in bedrohlichster Weise abgeschwächten Herztätigkeit darauf hin, daß die Herzwirkung des Adrenalins bei der Behandlung akuter Kreislaufschwäche mit der Gefäßverengerung zusammenwirkt. Die Verbesserung des Kreislaufs führt dann indirekt auch zu einer Besserung der lebenswichtigen Funktionen des Centralnervensystems. Inwieweit der Erfolg das Leben dauernd zu erhalten vermag, hängt davon ab, ob die Ursache der Kreislaufstörung, z. B. bei Gefäßlähmung, weiter andauert oder ob es sich, wie bei Chok oder Chloroformvergiftung, nur darum handelt, den Kreislauf während einer kritischen Zeit aufrecht zu erhalten. Von einer Vergrößerung der auf einmal injizierten Dosis ist nichts zu erwarten. Im Gegenteil, eine durch größere Gaben herbeigeführte intensivere Blutdrucksteigerung müßte dem an der Grenze seiner Leistungsfähigkeit stehenden Herzen gefährlich werden. Dagegen wird die mehrfache Injektion kleiner Gaben gut vertragen. Immerhin ist bei der Flüchtigkeit der Adrenalinwirkung im Tierexperiment auch die lange Dauer des Erfolges einer einmaligen Injektion auffallend. Die Besserung des Kreislaufes bleibt mitunter 6—8 Stunden und länger bestehen. Es dürfte dies auf die günstige Wirkung der verbesserten Durchblutung der Vasomotorencentren zurückzuführen sein, deren Erholung dadurch ermöglicht wird[2].

Vielfach hat man in jüngster Zeit auch die subcutane Injektion von Adrenalin bei akuter Kreislaufschwäche versucht[3], wobei große Gaben bis 6—10 *mg* gegeben werden mußten. Doch erscheint diese Applikationsart weniger rationell, da sich das Adrenalin die Wege der Resorption selbst verschließt und dabei im subcutanen Zellgewebe unwirksam werden muß.

Digitalissubstanzen.

Eine andauernde Verbesserung der Blutverteilung könnte man von einer Verengerung der Darmgefäße durch Digitalissubstanzen erwarten. Experimentell gelingt es, durch dieselben den Blutdruck infizierter Tiere, z. B. bei Diphtherievergiftung, zu heben (*Päßler, Fr. Meyer*[4]). Es ist nicht unmöglich, daß die auf S. 299 erwähnten Erfolge der intravenösen Strophanthintherapie bei Kreislaufkollaps auch mit der Gefäßwirkung des Mittels in Zusammenhang stehen.

[1] *John*, Münchner med. Woch. 1909, Nr. 24.

[2] Gewisse Bestandteile des Hypophysenextrakts wirken ähnlich wie Adrenalin, vgl. *Klotz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 348. Die Blutdrucksteigerung ist geringer, aber von längerer Dauer als nach Adrenalin. Über die klinischen Erfolge der Behandlung der Kreislaufsschwäche mit Hypophysenextrakt vgl. u. a. *Klotz*, Münchner med. Woch. 1911, Nr. 21.

[3] Vgl. Verhandl. d. 26. Kongr. f. inn. Med. zu Wiesbaden. 1909, S. 373.

[4] *Päßler*, D. Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 64, S. 715; *Fr. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 208.

Behandlung von Gefäßkrämpfen.

Allgemeine Gefäßkrämpfe.

Gefäßkrämpfe spielen in der Pathologie ohne Zweifel eine wichtige, aber noch nicht genügend gekannte Rolle. Man hat allgemeine Gefäßcontraction und Gefäßkrämpfe in bestimmten Gebieten zu unterscheiden. Von den allgemeinen kennt man nur die toxischen genauer. Sie können durch eine Erregung aller vasomotorischen Centren entstehen, z. B. bei Strychninvergiftung oder bei der Erstickung, oder sie können durch eine mehr oder weniger allgemein in den Gefäßwänden angreifende Vasoconstriction bedingt sein, wie bei Adrenalininjektion ins Blut.

Beide Typen können auch endogen für die Pathologie in Betracht kommen. So führt die Kohlensäureüberladung des Blutes bei ungenügender Arterialisation zu einer Übererregbarkeit der vasomotorischen Centren. Sie dürfte die wesentlichste Ursache der Blutdrucksteigerung in Stauungszuständen sein. Eine allgemeine Zunahme des peripheren Gefäßtonus könnte dagegen durch übermäßige Adrenalinsekretion ins Blut bei Störungen der inneren Sekretion der Nebennieren zu stande kommen.

Endlich unterliegen die vasomotorischen Centren auch mannigfachen reflektorischen Einflüssen und können daher auch pathologisch von entfernten Organen aus beeinflußt werden.

Folgen für die Blutverteilung

Die allgemeine Steigerung des Gefäßtonus hat zunächst eine Veränderung der Blutverteilung zur Folge, denn es werden nicht alle Gefäßgebiete gleichmäßig verengt, vielmehr überwiegt die Vasoconstriction im Splanchnicusgebiete. In erster Linie dienen die Hautmuskelgefäße zur Regulation; andere Gefäßgebiete, wie das des Gehirns und das der Lungen adaptieren sich mehr passiv der Blutverdrängung aus den Bauchorganen. Blutüberfüllung des Gehirns kann somit die Folge mangelhaft kompensierter Gefäßcontraction des Splanchnicusgebietes sein. Auf derartige Störungen leichteren Grades mag die Schlaflosigkeit mancher Menschen im Hochgebirge beruhen, da der Einfluß des Höhenklimas eine Steigerung des allgemeinen Gefäßtonus bedingt. Störungen in den Kompensationen am Kreislauf kommen besonders bei der Arteriosklerose vor. *Romberg* u. *O. Müller*[1] konnten nachweisen, daß die Gefäße der Extremitäten mit fortschreitender arteriosklerotischer Veränderung immer weniger prompt auf die reflektorische Wirkung von Kälte- und Wärmereizen reagieren. Gefäßkrämpfe werden also bei Arteriosklerotikern nicht so leicht ausgeglichen als in der Norm.

und für das Herz.

Hochgradige Verengerung des Splanchnicusgebietes, z. B. bei Strychninvergiftung oder Erstickung, wirkt sekundär auf das Herz. Findet das Blut in den anderen Gebieten nicht genügend Raum, so steigt der Aortendruck und das Blut staut sich im Herzen und im Lungenkreislauf an (*Waller*[2]). Daher führen ausgebreitete Gefäßkrämpfe zu einer Abnahme des Pulsvolums des linken Herzens, d. h. zu relativer oder absoluter Herzinsuffizienz. Gefäßerweiternde Agenzien sind dann im stande, die Herztätigkeit indirekt zu verbessern.

[1] *Romberg*, 21. Kongr. f. inn. Med. 1904, sowie *O. Müller*, D. med. Wochenschr. 1906, Nr. 39.

[2] *Waller*, *Ludwigs* Arb. a. d. Physiol. Anstalt zu Leipzig. 1878.

Regionäre Gefäßkrämpfe. Weit häufiger als allgemeine Gefäßverengerung sind regionäre Gefäßkrämpfe in den verschiedensten Gebieten.

Ganz besonders scheinen die Gefäßgebiete der Haut und des Gehirns sowie die Coronargefäße und auch die Darmgefäße von ihnen betroffen zu werden[1]. Auch die Nierengefäße können insbesondere durch reflektorische Einflüsse (Reflexanurie) zu krampfhafter Contraction gebracht werden.

Hautgefäße. An den Hautgefäßen ruft die Kälte nicht bloß eine Vasoconstriction an der Applikationsstelle hervor, sondern auf reflektorischem Wege an der ganzen Körperoberfläche. Bei Übererregbarkeit der Centren kann die Kälte dadurch zu Circulationsstörungen führen. In ähnlicher Weise rufen Infektionsgifte im Stadium des Schüttelfrostes sowie in gewissen Formen von Chok einen Krampf der Hautgefäße hervor. In anderen Fällen wieder kann die Contraction der Hautgefäße sekundär bedingt sein, z. B. durch Verringerung der Blutmenge bei gewissen Anämien sowie im Stadium algidum der Cholera infolge von Bluteindickung.

An der Haut verraten sich die Gefäßkrämpfe durch die Blässe und das Kältegefühl; besonders an den Extremitäten sind vasomotorische Störungen dieser Art, von den leichtesten Graden angefangen (kalte Hände und Füße!) bis zu den schwersten Graden (*Raynaud*sche Krankheit), ausgesprochen. *Innere Gefäßgebiete.* An den inneren Organen verraten sich die Gefäßkrämpfe durch den „Gefäßschmerz“ und anfallsweise funktionelle Störungen in den mangelhaft mit Blut versorgten Organen (Claudicatio intermittens). Dies gilt namentlich von stenokardischen Anfällen oder Angina pectoris. Die hypothetische Zurückführung derartiger Störungen auf Gefäßkrämpfe findet vielfach gerade in der Heilwirkung gefäßerweiternder Mittel eine gute Stütze.

Meningeal- und Hirngefäße. Der Krampf der Meningealgefäße spielt bei gewissen Formen von Migräne eine Rolle. Andere Formen von Kopfschmerz, z. B. bei Fieber und bei Urämie, werden auf eine spastische Contraction der Hirngefäße selbst bezogen. Vielleicht spielt ein Krampf der Hirngefäße auch bei der Seekrankheit eine Rolle.

Coronargefäße. Endlich scheint eine anfallsweise auftretende Contraction der Coronargefäße bei den verschiedenen Zuständen von Stenokardie und bei verwandten Störungen das ursächliche Moment zu sein[2]. Dabei können die Gefäßkrämpfe auch gleichzeitig in mehreren Gefäßbezirken auftreten und von einem Gebiet auf das andere übergehen, z. B. beim Krampf der Hautgefäße der oberen Extremitäten auf die Coronargefäße bei Angina pectoris vasomotoria.

Blutdruck bei regionären Gefäßkrämpfen. Der allgemeine Blutdruck wird durch regionäre Gefäßkrämpfe nur dann beeinflußt, wenn dieselben ausgedehnte Gefäßbezirke betreffen, wie z. B. beim Krampf der Darmarterien in der Bleikolik. Die Ausdehnung des Hautgefäßgebietes beim Menschen läßt die Wirkung daselbst lokalisierter Gefäßkrämpfe auf den Aortendruck gleichfalls begreiflich erscheinen. In den meisten Fällen findet aber das aus den verengten Gebieten verdrängte Blut in anderen Teilen Platz, die weniger widerstandsfähig sind, z. B. in den Gehirngefäßen, die bei

[1] Vgl. *Pal*, Die Gefäßkrisen. Leipzig 1905.
[2] Vgl. darüber *R. Breuer*, Münchner med. Woch. 1902, Nr. 39.

Gefäßkrämpfen anderer Gebiete weiter werden („kalte Füße und heißer Kopf").

Bekämpfung der Gefäßkrämpfe

Die regionären Gefäßkrämpfe entstehen durch autochthone oder durch reflektorisch hervorgerufene Erregungszustände der betreffenden Vasoconstrictorencentren. Insbesondere chronische Nikotinwirkung scheint die Disposition zu solchen Krämpfen zu veranlassen. Dabei scheint es aber, daß auch periphere Veränderungen der Gefäßwand (Arteriosklerose und chronische Nikotinvergiftung) zu ihrer Entstehung disponieren. Dementsprechend können Gefäßkrämpfe sowohl vom Centrum aus durch Herabsetzung der vasomotorischen Erregbarkeit (Narkotica) als auch durch peripher angreifende Mittel beeinflußt werden, welche den pathologischen Tonus in der Gefäßwand aufheben oder diese letztere dem Einfluß des Centrums weniger zugänglich machen (Coffein und Theobromin). In der Mitte zwischen beiden Gruppen scheinen das Amylnitrit und die anderen Nitrite zu stehen, denen sowohl central als peripher gefäßerweiternde Wirkungen zukommen.

vom Centrum aus oder peripher.

Erweiterungsmittel für die Hautgefäße.

Die Narkotica der Fettreihe sind als Gefäßerweiterungsmittel verwertbar, soweit sie entweder, wie der Alkohol, sonst nicht sehr giftig sind oder, wie das Chloralhydrat, schon in kleinen Gaben die Gefäßcentren beeinflussen. Sie wirken zwar auf den Vasomotorentonus aller Gefäßgebiete, besonders leicht aber werden von ihnen bestimmte Gebiete, vor allem das der Haut und die Gehirngefäße erweitert. Noch elektiver ist die Gefäßerschlaffung im Gebiete der Hautgefäße durch die zur Gruppe des Antipyrins gehörigen Substanzen, worauf wir bei der Pharmakologie des Wärmehaushaltes zu sprechen kommen. Sie sind deshalb vor allem geeignet, den Krampf der Hautgefäße im Schüttelfrost zu lösen. In noch kleineren Gaben aber beeinflussen die gleichen antipyretisch und beruhigend wirkenden Substanzen auch den Gehirnkreislauf. Wie *Wiechowski*[1] gezeigt hat, rufen Antipyrin, Phenetidin und die ihnen verwandten Stoffe als erste nachweisbare vasomotorische Wirkung eine deutliche Erweiterung der intrakraniellen Gefäße hervor, u. zw. insbesondere an fiebernden Tieren. Die Narkotica, z. B. Chloralhydrat, bedingen eine reichliche Blutdurchströmung des Gehirns erst als Teilerscheinung weitgehenderer Gefäßerschlaffung; vielleicht beruht der günstige Einfluß des Chloralhydrats und anderer Hypnotica bei Seekrankheit[2] darauf, daß die Hirngefäße einer reflektorischen Verengerung weniger zugänglich sind.

Erweiterungsmittel für die Hirngefäße.

Alkohol als Gefäßerweiterer

Bei Gefäßkrämpfen im Hautgebiete, z. B. im Schüttelfrost oder bei lang dauernder Vasoconstriction nach kalten Bädern (mangelhafte „Reaktion" nach dem Bade) macht sich die gefäßerweiternde Wirkung nicht zu verdünnten Alkohols (Kognak oder starker Wein) rasch und heilsam geltend. Auch für gewisse Fälle von Angina pectoris ist der Alkohol ein geeignetes Mittel[3].

bei gewissen Formen von Kollaps.

Es ist wahrscheinlich, daß auch die günstige Wirkung des Alkohols in gewissen Kollapszuständen, in denen der Kreis-

[1] *Wiechowski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48, S. 376, u. 1905, Bd. 52, S. 389.

[2] Vgl. *Binz*, Zentralbl. f. inn. Med. 1903, Nr. 9.

[3] Vgl. *Sahli*, 19. Kongr. f. inn. Med. 1901.

lauf infolge mangelhafter Herzleistung versagt, auf der raschen Entspannung der Gefäße durch geeignete Gaben beruht. Kleine Alkoholgaben erweitern allerdings nur die Hautgefäße und verengern nach neueren Versuchen (vgl. S. 262) sogar die Eingeweidegefäße. Bei Gefäßkrämpfen aber mag sich auch nach solchen Gaben schon eine Herabsetzung des Vasomotorentonus geltend machen, die am normalen Kreislauf den Blutdruck noch nicht erniedrigen.

Amylnitrit

Am schnellsten und energischesten erweitern Amylnitrit und die ihm verwandten Mittel die Gefäße. Man kann sie als Gefäßerweiterungsmittel κατ' ἐξοχήν bezeichnen. In kleinen Gaben beschränkt sich ihre Wirkung in elektiver Weise auf die Hautgefäße der oberen Körperhälfte und auf die Hirngefäße, wie dies die direkte Beobachtung lehrt. In größeren Gaben erschlaffen sie alle Gefäßgebiete von den Centren aus. Überdies wirken sie auch von peripherem Angriffspunkte aus, wie wir dies z. B. für die Coronargefäße wissen. *Lauder-Brunton*[1] hat das Amylnitrit 1867 in die Therapie der Angina pectoris eingeführt. Das Mittel hat sich bei diesen Zuständen als symptomatisch ausgezeichnet wirksam erwiesen.

gegen Angina pectoris.

Der Symptomenkomplex der Angina pectoris oder Stenokardie kommt bekanntlich als anfallsweise auftretender Herzschmerz mit Angst und Oppressionsgefühl, allein oder begleitet von mehr oder weniger starker Dyspnöe, bei sehr verschiedenen Erkrankungen des Herzens vor. Als wahrscheinliche Ursache sieht die Pathologie den plötzlich eintretenden Blutmangel irgendwelcher Herzabschnitte an. Häufig findet man nach solchen stenokardischen Erscheinungen bei den Sektionen Sklerose der Kranzarterien und Verengerung in ihrem Verlauf oder an ihren Mündungsstellen vor. Man darf somit die Verringerung der Blutzufuhr oder die mangelhafte Akkommodationsfähigkeit der Coronargefäße an einen gesteigerten Blutbedarf als die wesentlichsten Bedingungen für die Entstehung des Anfalles ansehen[2]. So erscheinen die therapeutischen Erfolge verständlich, die man mit einem exquisit gefäßerweiternden Mittel erzielt.

Da es neuerdings *F. Meyer*[3] und in noch vollkommenerer Weise *Morawitz* und *Zahn*[4] gelungen ist, die aus den Coronarvenen des im Kreislauf schlagenden Herzens ausströmende Blutmenge aufzufangen und zu messen, so ist es jetzt auch möglich geworden, die Wirkung des Amylnitrits auf die Blutversorgung des Herzens bei erhaltener Innervation der Kranzgefäße zu untersuchen. Nach derartigen Versuchen von *Schloß*[5] nimmt die Durchblutung des Katzenherzens nach der Einatmung weniger Tropfen von Amylnitrit um etwa 20% zu, während der allgemeine Blutdruck gleichzeitig unter die Norm sinkt. Die Wirkung klingt in wenigen Minuten ab.

Erweiterung der Coronargefäße.

Man darf danach annehmen, daß unter die Gefäßgebiete, welche durch Amylnitrit von den Centren aus erweitert werden, auch das Gebiet

---

[1] *Lauder-Brunton,* Lancet. 1867.

[2] Vgl. *Krehl,* Die Erkrankungen des Herzmuskels, in *Nothnagels* Spez. Path. u. Ther. Leipzig u. Wien 1913, S. 194 ff.

[3] *F. Meyer,* Arch. f. Anat. u. Physiol. 1912, S. 223.

[4] *Morawitz* u. *Zahn,* Zentralbl. f. Physiol. 1912. Bd. 26, Nr. 11.

[5] *Schloß,* Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 111, S. 310.

der Kranzarterien gehört, ja daß dieses der Amylnitritwirkung besonders leicht zugänglich ist. Durch Versuche von *Loeb*[1] ist es überdies erwiesen, daß Amylnitrit in stärkeren Dosen auch von peripherem Angriffspunkte aus die Coronargefäße zu erweitern vermag.

Lösung von Gefäßkrämpfen in anderen Gebieten.

Weiterhin kann aber die gefäßerweiternde Wirkung des Amylnitrits auch von anderer Seite her die Anforderungen an das Herz herabsetzen, falls nämlich Gefäßcontractionen in anderern Gebieten bestehen und eine relative Herzinsuffizienz hervorgerufen haben. Deshalb ist die günstige Wirkung des Amylnitrits, auch abgesehen von einer direkten Beeinflussung des Coronarkreislaufes, verständlich. Es vermag durch eine sofort einsetzende Gefäßerweiterung die Widerstände für das Herz herabzusetzen. Ähnlich können auch andere gefäßerschlaffende Mittel, wie z. B. der Alkohol bei Stenokardie, wirksam sein.

Das Amylnitrit ist keineswegs in allen Fällen im stande, die Anfälle zu unterdrücken oder zu lindern. Da der Entstehung von Angina pectoris, wie es scheint, auch verschiedene Ursachen zu grunde liegen können, so wird ein Erfolg auch dann zu erwarten sein, wenn ausgebreitete Gefäßcontractionen als auslösendes Moment eine Rolle spielen. Am leichtesten verständlich ist die Wirksamkeit des Amylnitrits z. B. bei den von *Nothnagel*[2] als Angina pectoris vasomotoria beschriebenen Formen, bei welchen „Erblassen und Erstarren, subjektives Kältegefühl und objektive Temperaturabnahme an der Haut" darauf hindeuten, daß Krämpfe der Hautarterien den Anfall einleiten.

Therapeutische Wirkung.

Das Amylnitrit wirkt bei der Einatmung einiger Tropfen ungemein rasch, schon innerhalb der ersten Minute; oft ist der Erfolg aber nur vorübergehend. Manchmal vermag die Gefäßerweiterung den pathologischen Zustand aber dennoch für längere Zeit auszugleichen. So beschreibt *Lauder-Brunton*[3] den Fall, in dem das Amylnitrit zuerst von ihm angewandt wurde: „Gleichzeitig mit dem Rotwerden des Gesichtes verschwand der Schmerz in der Brust vollkommen und blieb bis zur nächsten Nacht weg. Zuweilen kam er schon nach 5 Minuten zurück; wurden dann aber einige Tropfen mehr eingeatmet, so verschwand er und kam nicht wieder." Zugleich mit der Beseitigung des Anfalles spricht sich der Nachlaß des Gefäßkrampfes, z. B. an der Radialis, deutlich aus. Dies zeigen z. B. Sphygmogramme, wie sie *Lauder-Brunton*[4] aufgenommen hat (Fig. 36 auf S. 316).

Man hat das Amylnitrit auch in anderen Krankheitszuständen angewandt, in denen man mit mehr oder weniger Recht Gefäßkrämpfe, z. B. im Bereiche der Hirnarterien, annehmen zu müssen glaubte. In dieser Beziehung erscheint die Verwendung des Amylnitrits in gewissen Formen von Migräne rationell, bei welchen ein auffallendes Erblassen des Gesichtes auf Gefäßkrämpfe hindeutet (Hemicrania sympathicotonica). Zweifellos ist auch der Erfolg des Mittels bei der Bleikolik gegen die Gefäßkrämpfe im Splanchnicusgebiet. Der abnorm gespannte

[1] *Loeb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 51, S. 64; vgl. auch *Pal*, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 1, u. *Cow*, Journ. of Physiol. 1911, Bd. 42, S. 125.

[2] *Nothnagel*, Ztschr. f. klin. Med. 1891, Bd. 19.

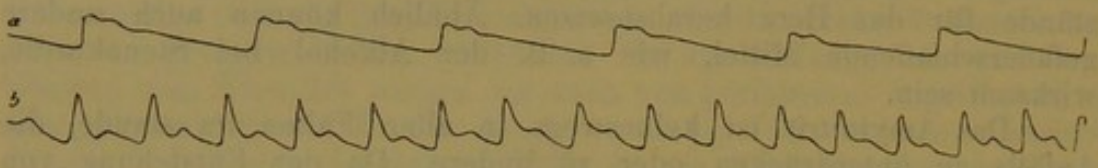
[3] *Lauder-Brunton*, Lancet. 1867; Pharmaceut. Journ. 1888.

[4] *Lauder-Brunton*, Clin. Soc. Rep. London 1870.

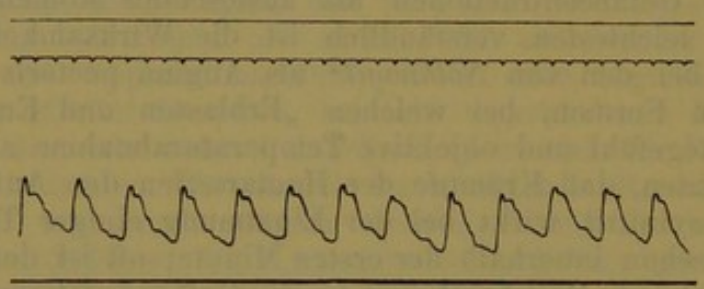
und verlangsamte Puls nimmt danach wenigstens vorübergehend wieder normale Beschaffenheit an (*A. Frank, Riegel*[1]) (Fig. 37 auf S. 317).

Nitrite. Die dem Amylnitrit analog wirkenden Nitrite wirken im allgemeinen nachhaltiger. Nach Natriumnitrit (Natrium nitrosum) in den Gaben von 0·03—0·06 *g* tritt die Wirkung gleichfalls schon nach 3—4 Minuten ein und erreicht nach 15—30 Minuten ihr Maximum, um etwa bis $1^1/_2$ Stunden anzuhalten[2]. Im allgemeinen gilt aber die Wirkung von Natrium nitrosum als weniger zuverlässig und größere Gaben (z. B. Gaben von 0·5 *g*) wirken toxisch.

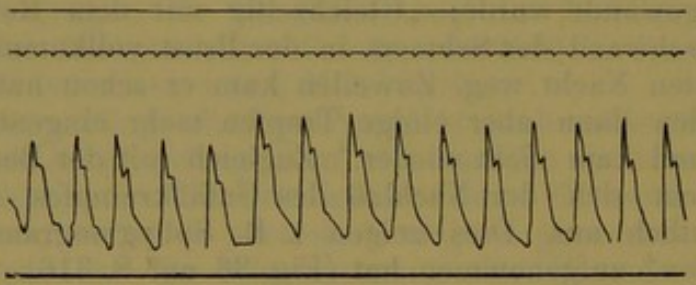
Fig. 36.



a gespannter Puls (Angina pect.).
b nach Amylnitrit.



Gespannter Puls vor Amylnitrit



nach 5 Tropfen Amylnitrit (nach Pal).

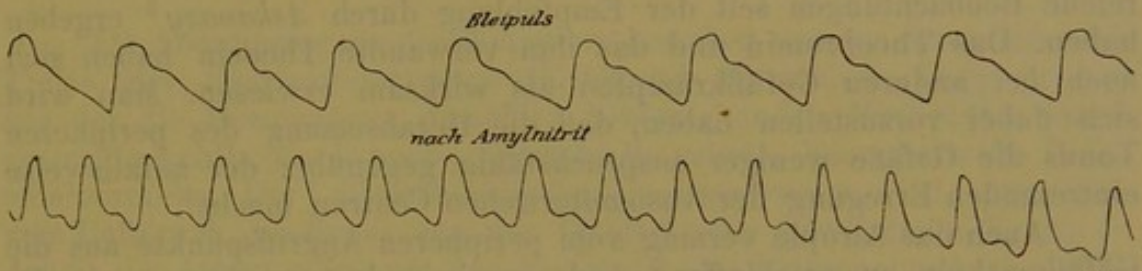
Nitroglycerin. Ausgeprägte Nitritwirkung entfalten ferner die Salpetersäureester höherer Alkohole. So bringt das Nitroglycerin in ganz kleinen Gaben von $^1/_2$—1 *mg* schon nach 2 Minuten die gleichen Wirkungen auf das Gefäßsystem hervor, wie die Verbindungen der salpetrigen Säure (wegen der explosiven Eigenschaften Vorsicht bei der Verordnung! meist in Form von Tabletten oder in alkoholisch-wässeriger Lösung). Die Übereinstimmung der Wirkung der Salpetersäureester

[1] *A. Frank*, Arch. f. klin. Med. 1875, Bd. 16, u. *Riegel*, 1878, Bd. 21.

[2] Vgl. *Marshall*, A contribution of the pharmacol. action of the organic. nitrates. Manchester 1899; *M. Hay*, The Practitioner. 1883.

mit den Nitriten erklärt sich dadurch, daß dieselben im Organismus die Bedingungen ihrer Umwandlung in Nitrit finden (*M. Hay*[1]). Im Tierexperimente (*Schloß*[2]) erwies sich die Erweiterung der Coronargefäße als intensiver und von längerer Dauer als nach Amylnitrit. Auch klinisch hat das Nitroglycerin vor dem Amylnitrit die längere Dauer seiner Wirkung voraus ($1^1/_2$—3 Stunden). Dasselbe gilt von Erythroltetranitrat und anderen verwandten Verbindungen. Auch der Natronsalpeter in größeren Gaben soll ähnlich wie das Nitrit wirksam sein[3], vielleicht weil er im Organismus zum Teil in Nitrit übergeht.

Fig. 37.



Coffein und Theobromin.

Von peripherem Angriffspunkte in der Gefäßwand aus erweitern das Coffein und Theobromin und die ihm verwandten Substanzen die Gefäße in einzelnen Bezirken. Wir haben auf S. 261 erörtert, daß das Coffein von den vasomotorischen Centren aus im entgegengesetzten Sinne wirkt und dadurch die dem vasomotorischen Einfluß am stärksten unterliegenden Darmgefäße verengt. Es besteht sonach gleichsam ein Kampf zwischen dem centralen Einfluß des Coffeins, der die Gefäße zu verengern strebt, und seiner direkt erschlaffenden Wirkung auf die Gefäßwand. In dem einen Gefäßgebiete gewinnt der periphere Einfluß, in anderen der centrale die Oberhand. Solange die Niere z. B. in nervöser Verbindung und daher in vasomotorischer Abhängigkeit von den Centren steht, werden ihre Gefäße im allgemeinen durch Coffein verengert, u. zw. stärker oder schwächer, je nach der individuell schwankenden Empfindlichkeit der vasomotorischen Centren gegen das Gift. In der entnervten Niere dagegen wirkt das Coffein immer gefäßerweiternd. Bei dem Theobromin, das weniger stark centralerregend wirkt, überwiegt stets der erweiternde Einfluß auf die Nierengefäße (vgl. darüber Näheres bei Diurese).

Erweiterung der Nierengefäße.

der Hirngefäße.

Neben dem Gefäßgebiet der Nieren sind der peripheren Coffeinwirkung besonders die Hirngefäße unterworfen. *Wiechowski*[4] hat während der Coffeinwirkung nicht allein stärkere Durchblutung des Gehirns, die auch passiv durch die Verdrängung aus dem Splanchnicusgebiete zu erklären wäre, sondern auch eine direkte Herabsetzung des Tonus an den intrakraniellen Gefäßen beobachtet. Aus dieser Wirkung des Coffeins ist wohl sein heilsamer Einfluß bei gewissen Formen von Kopfschmerzen zu erklären.

---

[1] *M. Hay* l. c.
[2] *Schloß* a. a. O.
[3] Vgl. *Lauder-Brunton*, D. med. Woch. 1902, Nr. 16.
[4] *Wiechowski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48, S. 376.

der Coronargefäße des Herzens.

Endlich haben Versuche von *Hedbom*[1] und von *Loeb*[2] ergeben, daß Coffein die Kranzgefäße des Herzens deutlich erweitert. Die Wirkung greift peripher an den Gefäßwänden an, da sie auch am isolierten durchbluteten Herzen zu stande kommt. Das Theobromin wirkt in gleichem Sinne. Daraus ist es wohl zu erklären, daß sich die Theobrominpräparate als prophylaktische Mittel gegen die stenokardischen Anfälle so gut bewährt haben. In den Anfällen selbst ist das Theobromin nicht anwendbar, da es viel zu langsam resorbiert wird, um den Gefäßkrampf coupieren zu können. Die prophylaktische Anwendung von 2·0—2·5 *g* Theobrominum natrio-salicylicum beseitigt dagegen oder mildert die Anfälle in eindeutiger Weise, wie dies zahlreiche Beobachtungen seit der Empfehlung durch *Askanazy*[3] ergeben haben. Das Theobromin und das ihm verwandte Theocin haben sich auch bei anderen Gefäßkrämpfen als wirksam erwiesen. Man wird sich dabei vorzustellen haben, daß die Herabsetzung des peripheren Tonus die Gefäße weniger anspruchsfähig gegenüber der anfallsweise eintretenden Erregung der vasomotorischen Centren macht[4].

Auch das Atropin vermag vom peripheren Angriffspunkte aus die Gefäßmuskeln zu erschlaffen[5] und erweitert insbesondere auch die Coronargefäße[6].

Yohimbin.

Von peripherem Angriffspunkte erweitert auch das Alkaloid Yohimbin (vgl. S. 276) verschiedene Gefäßgebiete[7]. In — wahrscheinlich überflüssiger — Kombination mit sehr geringen Mengen von Urethan wird das salpetersaure Salz (Vasotonin) neuerdings gegen Angina pectoris und andere arteriosklerotische Beschwerden als subcutane Injektion empfohlen (*Fr. Müller* u. *Fellner*, *Staehelin*[8]).

Papaverin.

Über die stark gefäßerschlaffende Wirkung des Papaverins und seine erfolgreiche Anwendung innerlich, subcutan oder auch intravenös hat neuerdings *Pal* berichtet[9].

---

[1] *Hedbom*, Skand. Arch. f. Physiol. 1899, Bd. 9, S. 1.

[2] *Loeb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 51, S. 64.

[3] *Askanazy*, D. Zentralbl. f. klin. Med. 1895, u. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1895.

[4] Vgl. *R. Breuer*, Münchner med. Woch. 1902, Nr. 39—41.

[5] *Fr. Müller*, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1906, Suppl., S. 411.

[6] *Santesson* u. *Thunberg*, Skand. Arch. f. Physiol. 1898, Bd. 8, S. 168, u. *Hedbom*, Ebenda, 1899, Bd. 9, S. 1.

[7] *Löwy*, Berliner klin. Wochenschrift. 1900, S. 927; *Fr. Müller*, Archives de Pharmacodynamie. 1907, Bd. 17, S. 81.

[8] *Fr. Müller* u. *Fellner*, Therapeutische Monatshefte 1910, Juni; *Staehelin*, Ebenda, 1910, September.

[9] *Pal*, Deutsche med. Woch. 1914, Nr. 4, und Wiener med. Woch. 1913, Nr. 39.

Pharmakologie der Atmungsorgane.

Atembewegungen.

Die Atmungsorgane der Säugetiere bestehen aus den integrierenden Teilen des Respirationstractus (Kehlkopf, Bronchien, Lungen) und aus der die Bewegungen desselben beherrschenden Muskulatur (quergestreifte Kehlkopf-, Rippen-, Zwerchfellmuskeln, längsgestreifte Bronchialmuskeln). Der Luftwechsel in den Lungenalveolen wird, abgesehen vom Luftdruck, bestimmt von der Tätigkeit der bewegenden Kräfte — Arbeit der Atemmuskulatur und Elastizität des Lungengewebes — d. h. also von der Mechanik der Atembewegungen sowie von den jeweiligen Widerständen, die sich dem Spiel der Luft in den zuführenden Atemwegen oder dem elastischen Spiel der Alveolen entgegensetzen.

Atemcentrum.

Frequenz, Umfang und Energie der Atembewegungen sind zunächst abhängig von dem Erregungszustand des im bulbären und im spinalen Mark gelegenen Centralapparates, der seine Erregungen direkt vom Blut und reflektorisch durch zentripetale Nerven (Lungenvagus, Trigeminus, Hautnerven u. a.) erhält.

Wirkung verminderter O_2-Spannung.

Von den bei der Erregung des Atemcentrums durch das Blut beteiligten Faktoren sind uns zwei Bedingungen als maßgebend bekannt, die der Spannung von O_2 und CO_2: abnorm verminderte O_2-Spannung im Blut bewirkt eine Steigerung der Atemfrequenz und -tiefe, u. zw. meistenteils eine vorwiegend inspiratorische Dyspnöe (*Bernstein*, 1882), jedoch erst, wenn der O_2-Gehalt der Einatmungsluft auf 10% oder darunter gesunken ist (*Speck, Loewy, v. Terray*[1]). Wenn gleichzeitig die Spannung der CO_2 sehr niedrig ist, bewirkt O_2-Mangel *Cheyne-Stokes*ches Atmen (*Haldane* und *Douglas*[2]); daraus erklärt sich auch das Auftreten dieses Phänomens in großer Bergeshöhe (*Durig*[3]).

gesteigerten O_2-Gehalts der Luft.

Eine Steigerung des O_2-Gehaltes in der Atemluft bis zu 100% hat weder auf die Atemmechanik noch auf O_2-Verbrauch und Gesamtstoffwechsel eine nachweisbare Wirkung (*Durig*[4], 1903). Für die neuerdings klinisch betonte Empfehlung von O_2-Inhalationen fehlt in dieser Beziehung — abgesehen von der CO-Vergiftung — einstweilen eine ausreichende wissenschaftliche Begründung.

[1] Versuche an Menschen: *Speck*, Physiologie des menschlichen Atmens. Leipzig 1892. *Loewy*. *Pflügers* Arch. 1894, Bd. 58, S. 409, und Unters. üb. d. Resp. u. Circ. bei Änd. d. Druckes u. d. Sauerstoffgehalts d. Luft. Berlin 1895; an Tieren: *v. Terray*, *Pflügers* Arch. 1897, Bd. 65, S. 383, wo auch die Literatur.

[2] *Haldane* und *Douglas*, Journ. of Physiol. 1910, Bd. 38, S. 401.

[3] *Durig*, Ergebn. d. Monte-Rosa-Exp. Wiener akad. Denkschr. 1910, Bd. 86, S. 374.

[4] *Kraus*, Ztschr. f. klin. Med. 1893, Bd. 22, S. 449; *Durig*, *Engelmanns* Arch. 1903, Suppl., S. 209.

Sauerstofftherapie. Eine günstige Wirkung der Sauerstofftherapie auf das subjektive Befinden des Kranken bei Dyspnöe und Cyanose wird von den meisten Beobachtern für die Dauer der Einatmung angegeben. Da das Hämoglobin aus einem O_2-reicheren Gasgemisch nicht mehr O_2 aufnimmt als aus Luft, so kann die Wirkung nicht auf einen höheren Sättigungsgrad des Blutfarbstoffes bezogen werden (*Kraus*, *Durig*[1]). Das Plasma aber vermag bei höherer O_2-Spannung mehr O_2 zu absorbieren, und deshalb kann es wohl von Bedeutung sein, den O_2-Partialdruck in der Atmungsluft zu steigern. Das mit Sauerstoff übernormal gesättigte Plasma wird ein wegen herdweise verödeten Lungengewebes ungleichmäßig, d. h. zum Teil unvollständig arterialisiertes Blut auf normale O_2-Spannung bringen können, vielleicht auch die oxydative Beseitigung von dyspnoisch wirkenden Stoffwechselprodukten beschleunigen und so die dyspnoische Unruhe und Angst des Kranken beseitigen.

Ist infolge anhaltender dyspnoischer CO_2-Überladung — kardialer Lungenstauung — oder infolge von urämischer Vergiftung das Atemcentrum gegen den Reiz der CO_2 abgestumpft, so tritt bei mangelhafter O_2-Versorgung auch trotz hoher CO_2-Spannung nicht selten das periodische Atmen ein mit Einschlummern in den Pausen und qualvollem Erwachen beim Wiederbeginn der Atmung. Sauerstoffinhalation kann dann öfters wieder regelmäßige Atmung und damit wesentliche Erleichterung herbeiführen[2].

Aus alledem läßt sich die symptomatische Wirkung — namentlich für die Dauer der Einatmung — erklären[3].

Das Blut atemgelähmter Tiere kann statt durch die übliche periodisch-mechanische Lungenventilation auch durch anhaltendes Einblasen von reinem Sauerstoff in die unbewegten Lungen ausreichend arterialisiert werden, wenn das den Sauerstoff zuführende Rohr tief, d. h. bis zur Bifurkation der Trachea eingeführt ist, und ein damit verbundenes möglichst weites Zwillingsrohr das freie Ausströmen der Kohlensäure sichert[4]. Danach könnte zur Belebung Erstickter die Sauerstoffeinblasung aus der Sauerstoffbombe mittels einer durch Intubation tief eingeführten Doppelröhre mit Vorsicht versucht werden. Die Einatmung reinen Sauerstoffs kurze Zeit hindurch wird erfahrungsmäßig ohne Schädigung ertragen; die Einblasung aber mit Umgehung der reinigenden Schutzeinrichtungen der Kehlkopf- und Trachealschleimhaut verursacht allerdings leicht Pneumonie.

Wirkung der CO_2-Spannung im Blut. Umgekehrt hat eine Verminderung der normalen CO_2-Spannung in den Alveolen und damit in den Geweben keinen, eine Vermehrung aber — selbst nur eine geringe — einen sehr starken, u. zw. erregenden Einfluß auf die Atmung. Erhöhte CO_2-Spannung im Gewebe kommt auch zu stande bei einer Abnahme der Blutalkalescenz[5], wie sie durch Bildung saurer Stoffwechselprodukte bei starker Muskelarbeit[6], Fieber, Diabetes, manchen Vergiftungen etc. entsteht; dabei ist dann die Atmung gleichfalls bis zu starker Dyspnöe gesteigert. Daß unter solchen Umständen die reichliche Zufuhr von Alkalien die Atmung beruhigen und regulieren kann, ist einleuchtend.

Wirkung der Bluttemperatur. Abgesehen von dem Chemismus des Blutes ist auch seine Temperatur mitbestimmend für die Atemfrequenz und -tiefe: Steigerung der Blutwärme pflegt sie zu erhöhen[7], Erniedrigung sie herabzusetzen. Alle Mittel also, die geeignet sind, das abnorm kühle Blut zu erwärmen (z. B.

---

[1] *Kraus*, Ztschr. f. klin. Med. 1893, Bd. 22, S. 449; *Durig*, *Engelmanns* Arch. 1903, Suppl., S. 209.

[2] *R. Breuer*, mündliche Mitteilung.

[3] Im übrigen vgl. *Loewy* u. *Zuntz* in *Michaelis*, Sauerstofftherapie. Berlin 1905.

[4] *Volhard*, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 5; *Meltzer* u. *Auer*, Physiolog. Zentrbl., XXIII, 1909, S. 210 u. 442; *Biedl* u. *Rothberger*, ibid., Nr. 10.

[5] Vgl. auch *Jaquet*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 30. Über das Wesen der „Blutalkalescenz" vgl. S. 375.

[6] *Geppert* und *Zuntz*, *Pflügers* Arch. 1888, Bd. 42, S. 189.

[7] *Fick* u. *Goldstein*, Würzb. Verh. 1871, Nr. 7, u. *Pflügers* Arch. 1872, Bd. 5, S. 38; *v. Mertschinsky*, Würzb. Verh., XVI., 1881; *Frédericq*, *Dubois* Arch., Suppl. 1883. S. 51; *R. H. Kahn*, *Engelmanns* Arch. 1904, Suppl., S. 81.

warme Infusionen) oder das überwärmte (im Fieber) abzukühlen (Antipyretica), werden dazu beitragen, die Atemfrequenz der Norm zu nähern.

Arzneiliche Erregung des Atemcentrums

In Fällen schwerer Erkrankung oder Vergiftung tritt nicht selten tiefes Koma ein, die Atmung wird immer langsamer und oberflächlicher und schließlich ganz insuffizient; hier hat die Therapie die Aufgabe, die Respiration anzuregen, d. h. ihren stockenden Mechanismus in wirksame Bewegung zu bringen. Dies kann geschehen durch direkte Erregung des Atemcentrums.

vom Blute aus

Die Zahl der Stoffe, die vom Blut aus erregend auf das Atemcentrum wirken, ist sehr groß. Man kann vielleicht behaupten, daß alle leicht flüchtigen Gifte die Respiration anregen; sofern sie durch die Exspirationsluft ausgeschieden werden, ist die Respirationssteigerung eine teleologisch verständliche Reaktion des Organismus. In diesem Sinne wirken Schwefelwasserstoff, Blausäure, Kohlensäure, Chloroform, Äther, Alkohol, Amylnitrit u. a. m.: praktisch kommen aber für den therapeutischen Zweck nur Alkohol und Äther in Frage.

durch Alkohol,

Klinisch ist die atmungsanregende Wirkung kleiner Mengen starken Weines lange bekannt; wieweit es sich dabei um eine reflektorische Wirkung von den Geschmacks-, Geruchs- und sensiblen Magennerven aus handelt oder um direkte Erregung des Atemcentrums, ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, namentlich von *Binz* und seinen Schülern. Sie konnten im Tierversuch zeigen, daß durch Alkohol regelmäßig eine anhaltende Steigerung der Atemgröße, d. i. des Volums der in der Zeiteinheit geförderten Luft, eintritt, u. zw. unabhängig von der Art der Applikation, d. h. auch nach intravenöser Injektion; wurde Alkohol durch die Art. carotis centralwärts injiziert, so trat die Wirkung fast augenblicklich ein (*Wilmanns*[1]), woraus also auf einen direkt im Centralnervensystem einsetzenden Reiz zu schließen sein dürfte. Da im übrigen der Alkohol nicht, wie Kohlenhydrate und Fette, abgelagert werden kann, sondern alsbald verbrannt wird, so mag ein Teil der anhaltend verstärkten Atmung auf den für die Verbrennung erforderlichen O_2-Mehrbedarf und die CO_2-Mehrbildung zurückzuführen sein, wie es von *Henrijean*[2] und später von *Zuntz*[3] angegeben worden ist. Da die Wirkung aber schon nach ganz kleinen intravenösen Gaben eintritt, deren Verbrennung nicht in Betracht kommen kann, so muß ihr Hauptanteil eine direkte Erregung sein.

durch Ester,

Neben dem Alkohol haben auch die im Wein enthaltenen Ester (Essigsäureäthylester u. a.) nach *Binz*[4] die Eigenschaft, das Atemcentrum anzuregen.

durch Äther,

Äther kann innerlich rein oder mit Alkohol gemischt als sog. Hoffmannstropfen gegeben werden; sehr wirksam sind auch subcutane Injektionen von Äther (1—2 *g*), doch sollen sie nicht in der Nähe von Nervenstämmen gemacht werden.

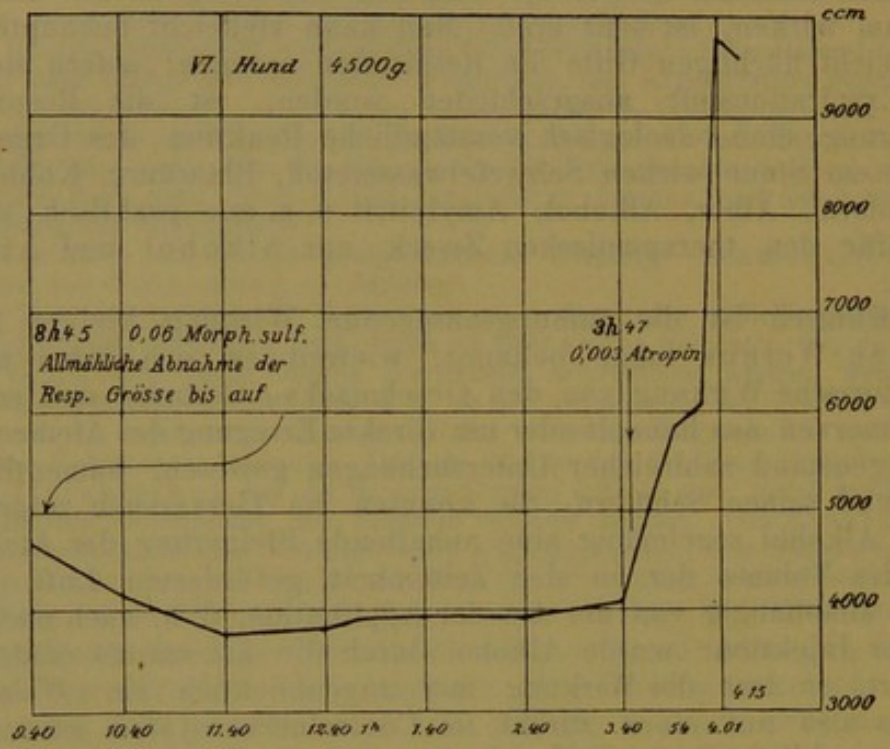
---

[1] *Wilmanns*, *Pflügers* Arch. 1897, Bd. 66, S. 167.
[2] *Henrijean*, Bull. de l'acad. r. de Bruxelles (3), 1883, Bd. 5, Nr. 1.
[3] *Zuntz*, Verh. d. Berl. phys. Ges. *Dubois'* Arch. 1887, S. 178.
[4] *P. Krautwig*, Zentralblatt f. klin. Med. 1893, Nr. 17; *Wendelstadt*, *Pflügers* Archiv. 1899, Bd. 76, S. 223, daselbst Literatur.

durch central erregende Arzneimittel,

Außer den eben genannten flüchtigen Stoffen hat eine Reihe von Giften, die verschiedene Gebiete des Centralnervensystems in Erregung versetzen, die Fähigkeit, auch das Respirationscentrum zu reizen. Es sind hier hauptsächlich zu nennen: Strychnin, Campher, Coffein, Cocain, Atropin mit seinen Verwandten, Lobelin, Apomorphin[1] und die Quebrachoalkaloide Aspidospermin und Quebrachin (*B. Wallace*[2]). Von ihnen kommen hier für praktische Zwecke nur Campher, Coffein und Atropin in Betracht.

Fig. 38.



Von der erregenden Wirkung des Camphers und der Art seiner Anwendung ist bereits gesprochen worden, ebenso von der des Coffeins; in dem Kaffee und Tee scheinen außer dem Coffein (*Heinz*[3]) noch andere, destillierbare Stoffe die Atmungsfrequenz zu steigern (*Archangelsky*[4]).

insbesondere durch Atropin.

Die centrale Erregung des Respirationsapparates durch Atropin ist bereits von *Bezold*[5] nachgewiesen und von anderen Autoren später bestätigt worden; sie tritt namentlich wirksam und deutlich hervor bei narkotischen Vergiftungen, z. B. in der Chloralvergiftung (*Husemann*[6]) und besonders bei Morphinvergiftung.

Die obenstehende Kurve Fig. 38 zeigt graphisch die Ergebnisse, die *Vollmer*[7] in einer Untersuchung über die antagonistische Beeinflussung der Atmung durch Morphin und Atropin erhielt.

---

[1] Apomorphin erregt das Atemcentrum selbst noch, wenn das Brechcentrum durch Narkose bereits ganz gelähmt ist (*Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1873, Bd. 2, S. 254).

[2] *B. Wallace*, Proc. Soc. f. exp. Biol. and. Med. New York 1903/04, Bd. 1.

[3] *Heinz*, Inaug.-Diss. Bonn 1890.

[4] *Archangelsky*, Arch. intern. de Pharmacodynamie. 1900, Bd. 7, S. 405.

[5] *Bezold* u. *Blöbaum*, Würzburger physiol. Untersuchungen. 1867, Bd. 1, S. 1.

[6] *Husemann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 6, S. 443.

[7] *Vollmer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 30, S. 385.

Da stark vergiftende Gaben von Atropin auch ihrerseits das Atemcentrum zu lähmen im stande sind, so hängt der erwünschte Erfolg selbstverständlich von einer geschickten und vorsichtigen Anwendung des Atropins ab, und es erklären sich die experimentellen Mißerfolge einzelner Untersucher[1].

Reflektorische Erregung des Atemcentrums.

Kräftiger als die direkte Erregung des Respirationscentrums durch pharmakologische Agenzien gelingt in der Regel die indirekte, reflektorische Erregung durch Hautreize und durch Reizung der Endigungen des Nerv. trigeminus und olfactorius in der Nase, sei es mechanisch (Kitzeln) oder chemisch, wie z. B. durch Ammoniak (Riechsalze, die Ammoniumcarbonat mit ätherischen Ölen, Lavendelöl u. dgl. enthalten) oder Eisessig u. a. m.

Beruhigung der Atmung

Viel häufiger als Erregung ist Beruhigung und Regulation der Atmung die zu erfüllende Indikation: sie tritt überall ein, wo eine direkt oder reflektorisch hervorgerufene Dyspnöe oder krampfhafte Atembewegungen, quälender Husten Linderung oder Beseitigung erfordern.

Symptomatisch kann dieser Zweck in der Regel durch Abstumpfung der die Atembewegungen beherrschenden Centralapparate erreicht werden.

durch Morphin.

Die Eigenschaft, die Erregbarkeit der Respirationscentren herabzusetzen, haben alle sog. Narkotica, d. h. alle Stoffe, die die Erregbarkeit des Centralnervensystems im ganzen vermindern. Indes bestehen dabei große und wesentliche Unterschiede: die der großen „Alkoholgruppe“ zugehörigen Anaesthetica und Schlafmittel wirken zwar sämtlich beruhigend auf die Atmung, aber erst in toxischen Gaben, welche Bewußtsein, Empfindung und Reflexerregbarkeit bereits merklich oder vollständig betäuben[2], so daß sie für den vorliegenden Zweck nicht in Betracht kommen können. Dagegen setzen die Narkotica der „Morphingruppe“ ganz specifisch die Erregbarkeit des Atemcentrums herab, lange bevor oder ohne daß überhaupt sonst betäubende Wirkungen hervorgerufen werden.

CO_2 als Maß der Erregbarkeit.

Als einen sehr geeigneten Maßstab zur Messung der Erregbarkeit des Atemcentrums hat *A. Loewy* den leicht abstufbaren Reiz kennen gelehrt, den jeweils verschiedene, der Einatmungsluft zugemischte Mengen von Kohlensäure auf das Atemcentrum ausüben. Die Exspirationsluft des Menschen enthält ungefähr 3 % CO_2; wird die Inspirationsluft mit steigenden Mengen von CO_2 gemischt, so steigt der CO_2-Gehalt der ausgeatmeten Luft entsprechend und kann als Maß der im Blute wirksamen CO_2-Spannung gelten. Es zeigt sich nun, daß mit dem Steigen der CO_2-Prozente in der Exspirationsluft von 3 % bis ca. 7 % die Atmungsgröße, d. i. das Volum der geatmeten Luft fast genau proportional steigt, u. zw. im gleichen Verhältnis bei ganz verschiedenen Personen und zu verschiedenen Zeiten.

Die umstehend wiedergegebene Kurve (Fig. 39) aus *Loewys* Untersuchung läßt dies deutlich erkennen.

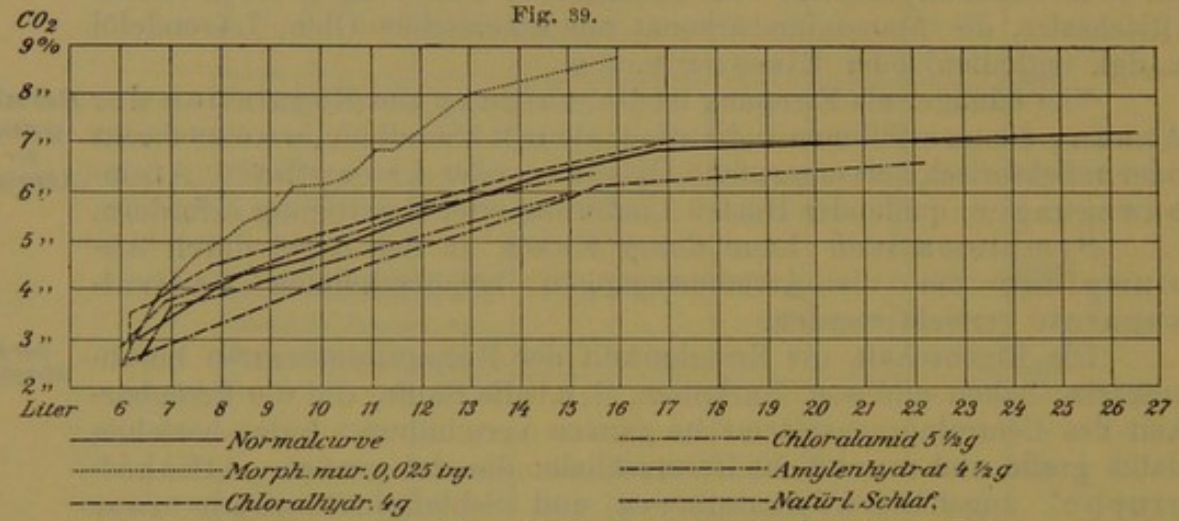
Bei höherer CO_2-Spannung scheint eine Summationswirkung verschiedener unbekannter Faktoren einzutreten, das Atemvolum wächst stärker, als dem CO_2-Zuwachs in der Exspirationsluft entsprechen würde.

[1] Vgl. *Binz*, Berl. klin. Wochenschr. 1896, S. 885.
[2] *A. Loewy, Pflügers* Arch. 1890, Bd. 47, S. 601.

Specifische Herabsetzung der Erregbarkeit durch Morphin.

Weder der natürliche noch der durch Hypnotica (Chloralhydrat-Chloralamid, Amylenhydrat) hervorgerufene Schlaf ändert die Reaktionskurve wesentlich, wohl aber, u. zw. schon in kleinen, sonst nicht betäubenden Mengen das Morphium; unter seiner Wirkung wird das Respirationscentrum unerregbarer, so daß, um die gleiche Atmungsvermehrung wie sonst hervorzurufen, der CO_2-Zuwachs wesentlich größer genommen werden muß. Ebenso, wie gegen den CO_2-Reiz, sinkt die Empfindlichkeit des Atemcentrums auch gegen reflektorisch wirksame Reize, z. B. Ischiadicusreiz.

Fig. 89.



Atmungsgröße (Minutenvolum) bei steigender CO_2-Spannung im Blute. Versuche an Menschen.

Verlangsamung und Vertiefung der Atmung.

Nach sehr kleinen Gaben Morphium (3—10 *mg*) äußert sich die Erregbarkeitsverminderung des Atemcentrums am Menschen in der verlangsamten und vertieften Atmung, indem eine stärkere Summation von Reizen (Dehnungsreiz der Lunge, CO_2-Spannung im Blut) zur Auslösung des Atemrhythmus erforderlich wird; dasselbe läßt sich experimentell an Tieren feststellen: so sah *A. Fränkel*[1] im Versuch am Kaninchen unter dem Einfluß von Morphium die Atemfrequenz sinken, die Atemgröße aber erheblich wachsen.

Wirkung kleiner Morphingaben auf die Atemgröße (Kaninchen).

Zeit Minuten	Atemfrequenz in 1 Minute	Atemvolum in 1 Minute in cm^3	1 Atemzug cm^3	Bemerkungen
1	68	300	4·4	
2	64	300	4·6	
3	68	300	4·7	
5	—	—	—	0·54 *mg* Morphin pro 1 *kg* subc.
13	54	300	5·7	
26	60	400	6·6	
51	52	360	6·9	
61	50	440	8·8	
71	56	500	8·9	

[1] *A. Fränkel*, Münchner med. Woch. 1899, Nr. 46; vgl. dazu *Cushny*, On the pharm. of the respir. centre. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1913, Vol. IV, Nr. 5.

Dabei kann unter Umständen der Ventilationserfolg in der Lunge größer als in der Norm sein, weil bei jedem Atemzug nur ein Bruchteil der Alveolarluft durch atmosphärische Luft ersetzt wird, dieser Bruchteil aber wegen des in dem „schädlichen Raum" der Trachea und Bronchien enthaltenen Luftvolums von ca. 140 cm^3 bei einem großen Atemzug verhältnismäßig viel größer ausfallen muß als bei einem kleinen. So ergab sich beispielsweise in Versuchen von *Reach* und *Röder*[1] nach 100 Atemzügen zu 0·2 *l* in einer Minute (Minutenvolum = 20 *l*) der Gehalt der Alveolarluft zu 17·0% Sauerstoff und 2·7% Kohlensäure; bei dem gleichen Minutenvolum von 20 *l*, aber bei vertiefter und verlangsamter Atmung, nämlich nach 25 Atemzügen von 0·8 *l* in einer Minute, zu 19·3% Sauerstoff und 2·0% Kohlensäure. *Relativ größerer Ventilationseffekt.*

Daraus ergibt sich ohneweiters der größere Ventilationseffekt ausgiebiger und langsamer Atmung. Dazu kommt, daß die Luft in der Lunge nicht überall gleichmäßig zusammengesetzt, sondern am CO_2-reichsten und O_2-ärmsten in den peripher gelegenen Alveolen ist, die nur bei tiefer Atmung, insbesondere nur bei weitgehender Exspiration ihren Inhalt ausstoßen. Aus diesem Grunde können gerade auch kräftige Exspirationsstöße, wie sie bei Husten-, namentlich aber bei Nies- und Brechbewegungen zu stande kommen, auf die Lufterneuerung in den Alveolen günstig wirken; dadurch mag sich der Nutzen der sog. Nausea und der Würgbewegungen miterklären, die die „nauseosen Expectorantien" hervorzurufen im stande sind[2] (über diese weiter unten).

Durch die verlangsamte und vertiefte Atmung bei dennoch erhöhter Leistung, erhöhten „Nutzeffekt", wird eine wohltätige Schonung der Lunge und des ganzen Respirationsapparates erzielt, eine Kräfteersparnis, die bei geschwächten Kranken mit frequenter, insuffizienter Atmung, z. B. bei Herzkranken oder bei stark Fiebernden, von größter Bedeutung sein kann. Das Morphium leistet hier für die Regulation und Effektsteigerung der Atmung dasselbe, was für die gestörte und insuffiziente Herztätigkeit die Digitalis leistet. *Schonung der Lunge.*

Von besonderer Wichtigkeit aber ist es, daß noch früher und leichter als das eigentliche Respirationscentrum das von der Kehlkopf- und Bronchialschleimhaut aus, vielleicht auch noch von anderen Stellen aus reflektorisch erregbare Hustencentrum durch die Substanzen der Morphingruppe narkotisiert werden kann; diese Tatsache ist klinisch sichergestellt, Experimentelles ist darüber indes sehr wenig bekannt. Wo es daher angezeigt ist, den Hustenreflex zu unterdrücken, — zur Schonung bei quälendem und schmerzhaftem Husten, zur Vermeidung von Hämoptöe und um den durch den Husten sich immer mehr steigernden Reizzustand der Kehlkopfschleimhaut zu vermindern — da werden mit gutem Erfolge die Substanzen der Morphingruppe anzuwenden sein. *Narcose des Hustencentrums*

Wenn sich die erörterten therapeutischen Zwecke auch mit Morphium selbst in geeigneten Dosen (3—10 *mg* bei Erwachsenen, *durch kleine Gaben Morphin*

[1] Biochem. Zeitschrift. 1909, Bd. 22, S. 471, Tab. IV. Vers. 25 u. 29, die Zahlen abgerundet. Vgl. auch *Loewy*, Respiration und Circulation. Berlin 1895, und *Pflügers* Arch., 1894, Bd. 58, S. 416.

[2] *Dreser*. Verh. d. Ges. d. Naturfr. u. Ärzte. Aachen 1900, Bd. 2, S. 26.

entsprechend weniger bei Kindern) erreichen lassen, so sind doch seine „Nebenwirkungen“ — die Retardation der Darmbewegungen, Aufregung bei nervös-empfindlichen Patienten sowie namentlich die leicht eintretende Gefahr der Angewöhnung bei chronisch Leidenden, z. B. bei Phthisikern — Gründe genug, um so lange als möglich von seiner Anwendung als Hustenmittel abzusehen. Man kann dies umso leichter, als einige Morphinderivate die angeführten Nachteile nicht aufweisen, die hier erörterte günstige Wirkung aber in hohem Maße besitzen[1].

durch Morphinderivate.

Von diesen Derivaten kommen in Betracht:

1. Kodein (Methylmorphin); am besten als phosphorsaures Salz, welches sich leicht in Wasser löst. Einzelgaben mehrmals täglich 0·04—0·06 *g* für Erwachsene (0·1 *g* Maximaldosis pro dosi, 0·3 *g* pro die); kleinere Einzelgaben sind, auch häufig wiederholt, wenig wirksam und unzweckmäßig (*Fränkel*[2]). „Gewöhnung“ ist selbst bei monate- und jahrelangem Gebrauch nicht zu befürchten.

2. Dionin (salzsaures Äthylmorphin); Wirkung der des Kodeins sehr ähnlich, aber anscheinend stärker schmerzstillend und auch die Darmperistaltik einschränkend, wenn auch beides nicht in dem Maße wie Morphin; Dosen 0·015—0·03 *g*, auch subcutan.

3. Peronin (salzsaures Benzylmorphin); 0·02—0·04 *g* pro dosi.

4. Heroin (Diacetylmorphin) als salzsaures Salz, leicht löslich in Wasser, setzt die Erregbarkeit des Respirationscentrums stärker als die anderen Derivate herab und macht schon bei kleinen Gaben verlangsamte und vertiefte Atmung, ist überhaupt weit morphinähnlicher; bei Kindern wirkt es stark narkotisch (vgl. Nervensystem, S. 40).

Dosen für Erwachsene 3—5 *mg*, für Kinder über einem Jahr $^1/_2$ *mg*, unter einem Jahr $^1/_4$ *mg*. Gefahr der Gewöhnung!

Auch andere Substanzen wirken ähnlich narkotisch auf das Atemcentrum, wie z. B. der Oxycampher, ein sonst wenig wirksames Oxydationsprodukt des Camphers. Gaben 1—2 *g*, auch in alkoholischer Lösung[3].

Behinderung der Atmung

bei normalem Atemcentrum.

Die ursächlichen Momente behinderter Atmung können — abgesehen von der Kompression der Lungen durch Luft oder Flüssigkeit in der Pleurahöhle und von mechanischer Behinderung der Atemmuskulatur (z. B. Zwerchfellkrampf oder -lähmung) — in reflektorischer Hemmung der Thoraxbewegungen durch pleuritische Schmerzen, Intercostalneuralgien u. a. liegen; oder in einem abnormen Verhalten der Atemwege; oder endlich in einer Störung des Lungenkreislaufes. Nur diese drei letzten Momente sind einer direkten medikamentösen Behandlung zugänglich.

Behinderung der Thoraxbewegung durch Schmerzen.

1. Die Behinderung der Thoraxbewegungen durch Schmerzen kann einseitig wie doppelseitig wirksam sein. Experimentell läßt sie sich am Tier und am Menschen durch mäßige Reize, wie Senfpflaster, Jodtinktur etc., die einseitig oder symmetrisch appliziert werden, leicht hervorrufen; wobei hervorzuheben ist, daß die Gegend der Herzgrube die bei weitem empfindlichste Stelle, insbesondere für

---

[1] Vgl. darüber *Heinz'* Diss. Bonn 1890, und insbesondere *Dreser*, *Pflügers* Arch. 1898, Bd. 72, und *Fränkel*, Münchner med. Wochenschr. 1899, Nr. 46.

[2] *Fränkel*, Münchner med. Wochenschr. 1899, Nr. 24.

[3] Vgl. *Heinz* u. *Manasse*, Deutsche med. Wochenschr. 1897, Nr. 41.

den Reiz durch Senfpflaster zu sein scheint (*L. Mayer*[1]). Auf den Reiz tritt Abflachung und Verlangsamung der Atmung, namentlich der Inspiration ein, während die ungereizte Seite kompensatorisch ausgiebigere Atembewegungen ausführt. Die Reizung der gesunden Seite kann mithin therapeutisch benutzt werden, um eine mehr oder weniger inaktiv gewordene Lungenhälfte, z. B. infolge pleuritischer Adhäsion, zur Atmung zu zwingen, zu üben.

Sind die Reize sehr heftig, wie z. B. mit dem Thermokauter, so tritt auf der gereizten Seite neben der Verlangsamung nicht Abflachung, sondern starke Vertiefung der Inspirationsbewegung ein, die auch nach dem Aufhören des Reizes noch eine Zeitlang andauert. Die gleiche günstige Wirkung, Verlangsamung und Vertiefung der Atmung, bewirken aber auch die schwächeren Reize (Jodtinktur), wenn infolge spontaner Schmerzen, Pleurodynie u. a., die Atmung flach und frequent geworden ist; sie wirken gleichsam örtlich betäubend, und es kann dem Kranken so wesentliche Erleichterung und Verbesserung seiner Atmung verschafft werden (vgl. Hautreize).

Wenn man bei Schleimhautentzündungen der Luftwege „einhüllende" Mittel, Emollientia, wie Althäa- oder Gummischleim trinken oder gurgeln läßt, so können diese auch nur reflektorisch mildernd wirken.

Atmungshindernisse in den Atemwegen.

2. Behinderung der Atmung durch Hindernisse in den Atemwegen kann infolge von Entzündung, durch allzu zähes Bronchialsekret oder durch krampfhaften Verschluß der luftzuführenden Wege zu stande kommen. Bei entzündlichen Zuständen in den Lungen, Schwellung der Schleimhäute und reichlicher Sekretion, werden gefäßverengende, sekretionsbeschränkende Substanzen, u. zw. am besten flüchtige, wie Terpentinöl, Latschenöl (*Roßbach*), mit einem Luftstrom oder mittels Zerstäubers, bei chronischen Zuständen auch mit warmen Wasserdämpfen inhaliert, von Nutzen sein können, wobei auch ihre desodorierende und antiseptische Wirkung zur Einschränkung putrider Vorgänge, wie bei der Inhalation reiner Antiseptica, des Perubalsams, Thymols etc., vorteilhaft sein mag.

Mangelhafte Expektoration.

Handelt es sich aber um spärliches oder um zwar reichliches, jedoch zähes Sekret, das nur schwer durch die Flimmerbewegung und durch den Husten aus den Brochien herausbefördert werden kann, so gilt es, das Sekret zu verflüssigen und die Herausbeförderung, die „Expektoration", zu erleichtern. Diesem Zweck sollen ärztlicher Erfahrung zufolge die „Expectorantia" entsprechen.

Expectorantia.

Experimentell ist nur weniges über ihre Wirkungsart bekannt. Es beschränkt sich im wesentlichen auf die teilweise nicht einwandfreien Untersuchungen von *Roßbach*[2] und von *Calvert*[3] und auf die Experimente von *V. Henderson* und *Taylor*[4].

Sicher ist für die Hinausbeförderung des Schleimes, namentlich aus den feineren Bronchien, in denen die Hustenstöße noch keine wirksame Beschleunigung

---

[1] *L. Mayer*, Trav. de l'institut Solvay. 1891, Bd. 4, wo auch Literatur.

[2] *Roßbach*, Würzburger Festschrift 1882, I, S. 85; Berliner klin. Wochenschr. 1882, Nr. 19, 20, 27.

[3] *Calvert*, Journ. of Physiol. 1896, Bd. 20, S. 158.

[4] *V. Henderson* und *Taylor*, Journ. of Pharmacol. and exp. Therapeutics. 1910, Bd. II, S. 153.

der Luftbewegung hervorbringen können, die Cilienbewegung der Bronchialschleimhaut von großer Bedeutung, was schon von *Purkinje* und *Valentin* (1834) hervorgehoben worden ist. Indes setzt doch nach *Engelmanns* Beobachtung ein sehr zäher und massiger Schleimüberzug der Cilienbewegung ein unüberwindliches Hindernis entgegen, und erst, wenn das Sekret dünner, flüssiger geworden ist, kann die Arbeit der Flimmerzellen wieder einsetzen; immer vorausgesetzt, daß sie in irritablem und an sich leistungsfähigem Zustande geblieben sind, was aber freilich bei Entzündungen der Bronchialschleimhaut nicht immer der Fall sein mag. Ob die Flimmerbewegung selbst durch Expectorantien „angeregt" wird, ist nicht bekannt; bei direkter Applikation von Kali- oder Natronlauge auf menschliche Trachealschleimhaut bemerkte *Virchow* (1854) eine lebhafte Anregung der bereits unbeweglich gewordenen Cilien; Ätzammoniak zerstörte sie ohne vorangehende Erregung. Beide Beobachtungen sind für die Beurteilung medikamentöser Wirkungen nicht zu verwerten, wohl aber vielleicht die von *Engelmann* an der Rachenschleimhaut des Frosches gewonnenen, wonach sehr kleine Mengen Kohlensäure, Äther, Ammoniak die Flimmerbewegung anregen, größere aber lähmen[1].

Möglicherweise Wirkung auf die Bronchialperistaltik.

Von noch erheblich größerer Bedeutung für den Schleimtransport von den Alveolen und den kleinen Bronchien bis aufwärts in die großen scheint die Lungenmuskulatur zu sein; zumal in den Alveolen und in den Endbronchiolen sich kein Flimmerepithel findet. Sowohl die Alveolen (*Sandmann*, 1890) als auch die Bronchien besitzen eine glatte Muskulatur, deren wechselnder Contractionszustand von den durch den Nervus vagus und von sympathischen Nerven[2] ihr zugehenden constrictorischen und dilatatorischen Erregungen beherrscht wird. Die mit der des Darmes analoge Innervation[3] und, wie sich zeigen wird, auch pharmakologische Reaktion der Bronchialmuskulatur macht es sehr wahrscheinlich, daß auch sie zu peristaltischen Bewegungen — selbstverständlich in aufsteigender Richtung — befähigt ist. Dadurch könnten in den engsten Bronchien die Schleimpfröpfe emporgetrieben werden (*Gerlach*, 1876[4]). Spontanrhythmische, auch vom Nervensystem unabhängige Contractionen der Bronchialmuskulatur hat *Einthoven*[5] beobachtet, jedoch nicht untersucht, ob es sich um stets gleichzeitige Contraction der gesamten Muskulatur oder um abwechselnde, peristaltische handelt.

So ist es auch nicht unwahrscheinlich, daß diese Peristaltik durch den Einfluß gewisser „Expectorantien" eine Beschleunigung oder Verstärkung erfahre.

Sekretionsvermehrung durch Salze,

Als expektorierende, die Schleimsekretion fördernde Mittel werden zunächst alle Salze der „Kochsalzgruppe" (s. diese: „Salzwirkung") wirken können, da sie zum Teil auf die Schleimhaut der Bronchien ausgeschieden werden und dabei auch eine vermehrte Menge von Wasser und — wie bei jeder Sekretionssteigerung — auch von kohlensauren Alkalien zur Ausscheidung bringen; mit steigender Alkalescenz aber nimmt die Zähigkeit des mucinhaltigen Schleimes ab. Tatsächlich werden einige dieser Salze, wie das Kochsalz (Wiesbadener Brunnen u. a.), das Jodkalium oder das für Kropfkranke ungefährliche[6]

[1] *Engelmann*, *Hermanns* Hdb. d. Physiol., 1877, Bd. 1.

[2] Vgl. *Dixon* and *Ransom*, the Journ. of Physiol. 1912, Vol. 45, S. 413.

[3] Über die Versorgung der Bronchialmuskulatur mit Ganglien vgl. *Budde*, Anat. Hefte Nr. 72, Wiesbaden 1904.

[4] Vgl. auch *Leberts* Versuche und die kritische Erörterung in *Köpke*, Dissert. Greifswald 1899.

[5] *Einthoven*, *Pflügers* Arch. 1892, Bd. 51, S. 367.

[6] Über die Gefahren der Jodbehandlung bei Kropfkranken vgl. S. 385.

Rhodankalium vielfach in der besprochenen Absicht gebraucht; noch geeigneter scheint das Chlorammonium zu sein, weil das auf der Bronchialschleimhaut vielleicht spurweise gebildete Ammoniumcarbonat das Mucin besonders leicht verflüssigt und die Cilienbewegung anregt; seine Anwendung zusammen mit dem reizmildernden Succ. liquirit. (Mixtura solvens) ist daher verständlich. Ebenso wirken die Carbonate der Alkalien, Brunnen von Ems u. a. m.

durch Emetica,

Außer den genannten Salzen haben eine ähnliche, die Sekretion in den Bronchien vermehrende Wirkung emetische Arzneimittel, wie namentlich Apomorphin, Ipecacuanha und die Antimonverbindungen, wenn sie in kleinen, nicht brechenerregenden Gaben gereicht werden (vgl. S. 171). Es ist wahrscheinlich eine primäre Teilerscheinung der bei stärkerer Wirkung, d. h. im Stadium der „Nausea" eintretenden Anregung sämtlicher Sekretionen (Speichel-, Schweißsekretion), die von ihren Centren aus direkt (durch Apomorphin) oder reflektorisch (durch Ipecacuanha, Antimonverbindungen) hervorgerufen wird. Denn auch auf andere „Sekretions-" oder „Drüsen"gifte, wie Pilocarpin, sprechen die Bronchialdrüsen leicht an, und oft, namentlich bei Kindern, sogar leichter als die Schweißdrüsen.

Und wie ferner bei stärkerer Wirkung der Brechmittel die Vagusinnervation für den Brechakt in typische Aktion versetzt wird, so kann im ersten Wirkungsstadium auch die gleichfalls vom Vagus innervierte Peristaltik der kleinen Bronchien einen Antrieb erfahren. Dies darf wenigstens vermutet werden.

Das salzsaure Apomorphin scheint bei gleicher Gabenverteilung schneller und energischer, aber weniger anhaltend zu wirken als die Ipecacuanha und die Antimonpräparate. Es wird innerlich bei Erwachsenen zu 2—10 *mg*, bei Kindern zu $^1/_2$—2 *mg* mehrmals am Tage gegeben (Alkalien zu vermeiden!).

Radix Ipecacuanhae, in Pulver oder im Infus zu 0·05—0·2 *g* bei Erwachsenen, 0·01—0·1 *g* bei Kindern, oft mit Opium (P. Doweri) zusammen, um quälenden Hustenreiz zu mildern; doch ist es fraglich, ob diese Kombination zweckmäßig ist, da vermutlich die Bronchialperistaltik[1] durch Morphium vermindert wird.

Tartarus stibiatus, zu 2—10 *mg* innerlich mehrmals täglich; wirkt auf empfindliche Magenschleimhaut irritierend, was bei dem in Wasser ganz unlöslichen und im sauren Magensaft sich nur allmählich in das wirksame Antimonoxyd umwandelnden Stibium sulfuratum aurantiacum (0·02—0·1 *g*), Goldschwefel, nicht zu befürchten ist. Siehe im übrigen „Emetica".

In einer noch nicht sicher aufgeklärten Weise wirken als Expectorantien die Dekokte von Rad. Senegae (von Polygala Senega) und Cortex Quillajae (von Quillaja saponaria). Bei beiden Drogen wird als wesentlicher Bestandteil „Saponin" angesehen. Nach *Hendersons* u. *Taylors*[2] Angaben wirkt Senega reflektorisch vom Magen aus, ebenso Ipecacuanha, Brechweinstein und auch der Salmiak.

Saponin.

Mit dem Namen Saponin wird eine große Zahl von stickstofffreien Substanzen bezeichnet, die sich vorwiegend in den Rinden und Wurzeln zahlreicher Pflanzen finden und durch ihre Glucosidnatur und die Eigenschaft, Wasser stark schäumen zu machen, charakterisiert sind; sie bilden Gemenge verschiedener, meist kolloider, chemisch noch nicht definierbarer Stoffe (Quillajasäure, Polygalasäure, Sapotoxin, Senegin, Sarsaparin, Parillin etc.), die im allgemeinen auf tierische Zellen giftig wirken, subcutan injiziert heftige Reizung, intravenös Auf-

[1] *Brodie* u. *Dixon*, Journ. of physiol. 1903, Bd. 29, S. 97.
[2] *Henderson* und *Taylor*, l. c.

lösung der roten Blutkörperchen, schwere Darmentzündung und Lähmung des Centralnervensystems hervorrufen. Die Schleimhautepithelien des Verdauungskanals aber sind gegen Saponin sehr resistent und bilden einen vollkommenen Schutz gegen Saponinvergiftung, indem sie das Saponin nicht unverändert durchdringen lassen.

In besonders auffälliger Weise zeigte sich die Resistenz von Epithelien dem Saponin gegenüber in Versuchen von *M. J. Lhomme*[1], welcher fand, daß die Cilienbewegung im Oesophagus des Frosches durch Aufpinseln von Saponinlösungen beliebiger Konzentration und auch bei stundenlanger Einwirkung nicht gestört wird. Die Schleimhäute reagieren daher nur mit leichter Reizung ihrer sensiblen sekretorischen Apparate: im Munde und Rachen entsteht Kratzen und vermehrte Schleim- und Speichelsekretion. Ob so reflektorisch auch vermehrte Bronchialsekretion zu stande kommt, oder ob die expektorierende Wirkung auf vermehrtem Anreiz zum Räuspern und Husten beruht, wissen wir nicht. (*Calvert* fand die Bronchialsekretion nach intravenöser Injektion von Saponin bei Katzen gehemmt; zur Erklärung der therapeutischen Wirkung des per os eingenommenen Saponins ist ein solcher Versuch aber ungeeignet.)

Von theoretischem Interesse ist die von *Ransom*[2] entdeckte Tatsache, daß die Giftwirkung des Saponins auf die roten Blutkörperchen — vermutlich auch auf andere tierische Zellen — sich aus seiner chemischen Affinität zum Cholesterin erklärt, welches in den Zellen den chemischen Angriffspunkt für Saponin bildet; wird Saponin mit Cholesterin gesättigt, so verliert es damit seine Giftwirkung auf die roten Blutkörperchen, ebenso bildet auch das cholesterinhaltige Blutplasma einen Schutz gegenüber einer begrenzten Menge von Saponin.

Glottisverschluß. Für die ungestörte Atmung ist auch die normale Tätigkeit der Stimmbänder erforderlich: sind sie gelähmt, so kann bei der Inspirationsbewegung ventilartiger Verschluß der Stimmritze eintreten; besteht Glottiskrampf, so behindert selbstverständlich der Stimmritzenschluß sowohl In- als auch Exspiration. Wir kennen indes keine pharmakologischen Agenzien, die die Kehlkopfmuskulatur direkt zu beeinflussen, z. B. eine spastische Contractur derselben aufzuheben im stande sind, außer dem Opium oder Morphium, das den Krampf bei katarrhalischer Laryngitis, Pseudocroup in der Regel mit Sicherheit beseitigt.

Krampf der Bronchialmuskeln. Ein weiteres Hindernis der Lungenventilation bildet — meist verbunden mit katarrhalischer Reizung der Bronchialschleimhaut — die krampfhafte Contraction der Bronchialmuskulatur, das sog. Asthma nervosum. Es beruht in den meisten Fällen wahrscheinlich auf einer abnorm starken Reflexerregbarkeit des Bronchiovaguscentrums[3], mitunter aber auch auf abnorm starkem Erregungszustand der Vagusendapparate oder der Muskulatur selbst in den Bronchiolen: das ist z. B. der Fall in dem „anaphylaktischen" Asthma (s. S. 563), das bei manchen Tieren, insbesondere beim Meerschweinchen, zu maximaler starrer Lungenschwellung und zum Erstickungstode führen kann[4].

Asthma nervosum. Die Auslösung des Reflexes kann von den sensiblen Apparaten krankhaft veränderter Bronchial-, Tracheal- und namentlich der gereizten Nasalschleimhaut ausgehen. Die Folge der spastischen Verengung der kleinsten Bronchialäste, bei der sich vielleicht auch noch ihre Schleimhaut ventilartig zusammenlegen mag, ist eine Aufblähung der Lunge, da bei der Inspiration die Gewalt des atmosphärischen

[1] *M. J. Lhomme*, Thèse Paris 1883.

[2] *Ransom*, Deutsche med. Wochenschr. 1901, Nr. 13.

[3] Vgl. *Brodie* u. *Dixon*, Transact. pathol. soc. London. 1903, Bd. 54; *Einthoven*, *Pflügers* Arch. l. c., wo auch vollst. Literatur.

[4] *Meltzer* betrachtet auch das menschliche Bronchialasthma als anaphylaktisches Symptom (Studies from the Rockefeller Inst. XII. 1911).

Luftdruckes den erhöhten Widerstand überwindet, bei der Exspiration aber die (begrenzte) Elastizität der Lungen und die Kraft der Exspirationsmuskeln dazu nicht völlig ausreicht, so daß die Menge der Residualluft mit jedem Atemzuge größer werden muß.

Behandlung durch Narcotica

Den asthmatischen Zustand aufzuheben gelingt entweder durch Betäubung des centralen Reflexapparates, z. B. mit Morphin, mit Chloralhydrat und ähnlichen Mitteln[1], der überreizbaren Auslösestellen (Nasen- und Bronchialschleimhaut) mit Cocain, Nirvanin u. dgl., oder aber durch unmittelbare Beeinflussung der Bronchialmuskulatur. Das letztere könnte bewirkt werden durch Inhalation von Äther oder Chloroform, wie dies Tierversuche von *Brodie* und *Dixon* in schlagender Weise gezeigt haben. Doch ist dies therapeutisch bisher nicht versucht worden. In geeigneter Weise wird der Krampf der Bronchialmuskulatur gelöst durch Mittel, die in specifischer Weise die motorischen Vagusendigungen — allerdings nicht nur in den Lungen — unerregbar machen, nämlich die atropinartigen Alkaloide und das dem Nicotin in seinen Wirkungen ganz ähnliche Lobelin[2]. Nach *Brodie* und *Dixon* ist die Wirkung des Atropins nachhaltiger als die des Lobelins.

durch Atropin und Lobelin.

Schon seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts sind die Blätter des Stechapfels (Hrb. stramonii), der Tollkirsche (Fol. belladonnae), des Bilsenkrautes (Hrb. hyoscyami) und der Lobelia inflata als heilsame Mittel bei Krampfzuständen verschiedener Art und insbesondere bei nervösem Asthma empfohlen worden (*Michéa, Trousseau* u. a.); zur Anwendung kamen Auszüge aus den genannten Drogen oder auch der Rauch ihrer glimmenden Blätter oder endlich die Salze des Atropins; wenn den „Asthmazigaretten" überhaupt eine heilsame Wirkung zukommt, so kann es sich wohl nur um kleine Mengen von Atropinsalzen handeln, die mit dem eingesogenen Rauch mechanisch mitgerissen werden und so in Mundhöhle und Lungen gelangen[3].

Das in den drei erstgenannten Pflanzen enthaltene Atropin (Atropinum sulfur., zu $^1/_{20}$ bis $^1/_2$ *mg* mehrmals am Tage) und dessen Verwandte (s. Gruppe des Atropins, S. 149, 151) sowie auch das in der Herba Lobeliae, von Lobelia inflata, enthaltene Lobelin haben die Eigenschaft, die motorischen Vagusendapparate in der Lunge zu betäuben, so daß die Bronchialmuskulatur erschlafft und die nunmehr erweiterten Bronchien dem Exspirationsstrom keinen abnormen Widerstand mehr entgegensetzen; da gleichzeitig auch das Respirationscentrum durch diese Gifte angeregt, d. h. anspruchsfähiger gemacht wird (*Dreser*[4]), so resultiert eine wesentliche Erleichterung und Verstärkung der Atmung.

Allzu reichliche Bronchialsekretion, die oft zur Auslösung des Asthmaanfalles beiträgt, wird durch diese Gifte gehemmt. Wenn aber plötzlich vasomotorische Störungen — Schwellung der Bronchial-

[1] Nach *Dixon* und *Brodie* sowie *Trendelenburg* l. c. wirkt Urethan direkt erschlaffend auf die Bronchialmuskulatur; vielleicht ist es ein brauchbares „Asthmamittel", zumal seine sonstige narkotische Wirkung sehr gering ist.

[2] *Edmunds*, Amer. Journ. Physiol. 1904, XI, S. 79.

[3] Vgl. *Hirn* und *Netolitzky*, Wiener klin. Wochenschr. 1903, S. 583; nach *Günther* liefert eine Zigarette von 1·0 *g* Herb. Stram. im Rauch ca. 0·4 *mg* Atropin (Wiener klin. Wochenschr. 1911, S. 748).

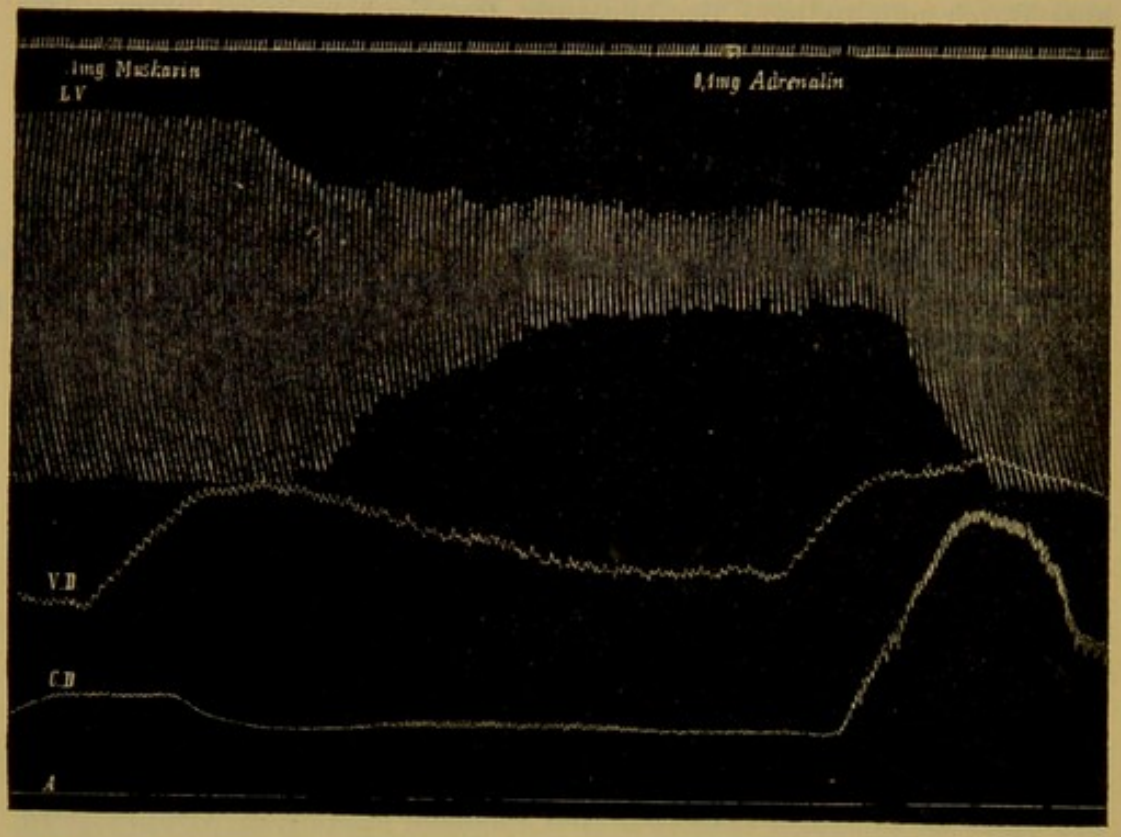
[4] *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 26, S. 237.

schleimhaut — die Symptome des Asthmas hervorrufen, wie z. B. beim „Heuasthma", so sind die ebengenannten Mittel begreiflicherweise erfolglos.

durch Adrenalin

Noch wirksamer als diese Betäubung der constrictorischen Vagusendigungen in der Bronchialmuskulatur hat sich die Erregung ihrer dilatatorischen sympathischen Nervenenden durch Adrenalin[1] erwiesen.

Fig. 40.



Katze, dezerebriert; Vagi durchschnitten.
LV = Lungenvolumnen. VD = Druck im linken Vorhof. CD = Carotisdruck.
A = Abszisse des Blutdrucks.

Auch der stärkste, z. B. durch Gifte wie Muscarin hervorgerufene Bronchialkrampf, der bei künstlicher Respiration eines decerebrierten Tieres den Lufteintritt in die Lunge fast vollständig verhindert, wird durch intravenöse Adrenalininjektion sofort gelöst.

Da das Adrenalin auch ein Erblassen und Abschwellen der Bronchialschleimhaut bewirkt, so ist der lüftende Erfolg um so größer und auch bei bronchitischem Asthma wirksam. Beim Menschen genügt zur Lösung eines asthmatischen Anfalls eine subcutane Injektion von 0·5—1·0 cm^3 1‰ Adrenalinlösung; wirksamer noch soll die endobronchiale Applikation sein[2].

Auch das Coffein mit seinen Verwandten hat einen ähnlichen, wenn auch erheblich schwächeren Effekt auf den Tonus der Bronchialmuskeln[3], woraus sich die mitunter erfolgreiche Anwendung von Coffein oder Theobromin bei Asthma bronchiale erklärt.

---

[1] *Januschke* u. *Pollak*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 66, S. 205.

[2] *Kayser*, Med. Klinik 1911, Nr. 42; *Ephrain*, Deutsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1453.

[3] *Trendelenburg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69; *Pal*, Deutsch med. Wochenschr. 1912, Nr. 38.

Nach Untersuchungen von *Pal* läßt auch das Papaverin (0·03—0·06 *g*) die Bronchialmuskeln erschlaffen[1].

Angeblich soll bei Asthma bronchiale das Opiumrauchen und auch Einatmen des Rauches von verglimmendem, mit Salpeter getränktem Papier, „Charta nitrata", von Nutzen sein. Dieser Rauch enthält neben den gewöhnlichen Rauchgasen wechselnde Mengen von kohlensauren und salpetrigsauren Salzen. Von den Nitriten könnte zwar unter Umständen ein günstiger Einfluß erwartet werden, aber schwerlich bei dem hier in Rede stehenden Asthma bronchiale, eher bei der damit gelegentlich verwechselten Angina pectoris (s. die Pharmakologie des Kreislaufs).

durch Calciumchlorid.

Als prophylaktisch gegen Asthma hat sich in vielen Fällen das Calciumchlorid (20 : 400 *g* Wasser, 3—4 Eßlöffel in Milch täglich) erwiesen, ebenso wie es auch den Ausbruch fließenden Schnupfens zurückzuhalten vermag[2].

Störungen des Lungenkreislaufes.

3. Endlich kann eine Störung des Lungenkreislaufs, Stauung infolge von Herzinsuffizienz, zu schwerer Atemhinderung und Dyspnöe führen[3]; die dadurch steigende CO^2-Spannung im Blut erzeugt dann ihrerseits auch die subjektive Dyspnöe, die vermehrte und doch erfolglose Atemanstrengung. Handelt es sich um Herzinsuffizienz, so wird durch Beseitigung der Kompensationsstörung mittels der „Digitalisstoffe" auch die Atemstörung aufgehoben.

Der akuten Arbeitsdyspnöe, wie sie bei im übrigen gesunden Herzen nach Rennen, Steigen u. dgl. eintritt, kann nach den Versuchen von *Parisot*[4] durch kleine Gaben von Coffein (0·25 *g* ca. 2 Stunden vor Beginn der Arbeit genommen) vorgebeugt werden.

---

[1] *Pal*, Wiener med. Wochenschr. 1913, Nr. 17, und Deutsche Klinik. 1913, Nr. 44.

[2] *Kayser*, Therap. Monatshefte, März 1912; vgl. dazu S. 482, und *Chiari* u. *Januschke*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 120.

[3] Die Annahme (*v. Basch*, 1892—1896), daß durch Blutstauung im l. Vorhof Lungenstarre, d. h. Verminderung ihrer Exkursionsfähigkeit verursacht werde, ist nach *Januschke* und *Pollak* nicht haltbar; vgl. dazu die obenstehende Kurve: Adrenalinwirkung auf Vorhofsdruck und Lungenexkursion.

[4] *Parisot*, Thèse de Paris 1890.

Pharmakologie der Nierenfunktion.

Disponibles Blutwasser

Das Excret der gesunden Säugetierniere ist eine wässerige, eiweißfreie, dünnflüssige Lösung von Stoffwechselabfällen und Durchgangsstoffen, d. h. Stoffen, die, in den Organismus gelangt, nicht verwertet oder festgehalten werden, sondern ihn nur durchlaufen. Zur Bildung und Ausscheidung dieses Excrets ist daher in erster Linie disponibles Wasser erforderlich, d. h. Wasser, das vom Blute abgegeben werden kann. Der normale Wassergehalt des Blutes wird aber mit großer Zähigkeit festgehalten; damit Wasserabgabe, d. h. Diurese erfolgen kann, bedarf es daher eines wenn auch geringen Wasserüberschusses, einer zeitweise vorhandenen Hydrämie.

als Bedingung der Harnausscheidung.

Im Blutplasma ist das Wasser nebst darin gelösten Krystalloiden an Kolloide (Eiweiß) gebunden, nach Art des Quellungswassers in einer Leimgallerte. Ähnlich wie bei einer solchen kann ein gewisser Teil des Quellungswassers leicht abgepreßt werden; mit steigender Konzentration wächst aber der Bindungswiderstand (Quellungsdruck) steil an[1] und übersteigt sehr rasch auch den höchsten in der Niere wirksamen Absonderungsdruck. Überschüssiges, durch die Nahrung zugeführtes oder aus Körperhöhlen und Geweben ins Blut übergetretenes Wasser wird also unter sonst zureichenden Bedingungen leicht abgeschieden und, falls jene Quellen versiegt sind, auch noch ein sehr kleiner Teil des „normalen" Blutwassers; den Rest aber sondern die Nieren unter gar keiner Bedingung ab.

Zureichender Blutdruck

Es kann als feststehend angesehen werden, daß das Harnwasser zum größten Teil aus den Gefäßschlingen der Glomeruli abgesondert wird; dazu bedarf es eines Blutdrucks in ihnen, der außer dem entgegenstehenden Flüssigkeitsdruck in den Harnkanälchen und Ureteren auch den Quellungsdruck des Blutplasmas überwindet; bei normalem Plasma ist dieser nach *Starlings* Feststellungen[2] auf etwa 30 *mm* Hg zu veranschlagen; und in der Tat hört in der Regel bei einem arteriellen Druck von weniger als ca. 40 *mm* die Harnabsonderung auf, beginnt aber und wächst innerhalb physiologischer Grenzen nahezu proportional mit steigendem Blutdruck (*Goll*[3]). Vgl. Fig. 41.

---

[1] Z. B. gibt eine Gelatinegallerte mit 80% Wassergehalt selbst unter einem Druck von $2^1/_2$ Atmosphären kein Wasser ab; vgl. *Bütschli*, Bau quellbarer Körper etc. 1896, S. 24.

[2] *Starling*, Journ. of Physiol. XXIV, 1899, S. 317.

[3] *Goll*, Ztschr. f. ration. Med. 1854, N. F., Bd. 4, S. 86.

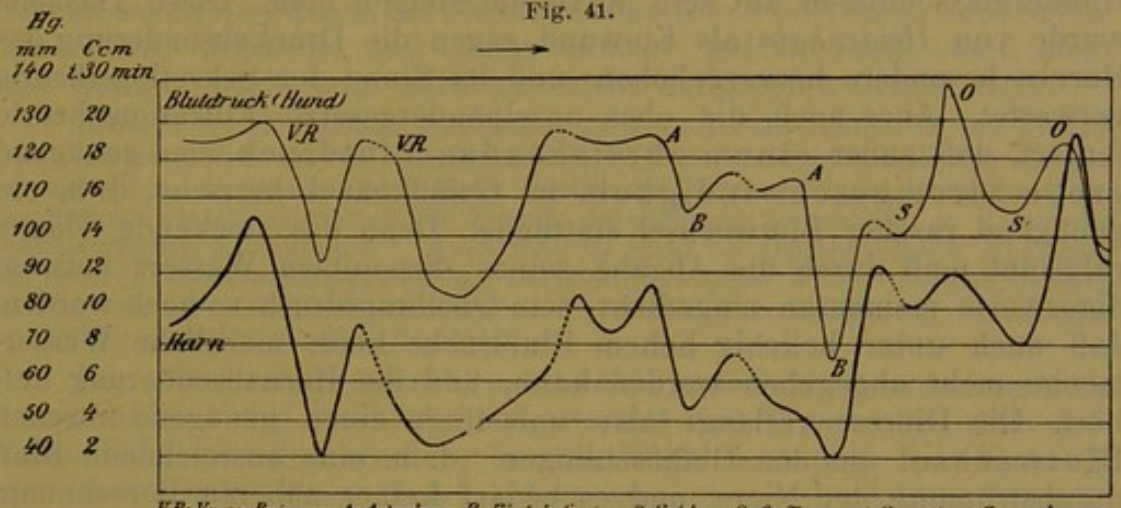
Ist dagegen das Blut künstlich stark hydrämisch gemacht, sein Quellungsdruck dementsprechend niedrig oder als Null zu betrachten (z. B. bei kontinuierlichem Einfließen isotonischer Na Cl-Lösung in die Venen), so kann auch bei einem minimalen, die Circulation noch eben in Gang haltenden Druck Harnwasser abgesondert werden (*Gottlieb* u. *Magnus*[1]). Der Vorgang ist danach in seinen Grundzügen mit dem einer Filtration oder Transsudation zu vergleichen.

als Bedingung der Glomerulusfiltration.

Diese zuerst von *Bowman* aus anatomischen Gründen, von *Ludwig* aus den eben erwähnten experimentellen Daten gezogene Schlußfolgerung bildet den wesentlichsten Teil der *Ludwig*schen Theorie der Harnabsonderung. Danach wird im Glomerulus aus dem Blut ein kolloidfreies Filtrat abgepreßt, das außer dem Wasser gelöste Krystalloide, Harnstoff, Salze u. dgl. enthält; bei dem weiteren Durchgang durch die Harnkanälchen erfährt es eine osmotische Konzentration durch Wasserrückgabe an das aus dem Glomerulus kommende eingedickte Blut, das im dichten Capillarnetz die Kanälchen umfließt.

Theorie der Harnsekretion.

Fig. 41.



VR = Vagus Reizung *A* = Aderlass *B* = Blut Infusion *S* = Schluss *O* = Oeffnung d. Carotis u. Crurales

Harnabsonderung unter wechselndem Blutdruck (nach Goll).

Dieser im ganzen mechanischen Auffassung hat *Heidenhain* auf Grund einer Reihe von Einwänden die „Sekretionstheorie" entgegengesetzt, nach welcher das Harnwasser im Glomerulus nicht in Abhängigkeit vom Blutdruck durch Druckdifferenz abgepreßt, sondern durch specifische Zelltätigkeit secerniert werde, während ebenso die festen Harnbestandteile von den Epithelien der Harnkanälchen aktiv wie von anderen echten Drüsenepithelien abgesondert werden.

Die *Heidenhain*sche Darstellung umfaßt ohneweiters alle bei der Nierensekretion und ihren Änderungen beobachteten Erscheinungen und nimmt als Erklärungsgrund allgemein die Anpassung der Niere an die Bedürfnisse des Organismus an; sie zerzichtet damit aber auf die Analyse des Vorgangs und insbesondere auf Zergliederung des Einflusses, den wechselnde innerhalb oder außerhalb der physiologischen Regulationen des Organismus liegende Bedingungen, z. B. die Wirkung diuretischer Stoffe (Salze, Kalomel, Coffein), auf die Harnabsonderung haben.

Die Funktion aller anderen Drüsen des Körpers ist von unmittelbaren physikalischen und nahezu auch von allen chemischen Einflüssen unabhängig; sie besteht in specifischen, dem Nerveneinfluß direkt oder reflektorisch unterliegenden Prozessen, die sich hauptsächlich nur in Beziehung auf ihre Nervenabhängigkeit analysieren lassen. Umgekehrt kennen wir eine specifisch funktionelle Innervation der Niere nicht, wohl aber gewisse physikalische, von Blutbeschaffenheit und Kreislauf in der Niere bedingte Faktoren, die für ihre Funktion bestimmend sind. Immerhin ist neben der vasomotorischen Niereninnervation auch eine funktionelle wahrscheinlich, weil sehr zahlreiche Nervenfäden nicht nur die Gefäßknäuel

[1] *Gottlieb* und *Magnus*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 5.

und die Membran der Glomeruli versorgen sowie auf die Membrana propria der Harnkanälchen ausstrahlen, sondern auch selbst zwischen die sekretorischen Zellen der Tubuli eintreten (*Smirnow*[1]). Daß die Harnbereitung keineswegs ganz oder auch nur zum größten Teil physikalisch-chemisch erklärt werden kann, ist durch die Forschung der letzten Jahrzehnte deutlich geworden.

Es wird demnach unsere Aufgabe sein, zu untersuchen, wie weit wir bei den unter abnormen Bedingungen, z. B. Änderungen des Nierenkreislaufs, und namentlich unter der Einwirkung pharmakologischer Agenzien eintretenden Änderungen der Harnabsonderung den Einfluß physikalisch-chemischer Faktoren verfolgen oder als wahrscheinlich wirksam erkennen, und wo wir anderseits auf specifisch-sekretorische, der Analyse nicht weiter zugängliche Prozesse zurückgreifen müssen.

Blutdurchströmung der Niere

Fließt das Blut wegen schwachen Gefälles oder wegen eines hohen Widerstandes langsam durch die Glomerulusgefäße, oder stagniert es gar darin, wie z. B. bei Nierenvenenverschluß, so hört die Harnabsonderung auf, obwohl im letzteren Falle der Druck in den Glomerulusschlingen auf sein Maximum steigen muß. Diese Tatsache wurde von *Heidenhain* als Einwand gegen die Druckabsonderung des Harnes besonders hervorgehoben und im Sinne der Sekretionstheorie verwertet. Aber auch die oben auseinandergesetzte Filtrationstheorie fordert, daß außer einem zureichenden Blutdruck eine genügend große Stromgeschwindigkeit im Gefäßknäuel herrsche, d. h. ein genügend rascher Blutwechsel stattfinde. Denn das stockende Glomerulusblut muß durch die Abgabe seines disponiblen Wassers notwendigerweise momentan eingedickt, sein Quellungsdruck so hoch werden, daß auch unter beliebig hohem Blutdrucke keine merkliche Wassermenge mehr abgegeben werden kann, und die Harnabsonderung aufhört. Die Diurese verlangt also unbedingt einen genügend raschen Blutwechsel in den Gefäßschlingen, d. h. eine ausreichende Blutdurchströmung der Niere, und es bedarf keiner näheren Berechnung, daß dieses Moment dem Wirkungsgrade nach für die Höhe der Diurese entscheidender ist als der Blutdruck.

als Bedingung der Diurese.

Ausscheidung von Na Cl, Ü etc. im Glomerulus.

Dem Austreten der Harnflüssigkeit durch die Wand der Glomerulusschlingen setzen die meisten der im Blute frei gelösten Krystalloide (Kochsalz, Harnstoff, Zucker) keinen merklichen osmotischen Widerstand (vgl. S. 370), entgegen, d. h. sie hemmen die Wasserabscheidung nicht, vielmehr wächst im allgemeinen die Diurese mit steigendem Gehalt des Blutes an solchen Stoffen (*Tamman*[2]). Daraus folgt zwingend, daß sie zusammen und gleichzeitig mit dem Wasser im Glomerulus ausgeschieden werden müssen. In der Tat steigt und fällt ihre Ausscheidung mit der Wasserdiurese (Harnmenge) nahezu proportional, sie können „ausgeschwemmt" werden (*Hermann, Treskin, Richet, Loewi, Magnus*[3]).

---

[1] Vgl. die zusammenfassende Darstellung von *Renner*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 110, S. 101. *Asher* u. *Pearce* (Z. f. Biol. 1913, Bd. 63) glauben eine unmittelbare sekretorische Funktion des Vagus an der Niere nachgewiesen zu haben; doch schließen auch ihre Versuche eine Erweiterung der Nierenblutstrombahn und somit eine nur indirekte Diuresesteigerung durch die Vaguserregung nicht aus.

[2] *Tamman*, Ztschr. f. physikal. Chem. 1896, Bd. 20.

[3] *Hermann*, Sitzungsber. d. Wiener Akad. 1859, Bd. 36; *Treskin*, *Pflügers* Arch. 1872, Bd. 5; *Richet*, Trav. 1893, S. 198; *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48, S. 410; *Magnus*, Ebenda, Bd. 45, 1901; vgl. dazu *E. Frey*: das Glomerulusprodukt ist ein Blutfiltrat; *Pflügers* Arch. 1911, Bd. 139, S. 435.

Pathologische Salzretention

Indes gilt das Gesagte nicht ohne eine wichtige Einschränkung: Im Experiment am Tier beobachtet man oft, daß bei lang dauernden Versuchen, in denen Salzinfusion in die Venen zur Erzeugung von Diurese gemacht worden, nach einiger Zeit die Diurese abnimmt, und die Niere sowohl Wasser als auch das infundierte Kochsalz mehr und mehr zurückhält. Und ebenso ist es bekannt, daß in gewissen pathologischen Zuständen beim Menschen die Chloride sehr spärlich ausgeschieden werden, und daß sogar die Zufuhr von Salz, statt wie sonst diuretisch zu wirken, die Harnsekretion geradezu hindert[1].

als Folge gestörter Permeabilität des Glomerulus.

Zum Verständnis dieser Erscheinung müssen wir bei der Filtrationstheorie die ohnehin selbstverständliche Zusatzannahme machen, daß die Durchlässigkeit der lebendigen Filtermembran in den Glomerulusschlingen für freie Krystalloide, bzw. für Ionen weder unbegrenzt noch auch unveränderlich ist; daß vielmehr ihre Porengröße unter verschiedenen Einflüssen, nervösen, mechanischen oder auch unmittelbar chemischen, wechseln und somit manche gelöste Stoffe bald mehr bald weniger leicht oder auch gar nicht durchtreten lassen kann.

Bekannt ist eine solche Variabilität gegenüber dem Durchtritt von Eiweiß; normalerweise wird es von der menschlichen Niere nicht in merklichen Mengen durchgelassen, es genügen aber unter Umständen schon geringe Änderungen der Circulation, um die Glomeruli für Eiweiß durchgängig zu machen, z. B. bei der „orthostatischen Albuminurie"[2]. Auch fehlt es nicht an experimentellen Analogien für variable Filterdurchlässigkeit; mit Gelatine imprägnierte Filter können, je nach der angewandten Gelatinekonzentration, für verschiedene Substanzen verschieden durchlässig gemacht werden (*Bechhold*[3]).

Die „Kochsalzretention" kann aber auch einen ganz anderen Grund haben: das Kochsalz mag normal im Glomerulus mit dem Wasser abgeschieden werden, in den Kanälchen aber im isosmotischen Austausch gegen andere dort secernierte „harnfähige" Stoffe zurückresorbiert werden; ein Symptom dafür, daß letztere sehr reichlich im Blut vorhanden sind und zur Ausscheidung drängen[4].

Sekretion durch die Tubulusepithelien.

Außer der im großen und ganzen mit der Wasserabscheidung im Glomerulus physikalisch zusammenhängenden, gewissermaßen passiven Ausscheidung gelöster Harnbestandteile kennt man auch eine Ausscheidung gewisser Stoffe, wie z. B. der Harnsäure, mancher Schwermetallsalze und anderer, die in keiner erkennbaren Beziehung zur Wassermenge des Harns steht und unabhängig von ihr durch die aktive Funktion der Kanälchenepithelien bewirkt wird; als welche also einen nicht weiter analysierbaren Sekretionsvorgang darstellt, ebenso wie in anderen echten Drüsen.

Viele, vielleicht alle krystalloiden Substanzen, die mit dem Harn entleert werden, schlagen beide Wege ein, sowohl den der „Filtration" wie den der „Sekretion", jedoch in sehr verschiedenem und nach Umständen auch wechselndem Verhältnis. Während Chloride und Blutzucker ganz oder zum allergrößten Teil im Glomerulus mit dem Wasserstrom filtriert werden, wird dagegen ein großer Anteil

---

[1] Vgl. *Widal* et *Javal*, C. rend. Soc. Biol. 1903; *Grüner*, Jahrb. f. Kinderh. 1906, Bd. 64; *Schlayer*, *Pflügers* Arch. 1907 (Urannephritis); *Hadinger* u. *Takayasen*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1891; Zusammenstellung in *v. Noordens* Path. d. Stoffw. 1906, Bd. 1, S. 1003.

[2] Vgl. dazu *Jehle*, Die lordotische Albuminurie. Wien 1909.

[3] *Bechhold*, Ztschr. f. physik. Chem. 1907, Bd. 60.

[4] *E. Frey*, *Pflügers* Arch. 1911, Bd. 139, S. 532.

der Nitrate, Jodide, Sulfate, Phosphate durch Zellsekretion unabhängig vom Wasserstrom ausgeschieden[1].

Konzentrierung des Glomerulusfiltrats

Der ausfließende Harn ist in der Regel konzentrierter als es ein aus dem Glomerulus physikalisch abgeschiedenes Filtrat sein kann. Die höhere Konzentration ist ohneweiters verständlich, wenn mit der Sekretionstheorie angenommen wird, daß in den Harnkanälchen die festen Bestandteile mit Einschluß des Harnstoffs und der Salze secerniert und dem dünnen Glomerulusfiltrat zugemischt werden; die nach den Bedürfnissen des Organismus und nach dem jeweiligen Zustand der secernierenden Zellen qualitativ und quantitativ wechselnde Sekretion wäre die Ursache der wechselnden Zusammensetzung des Harnes. Da indes, wie schon erwähnt worden, die Krystalloide großenteils, namentlich Na Cl, im Glomerulus proportional mit dem Wasser entleert werden, ihre physikalische Ausscheidung im Glomerulus durch Filtration oder Transsudation also als feststehend betrachtet werden kann, so wäre, um die Endkonzentration zu erreichen, noch eine zusätzliche Sekretion der Krystalloide auch durch die Kanälchenepithelien anzunehmen. Man kann indes auf diese komplizierte Vorstellung verzichten, unter der Annahme, daß in den Kanälchen die Konzentrierung des Harns durch Rückresorption von Wasser bewerkstelligt wird, ähnlich wie die Eindickung des in den oberen Verdauungswegen ergossenen Magen- und Darmsaftes im Dickdarm. Da aber diese Konzentrierung der krystalloiden Harnbestandteile keineswegs immer proportional, entsprechend dem Gehalt des Glomerulusfiltrates, i. e. des Blutwassers, stattfindet, so muß schlechterdings eine selektive Sekretion, bzw. Rückresorption jener Harnbestandteile durch das Epithel der Kanälchen angenommen werden[2].

durch Sekretion fester Bestandteile

oder durch Rückresorption von Wasser.

In dem Darmkanal des Menschen werden in 24 Stunden von etwa 4000 cm^3 Sekretwasser gegen 3900 zurückresorbiert; in den Nieren müßten in 24 Stunden, um 30 *g* Harnstoff aus dem Blute, das etwa 0·6‰ enthalten mag, abzusondern, 50 *l* Flüssigkeit in den Glomerulis abfiltriert und davon ca. 48 *l* in den langen Windungen der Harnkanälchen zurückresorbiert werden. Durch die Nieren fließen in 24 Stunden etwa 500—600 *l* Blut, wovon also ein Zehntelvolum als Filtrat abgepreßt würde. Unwahrscheinliches liegt in dieser Vorstellung nicht, im Gegenteil, das erheblich kleinere Lumen des Vas deferens im Vergleich zu dem des Vas afferens beweist, daß ein großer Teil der in den Glomerulus eintretenden Blutplasmaflüssigkeit beseitigt, d. h. also abgesondert wird[3].

Selektive Rückresorption fester Harnbestandteile.

Physikalisch-chemisch läßt sich die Wasserresorption in den Kanälchen nicht erklären, ebensowenig, wie die selektive Resorption gelöster Bestandteile. Daß nämlich die Tubuli mit dem Wasser auch gelöste Stoffe, insbesondere leicht diffusible Krystalloide zu resorbieren vermögen, ist durch zahlreiche frühere Untersuchungen[4]

[1] *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48, S. 410; *Bock*, ibid 1908, Bd. 58, S. 227; *E. Frey*, Pfl. Arch. 1911, Bd. 139, S. 465 u. 512.

[2] Vgl. u. a. *Bock*, *E. Frey*, l. c.

[3] Vgl. dazu *Frey*, *Pflügers* Arch. 1911, Bd. 139, S. 465.

[4] Vgl. *v. Sobieranski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 35; *Halsey* u. *Meyer*, Marburger Sitzungsber. Juli 1902; *Cushny*, Journ. of Phys. 1901, Bd. 27; *Gottlieb* u. *Magnus*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45; *Loewi*, Ebenda. 1902, Bd. 48; *Grünwald*, Ebenda. 1909, Bd. 60; vgl. auch *T. Sollmann*, Amer. J. of Phys., Vol. VIII, 1902, S. 155. Daselbst Literatur. Siehe dazu auch *Suzuki*, Zur Morphologie der Nierensekretion, Fischer, Jena 1912, und den Auszug daraus von *Aschoff*, Verh. d. deutsch. pathol. Ges. April 1912, S. 199 (Sekretion von Farbstoffen durch die Epithelien der T. contorti, unabhängig von der Granulafärbung, sowie durch die Glomeruli, Resorption durch die Schleifen und Schaltstücke).

wahrscheinlich gemacht, durch die Beobachtungen von *Nishi*[1] aber nahezu sicher bewiesen worden.

Der normale Kaninchen- und Hundeharn enthält keinen nachweisbaren Zucker. *Nishi* fand dementsprechend bei normalen Tieren die Marksubstanz der Niere zuckerfrei, dagegen die Rindenschicht stets zuckerhaltig. Wurde durch irgendwelche Maßnahmen Glykosurie herbeigeführt, so fand sich nun auch in der Marksubstanz Zucker. Da der minimale Rest von Blutgehalt der entbluteten Nieren für die Zuckerbestimmung in der Nierensubstanz gar nicht in Betracht kommt, so folgt, daß in der Rinde Zucker abgeschieden wird, daß er aber unter normalen Verhältnissen in der Markschicht wieder verschwindet, also resorbiert wird; nur wenn größere Mengen abgesondert werden und die Resorption nicht zureicht, erscheint der Zucker im Harn[2].

Zusammenwirken von Filtration, Sekretion und Resorption.

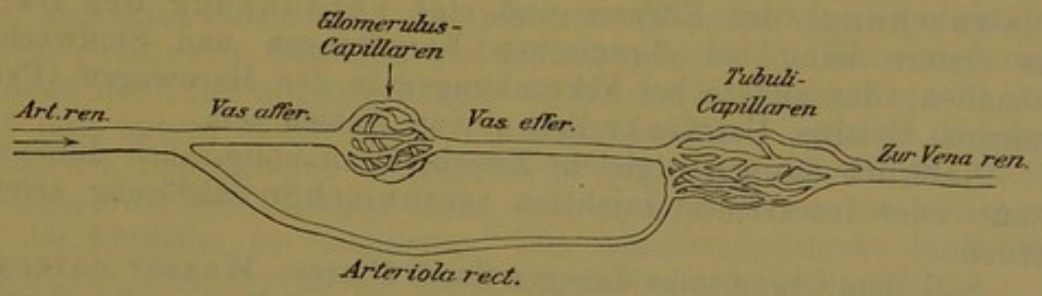
In jedem Fall kann behauptet werden, daß im allgemeinen durch die Größe der Filtration im Glomerulus die Gesamtquantität des Harns, durch die selektive Sekretion oder Resorption in den Kanälchen aber die jeweilige Zusammensetzung der Harnbestandteile bestimmt wird.

Sekretion von Wasser in den Tubulis.

Neben der resorbierenden Tätigkeit haben die Tubuli wahrscheinlich auch die Fähigkeit, unter Umständen Wasser abzuscheiden und dem „Glomerulusfiltrat" zuzumischen; etwa nach Analogie der Schweißdrüsen, die ebenfalls fast reines Wasser abscheiden, u. zw. in Abhängigkeit von ihrer Blutversorgung und vom Wassergehalt des Blutes. Die Entleerung eines sehr dünnen, die osmotische Konzentration des Blutes nicht erreichenden Harns nach reichlichem Wassertrinken, bei Diabetes insipidus etc., lassen eine andere Deutung kaum zu[3]. Übrigens kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die von den Vasa affer. der Art. ren. versorgten Capillarsysteme der Glomeruli und die von den Vasa effer. und den Arteriol. rect. gespeisten Tubulicapillaren zueinander in einem gewissen Antagonismus stehen können; wenn sich

Antagonismus der Blutversorgung von Glomerulis und Tubulis.

Fig. 42.



die Vasa affer. erweitern, die Vasa effer. und eventuell die Arteriol. rect. sich kontrahieren, so wird der Druck und Strom im Glomerulus stark, in den Tubuluscapillaren relativ schwach sein, und umgekehrt; und je nachdem könnte die „Filtration" in den Glomeruli oder

[1] *Nishi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 329.

[2] Vgl. dazu *Pollak*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61, S. 157; *v. Konschegg* (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 311) konnte mit einer anderen, chemisch eingreifenderen Methode auch im Mark der normalen Kaninchenniere Spuren von Zucker nachweisen, aber prozentisch immer sehr viel weniger als in der Rinde; *v. Konschegg* betrachtet diesen Zucker als gespeicherten Bestandteil der Nierenepithelien, nicht des Harns. Unsere Schlußfolge wird dadurch nicht wesentlich geändert.

[3] Vgl. dazu *Frey*, *Pflügers* Arch. 1906, Bd. 112, und 1911, Bd. 139, S. 435.

die „Sekretion“ in den Tubuli vorherrschen (vgl. das Schema Fig. 42).

Daß beide Gefäßsysteme der Niere, wie alle anderen Blutgefäße, vom Nervensystem beherrscht werden, ist selbstverständlich. Genaueres darüber ist uns aber nicht bekannt. Einen Maßstab für die Gesamtdurchströmung der Niere gibt bei ungehindertem Abfluß von Venenblut und Harn die onkometrische Bestimmung ihres Volums; eine Schätzung erlaubt auch die Farbe des Venenbluts, das bei starker Durchströmung hellrot, bei schwächerer dunkel durch die Venenwand schimmert.

Nach *Tigerstedt* fließt bei mäßiger Diurese 80%, bei starker bis zu 140% ihres Gewichtes Blut in 1 Minute durch die Nieren, d. i. bei einem Gewicht von 300 *g* der beiden Nieren des Menschen 345 bis ca. 600 *kg* in 24 Stunden.

Faktoren, die die Diurese beherrschen.

Die im vorstehenden erörterten Faktoren, die für die Diurese bestimmend sind, nämlich

Hydrämie (Quellungsdruck und eventuell osmotischer Druck des Blutes),

Blutdruck und Stromgeschwindigkeit in den Nierengefäßen,

Resorption und Sekretion in den Tubuli

lassen sich teils einzeln, soweit sie nicht ohnehin voneinander bedingt sind, teils gemeinsam pharmakologisch beeinflussen.

Beeinflussung des ***Wassergehalts*** *im* ***Blute.***

1. Hydrämie ist die selbstverständliche Folge des Genusses von Wasser in Getränken oder wasserreichen Speisen; getrunkenes Wasser verdünnt das Blut (*Buntzen*[1]) und wird im Laufe von 6 bis 7 Stunden im Harn ausgeschieden (*Falck*[2]). Kohlensäurehaltiges Wasser wird schneller resorbiert (s. S. 166) und demgemäß auch schneller entleert; danach bleibt der Wasserbestand des Körpers der gleiche wie vorher, die so verstärkte Diurese bewirkt also nur eine Durchspülung (Auswaschung) des Körpers und eine Verdünnung des Harns. Das erstere kann bei chronischen Vergiftungen und Stoffwechselanomalien, das andere bei Erkrankungen in den Harnwegen (Pyelonephritis, Cystitis, Uratkonkretionen) von Nutzen sein.

Natürlich kann der gleiche Zweck, wenn nötig, auch durch subcutane oder intravenöse Injektion isotonischer Salzlösung erreicht werden.

Soll dem Organismus dagegen durch Diurese Wasser entzogen werden, so muß die erforderliche Hydrämie auf Kosten des Gewebswassers zu stande kommen. Es genügt dazu schon ein reichliches Übertreten von Lymphplasma ins Blut, da jenes etwa dreimal weniger Eiweißstoffe enthält als das Blutplasma; ein solcher Übertritt findet z. B. statt nach ausgiebigen Aderlässen, und diese wirken denn auch diuretisch (*Leube, Bauer, Geelmuyden, Laache*[3]).

Hydrämie durch Salze.

Ein anderes Mittel zur Erzeugung von Hydrämie bietet die Erhöhung des osmotischen Druckes im Blut durch Stoffe, die gar

---

[1] *Buntzen*, Om Ernäringen etc. Kopenhagen. 1879.

[2] *Falck*, Ztschr. f. Biol. 1872, Bd. 8.

[3] *Leube* in *Pentzolds* Hdb., Bd. 7, S. 250; *Bauer*, Ztschr. f. Biol. 1872, Bd. 8; *Geelmuyden, Dubois'* Arch. 1892; *Laache*, Die Anämie. 1897; Liter. bei *Strubell*, Der Aderlaß. Berlin 1905.

nicht oder nur langsam die Gewebsmembranen durchdringen, aus den Geweben daher Wasser in Lymphe und Blut hineinziehen. Selbstverständliche Bedingung aber ist, daß diese Stoffe die Glomerulusmembran leicht passieren, der „Filtration" daselbst also keinen osmotischen Widerstand entgegensetzen; gelangen sie dann mit dem Blutwasser in die Tubuli, so werden sie hier, eine physiologische Rückresorption von Wasser vorausgesetzt, die Resorption osmotisch behindern, gewissermaßen Tubulusdiarrhöe bewirken und so die Harnmenge vermehren. Die „diuretische Salzwirkung" wäre danach doppelter Art, erstlich Hydrämie und zweitens „Diarrhöe in den Tubulis". Vielleicht, ja wahrscheinlich, kommt auch noch ein drittes Moment in Betracht, eine Entquellung des Blutplasmas durch Salze: sie entziehen den Blutkolloiden Wasser und machen es leichter filtrierbar, indem sie es von dem Quellungsdruck befreien, der sich der Filtration entgegensetzt[1]. Intravenös injizierte Kolloide, wie Gummi arabicum oder Gelatine (0·6—1·0 *g* pro Kilo Tier), hemmen die Diurese; Injektion von Chlornatrium bewirkt dann durch Entquellung der Kolloide reichliche Harnabsonderung[2]. Auch die Durchströmung der Nierengefäße wird nach *T. Sollmann* durch Salzzusatz zum Blut erleichtert, indem das Nierengewebe selbst unter Wasserverlust schrumpft und so die Lumina seiner Blutgefäße weiter werden[3].

Resorptionsbehinderung in den Tubulis.

Wirkung der Salze auf den Quellungsdruck.

Der Effekt der Salze wird sich cet. parib. nach dem „endosmotischen Äquivalent" oder, anders ausgedrückt, nach ihrem Diffusionsvermögen richten. In der Tat ist die unmittelbare diuretische Wirkung ins Blut gebrachter Lösungen von dem schwer diffusiblen Na_2SO_4 oder $NaHCO_3$ erheblich größer als das gleiche Volum einer isosmotischen Lösung des viel leichter in die Zellmembranen eindringenden NaCl oder $NaNO_3$ (*Halsey, Magnus, Cushny, Münzer* etc.).

Dabei zeigt sich, wie hiernach ebenfalls zu erwarten, daß von den injizierten Salzmengen das schwerer diffundierbare Glaubersalz zu einem größeren Bruchteil und schneller durch den Harn nach außen entleert wird, daß es „harnfähiger" ist als das Kochsalz; das will sagen, auf dem langen Wege durch die Harnkanälchen werden die durchfließenden Salzlösungen in ungleichem Verhältnis, die Na_2SO_4-Lösung weniger, die NaCl-Lösung mehr, wieder aufgesogen, um von neuem in der Blutbahn zu circulieren. Die Glaubersalzdiurese läuft daher intensiver, schneller ab als die Kochsalzdiurese[4] (*Magnus*[5]).

Ungleiche diuretische Wirkung der Salze.

Für den praktischen Gebrauch können aber hier nur im Darm verhältnismäßig leicht resorbierbare Stoffe, von Salzen also nach dem

Praktische Anwendung.

[1] Vgl. die Versuche von *Hoppe-Seyler*, *Virchows* Arch. 1856, Bd. 9, S. 260, und *Runeberg*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1884, Bd. 35, S. 266.

[2] *Pugliese*, Ztschr. f. Biol. 1910, Bd. 54; *F. T. Knowlton*, The Journ. of Physiol. 1911, Bd. 43, S. 219: Gelatine und Gummi hemmen, Stärke nicht. — Vgl. über die entquellende Wirkung der Neutralsalze auf Eiweiß auch *R. d. Lillie*, Amer. Journ. of Physiol. XX., 1907, Nr. 1; *E. Přibram*, Kolloid-chemische Beihefte. 1910. Bd. II, Heft 1 u. 2, und *Handowsky*, Fortschr. in der Kolloidchemie der Eiweißkörper. Dresden, 1911.

[3] *Sollmann*, Amer. Journ. of Physiol., IX. 1903, S. 454.

[4] Schon *Ludwig* (Lehrb. Bd. 2, S. 428) hat in diesem Sinne die Tatsache betont, daß die Phosphate in ihrem Verhältnis zu den Chloriden viel reichlicher im Harn als im Blut sich finden.

[5] Vgl. *Magnus*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45, S. 23 u. 25.

früher Gesagten nur die leichter diffusiblen, nämlich Chlornatrium (10—20 *g*), Kalium nitricum uud Kalium aceticum (15—30 *g*) etc., verwendet werden. Von diesen wandelt sich das Acetat nach seiner Resorption im Organismus innerhalb der Blutbahn in das schwer diffusible, nun also diuretisch wirksamere Carbonat um; daraus mag sich seine bekannte Bevorzugung als Diureticum erklären.

Mitunter kontraindiziert.

Es muß aber noch einmal hervorgehoben werden, daß beim kranken Menschen die Zufuhr von Kochsalz die Harnsekretion in vielen Fällen nicht vermehrt, sondern sogar vermindert, obschon sie das Blut durch Wasseranziehung aus den Geweben wasserreicher macht. Das besagt, daß die Glomerulusmembran dann für Kochsalz schwer permeabel geworden ist und deshalb das Salz der Wasserabsonderung osmotischen Widerstand entgegensetzt. Dann wird die Diurese zunächst ermöglicht werden durch die Verminderung des osmotischen Partialdruckes des Salzes, also durch Zuführung kochsalzarmer Kost[1]. Der Zweck wird aber auch durch salzartig wirkende Stoffe erreicht werden können, für die die Glomerulusmembran durchlässig geblieben ist, z. B. durch Harnstoff, von dem 10 *g* annähernd 5 *g* NaCl oder 8 *g* Kaliumacetat isosmotisch sind. Es wären danach mindestens 20—40 *g* Harnstoff im Tag zu geben[2]. Harnstoff wird zwar von den Darmepithelien leicht durchgelassen, dringt auch rasch in Blutkörperchen ein, sehr schwer dagegen in Muskelzellen (*Gryns, Overton*[3]) und durch die Epithelmembran der Harnwege und wirkt daher in der Blutbahn wie in den Tubulis stark wasseranziehend; solcher elektiven Semipermeabilität begegnen wir im Organismus vielfach, ohne sie chemisch analysieren zu können.

Harnstoff als Diuretikum.

Zucker als Diureticum.

Auch Traubenzucker und noch mehr der schwer diffusible Milchzucker, zu 100—200 *g* in möglichst wenig Wasser genossen, sollen Diurese und Aufsaugung von Ödemen bewirken (*Meilach*[4]). Ins Blut übergegangen, rufen sie — vermutlich osmotisch — vorübergehend Hydrämie hervor; treten sie, wie beim Diabetes mellitus, in den Harn über, so müssen sie auch wie die Salze in den Tubulis resorptionshindernd und diarrhoisch wirken.

Kalomel *als Diureticum.*

Hydrämie wird endlich auch durch die Quecksilberpräparate, insbesondere durch Kalomel erzeugt. Es wirkt (in Gaben von 0·2 *g* mehrmals täglich) namentlich dann kräftig diuretisch, wenn in den Geweben größere Mengen von Ödemflüssigkeit aufgespeichert sind und man durch Opium die Diarrhöe im Darm verhindert.

Mechanismus der Kalomeldiurese.

Wie *Fleckseder*[5] gefunden hat, kommt die Kalomelhydrämie indirekt zu stande mittels vermehrter Ansammlung von Darmsekret, welches wegen der durch das Kalomel teilweise gelähmten Dünndarmresorption, insbesondere der ganz aufgehobenen Resorption in die Lymphbahnen des Darms und gleichzeitig lebhaft gesteigerten Dünndarmperistaltik in großer Menge in den Dickdarm gelangt: werden die hierhergetriebenen Flüssigkeitsmassen nicht rasch diarrhoisch entleert — insbesondere durch Opiumwirkung zurückgehalten — so werden sie von der Dickdarmschleimhaut resorbiert und verdünnen nun das Blut, welches mittler-

[1] Vgl. *Nils Finsens* Krankheit, Therap. d. Gegenw. Juli 1905.

[2] Vgl. *Klemperer*, Berliner klin. Woch. 1896.

[3] *Gryns, Pflügers* Arch. 1896, Bd. 63; *Overton*, Z. f. physikal. Ch. 1897. Bd. 22, S. 189.

[4] *Meilach*, Thèse de Paris 1889.

[5] Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67.

weile seinen früheren Wassergehalt, der durch die Drüsensekretionen vermindert worden war, aus den ödematösen Geweben rasch wiedererlangt hat, und zwar um so leichter, als die von den Darmzuflüssen entlasteten Lymphwege unter erhöhtem Druckgefälle von der Peripherie gegen den Ductus thor. die hydropische Gewebsflüssigkeit absaugen und dem Blut zuführen; das jetzt hydrämisch gewordene Blut entledigt sich dann des Wassers durch die Nieren. Kalomeldiarrhöe und Kalomeldiurese sind also vikariierend.

Mit der die Nierenepithelien schwer schädigenden Wirkung löslicher Quecksilberverbindungen (Sublimat) scheint die diuretische Wirkung in keinem Zusammenhange zu stehen; sie bildet aber eine Indikation gegen die Anwendung auch des Kalomels bei schon bestehenden Reizzuständen der Niere.

Beeinflussung der ***Nierendurchblutung***

2. Die Stromgeschwindigkeit und der Blutdruck in den Nierengefäßen hängen ab einerseits von den Stromwiderständen in ihnen, anderseits von der Leistung des Herzens und dem Druck im allgemeinen arteriellen System.

durch Stauung.

Die Stromwiderstände in der Niere können in dem erschwerten Abfluß aus den Nierenvenen bestehen, z. B. bei kardialer Stauung; Verbesserung der Herztätigkeit beseitigt dann die Oligurie (vgl. S. 284). Auch durch Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle kann der Abfluß der Nierenvenen mechanisch behindert sein; wird die Flüssigkeit dann durch Punktion entleert, so stellt sich auch alsbald die vorher stockende Harnsekretion wieder ein. Auch wenn auf anderem Wege, z. B. durch starke Wasserableitung auf den Darm durch Magnesia, oder durch Drastica oder durch Wasserentziehung mittels starker Schweißsekretion, die Flüssigkeit im Abdomen vermindert und der Druck auf die Vena cava aufgehoben wird, tritt in der Regel verbesserte Diurese ein. In diesem indirekten Sinne können also unter pathologischen Umständen Abführmittel und schweißtreibende Mittel (Pilocarpin) die Harnabsonderung vermehren, statt sie wie in der Norm zu verringern.

durch Gefäßkrämpfe in der Niere.

Stromwiderstände in der Niere können ferner durch einen mehr oder weniger starken Contractionszustand in den Arteriolen und Capillaren des Nierenparenchyms bedingt sein.

Über die Schwankungen des Contractionszustandes der Nierengefäße selbst sind wir nur wenig unterrichtet. Sensible Reize, namentlich von den Harnwegen her, rufen nicht selten reflektorisch langdauernde Anurie hervor, die wahrscheinlich auf einem Krampf in einem Teil des Nierengefäßapparates beruht; ob in den Glomerulusgefäßen oder den Vasa efferentia oder Capillaren, weiß man nicht. Auch in manchen Formen der akuten Nephritis mit spärlicher Harnabsonderung ist möglicherweise ein abnormer Contractionszustand von einzelnen Nierengefäßgebieten mit im Spiele. Endlich wäre auch daran zu denken, daß die Harnkanälchen in ihrer Weite wechseln mögen und unter Umständen dem Harndurchfluß einen großen Widerstand entgegensetzen, zumal ihre Membrana propria reichlich mit Nerven versorgt ist (*Disse*[1]).

Auch Peristaltik und Tonus der Uretheren können nicht ohne Einfluß auf die Harnentleerung sein; die vorübergehend hemmende Wirkung des Atropins,

[1] *Disse*, Marburger Sitzungsberichte 1898; *Smirnow*, Anatom. Anz. 1901, Nr. 19.

die mitunter sekundär treibende des Pilocarpins beruht wahrscheinlich auf Beeinflussung der Uretheren[1].

Im groben läßt sich die Durchströmungsgröße der Niere und mittelbar die Höhe der Strömungswiderstände in ihr bei unbehindertem Venen- und Harnabfluß aus dem onkometrisch meßbaren Nierenvolum bestimmen; über die Blutverteilung in der Niere gibt dies aber keinen näheren Aufschluß. Auch kann, ohne daß das Nierenvolum zunimmt, die Gefäßweite und damit der Blutdurchfluß wachsen, d. h. also auf Kosten der anderen komprimierbaren Teile der Niere, z. B. der Kanälchen oder durch Entquellung der Capillarendothelien[2], so daß nicht unter allen Umständen aus den Volumschwankungen der Niere auf ihre Durchströmung geschlossen werden kann (*Loewi*[3]).

Anurie durch Gefäßkrampf.

Reflektorisch werden die Nierengefäße zur Contraction gebracht durch sensible Reize, insbesondere Kälteeinwirkung auf die Haut (*Wertheimer*[4]). Umgekehrt bewirken warme Bäder eine Erweiterung der Nierengefäße und somit Steigerung der Diurese[5]. Mittel, welche wie Strychnin den Reflextonus der Gefäßnervencentren allgemein steigern, bewirken ebenfalls starke Contraction der Nierengefäße. Doch hält erfahrungsmäßig diese central bedingte Vasoconstriction in der Niere nicht lange an, viel weniger lange als die Constriction der Darmgefäße, so daß nach kurzer Zeit die Nierengefäße sich wieder erweitern; das aus den anderen noch gespannten Gefäßgebieten dringende Blut strömt dann um so reichlicher hindurch und veranlaßt eine kräftige Diurese; bekannt ist der Harndrang nach einem kalten Bade oder noch während desselben. Ähnlich scheint es sich auch mit der peripher angreifenden Adrenalinwirkung auf die Nierengefäße zu verhalten.

Erweiterung der Nierengefäße

Eine unmittelbare Erweiterung der Nierengefäße aber wird durch chemische Einflüsse sehr verschiedener Art herbeigeführt.

Jede Art von Hydrämie bewirkt eine Erweiterung der Nierengefäße, also mittelbar wirken so auch alle Hydrämie erzeugenden Agenzien.

Es hat sich nämlich gezeigt, daß bei eintretender Hydrämie, gleichgiltig, wie sie entstanden, stets das Nierenvolum wächst, die Gesamtblutdurchströmung zunimmt, u. zw. auch, wenn die Nierengefäße dem Einfluß des centralen Nervensystems durch Ausrottung ihrer Nerven entzogen worden sind; so daß also allem Anschein nach der Wasserreichtum oder, was dasselbe sagt, der Quellungsdruck des Blutes unmittelbar die Nierengefäßweite und damit die Nierendurchblutung in zweckmäßiger Weise beeinflußt (*Loewi*).

durch harnfähige Stoffe

Unmittelbar erweitern fast alle die Niere passierenden Substanzen die Nierengefäße (*Abeles*, *Grützner*[6]).

Die Niere ist für die meisten den Körper durchlaufenden Stoffe das Ausscheidungsorgan. Ebenso nun, wie der Darm auf viele dem Körper schädliche Substanzen behufs ihrer energischen Entfernung mit Hyperämie der Schleimhaut, verminderter Resorption, verstärkter

---

[1] *Cow*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 393.
[2] Vgl. *Sollmann*, Amer. Journ. Physiol. 1903, IX, S. 454.
[3] *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53.
[4] *Wertheimer*, Arch. de Physiol. 1893.
[5] Vgl. *Strasser* u. *Blumenkranz*, Mediz. Klinik, 1907, Beiheft Nr. 6; *Strasser* u. *Wolf*, Bl. f. klin. Hydrother. 1903, Nr. 10.
[6] *Abeles*, Wien. Sitz.-Ber. 1883, Bd. 87; *Grützner*, *Pflügers* Arch. 1875, Bd. 11.

Peristaltik und auf heftigere Reize auch mit Ausscheidung reichlichen Transsudats reagiert, so scheint auch die Niere durch nahezu alle körperfremden Stoffe, die sie auszuscheiden hat, zu aktiver Gefäßerweiterung und zu vermehrter Flüssigkeitsausscheidung veranlaßt zu werden. Viele von solchen Stoffen rufen schon in minimalen Mengen degenerative Veränderungen in der Niere hervor und sind daher trotz ihrer anfänglich kräftig diuretischen Wirkung ohne praktischen Wert oder sogar geradezu schädlich; so z. B. das Cantharidin, das früher zur Behandlung von Wassersucht in Gebrauch stand.

bei gleichzeitiger Nierenreizung

Andere Stoffe haben diese degenerativen Wirkungen nur, wenn sie in größeren Mengen oder Konzentrationen in die Niere gelangen, sind aber sonst unschädlich und als schwache Nierenreizmittel verwendbar. Dahin gehören viele, vielleicht sogar alle sog. ätherischen Öle; sie sind in sehr kleiner Menge in zahlreichen Drogen enthalten und mögen wohl den diuretischen Effekt bedingen, der manchen von ihnen zugeschrieben wird (Species diureticae).

oder ohne solche.

Extrakte von Juniperusfrüchten und von Ononis sind nach *Cows* Versuchen[1] am Hunde wirksamer als von Equisetum arv. und von Petroselinum; subcutan oder intravenös sind sie aber sämtlich nahezu ohne diuretische Wirkung.

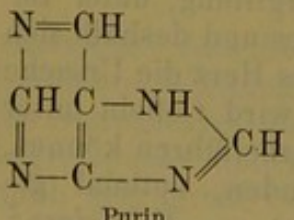
Einzelnen der oben besprochenen, Hydrämie erzeugenden Substanzen, wie namentlich dem Harnstoff, vielleicht auch dem Salpeter, scheint ebenfalls eine solche unmittelbar gefäßerweiternde und strombeschleunigende Wirkung in der Niere zuzukommen.

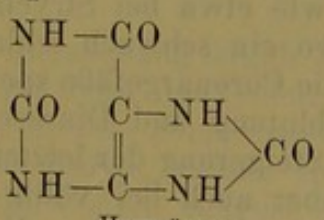
Auch die durch die Nieren zur Ausscheidung gelangenden Narkotica, Alkohol, Amylenhydrat, Paraldehyd etc. dürften sich in gleicher Art geltend machen (*Mori*[2]); bei ihnen kann aber auch noch gelegentlich ihre specifisch-narkotische, d. h. reflexschwächende Wirkung von Bedeutung sein, namentlich wenn es sich um Reflexanurien handelt.

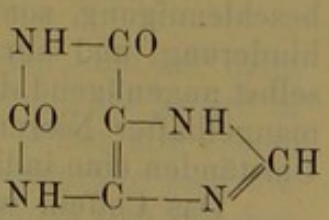
In ganz eigenartiger und elektiver Weise aber werden die Nierengefäße erweitert durch die der Puringruppe zugehörigen Substanzen, das Coffein, das Theobromin und ihre Verwandten.

Specifische Gefäßerweiterung durch Purinsubstanzen. Coffein und Theobromin.

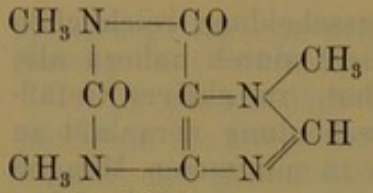
Das Coffein oder Thein, Trimethylxanthin, findet sich in den Kaffeebohnen bis 2%, in Teeblättern bis 4%, der Colanuß bis 2%, in der Guarana bis zu 5%, in dem Paraguaytee und in anderen Pflanzen[3] mehr. Es bildet seidenglänzende Nadeln, die sich in siedendem Wasser leicht, bei 15° aber erst in 80 Teilen Wasser lösen. Seiner Zusammensetzung nach ist es nahe verwandt mit dem Theobromin und dem damit isomeren Theophyllin sowie mit dem Xanthin und der Harnsäure: alle diese Körper sind Substitutionsprodukte des als Purin bezeichneten Kerns $C_5H_4N_4$

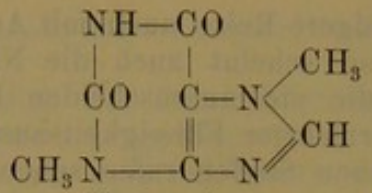

Purin

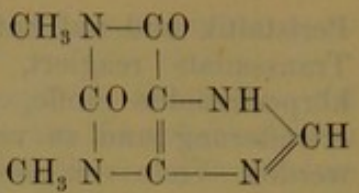

Harnsäure


Xanthin

[1] Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 393.
[2] *Mori*, Arch. f. Hygiene. 1888, Bd. 7, S. 354.
[3] Über die Chemie der coffeinführenden Pflanzen vgl. *Goris* u. *Fluteaux*, Bull. scienc. pharmac. 1910, Bd. 17, S. 599.


Coffein


Theobromin


Theophyllin

Das Xanthin ist ein Dioxypurin, die Harnsäure ein Trioxypurin, Coffein ein Trimethylxanthin, Theobromin und Theophyllin isomere Dimethylxanthine. Synthetisch hat man noch eine ganze Reihe anderer nahe verwandter Körper darstellen können.

Die diuretische Wirkung des Kaffees, Tees und des Coffeins ist lange bekannt und auch therapeutisch verwertet worden (*Bouchardat*, *Koschlako*[1]). Über die Art der Wirkungen gingen die Meinungen lange Zeit auseinander. Einzelne Autoren, wie zuletzt noch *Riegel* 1884, sahen darin eine indirekte, der Digitalis entsprechende Wirkung, während andere, wie *Curschmann* 1885, *Bronner* 1886 u. a., auf Grund klinischer Beobachtung die Coffeindiurese für unabhängig von einer Herz- und Gefäßwirkung erklärten und als Folge einer specifischen Nierenreizung betrachteten.

Coffein.
Kreislaufswirkung.

Daß das Coffein den Kreislauf wesentlich beeinflußt, haben wir schon erfahren. Doch ist diese Wirkung von der der Digitalis völlig verschieden. Sie setzt sich, was hier kurz wiederholt werden mag, aus folgenden Faktoren zusammen:

1. Erregung des Vasomotorencentrums: Constriction der Arteriolen und als Folge unter Umständen Erhöhung des Blutdrucks.

2. Beeinflussung des Herzens, u. zw. in vierfacher Weise: *a*) Erregung des herzhemmenden Vaguscentrums: Pulsverlangsamung. *b*) Erregung der peripheren beschleunigenden Herzganglien: Pulsbeschleunigung; je nach Umständen und Individualität überwiegt die eine oder die andere Wirkung. *c*) Veränderung des Herzmuskels, dessen diastolische Fähigkeit ab-, und dessen systolische Energie zunimmt: als Folge in der Regel Verkleinerung des Schlagvolumens und Verminderung des Blutdrucks. *d*) Erweiterung der Coronargefäße.

Überwiegt die Gefäßcontraction, so wird das Resultat Steigen des Blutdrucks über die Norm sein; sind die vasoconstrictorischen Centren aber wenig erregbar oder durch pharmakologische Agenzien, wie Alkohol, paralysiert, so wird Coffein den Blutdruck in der Regel zum Sinken bringen. In keinem Falle aber ist von dieser Seite der Coffeinwirkung eine Verstärkung der Nierencirculation und davon abhängige Diuresensteigerung zu erwarten; denn gerade da, wo der Blutdruck durch Coffein steigt, geschieht es nicht unter Circulationsbeschleunigung, sondern, wie etwa bei Strychninvergiftung, unter Behinderung; und nur da, wo ein schwach schlagendes und deshalb sich selbst ungenügend durch die Coronargefäße speisendes Herz die Ursache mangelhafter Nierendurchblutung und Diurese ist, wird Coffein unter Umständen eine indirekte Steigerung der letzteren herbeiführen können.

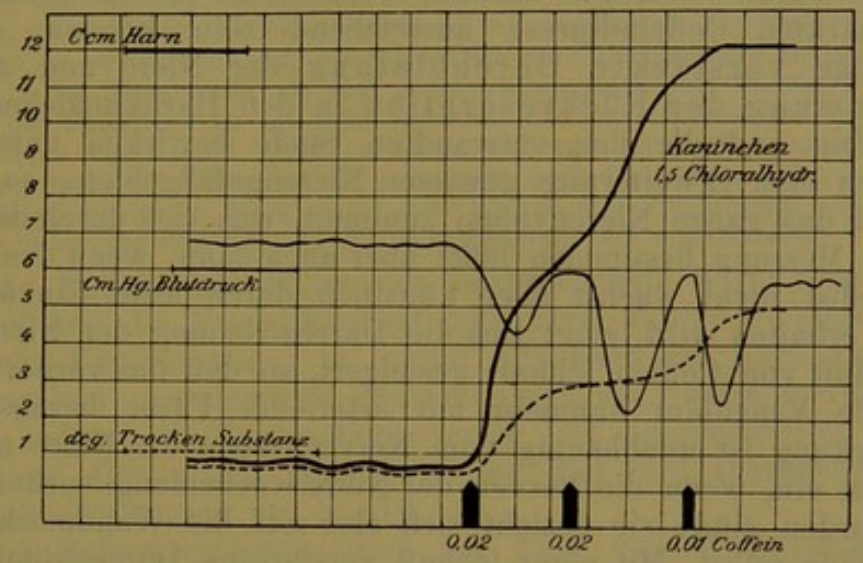
Diuretische Wirkung greift in der Niere an.

Das Coffein wirkt aber auch bei völlig gesunden, optimal gespeisten Herzen diuretisch. Es ist das Verdienst *v. Schröders*[2], experimentell erwiesen zu haben, daß die Coffeindiurese im wesent-

[1] *Bouchardat*, 1859, *Koschlako*, *Virchows* Arch. 1864, Bd. 31.
[2] *v. Schröder*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 22, S. 39.

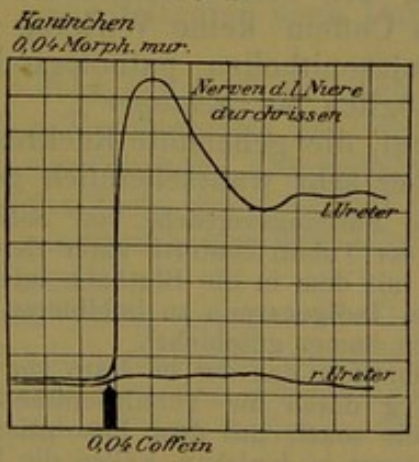
lichen [auf einer specifischen Veränderung an der Niere selbst beruht. Er zeigte, daß gerade wegen der durch Coffein hervorgerufenen Erregung der Vasoconstrictorencentren sein diuretischer Effekt beeinträchtigt und unter Umständen ganz aufgehoben wird, daß er dagegen zum vollen Ausdruck kommt, wenn diese Centren entweder durch Chloral, Paraldehyd u. dgl. abgestumpft, oder aber ihr Einfluß auf die Nierencapillaren durch Trennung der Nierennerven ausge-

Fig. 43.



Blutdruck und Harnausscheidung am chloralisierten Kaninchen nach Coffein. (Nach v. Schröder.)

Fig. 44.



Coffeindiurese in der normalen rechten und in der entnervten linken Niere.

schaltet ist. Aus *Rosts*[1] Untersuchung ergab sich ferner, daß nur dann diuretische Wirkung eintritt, wenn das Coffein in reichlicher Menge in das Nierensekret übertritt, in dem Nierenparenchym selbst also seinen Angriffspunkt findet. Beim Hunde, dessen Harnabsonderung sich nur durch sehr große Gaben von Coffein steigern läßt, fanden sich von dem gegebenen Coffein nur 8% im Harn, beim Kaninchen, das auf relativ kleine Mengen mit starker Diurese reagiert, über 20%.

[1] cf. *Rost*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 36, S. 18; vgl. ferner *Albanese*, Ibidem, 1894. Bd. 34; *Bondzynski* u. *Gottlieb*, Ibidem, 1896, Bd. 36.

Mechanismus der Coffeindiurese.

v. Schröder erklärte die Coffeindiurese als die Folge einer Erregung der secernierenden Elemente der Niere zu stärkerer Tätigkeit. Eine solche specifische Sekretionserregung hat sich indes nicht nachweisen lassen, ja sie ist sogar unwahrscheinlich nach den Tierversuchen *Loewis*[1], in welchen bei bestehender Phlorrhizinglykosurie durch Coffein zwar die Harnmenge auf das Sechs- bis Siebenfache gesteigert, die Menge des unzweifelhaft durch specifische Nierensekretion ausgeschiedenen Zuckers aber nicht vermehrt wurde. Dagegen sind zwei andere Momente erkannt worden, die für das Verständnis der verstärkten Coffeindiurese ausreichend sein können, nämlich erstens eine verstärkte Durchblutung der Niere und zweitens eine Hemmung der Rückresorption in den Harnkanälchen.

Verstärkte Durchblutung.

Coffein und die ihm verwandten Stoffe bewirken unter allen Umständen eine Erweiterung gewisser Nierengefäßgebiete, so daß in der Regel das ganze Nierenvolum zunimmt, was sich durch die onkometrische Messung bestimmen läßt; aber auch dann, wenn das Nierenvolum selbst nicht wächst oder künstlich durch feste Einkapselung konstant erhalten wird, zeigt sich die Durchströmung der Niere unter dem Einfluß von Coffein lebhaft gesteigert, so daß das vorher dunkel abfließende Venenblut nunmehr mit arterieller Farbe herausströmt[2]. Diese Wirkung ist unabhängig vom Nervensystem der Niere und tritt auch dann ein, wenn die Nerven der Niere wochenlang vorher durchtrennt worden sind: sie bezieht sich also auf die Wandmuskeln der Nierengefäße selbst. Mit einer lebhaft verstärkten Durchströmung der Niere ist aber auch die Bedingung und Möglichkeit verstärkter Harnabsonderung unmittelbar gegeben. Dazu stimmt, daß da, wo der Hauptdurchströmungsapparat, die Glomerulusgefäßschlingen, erkrankt und reaktionslos sind, das Coffein keine Wirkung hat, wo aber nur im wesentlichen die Tubulusepithelien pathologisch verändert sind, die Coffeindiurese noch möglich ist (*Schlayer*[3]).

Das zweite Moment, die gehemmte Rückresorption, ist zwar nicht zwingend erwiesen, aber sehr wahrscheinlich gemacht worden.

Hemmung der Rückresorption.

Zunächst durch die Färbungsversuche von *Sobieranski*[4]. Dieser Forscher fand, daß die Epithelien der Tubuli contorti unter dem Einfluß von Coffein die Fähigkeit verlieren, sich mit dem in die Blutbahn injizierten und mit dem Harnwasser reichlich entleerten Indigocarmin zu imbibieren und zu färben, was unter gewöhnlichen Verhältnissen immer geschieht[5].

Der Versuch zeigt erstlich, daß der im Harn zur Ausscheidung gelangende Farbstoff nicht seinen Weg durch die Tubulusepithelien nimmt, und zweitens, daß er nun auch nicht, wie sonst, mit dem Resorptionsstrom in die Epithelien einzudringen vermag, da sonst in beiden Fällen die Kerne sich intensiv färben würden. Demnach scheint der Resorptionsstrom gehemmt, die resorbierende Energie der Tubulusepithelien durch Coffein geschwächt zu sein.

Weiter sprechen dafür die Versuche von *Hirokawa*[6], der den osmotischen Druck in der Nierenrinde sehr konstant, im Mark aber wechselnd und, genau der

---

[1] *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48.

[2] *Loewi*, Marburger Sitzungsb. 1904, u. *Fletcher, Henderson* u. *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53.

[3] *Schlayer*, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1906.

[4] *Sobieranski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 35.

[5] Nach *Hjelt*, *Virchows* Arch. 1912, Bd. 207, Heft 2, verursacht Coffein und Theocin nachweisbare histologische Veränderungen an den Epithelien der Tub. cont.

[6] *Hirokawa*, Hofmeisters Beiträge. 1908, Bd. 11.

Harnkonzentration entsprechend, um das Mehrfache höher als in der Rinde fand. Unter dem Einfluß von Coffein aber sinkt die molekulare-Konzentration im Mark bis nahezu zum Betrage der Rindenkonzentration: dies ist am einfachsten durch das Dünnbleiben des Rindensekrets, d. h. Fehlen der normalen konzentrierenden Rückresorption des Harnwassers im Markteil zu erklären. Daß dem Markteil, d. h. den Tubuli recti keine wesentliche chemisch-sekretorische Funktion zugedacht werden kann, geht wohl auch unter anderem aus den Versuchen von *Galeotti* und *Santa*[1] hervor, nach welchen bei kompensatorischer Hypertrophie einer Niere nur der Rindenteil, nicht aber die Tubuli recti hypertrophieren[2].

Daran schließen sich endlich die Resultate von *Grünwald*[3] über die Ausscheidung der Chloride. Chlorarme Kaninchen, die einen völlig chlorfreien Harn entleeren, werden durch Theobrominbehandlung gezwungen, Chloride mit dem Harn abzugeben, u. zw. so weit, daß sie schließlich an Chloridmangel zu grunde gehen. Da sich in der Nierenrinde als dem Ausscheidungsorte der Chloride[4], wie zu erwarten, der Chloridgehalt als sehr konstant und bei chlorreichen wie bei chlorarmen Tieren als nahezu gleich erweist, während im Mark je nach dem Chlorgehalt des Harns der Chloridgehalt schwankt, nach Diuretinvergiftung aber regelmäßig steigt, so ist im Mark unter dem Einfluß von Theobromin eine geringere Rückresorption der Chloride als das Wahrscheinlichste anzunehmen[5].

Sonstige Coffeinwirkungen.

Das Coffein hat außer den besprochenen Wirkungen auf den Kreislauf und die Nierentätigkeit noch zwei andere wichtige pharmakologische Eigenschaften: es erhöht allgemein die Reflexerregbarkeit des Centralnervensystems (s. Pharmakologie des Centralnervensystems), und es steigert die Contractionsenergie der quergestreiften Muskeln. Über diese eigenartige Muskelwirkung und ihre therapeutische und diätetische Bedeutung vgl. S. 410.

Die Reflexsteigerung wird bei Kalt- und Warmblütern schon nach mäßigen Dosen wahrgenommen und führt bei höheren Graden der Vergiftung zum Reflextetanus. Beim Menschen äußern sich die schwächeren Grade dieser Wirkung in Aufregung, Schlaflosigkeit, heftigem Herzklopfen, wozu mitunter noch Durchfälle und Erbrechen sich gesellen können[6].

Anwendung von Coffein als Diureticum.

Der diuretische Effekt des Coffeins nach Gaben von 0·1—0·2 *g* mehrmals täglich (0·5 *g* Maximaldosis pro dosi, 1·5 pro die) oder in Form des leicht wasserlöslichen Doppelsalzes Coffeinum natrio-salicylicum (1·0 *g* Maximaldosis pro dosi, 3·0 pro die) kann sehr beträchtlich sein, wenn genügende Gewebs- oder Höhlenflüssigkeit vorhanden ist (Ödeme, Exsudate).

Bei Personen mit leicht erregbaren Gefäßnervencentren wird aber Coffein voraussichtlich unsicher diuretisch wirken, weil es die Gefäßnervencentren nach Art des Strychnins — wenn auch viel schwächer — erregt und so der örtlichen Erweiterung der Nieren-

---

[1] *Galeotti* u. *Santa*, *Zieglers* Beiträge. 1902, Bd. 31.

[2] Vgl. auch die Literatur in *Kapsammer*, Nierendiagnostik u. Nierenchirurgie. 1907, Bd. 2, S. 560ff. u. die neuen Untersuchungen von *Suzuki*, l. c.

[3] *Grünwald*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60.

[4] Vgl. *H. Meyer*, Marburger Sitzungsb. 1902, und *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48.

[5] Nach Untersuchungen von *Freudenberg* (Diss. München 1910) und von *E. Meyer* (Ther. Monatshefte 1911 Jan.) verursachen auch andere Diuretica eine mehr oder weniger starke Ausschwemmung von Chloriden; natürlich unter entsprechender Abnahme anderer harnfähiger Stoffe, deren Menge im Blut bei jeder starken Diurese schneller als die des Kochsalzes sinkt (vgl. Seite 337 „Kochsalzretention").

[6] Vgl. *Kurschmann*, Deutsche Klinik. 1893.

gefäße entgegenwirkt. In solchen Fällen dürfte die Kombination mit Alkohol oder ähnlichen Mitteln die Wirkung unterstützen.

Noch sicherer pflegen die dem Coffein chemisch verwandten Stoffe, das Theobromin und das Theophyllin, Diurese herbeizuführen, weil ihnen die centralerregende Wirkung fast ganz abgeht.

Theobromin. Das Theobromin wird gewonnen aus dem Samen von Theobroma Cacao, einem in Mittel- und Südamerika einheimischen Baum. Es ist in Wasser sehr schwer löslich und wird deshalb zweckmäßig in der löslichen, allerdings sehr stark alkalisch reagierenden Doppelverbindung Theobrominum natrio-salicylicum (Diuretin) zu 0·5 bis 1·0 *g* (6·0! pro die), oder als Theobrominum natrio-aceticum (Agurin) in gleichen Dosen gegeben. Störende Wirkungen auf Magen und Darm treten bei diesen Substanzen aber noch leichter ein als bei Coffein.

Theophyllin. Das Theophyllin oder Theocin soll noch stärker diuretisch wirken, nämlich schon in Gaben von 0·2 bis 0·5 *g*; es ruft aber ebenfalls leicht Magenstörungen, Erbrechen und Durchfall hervor und nach Gaben von 1·0 pro die bei epileptisch veranlagten Kranken gelegentlich heftige epileptische Anfälle (*Schlesinger*[1]); es soll deshalb nicht über 0·8 *g* Theophyllin. pur. oder 1·5 *g* Theophyllin. natrio-aceticum pro die verordnet werden.

Auch Theobromin und Theophyllin zeigen die dem Coffein eigentümliche Wirkung auf die quergestreiften Muskeln, und man könnte geneigt sein, diese Muskelwirkung mit der diuretischen Nierenwirkung wegen ihres Parallelismus in einen irgendwie gemeinsam bedingten Zusammenhang zu bringen. Der Parallelismus ist aber nur zufällig vorhanden und findet sich bei einer ganzen Anzahl anderer synthetisch gewonnener Purinderivate nicht. So zeigen die Verbindungen Acetylamidocoffein, Diacetylamidocoffein, salzsaures Coffeinmethylendiamin und einige andere gar keine Muskelwirkung, sind auch sonst als nahezu ungiftig zu bezeichnen, haben aber doch die specifisch diuretische Wirkung in hohem Grade. (Unveröff. Unters. *H. Meyer.*)

Zum Schluß sei noch ein wichtiger Punkt hervorgehoben: während alle sog. nierenreizenden Diuretica, Gewürze, ätherische Öle, Canthariden, Metallverbindungen, ja auch konzentrierte Salzlösungen bei längerer Einwirkung die Niere nachweislich schädigen und Albuminurie und Hämoglobinurie verursachen können, rufen die Coffeinsubstanzen selbst nach oft wiederholten großen und auch allgemein vergiftenden Gaben an der Niere selbst keine pathologischen Veränderungen hervor. Sie können daher eher als alle anderen Diuretica lange Zeit hindurch und auch bei bestehender parenchymatöser Nephritis ohne Gefahr verwendet werden; möglicherweise sogar wegen der verbesserten Nierendurchblutung mit unmittelbar heilsamem Erfolg für die erkrankte Niere[2].

Wirkung der Digitalissubstanzen auf den Nierenkreislauf. In einer Beziehung, nämlich der aktiven Erweiterung der Nierengefäße, schließen sich an die Purinkörper die Substanzen der Digitalisgruppe an: wir wissen zwar, daß die wesentlichste Wirkung dieser Stoffe in der Verstärkung pathologisch geschwächter Herzleistung und damit auch in einer indirekten, durch Hebung der allgemeinen Circulation bedingten Steigerung der Diurese besteht; es ist aber schon von *Lauder Brunton* und *Power*[3] hervorgehoben worden, daß auch an

---

[1] *Schlesinger*, Münchner med. Wochenschr. 1905, Nr. 23.
[2] Vgl. *Loewi*, Wiener klin. Woch. 1907, Nr. 1.
[3] *Lauder Brunton* u. *Power*, Zentralbl. f. med. Wiss. 1874.

normalen Menschen trotz optimaler Herztätigkeit die Digitalis diuretisch wirken kann. Das gleiche läßt sich auch, wie neuerdings *Loewi* und *Jonescu* gezeigt haben, am gesunden Tier beobachten, u. zw. gerade nach so kleinen Digitalisgaben, daß es zu einer Blutdrucksteigerung noch gar nicht kommt. Onkometrisch zeigt sich dann stets eine starke Volumzunahme, d. i. Gefäßerweiterung und gesteigerte Durchströmung der Niere. Auch stimmt hiemit die klinisch längst bekannte Tatsache, daß die Digitalis bei Herzkranken die Diurese steigert und die Ödeme zum Schwinden bringt, meistens ohne Druckerhöhung, ja oft sogar bei merklicher Pulsverlangsamung und Erniedrigung des Druckes in den großen Arterien. Diese Wirkung der Digitalis auf die Nierengefäße ist rein örtlich, sie tritt an der entnervten Niere ebenfalls ein und verhält sich also in dieser Beziehung ähnlich, wie dies von der Wirkung des Coffeins und seiner Verwandten sich hat feststellen lassen. Da der Digitalis aber die zweite diuretische Komponente der Coffeinwirkung — die Resorptionshemmung — zu fehlen scheint, so ist ihr unmittelbar diuretischer Effekt gering.

Beeinflussung von Sekretion und Resorption.

3. Sekretion und Resorption in den Tubuli. Ob durch pharmakologische Mittel eine Wasserabscheidung durch die Tubuliepithelien herbeigeführt oder gesteigert werden kann, ist nicht sicher bekannt[1].

Die Einschränkung der Wasserresorption in den Tubuli — analog der Diarrhöe im Darm — haben wir als Teilwirkung der diuretischen Salze sowie des Coffeins bereits kennen gelernt. Als ungemischte diuretische Wirkung kommt sie zu stande beim Phlorrhizindiabetes.

Phlorrhizindiurese.

Das Phlorrhizin ist ein in kaltem Wasser wenig, in Alkalien sowie in Alkohol leicht lösliches Glykosid, das sich in der Wurzelrinde des Apfel-, Kirsch- und Pflaumenbaumes findet. *v. Mering*[2] machte die Entdeckung, daß innerliche, besser noch subcutane Zuführung von kleinen Mengen Phlorrhizin eine starke Glykosurie veranlaßt, die wie weitere Forschungen ergeben haben, auf einer in der Niere stattfindenden Bildung und Abscheidung von Glucose beruht. Der in den Kanälchen abgesonderte Zucker hindert entsprechend seiner osmotischen Kraft, d. h. seinem Wasseranziehungsvermögen, die Harnwasserresorption in den Kanälchen[3].

Ist die Niere erkrankt, so tritt die Glykosurie verspätet und schwach oder gar nicht auf; man hat deshalb die diabetische Reaktion auf Phlorrhizininjektion (0·01 *g* in alkalischer oder schwach alkoholischer Lösung) für die Diagnose der Leistungsfähigkeit der Nieren zu verwerten gesucht[4].

Diabetes insipidus.

Die Indikation, die Harnabsonderung einzuschränken, ist in Fällen von sog. Diabetes insipidus gegeben, in denen sehr große Mengen — bis zu 10 *l* — sehr diluierten Harnes täglich entleert werden und den Kranken durch anhaltenden Durst zwingen, entsprechend große Wassermengen zu sich zu nehmen. Die Ursache dieser Erkrankung liegt in vielen Fällen in einer Störung im Centralnerven-

---

[1] Vgl. dazu *Frey*, *Pflügers* Arch. 1906, Bd. 112.

[2] *v. Mering*, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1886.

[3] *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 50, und *Loewi* u. *Neubauer*, Ebenda 1908, Bd. 59.

[4] Vgl. *Kapsammer*, Nierendiagnostik. 1907, S. 87, das. Lit.

system, vermutungsweise in einem dauernden Erregungszustand der Centren für die Vasodilatatoren der Nieren[1]. Dementsprechend schaffen Narkotica — Valeriana in großen Gaben, Opiate — wenigstens vorübergehend Verringerung des Leidens. Nach anderen Angaben[2] soll die Behandlung mit subcutanen Injektionen von Strychnin (täglich mehrere Milligramm) oft erfolgreich sein; also wohl durch Tonussteigerung der renalen Vasoconstrictorencentren. Ist der Diabetes insipidus das Symptom einer luetischen Basalmeningitis (Hypophysenerkrankung), so kann die ätiotrope Behandlung (Hg, Salvarsan, JK) Besserung oder Heilung bringen[1].

Wirkung des Nierenstoffwechsels auf die Harnbestandteile

Die chemische Zusammensetzung des Harns ist selbstverständlich bedingt durch den Stoffwechsel und die Ernährung, sowie durch fremde, absichtlich oder unabsichtlich eingeführte Stoffe, die in ihrer ursprünglichen oder in veränderter Form und Bindung durch die Nieren ausgeschieden werden. Daß die Niere selbst dabei synthetisch und spaltend mitwirkt, ist seit der Untersuchung über die Hippursäurebildung in der Niere und den Arbeiten *Schmiedebergs* über die spaltenden Nierenenzyme bekannt.

Freiwerden antiseptischer Stoffe im Harn

Die spaltende Kraft des Nierenparenchyms ist möglicherweise von Bedeutung für die Wirkung einiger sog. Harnantiseptica, d. h. Stoffe, die nach ihrer Einführung vorwiegend oder doch zum Teil erst in den Nieren durch chemische Spaltung wirksam werden. Dahin gehören u. a. die Folia uvae ursi, die Blätter von Arctostaphylos uva ursi (in Form des Dekokts bei Cystitis gebraucht). Sie enthalten außer etwas Gerbsäure das Glykosid Arbutin, das sich in der Niere in Zucker und antiseptisch wirkendes Hydrochinon (vgl. S. 500) spaltet. Ähnlich dürfte es sich mit dem als Harndesinfiziens vielgebrauchten Salol verhalten, möglicherweise auch mit ätherischen Ölen (Copaivabalsam [6·0—8·0 *g* pro die], Oleum Santali orientalis, Sandelöl [zu 3·0—5·0 *g* pro die] Cubebenöl u. a.), deren im Stoffwechsel gepaarte, unwirksame Schwefelsäure- und Glykuronsäureverbindungen möglicherweise in der Niere wieder durch Spaltung in die wirksame Form übergeführt werden.

Nach Untersuchungen von *Jordan* hat das Sandelöl eine sehr energische Wirkung, speziell gegenüber der Staphylokokkeninfektion; im übrigen stehen alle genannten Harnantiseptica an Wirksamkeit zurück hinter den Hexamethylentetramin (Urotropin) $(CH_2)_6N_4$ und seinen Verwandten (Helmitol = Neu-Urotropin: anhydromethylencitronensaures Urotropin; Hippol: Methylenhippursäure, Amphotropin: camphersaures Urotropin u. a.). Die Wirkung dieser Verbindungen beruht auf der Abspaltung von Formaldehyd[3].

von Formaldehyd.

---

[1] Über die wahrscheinliche Beziehung der Pars intermedia, bzw. posterior der Hypophyse zum Diabetes insipidus vgl. *Frank*, Berliner klin. W. 1912, S. 393; *Simonds*, Münchner med. W. 1913, Nr. 3; *Benario*, Münchner med. W. 1913, Nr. 32 (Salvarsan als Heilmittel). *E. Meyer*, Gegenw. Stand der Path. u. Ther. der Diab. insip. Halle 1914.

[2] *Feilchenfeld*, Deutsche med. W. 1903, Nr. 31; *Leick*, ibid. 1904, Nr. 33; *v. Ketly*, Ther. d. Gegenw. 1906, März; *Spätler*, Berl. klin. W. 1906, Nr. 30, u. a. m.

[3] *A. Jordan*, The action of urinary antisept. Biochem. Journ. 1910, Vol. V. S. 274, mit Literatur.

Die Zersetzung von Urotropin geht langsam bei neutraler, viel energischer bei saurer, gar nicht bei alkalischer Reaktion vor sich; sie wird also durch gleichzeitige Zufuhr von Alkalien gehemmt, von Säuren (Mononatriumphosphat) gefördert. Cystitischer Harn wird in der Regel erst in der Blase durch Bakterienwirkung alkalisch, in der Niere selbst ist er sauer, so daß dort sich Formaldehyd aus dem Urotropin bilden kann. Das Hippol wird hingegen leichter bei alkalischer Reaktion zerlegt. Die Formaldehydpräparate (0·5—1·0 *g* Urotropin oder Hippol 4—6mal täglich) unterdrücken mit einiger Sicherheit die ammoniakalische Gärung und die von ihr bedingte Bildung von Phosphatkonkrementen, andere Harninfektionen je nach ihrer Widerstandskraft, am leichtesten, wie es scheint, die Infektion mit Typhusbazillen[1].

Entstehung alkalischer Harnreaktion.

Sauren Harn alkalisch zu machen, gelingt leicht durch Zuführung alkalischer oder pflanzensaurer Salze oder einfach durch vorwiegend vegetarische Kost. Dadurch gelangen Carbonate in den Harn und neutralisieren die in ihm enthaltenen Säuren. Seine Ionenkonzentration wird dabei in der Regel erhöht. Soll der Harn alkalisch, aber nicht zugleich konzentrierter werden, so sind solche Alkalien zu verwenden, die nicht resorbiert werden und somit die Säuren im Darm neutralisieren und dem Harn entziehen (Kreide, Magnesia usta u. dgl.). Dies kommt in Betracht bei der Absicht, harnsaure Konkremente in der Niere und Blase zur Lösung zu bringen, und darauf beruht der anerkannte Nutzen der erdigen Wässer (Wildungen u. a.) bei der Behandlung der Harnsäurediathese.

Harnsäureausscheidung. Atophan.

Die Absonderung der Harnsäure in der Niere wird durch Alkalien nicht merklich beeinflußt, wohl aber sehr erheblich in einer noch nicht aufgeklärten Weise durch Zufuhr von 2·0—3·0 *g* pro die Phenylchinolincarbonsäure $C_{16}H_{11}NO_2$ (Atophan) oder von Novatophan, dem in Wasser unlöslichen und geschmacklosen Äthylester des p.-Methylatophans. Unter dem gesteigerten Abfluß der Urate aus dem Blut gehen dann die Uratablagerungen in den Gelenken etc. in Lösung, und die von ihnen bedingten Beschwerden werden erleichtert[2].

---

[1] *R. Stern*, Z. f. Hygiene und Infektionskr. 1908, Bd. 59, S. 129.
[2] *Weintraud*, Ther. d. Gegenw. 1911, S. 97; vgl. Pharm. d. Stoffw.

Pharmakologie der Schweißsekretion.

Schweiß verdünntestes Sekret.

Der Schweiß ist das an festen Bestandteilen ärmste Sekret des Körpers; mit einem Wassergehalte von 97·5 bis 99·5% ist er nach *Harnack*[1] noch wasserreicher als die Tränenflüssigkeit und der Humor aqueus. Abgesehen von fremden Beimengungen aus den Talgdrüsen (Fettsäuren), besteht über die Hälfte bis fast drei Viertel der 0·5—2·5 Prozente fester Bestandteile des Schweißdrüsensekrets aus anorganischen Salzen (*Harnack* l. c.), u. zw. vorwiegend aus Kochsalz, während die Phosphate und Sulfate im Vergleich zum Harn nur in Spuren enthalten sind (*Kast*[2]). Unter den organischen Bestandteilen macht der Harnstoff mehr als die Hälfte aus; außerdem werden harnsaure Salze, Kreatinin, aromatische Oxysäuren, Ätherschwefelsäuren und andere stickstoffhaltige Stoffwechselprodukte im Schweiß ausgeschieden.

Wasserabgabe durch den Schweiß.

Die gesamte Wasserabgabe durch die Haut beträgt bei einer mittleren Wasserzufuhr und -ausfuhr von 3 *l* etwa 40 cm^3 pro 100 *kg* Gewicht und Stunde, das macht bei 70 *kg* Gewicht etwa 700 cm^3 in 24 Stunden (*Schwenkenbecher*[3]). Dieser Wert ist aber nur für Körperruhe und mittlere Außentemperatur giltig. Unter anderen, u. zw. noch keineswegs abnormen Bedingungen der Wärmeregulation kann die Wasserabgabe von der Haut weit beträchtlicher sein.

So berechnet *Cramer*[4] aus dem Kochsalz auf der Hautoberfläche 814 cm^3 bei Bewegung im Freien, bei Marsch im Sommer aber 3208 cm^3 in 24 Stunden. Noch viel größere Werte für die Wasserabgabe von der Haut ergeben, allerdings nur für kurze Zeiten, die Schwitzprozeduren, z. B. $^1/_2$—1 *l* Schweiß für eine halbe Stunde (*Strauß*[5]). Diese Leistungsfähigkeit der Schweißsekretion wird durch die ungeheuer große Anzahl der Knäueldrüsen der Haut — an einzelnen Teilen zwischen 500 und 1900 pro 1 cm^2 — verständlich.

Perspiratio insensibilis.

Da sich aus der Bestimmung des Kochsalzes auf der Hautoberfläche (*Cramer*[6]) ergibt, daß der Mensch bei allen Temperaturgraden Schweiß secerniert, wenn auch bei niederer Außentemperatur nur ganz unmerklich, so ist die Annahme einer rein physikalischen Wasserdampfabgabe durch die Epidermis ohne Mitwirkung der Schweißdrüsen nicht wahrscheinlich (*Schwenkenbecher*[7]).

---

[1] *Harnack*, Fortschr. d. Med. 1903, Bd. 11.
[2] *Kast*, Ztschr. f. physiol. Chemie. 1887, Bd. 11.
[3] *Schwenkenbecher*, Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 79.
[4] *Cramer*, Arch. f. Hyg. 1890, Bd. 10.
[5] *Strauß*, Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 30.
[6] *Cramer*, Arch. f. Hyg. 1890, Bd. 10.
[7] *Schwenkenbecher*, Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 79, und Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1908.

N- und Salzausscheidung durch den Schweiß.

Die absoluten Mengen von Salz und Harnstoff, die auf diesem Wege den Körper verlassen, sind trotz der großen Verdünnung des Sekrets schon in der Norm nicht zu vernachlässigen. So fand *Cramer* (a. a. O.) im Sommer bei mäßiger Bewegung bis 3·7 *g* Kochsalz und bis 1·0 *g* Stickstoff in 24 Stunden. Bei starker Arbeitsleistung und hoher Temperatur betrug der durch die Haut ausgeschiedene Stickstoff bis 12% der Gesamt-N-Ausscheidung. *Schwenkenbecher* und *Spitta*[1] fanden als Ruhezahlen bei mittlerer Temperatur 0·3 *g* Kochsalz und ungefähr die gleiche Menge von Stickstoff, bei stärkerem Schwitzen aber bis zu 1·0 *g* Kochsalz und 1·0 *g* Stickstoff für 24 Stunden. Der Prozentgehalt des Schweißes an festen Bestandteilen ist bei stärkerer Sekretion höher als bei geringerer, nur bei sehr profusen Schweißen sinkt er unter die Norm. Bei daniederliegender Nierenfunktion (Anurie bei Cholera, Urämie) kann aus dem mit harnfähigen Stoffen übersättigten Blute so viel Salz und Harnstoff in den Schweiß abgegeben werden, daß sich Kochsalzkrystalle sowie Harnstoff in Krystallschüppchen auf der Haut finden.

Reaktion des Schweißes.

Die Reaktion des menschlichen Schweißes ist gewöhnlich sauer; die saure Reaktion rührt aber wahrscheinlich nur von den Fettsäuren aus den Talgdrüsen her, bei künstlich gesteigerter Sekretion wird der Schweiß des Menschen sowie der der Tiere alsbald alkalisch (*Trümpy* u. *Luchsinger, Camerer*[2]).

Funktion der Schweißdrüsen.

Die Schweißdrüsen kommen somit als Ausscheidungsorgane für Wasser, für Salze und für stickstoffhaltige Endprodukte des Stoffwechsels in Betracht. In der Norm aber ist eine zweite Funktion der Schweißdrüsen die wesentlichere: durch die Wasserabgabe und Verdunstung die Körpertemperatur zu regulieren (vgl. Pharmakologie des Wärmehaushalts.

Ihre Entwicklung bei verschiedenen Tierarten.

Die Schweißdrüsen weisen bei den verschiedenen Tieren sowie an den verschiedenen Hautstellen bei der gleichen Tierart eine sehr verschiedene Entwicklung auf. Beim Menschen vermag die ganze Haut Schweiß abzugeben, wenn auch gewisse Teile der Gesichtshaut, die Vola manus und Planta pedis besonders reichlich mit Drüsen versehen sind. Katzen und Hunde schwitzen nur an den unbehaarten Sohlenflächen sichtbar, wenn auch an anderen Hautstellen Schweißdrüsen vorkommen. Kaninchen, Ratten und Mäuse schwitzen überhaupt nicht, Pferde dagegen auf der ganzen Haut.

Schweißsekretion als Drüsentätigkeit.

Die Schweißsekretion ist eine echte Drüsentätigkeit, d. h. sie erfolgt im Gegensatz zur Harnausscheidung nur durch die Erregung sekretorischer Nerven, u. zw. relativ unabhängig vom Blutdruck und Kreislauf: lebhafte Schweißsekretion kommt auch in Zuständen schwächster Durchblutung der Haut zu stande (kalter Schweiß, Angstschweiß, Todesschweiß). Im allgemeinen fällt die Sekretion jedoch bei guter Durchblutung reichlicher aus.

Den experimentellen Beweis für die Unabhängigkeit der Schweißsekretion von der Blutversorgung hat *Luchsinger* erbracht, indem er nach Blutabsperrung durch Arterienligatur oder durch Umschnürung der Extremität, ja sogar bis 20 Minuten nach Amputation eines Beines, durch Reizung des Ischiadicusstumpfes noch kräftige Schweißsekretion erzielte (*Kendall* u. *Luchsinger, Max Levy*[3]).

---

[1] *Schwenkenbecher* u. *Spitta,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 51.

[2] *Trümpy* u. *Luchsinger, Pflügers* Arch. 1878, Bd. 18; *Camerer,* Ztschr. f. Biol. 1900, Bd. 41.

[3] *Kendall* u. *Luchsinger, Pflügers* Arch. 1876, Bd. 13, vgl. auch *Max Levy,* Ztschr. f. klin. Med. 1892, Bd. 21.

Sekretorische Nerven.

Die sekretorischen Nerven der Schweißdrüsen gehören ausschließlich dem sympathischen System an (*Langley*[1]). Die sudoriparen Fasern für die hintere Extremität der Katze z. B. treten aus dem Rückenmark mit den letzten Thorakal- und zum größten Teil mit dem 1. und 2. Lumbalnerven aus, die für die Vorderextremität durch die 4. bis 9. Dorsalwurzel; sie passieren alle den Grenzstrang und verlaufen im Nervus ischiadicus, resp. im Plexus brachialis zu den Fußballen. Die spinalen Centren verlieren demgemäß ihre Einwirkung auf die Schweißbildung an der hinteren Extremität, wenn der Nervus ischiadicus oder wenn der Grenzstrang oberhalb des 6. Lumbalganglions durchschnitten wird.

Spinale Centren.

Die spinalen Centren der Schweißsekretion sind in erster Linie von den wärmeregulierenden Centren im Mittelhirn abhängig; sie sind aber auch von anderen Teilen des Nervensystems aus beeinflußbar.

Reflektorisch werden die spinalen Schweißcentren durch die verschiedensten sensiblen Reize erregt — oft auch nur regionär (assoziierte Schweißerregung oberhalb dauernd tätiger Muskeln). Für die Miterregung der Schweißcentren von höheren Teilen des Centralnervensystems aus sind der Schweißausbruch in der Nausea, bei Erregung des Brechcentrums, und der Schweißausbruch von der Hirnrinde aus bei psychischer Erregung (Angstschweiß), bekannte Beispiele[2].

Schweißerregung durch Wärme.

Das physiologisch wichtigste Erregungsmittel der Schweißsekretion ist die Wärme. Die Erwärmung erregt die spinalen Schweißcentren durch Vermittlung von übergeordneten Centren, die der Wärmeregulierung vorstehen (vgl. Pharmakologie des Wärmehaushalts) und die den spinalen Centren ihre Impulse zusenden. *Kahn*[3] hat nachgewiesen, daß isolierte Erwärmung des Kopfbluts auch ohne Erwärmung des übrigen Körpers die Hautgefäße erweitert und die Schweißsekretion mächtig anregt; der Mechanismus der Wärmeabgabe durch die Schweißsekretion wird also von höheren Centren aus durch deren Einwirkung auf die spinalen in Gang gesetzt.

Die Schweißbildung wird angeregt sowohl durch Behinderung der Wärmeabgabe wie auch durch Steigerung der Wärmeproduktion, z. B. durch lebhafte Muskelanstrengung, oder endlich durch Wärmezufuhr von außen. Bei den gewöhnlichen Schwitzprozeduren pflegt man sowohl die Wärmeabgabe auf anderem Wege zu verhindern (z. B. durch warmes Zudecken und Einpacken) als auch Wärme von außen zuzuführen, z. B. durch Aufnahme heißer Flüssigkeit (Tee, Fliedertee, Lindenblütentee etc.).

Unterstützung durch periphere Wirkung der Wärme.

An den peripheren Endapparaten wird die Schweißsekretion gleichfalls durch die Wärme begünstigt. Die Endapparate sprechen auf Reizung der Schweißfasern bei warmer Haut besser an als bei kalter[4], ja Abkühlung der betreffenden Extremität kann den Reizeffekt sogar ganz unterdrücken (*Luchsinger, Langley*).

---

[1] *Langley*, Journ. of Physiol. 1891, Bd. 12, S. 347, und 1895, Bd. 17, S. 296.
[2] Vgl. *Winkler, Pflügers* Arch. 1908, Bd. 125, S. 584.
[3] *Kahn, Engelmanns* Arch. 1904, Suppl. S. 130.
[4] Vgl. *Schierbeck, Dubois'* Arch. 1893, S. 116.

Besteht in fieberhaften Zuständen eine Neigung zur Gefäßcontraction der Haut, so ist es deshalb nicht unzweckmäßig, den Gefäßkrampf vorerst durch Alkohol in Form heißer verdünnter alkoholischer Getränke zu lösen, um durch gute Durchblutung der Haut günstige Bedingungen für die Schweißsekretion herzustellen.

Giftwirkungen auf die spinalen Centren.

Auch durch Gifte kann die Schweißsekretion sowohl central als auch peripher angeregt werden. Alle Agenzien, welche die Rückenmarkscentren erregen, wirken an den spinalen Centren schweißtreibend. So rufen Strychnin, Campher und Pikrotoxin sowie Ammoniaksalze an der Katze Schweißsekretion hervor. Alle diese Giftwirkungen bleiben ohne Erfolg auf die Schweißbildung, wenn der Ischiadicus vorher durchschnitten worden ist (*Luchsinger, Marmé, Nawrotzki*[1]). Campher und Liqu. ammonii acetici sind früher auch vielfach als Schwitzmittel benutzt worden.

Giftwirkungen auf die peripheren Endapparate.

Die sympathischen Endapparate in den Drüsen werden durch eine Reihe von Giften beeinflußt, welche sonst nur an parasympathischen Nervenendigungen angreifen. Das sonst specifische Sympathicusgift Adrenalin ist an den Schweißdrüsen (im Gegensatz zu den Drüsen der Froschhaut) unwirksam, dagegen regen Muscarin, Pilocarpin und Physostigmin die Schweißsekretion mächtig an, und Atropin unterdrückt sie. Obgleich also die Schweißdrüsen — soweit bekannt — rein sympathisch innerviert sind, verhalten sie sich in ihrer pharmakologischen Reaktion — Unangreifbarkeit durch Adrenalin, Angreifbarkeit durch Gifte, die sonst an den parasympathischen Endigungen angreifen — völlig wie parasympathisch innervierte Organe. Eine sichere Erklärung dieser auffälligen Ausnahme läßt sich derzeit nicht geben.

Periphere Drüsengifte.

Die Versuche *Luchsingers* über die Wirkung der Drüsengifte auf die Schweißsekretion haben den Beweis dafür erbracht, daß Muscarin, Pilocarpin und Physostigmin sowie Atropin peripher angreifen. Insbesondere das Pilocarpin wirkt auch nach Durchschneidung des Ischiadicus an der Katzenpfote kräftig schweißtreibend, ja anfänglich sogar stärker als auf der intakten Seite (*Luchsinger*[2]). Von Muscarin gilt das gleiche (*Trümpy* und *Luchsinger*[3]). Das Physostigmin fand *Luchsinger* bei der Injektion ins Blut nach Isolierung der Schweißdrüsen von ihrem Centrum unwirksam und nur bei direkter Injektion unter die Pfotenhaut rief es spontan Sekretion hervor. Dieser Befund kann aber nach den auf S. 144 dargelegten Eigenschaften des Physostigmins nicht überraschen, da dieses Gift zwar überall eine hochgradige Steigerung der Erregbarkeit in den Endapparaten hervorruft, aber im Gegensatz zu Pilocarpin und Muscarin nicht selbst unmittelbar erregend wirkt.

Es entspricht dem peripheren Angriffspunkte dieser Gifte, daß nach subcutaner Injektion von Pilocarpin eine lokale Schweißsekretion dem allgemeinen Schweißausbruch vorangehen (*Cloetta* bei *Luchsinger*[4]) und nach kleinen Mengen auf die Umgebung der Injektionsstelle beschränkt bleiben kann (*Strauß*[5]), und daß anderseits subcutane Injektion geringer Atropindosen das Schwitzvermögen nur lokal aufhebt.

---

[1] *Luchsinger, Pflügers* Arch. 1876, Bd. 17, S. 369, und 1878, Bd. 16, S. 510; *Marmé*, Nachr. d. Gött. Ges. d. Wiss. 1878; *Nawrotzki*, Zbl. f. med. Wiss. 1878, 1879.

[2] *Luchsinger, Pflügers* Arch. 1877, Bd. 15, S. 482.

[3] *Trümpy, Luchsinger, Pflügers* Arch. 1878, Bd. 18, S. 503.

[4] *Cloetta* bei *Luchsinger, Pflügers* Arch. 1876, Bd. 15.

[5] *Strauß*, Comptes rend. Paris 1879.

Dem Pilocarpin ähnlich wirken das Arecolin, das Alkaloid der Arecanuß, sowie das Nigellin aus dem Samen von Nigella sativa (*Pellacani*[1]). Diese Substanzen haben aber keine praktische Bedeutung.

Antagonismus zwischen Pilocarpin und Atropin.

Der Antagonismus zwischen Pilocarpin und Atropin ist nach den Untersuchungen von *Luchsinger*[2] an den Schweißdrüsen wie an den Speicheldrüsen (vgl. S. 158) ein doppelseitiger; doch überwiegt die Affinität des Atropins zum Nervenendapparat so sehr, daß es nur nach Anwendung einer nicht zu großen Atropindosis noch gelingt, die Schweißsekretion durch Pilocarpin wieder anzuregen, während auch die mächtigste Pilocarpinwirkung durch Atropin leicht aufgehoben wird.

Nikotin.

Das Verhalten des Nikotins zur Innervation der Schweißdrüsen stimmt völlig überein mit den übrigen Erfahrungen über den Angriffspunkt dieses Giftes an den Zwischenstationen des vegetativen Nervensystems. *Luchsinger* fand Nikotin nach vorheriger Durchschneidung des Ischiadicus nicht mehr oder nur andeutungsweise wirksam. Da nun nach den Feststellungen *Langleys*[3] die sudoriparen Fasern ihre Zwischenstationen im Grenzstrang haben, und eine weitere peripherer gelegene Umschaltung nicht stattfindet, so stimmt der Befund *Luchsingers* damit überein, daß die anfänglich erregende Wirkung des Nikotins an diesem typischen Angriffspunkte lokalisiert ist.

Centrale Wirkung der Drüsengifte.

Neben ihrer peripheren Wirkung auf die Schweißsekretion erregen Nikotin, Physostigmin und Pilocarpin auch die spinalen Schweißcentren. *Luchsinger* konnte dies dadurch nachweisen, daß er die am Rücken injizierten Gifte auch nach Absperrung des vergifteten Blutes von der betreffenden Extremität mittels Arterienligatur noch wirksam fand. Diese centrale Wirkung der Drüsengifte ist analog der anderer central erregenden Substanzen, wie Campher, Pikrotoxin und vieler anderen, aufzufassen, denn sowohl Pilocarpin als auch Nikotin und Physostigmin erregen anfänglich das Rückenmark, was sich in Dyspnöe und nach toxischen Dosen in Krämpfen äußert und besonders beim Pilocarpin längere Zeit andauert, während die Erregung nach Nikotin rascher in Lähmung umschlägt (*Harnack* und *Hans Meyer*[4]). Es ist begreiflich, daß die Steigerung der centralen Impulse bei gleichzeitiger Erregung der Nervenendapparate besonders wirksam sein muß. Insbesondere gilt dies für das Physostigmin, welches in der Peripherie nur die Erregbarkeit der Endapparate erhöht.

Pilocarpin.

Die therapeutische Anwendung der chemischen Erregungsmittel der Schweißsekretion (Diaphoretica oder Hidrotica) ist heute eine sehr beschränkte; von den genannten Substanzen kommt als Schwitzmittel nur das Pilocarpin, als Anthidrotieum in erster Linie das Atropin in Betracht.

Vorkommen.

Das Pilocarpin findet sich in den Jaborandiblättern, die von verschiedenen Pilocarpusarten stammen. Es kommt in den Blättern von Pilocarpus Jaborandi neben einem zweiten Alkaloid Pilocarpidin vor, welches dem Pilocarpin analog, aber bedeutend schwächer wirkt (*Harnack*[5]). Die Wirkung der Blätter selbst, die in den Siebzigerjahren des vorigen Jahrhunderts aus Brasilien eingeführt wurden, hat sich als unzuverlässig erwiesen, vielleicht weil sich in ihnen ein basisches Zersetzungsprodukt des Pilocarpins, Jaborin,

---

[1] *Pellacani*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 16, S. 440.

[2] *Luchsinger*, *Pflügers* Arch. 1876, Bd. 15.

[3] *Langley*, Journ. of Physiol. 1891, Bd. 12, S. 347, u. 1895, Bd. 17, S. 296.

[4] *Harnack* u. *Hans Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1880, Bd. 12, S. 366.

[5] *Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1886, Bd. 20, S. 439; *Marshall*, Journ. of Physiol. 1904, Bd. 31, S. 120.

bildet, welches Atropinwirkungen besitzt. Dasselbe findet sich auch in unreinen Pilocarpinpräparaten. Der Gebrauch der Blätter ist deshalb mit Recht verlassen. Das Pilocarpin wird als salzsaures Salz zu 0·005 bis 0·01 *g*, meist in Form subcutaner Injektion angewandt (0·02 *g* Maximaldosis pro dosi, 0·04 *g* pro die).

Drüsenwirkungen.

10—15 Minuten nach der Injektion rötet sich die Haut, und es tritt eine außerordentliche Schweißproduktion ein. Die Wirkung hält ungefähr 2 Stunden an und kann dem Organismus während dieser Zeit bis 2 *kg* Schweiß entziehen. Fast immer wird der Schweißausbruch von einer Steigerung der Speichelsekretion begleitet, oder die letztere geht sogar dem Schweißausbruch etwas voraus und überdauert ihn auch. In den meisten Fällen ist die Speichelsekretion nicht so hochgradig, daß sie eine Störung bedeutet; doch kommt es auch vor, daß die Wirkung auf die Speicheldrüsen die auf die Schweißsekretion erheblich übertrifft, ja sogar allein eintritt. Auch die Sekretion aller anderen wahren Drüsen ist gesteigert, so die der Tränendrüsen, der Bronchial- und Trachealdrüsen. Von diesen Sekretionsstörungen besitzt die Wirkung auf die Bronchialdrüsen insofern praktische Bedeutung, als sie bei dazu disponierten Personen die Gefahr des Lungenödems bedingen kann. Auf die Nieren- und auf die Milchsekretion wirkt das Pilocarpin nicht nachweisbar ein.

Nebenwirkungen.

Während sich eine Sekretionssteigerung durch Muscarin und Nikotin erst zugleich mit anderen gefährlichen Symptomen erzielen läßt, tritt sie nach Pilocarpin im allgemeinen als erste Wirkung und nach so kleinen Gaben auf, daß von den Wirkungen auf die parasympathischen Endapparate keine Gefahren drohen. In seiner Wirkung auf diese schließt sich das Pilocarpin enge an das Muscarin und Nikotin an; wir erinnern an die Wirkungen am Auge (S. 148), auf den Darm (S. 182) und auf den Uterus, die den Wirkungen des Muscarins analog sind, während die Herzwirkung des Pilocarpins mit der des Nikotins (vgl. S. 235) identisch ist. Diese „Nebenwirkungen" stören die Pilocarpinanwendung oft in unerwünschter Weise, insbesondere kommen Pupillen- und Sehstörungen sowie Übelkeit und Erbrechen oft genug vor, seltener Kolik und Durchfälle. Da schon therapeutische Pilocarpingaben den Uterus zur Contraction anregen, so darf das Mittel Graviden nicht gegeben werden.

Auf das Centralnervensystem wirkt Pilocarpin anfänglich erregend; die darauffolgende Lähmung der Gefäßnerven- und Respirationscentren tritt im Tierexperimente erst nach weit größeren Gaben ein, als die periphere Wirkung auf die Schweißsekretion; doch mag der Kollaps, den man mitunter am Menschen bei Anwendung zu großer Pilocarpingaben beobachtet hat, mit dieser centralen Lähmung in Zusammenhang stehen. Es verbietet sich deshalb, über Gaben von 0·01 *g* Pilocarpin hinauszugehen.

Durch den starken Gewebszerfall während der lebhaften Drüsentätigkeit bedingt das Pilocarpin eine Erhöhung des Stoffumsatzes (*Eichelberg*[1]). Beim hungernden Tier beträgt die Steigerung der Kohlensäureausscheidung während der Sekretion aber doch nur etwa 9% (*Frank* u. *Voit*[2]). Sie ist also nicht sehr beträchtlich,

[1] *Eichelberg*, Inaug.-Diss. Marburg 1903.
[2] *Frank* u. *Voit*, Ztschr. f. Biol. 1903, Bd. 44, S. 111.

kann aber doch wohl bei der „zehrenden" Wirkung der Schwitzprozeduren in Betracht kommen (*Schwenkenbecher* u. *Inagaki*[1]).

Andere Diaphoretica. Neben dem Pilocarpin kommen als medikamentöse Diaphoretica nur die Salicylate und andere Antipyretica in Betracht. Sie wirken auf dem Wege der Wärmeregulierung, d. h. von jenen höheren Centren aus, welche den spinalen Schweißcentren vorstehen.

Indikationen der Diaphorese. Man verwendet jetzt seltener die medikamentösen Schwitzmittel und zieht es vor, die Schwitzkuren durch äußere Wärmezuführung auf reflektorischem Wege einzuleiten (Schwitzbäder etc.). Die Einleitung der Diaphorese kann die Ausscheidung harnfähiger Substanzen durch die Haut oder eine Entwässerung des Organismus bezwecken. Abgesehen von diesen wissenschaftlich begründeten Indikationen[2] werden Schwitzkuren durch Wärmestauung vielfach rein empirisch angewandt, z. B. im Beginn von Infektionskrankheiten, in der Absicht, bakterielle Gifte zur Elimination zu bringen, sowie bei einer Reihe leichterer fieberhafter Infektionen, Bronchitiden etc. zur „Ableitung auf die Haut". Wahrscheinlich hat die Erfahrung, daß das Abklingen der Krankheitserscheinungen bei vielen Infektionskrankheiten (Krise) mit heftigem Schweißausbruch zusammenfällt, zu der Vorstellung geführt, daß die Besserung auf diesem beruhe.

Funktionelle Entlastung der Nieren. Von gesicherter therapeutischer Bedeutung ist dagegen die Anregung einer kräftigen Diaphorese bei akuter oder chronischer Insuffizienz der Nierentätigkeit. Zwar vermag die Hautausscheidung, selbst bei profuser Schweißsekretion, kaum mehr als 1 *g* Stickstoff in Form von Harnstoff und anderen N-haltigen Substanzen zu eliminieren, und diese funktionelle Entlastung der Nieren erscheint verhältnismäßig gering. Dagegen kann der Kochsalzausfuhr durch den Schweiß bei stockender Harnsekretion und drohender Urämie eine größere Bedeutung zukommen. Sie kann während eines Schwitzbades bis 2 *g* NaCl betragen (*Tachau*[3]). Dabei hat man öfters die Erfahrung gemacht, daß sich eine Besserung der Diurese an die Anregung der Schweißsekretion — auch unabhängig von den mechanischen Folgen, z. B. aufgehobener Kompression der Nierenvenen durch Ascites — anschließen kann. Es erinnert dies an die auf S. 342 angeführte Tatsache, daß ein Übermaß von Salzen im Blute in gewissen Zuständen zu einem Stocken der Diurese führen kann, die dann bei Salzentziehung in der Nahrung wieder in Gang kommt; in ähnlicher Weise mag auch die Salzentziehung durch den Schweiß wirken.

Entwässerung des Blutes. Zur Entwässerung des Blutes bei hydropischen Zuständen kann die Diaphorese gleichfalls als letztes Mittel herangezogen werden. Doch wird man bei Herzkranken wegen der Gefahr des Kollapses milde physikalische Schwitzprozeduren[4] der Anwendung des Pilocarpins vorziehen. Die Rolle des Pilocarpins und der Schwitzkuren als „Absorbens", um die Resorption von Exsudaten, auch von Blutergüssen in die vordere Augenkammer, Glaskörpertrübung u. s. w. zu begünstigen, beruht wohl auf der vorübergehenden Eindickung des

[1] *Schwenkenbecher* u. *Inagaki*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53.

[2] Vgl. darüber *Schwenkenbecher*, Medizinische Klinik. 1913, Nr. 30.

[3] *Tachau*, Deutsches Archiv f. klin. Medizin. 1912. Bd. 107, S. 305.

[4] Über die Hautausscheidung in permanenten warmen, thermisch indifferenten Bädern vgl. *Rieß*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 1.

Blutes infolge der raschen und sehr beträchtlichen Wasserentziehung, die bis 1 *l* und mehr betragen kann. Da die Schweißsekretion unter Nerveneinfluß steht, so ist durch sie eine Entwässerung des Blutes auch dann noch zu erzielen, wenn die Gewebe nicht sehr wasserreich sind und Diuretica infolgedessen versagen. Das vermehrte Nachströmen von Gewebs- und Lymphflüssigkeit kann Krankheitsprodukte eliminieren.

Unterdrükkung der Schweißsekretion.

Zur Unterdrückung profuser Schweißsekretion, z. B. der nächtlichen Schweiße der Phthisiker, kann das Atropin in der Gabe von 0·5—1·0 *mg* mit Vorteil verwendet werden, meist in Form der subcutanen Injektion. Da die Hemmung der Drüsensekretionen die erste Wirkung des Atropins darstellt, so brauchen, abgesehen von Trockenheit des Mundes und des Halses (Durstgefühl), andere Atropinwirkungen dabei noch nicht aufzutreten. Bei Steigerung der Gaben oder öfterer Wiederholung derselben stellen sich aber auch die anderen Atropinwirkungen in störender Weise ein.

Atropin.

Agaricinsäure.

Dem Atropin analog an den peripheren Endapparaten der sudoriparen Fasern wirkt auch die Agaricinsäure aus dem seit langer Zeit als schweißmindernd bekannten Lärchenschwamm Polyporus officinalis. Sie ist als der wirksame Bestandteil der unreinen Präparate des Handels anzusehen, die unter dem Namen Agaricin insbesondere gegen die Schweiße der Phthisiker angewandt werden (0·005 bis 0·01 *g* vom Magen aus bis 0·1 Maximaldosis pro dosi). *Hofmeister*[1] hat festgestellt, daß die in größeren Gaben narkotisch wirkende Substanz, deren übrige Giftwirkungen keinerlei pharmakologische Verwandtschaft mit dem Atropin zeigen, in bezug auf die Schweißsekretion wie ein schwaches Atropin wirkt, u. zw. schon in relativ ungiftigen Gaben. Die bei Behinderung der Wärmeabgabe sonst an der Katzenpfote eintretende Schweißsekretion wird aufgehoben; die Wirkung ist eine periphere, da auch die Reizung des durchschnittenen Ischiadicusstumpfs nach Agaricinsäure unwirksam wird. Subcutan kann die Agaricinsäure nicht angewandt werden, da sie lokal reizend und entzündungserregend wirkt.

Campher-säure.

Weiterhin ist auch die Camphersäure, ein Oxydationsprodukt des Camphers, zu 1·0 bis 2·0 *g* gegen Nachtschweiße in Gebrauch. Experimentelle Untersuchungen über ihre Wirksamkeit haben aber nur negative Resultate ergeben (*M. Vejux Tyrode*[2]).

Zur Beseitigung örtlicher Hyperhidrose (namentlich des Fußschweißes) können Adstringentien (Gerbsäurepräparate) und adstringierende Antiseptica (Formaldehyd) dienen.

---

[1] *Hofmeister*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1888, Bd. 25, S. 189.
[2] *M. Vejux Tyrode*, Arch. internat. de Pharmacodynamie. 1908, Bd. 18, S. 393.

Pharmakologie des Stoffwechsels.

Stoff- und Energiewechsel.

In der beharrenden Gestalt des Organismus sind die sie bildenden und unterhaltenden Stoffe und Kräfte in dauernd wechselndem Fluß. Hält auch der entwickelte Organismus — von gelegentlichen Schwankungen abgesehen — die Summe seiner integrierenden Bestandteile fest (Konstanz des Gewichts und der chemischen Zusammensetzung), so geschieht dies doch nur durch periodische Aufnahme und Aneignung von Stoffen zum Ersatz des ununterbrochen abfließenden Materials seiner zerfallenden oder absterbenden Teile (Assimilation und Dissimilation); denn das Lebende ist in ununterbrochenem Sterben. Wir sprechen daher von Stoffbilanz, vom Gleichgewicht des Stoffwechsels und von positiver Stoffbilanz, wenn mehr angesetzt als abgegeben, von negativer, wenn mehr abgegeben als angesetzt wird. In diesem Stoffwechsel bewegen sich alle den Körper zusammensetzenden chemischen Verbindungen; am trägsten fließen die unorganischen Gerüstsubstanzen (Mineralbestandteile), aber auch sie fließen alle und bedürfen daher jede eines dem — wenn auch noch so geringen — Verlust entsprechenden Ersatzes, wenn das gesamte organische Gefüge erhalten bleiben soll („Gesetz des Minimums"). Am lebhaftesten ist der Wechsel der oxydablen organischen Verbindungen, von denen wir als wichtigste die Eiweiß-, die Fett- und die zuckerartigen Stoffe in Betracht ziehen; vermöge ihrer Oxydationsfähigkeit sind sie Träger und zugleich Opfer der chemischen Energie, die mit ihnen in den lebenden Organismus eintritt, um fast vollständig in Form von Wärme und Arbeit aus ihm zu entweichen.

Die chemischen Spaltungs- und Oxydationsvorgänge haben theoretisch eine doppelte Bedeutung:

Abnützungsstoffwechsel

1. Zerfall von Protoplasma als Folge der natürlich begrenzten Lebensdauer aller Zellen: Sterbestoffwechsel (Abnutzungsstoffwechsel), der ohne Rücksicht auf die dabei unvermeidlich frei werdende Energie abläuft. Besonders deutlich ist er bei dem Zerfall der calorisch nicht merklich in Betracht kommenden Zellkernsubstanzen oder der Hautepithelien etc.

und Arbeitsstoffwechsel

2. Zerfall von ersetzbarem Protoplasmainhalt zur Entbindung der für das Leben erforderlichen Energie (Wärme und Arbeit): Funktions- oder Arbeitsstoffwechsel, ohne Einschmelzung der Formindividuen. Nach Umfang und Geschwindigkeit ist der Arbeitsstoffwechsel der bei weitem stärkere; er entspricht im großen und ganzen dem Nahrungsstoffwechsel, er ist mit anderen Worten das Resultat von Dissimilation

oder katabolischen (abbauenden) und von Assimilation oder anabolischen (aufbauenden) Vorgängen in den Körperzellen.

Der gesamte Stoffwechsel bedingt also den Energie- oder Kraftwechsel im Organismus. *bedingen den Energiewechsel.*

Der Energiewechsel wird gemessen direkt physikalisch an den zugeführten und abgegebenen Calorienwerten oder indirekt durch die chemische Bestimmung von Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe[1].

Die Größe des Energieumsatzes kann in weiten Grenzen schwanken, je nach den äußeren und inneren Bedingungen, unter denen der Organismus steht, und je nach seiner Arbeitsleistung. Ein gewisses Minimum aber ist zur Erhaltung der Eigenwärme, der Herzarbeit, der Atmung u. s. w. notwendig; reicht dazu der Arbeitsstoffwechsel nicht aus, so schmelzen die Organe ein. Eine strenge Scheidung ist aber nicht möglich, weil in den Organen selbst Reservestoffe aufgespeichert sind, die bei unzureichender Nahrung zunächst abgegeben werden, u. zw. in erster Linie Kohlenhydrat, dann Fett, zuletzt Eiweißstoffe; und erst wenn dieser Vorrat aufgebraucht ist, beginnt der deutlich verstärkte Zerfall von Zellen. *Die Größe des Energiewechsels*

Die Messung des Energiewechsels gibt im allgemeinen ein Maß auch für die jeweilige Höhe des Stoffumsatzes; nicht aber über die Art und Größe der Einzelbeteiligung der Hauptstoffe: Eiweiß, Fett, Kohlenhydrat; bei gleichbleibendem Energieresultat des Gesamtstoffwechsels können diese seine Hauptsummanden in sehr verschiedener Weise beteiligt sein; sie können einander nach ihrem Energiewerte unter Umständen vertreten, und eine abnorm vermehrte oder verminderte Zersetzung und Oxydation des einen Körperbestandteiles kann durch das entgegengesetzte Verhalten der anderen kompensiert werden. Da dabei nur dem Energiegehalt, nicht aber der Masse nach gleiche Stoffmengen ins Spiel kommen — nach *Rubner* entsprechen energetisch 100 *g* Fett rund 230 *g* Glykogen und 235 *g* trockenem Muskeleiweiß oder 980 *g* Fleisch — so kann bei gleichbleibendem Kraftwechsel der Körper an organischer Stoffmasse zunehmen oder auch abnehmen, je nachdem er z. B. größere Mengen Kohlenhydrat oder geringere — calorisch aber gleichwertige — Mengen Fett ansetzt oder einschmilzt; und umgekehrt kann er bei gleichbleibender Stoffmasse, d. i. gleichbleibendem Körpergewicht, einem wechselnden Energieumsatz unterliegen, wenn er z. B. 100 *g* Körperfett verbrennt und dafür 100 *g* Kohlenhydrat ansetzt, also mehr Calorien abgibt als einnimmt. Die Messung des Kraftwechsels ergibt also nur den Umfang des Stoffumsatzes, aber nicht die Richtung seiner Bilanz. Der vielgebrauchte Ausdruck: Anregung des Stoffwechsels ist daher keineswegs eindeutig; es kann gemeint sein — und das ist wohl am häufigsten die therapeutische Absicht: *ergibt den Umfang des Stoffumsatzes, aber nicht die Richtung seiner Bilanz.*

1. Die Höhe des Kraftwechsels zu steigern, d. h. Wärmebildung und Organfunktionen und damit die Gesamtintensität und *Übersicht:*

[1] Methoden und Berechnung siehe *Magnus-Levy* in *Noordens* Handb. d. Path. d. Stoffw. 1906, Bd. 1, S. 200 ff., sowie *Durig*, Über den Erhaltungsumsatz, Denkschriften. Akad. Wiss. Wien, 1909, Bd. 86, S. 116; *Abderhaldens* Handb. der biochem. Arb.-Methoden. Berlin u. Wien 1913.

Beschleunigung des Energiewechsels.

Geschwindigkeit aller Lebens- und Absterbeprozesse zu verstärken; mit anderen Worten: in der Zeiteinheit mehr oxydables Material zur Verbrennung zu bringen — zunächst ganz abgesehen von der dabei resultierenden Stoffbilanz. Wenn man mit *Rubner* annimmt, daß ein jedes Zellprotoplasma während seines Lebens nur eine ziemlich bestimmt begrenzte Energiemenge umzusetzen vermag, d. h. nach Erledigung dieses ihm zugemessenen Energiewechselpensums abgenutzt ist und zerfällt, so liegt es auf der Hand, daß eine therapeutische Beschleunigung des Energiewechsels schnelleres Absterben der schon „altersschwachen" oder irgendwie krankhaft geschwächten Zellen herbeiführen wird und infolgedessen lebhafteres Nachwachsen der gesunden jungen Ersatzgeneration. Es kann so ein Reinigungs- und Regenerationsvorgang bewirkt werden, durch den ungeeignete Elemente aus dem Körper ausgestoßen werden. In solch einem Regenerationsvorgang dürfte in erster Linie der Nutzen all derjenigen therapeutischen Maßregeln zu suchen sein, die auf indirektem Wege (Hautreize, Seebäder, Klima[1], Sport, Massage) den Kraftwechsel zu vermehren trachten. Auch die pharmakologischen Erregungsmittel des Centralnervensystems gehören hierher, sofern sie die Muskelarbeit erleichtern oder anregen: Strychnin, Coffein, Alkohol in kleineren Gaben, kurz alles, was man gemeinhin als „Excitantia nervina" bezeichnet hat.

Rückbildung pathologischer Gewebe

Direkt wird eine regenerierende „Auslese", d. h. ein Ausmerzen der widerstandsunfähigen, degenerierten oder sonstwie geschwächten Körperzellen durch solche physikalischen oder chemischen Eingriffe erreicht werden, die zwar alle oder die meisten Zellen gleichmäßig betreffen, von den gesunden aber ohne merklichen Schaden ertragen werden, während die kranken Zellen dem Anstoß erliegen; ähnlich wie es bei örtlichen Ätzungen gelingt, durch gewisse „milde" Ätzmittel, z. B. Milchsäure, das kranke Gewebe zu zerstören, ohne dabei das gleichzeitig mitbehandelte gesunde zu schädigen. Von

durch „allgemeine" Beschleunigung des Energiewechsels.

den in diesem Sinne wirksamen Agenzien werden zunächst die physikalisch-chemischen — Wärme und strahlende Energie — in Betracht zu ziehen sein, freilich hier nur in beschränktem Maße; in eingehender Weise aber die Schwankungen des osmotischen Spannungszustandes der Gewebszellen, d. h. ihres Wasser- und Salzgehaltes. Darauf beruhen u. a. auch mancherlei volkstümliche „Blutreinigungskuren", Trinkkuren, Durstkuren u. dgl. m.

Specifische Veränderungen des Stoffwechsels

Während eine „osmotische" Reizung alle Zellen des Körpers als Ganzes betrifft und das chemische Gleichgewicht der ganzen Zellen als Elementarorganismen durch physikalisch-chemische Massenwirkung stört und ihre Funktion ändert, gibt es auch rein chemische Mittel, die in einer — man möchte sagen — feineren, nicht weiter analysierbaren Weise nur gewisse chemische Reaktionen im Protoplasma beschleunigen oder verlangsamen, ohne

---

[1] Vgl. Wirkung des Seeklimas und der Seebäder von *Loewy* und *Fr. Müller*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909, Bd. 7, und Zeitschr. f. Balneologie, Klimatologie etc. 1910, Bd. 3, S. 1.

sonst sein Gefüge zu ändern, die also als specifische Katalysatoren für die Stoffwechselprozesse betrachtet werden könnten. Dahin rechnen wir gewisse Drüsenprodukte, namentlich das der Schilddrüse, und in beschränktem, gegensätzlichem Sinne das Chinin.

„Anregung" des Stoffwechsels

2. Einen ganz anderen Erfolg hat man mit der „Anregung des Stoffwechsels" im Auge, wenn es gilt, den Stoffansatz zu steigern, sei es, einen kräftigeren und rascheren Ansatz bei jugendlichen wachsenden Individuen, sei es, einen besseren Ernährungszustand (Vorrat an Reserve- und Leistungsstoffen) bei schlecht ernährten Erwachsenen (Rekonvaleszenten, Kranken etc.) zu erreichen. Da kommt es nicht darauf an, den Kraftwechsel, d. h. den Abbau, die Oxydationen und Spaltungen, zu beschleunigen, sondern eher und soweit es überhaupt möglich ist, zu mäßigen oder zu überkompensieren. Tatsächlich allerdings wird in der Regel dabei auch der Energiewechsel gesteigert, unter Ansatz von Organeiweiß. Außer rein diätetischen und den Appetit, die Resorption und Verdauung fördernden Mitteln (Mastkuren mit Anwendung von Muskelarbeit) kommt hier eine Reihe specifisch den Stoffwechsel beeinflussender pharmakologischer Agenzien in Betracht, durch die in einer — einstweilen ebenfalls nicht verständlichen — Weise der synthetische Anbau, die assimilatorischen Prozesse verstärkt werden, und ein Zustand herbeigeführt wird, ähnlich dem des jugendlichen noch wachsenden Organismus[1] oder der von erschöpfender Krankheit sich erholenden Rekonvaleszenten[2].

unter Ansatz von Organeiweiß

bei beschleunigtem Zerfall anderer Elemente.

In stärker wirkenden Graden oder gar in vergiftenden Dosen schädigen dieselben Stoffe das Zellprotoplasma und bewirken ein rasches Absterben desselben, einen beschleunigten Zerfall: beide, die konservierende und die zerstörende Wirkung, können entsprechend der verschiedenen Resistenz der Körperzellen unter Umständen nebeneinander einhergehen, wodurch manche „specifischen" Heilerfolge vielleicht ihre Erklärung finden.

Veränderte Stoffverteilung als Resultat.

Im übrigen kann eine derartige, teils schonende, teils schädigende Stoffwechselwirkung so wenig intensiv oder auch auf nur so wenige besonders empfängliche Teile des Organismus beschränkt sein, daß der Effekt im Gesamtresultat des Stoff- und Kraftwechsels überhaupt gar nicht zum Ausdrucke kommt und sich der Messung entzieht. Aber die klinische Beobachtung über eingetretene Änderungen in der Stoffverteilung im Körper (Resorption von Exsudatmassen, von Tumoren, von Bindegewebswucherungen u. dgl.) gibt dann doch genügende Anhaltspunkte zur Annahme einer „Stoffwechselwirkung". Die hierhergehörigen Stoffe wollen wir aus später zu erörternden Gründen kurz als Gruppe der oxydationshemmenden Stoffe bezeichnen.

Änderung der Stoffbilanz einzelner Bestandteile.

3. Endlich kann eine Änderung des Stoffwechsels ins Auge gefaßt werden, die sich nur oder doch vorwiegend nur auf

---

[1] Vgl. auch Über den Stoffwechsel während der Schwangerschaft. *Hoffström*, Acad. Abh. der Univ. Helsingfors. Leipzig 1910.

[2] *Lüthje* u. *Berger*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1904, Bd. 81, S. 278.

bestimmte Bestandteile oder Spaltprodukte des Körperprotoplasmas bezieht. Das wird deshalb noch einer besonderen Besprechung zu unterziehen sein[1].

---

*Wirkung der Funktion auf den Energiewechsel: **mittelbare** (indirekte) Stoffwechselwirkung.*

Soweit die Funktion der Zelle vom Nervensystem abhängt, ist selbstverständlich auch ihr Stoffwechsel auf diesem Wege beeinflußbar; denn jeder Funktion, jeder Zelleistung liegt ein katabolischer, ein Abbauvorgang, zu grunde, dem alsbald der anabolische Ersatz kompensierend und oft sogar überkompensierend folgt. Die reaktive Kompensation und Überkompensation sind wir zu analysieren und zu erklären nicht im stande; sie ist ebenso wie das Wachstum ein wesentliches Merkmal des Lebens und nur aus ihm heraus zu begreifen.

Organarbeit.

Das bekannteste Beispiel von Überkompensation ist der Wachstumreiz, der Eiweißansatz, den anhaltende und angestrengte Muskelarbeit an der Muskulatur bewirken kann (*Caspari, Bornstein, Loewy*[2]), wobei als unterstützend allerdings auch die jeweils automatisch verstärkte Blut- und Nährstoffversorgung der arbeitenden Organe mit in Betracht kommt. Umgekehrt verfallen Organe, die zur Untätigkeit gezwungen sind, der Atrophie.

Bemerkenswert ist es, daß eine passive, d. h. eine nicht durch gesteigerte Funktion des Organs bedingte Hyperämie den Stoffumsatz — gemessen am Sauerstoffverbrauch — nicht vermehrt[3].

Zu den vom Nervensystem beherrschten Stoffwechselvorgängen gehört auch die chemische Regulation zur Erhaltung der Eigenwärme; sie wird später (s. Pharmak. d. Wärmehaushalts) besonders berücksichtigt werden.

---

[1] Diese hier gegebene Übersicht ist schematisch und einigermaßen willkürlich, da sie nur einige der verbindenden und der unterscheidenden Seiten der pharmakologischen Stoffwechselbilder hervorhebt. Von anderen Gesichtspunkten aus wird man auch andere Gruppierungen vornehmen können.

In der Physiologie pflegt man zu unterscheiden den „Erhaltungsumsatz" (Grundumsatz, Ruhestoffwechsel), d. i. den bei völliger Körperruhe am fastenden Menschen ablaufenden Kraftwechsel, von dem durch bestimmte Arbeit der Organe bedingten Zuwachs, dem „Leistungsumsatz". In dem „Erhaltungsumsatz" ist außer dem rein vegetativen „Sterbestoffwechsel" auch ein großer Teil des „Funktionsstoffwechsels" (Herz, Atmung, Drüsen, Wärmebildung etc.) enthalten. Die beiden Komponenten werden aber durch pharmakologische Agenzien in ganz verschiedenem Grade und Sinne beeinflußt; Mittel, die den elementaren „Sterbestoffwechsel", d. h. die Geschwindigkeit des Lebensablaufes an sich beeinflussen, wie z. B. Arsenik, brauchen nicht merklich den „Funktionsstoffwechsel" zu ändern, und umgekehrt lassen funktionsändernde Mittel (Narkotica, Nerven-, Herzgifte etc.) an sich den „Sterbestoffwechsel" im allgemeinen unberührt und steigern oder mindern den Kraft- und Stoffumsatz („Leistungsumsatz") zunächst nur in den zu verstärkter oder geschwächter Leistung gebrachten Organen. Deshalb erscheint uns die begriffliche Unterscheidung vom „Sterbe-" und vom „Funktionsstoffwechsel" für das Verständnis pharmakologischer Stoffwechselwirkungen erforderlich.

[2] *Caspari, Pflügers* Arch. 1901, Bd. 83; *Bornstein*, ebenda; *Loewy, Dubois'* Arch. 1901.

[3] *Barcroft* u. *Müller*, J. of Physiol. 1912, Bd. 44, S. 259: Versuche an der Gland. submaxillaris; zehnfach verstärkte Durchblutung infolge von Yohimbin-Gefäßerweiterung änderte nichts am Sauerstoffverbrauch, Anregung der Speichelsekretion infolge von Chordareizung aber steigerte ihn siebenfach.

Unmittelbare (direkte) Stoffwechselwirkungen.

Abgesehen von diesen mittelbaren Einflüssen des Nervensystems müssen alle physikalischen oder chemischen Änderungen („Reize"), die die Körperzellen unmittelbar treffen, auch ihren Chemismus, d. h. Stoff- und Energiewechsel beeinflussen. Praktisch kommt dabei in Betracht zunächst:

1. Die Eigenwärme der Organe.

Temperatur der Organe.

Bei allen chemischen Wechselwirkungen wird bekanntlich die Reaktionsgeschwindigkeit durch Temperaturerhöhung gesteigert, u. zw. nach *van't Hoff* für je 10^0 C etwa verdoppelt bis verdreifacht. Das annähernd gleiche Verhältnis trifft auch innerhalb bestimmter Temperaturgrenzen für biologische Vorgänge (*Linser* u. *Schmid, Matthes, Kanitz*[1] u. a.) zu und spricht sich aus als sekundäre kumulative Stoffwechselerhöhung, Beschleunigung bei jeder Überhitzung und umgekehrt als Herabsetzung, Verlangsamung bei starker Abkühlung des Körpers (*Rumpff*[2]).

Überwärmung oder Unterkühlung des Körpers kann übrigens auch indirekt durch Gifte herbeigeführt werden, die die Nervencentren der Wärmeregulation erregen (Cocain, Tetrahydronaphthylamin, Atropin) oder betäuben (Narkotica, namentlich Alkohol, Chloral und zum Teil die Antipyretica). Dieser Hinweis wird hier genügen[3].

2. Licht (strahlende Energie).

Chemisch wirksame Strahlen.

Natürliche Belichtung wirkt mittelbar auf den Stoffwechsel, sofern sie durch das Auge dem Centralnervensystem dauernd Erregungen zuführt, wodurch Muskelspannungen und Bewegungen ausgelöst und möglicherweise auch andere Lebensvorgänge angeregt werden; z. B. nach *Marti* u. *Kronecker*[4] die Bildung der roten Blutkörperchen. Ein unmittelbarer Einfluß auf den Zellchemismus der höheren Tiere hat sich aber nur von den blauvioletten und ultravioletten Strahlen nachweisen lassen, die, wie auf alle chemisch-labilen Substanzen, so auch auf Enzyme und auf lebendes Protoplasma zerstörend einwirken. Ihre Kraft wird in der „Lichttherapie" unter Benutzung besonders geeigneter Lichtquellen (elektrisches Bogenlicht etc.) systematisch verwendet (Finsenbehandlung von Lupus, Carcinom u. s. w.). Ähnlich ist die Wirkung der von fluorescierenden Stoffen absorbierten Lichtenergie: die mit ihr beladenen fluorescierenden Substanzen, wie Chinin, Eosin, Acridin u. a., zersetzen, so lange die Lichtquelle fließt, das Protoplasma lebender Zellen und andere sehr empfindliche Körper, z. B. Toxalbumine, Enzyme u. dgl.; wahrscheinlich ist dabei ionisierter Sauerstoff das zerstörende Instrument (*v. Tappeiner* und *Jodlbauer*,

Fluorescierende Stoffe.

---

[1] *Linser* u. *Schmid*, Deutsches Arch. f. klin. Medizin. 1904. Bd. 79. sonst. Lit. bei *Matthes* im Handb. d. Path. d. Stoffwechsels. 1907. Bd. 2; *Aristides Kanitz*, Z. für Elektrochemie. 1907, Nr. 44; *J. Loeb* u. *Ewald* (Herzfrequenz als Funktion d. Temp.), Bioch. Z. 1913, Bd. 58, 177.

[2] *Rumpff*, *Pflügers* Arch. 1881, Bd. 33.

[3] Über den Stoffwechsel unter dem Einfluß beider Gruppen vgl. Lit. bei *Loewi*, in *v. Noordens* Handb. d. Path. d. Stoffw. 1907, Bd. 2.

[4] *Marti* u. *Kronecker*, Verh. d. XV. Kongr. f. inn. Med. 1897.

Straub[1]). Auch davon wird therapeutisch Gebrauch gemacht, indem die zu ätzenden Stellen der Körperoberfläche mit 0·1—5% iger Eosinlösung bepinselt und dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Mittels der Absorption durch fluorescierende Stoffe werden die sonst chemisch unwirksamen Strahlen des gelben und roten Lichtes chemisch wirksam, und da sie die pflanzlichen und tierischen Gewebe viel leichter durchdringen als die chemisch aktiven Strahlen des blauvioletten Lichtes, so ist es vielleicht möglich, durch sie chemische Tiefenwirkungen im Körper zu erzeugen, soweit die Gewebe mit gelb oder rot fluorescierenden Stoffen imprägniert sind.

Ein im Organismus der Säugetiere wahrscheinlich stets, wenn auch nur in minimalen Mengen, vorhandener Körper von starker Fluorescenz und hoher Fähigkeit, unter Belichtung Gewebe, Blutkörperchen etc. zu zerstören, ist das Hämatoporphyrin, ein Derivat des Hämoglobins, das im Menschenharn spurweise fast konstant zu finden ist. Tritt es in den Geweben in abnormen Mengen auf, so können dem Lichte ausgesetzte Hautstellen erkranken; so wahrscheinlich bei der als Hydroa aestiva bezeichneten Hauterkrankung[2]. Auch bei der Pellagra scheint die Wirkung eines photodynamischen mit der Maisnahrung eingeführten Farbstoffes von Bedeutung zu sein[3].

Röntgen- und Radium-strahlen.

Endlich ist die analoge, ebenfalls zerstörende Wirkung der Röntgenstrahlen und Radiumstrahlen auf das lebende Gewebe hier zu erwähnen. Die radioaktiven Stoffe, Radium, Thorium, Mesothorium, Actinium u. a., senden selbst sowie die aus ihnen entstandenen Emanationen Strahlen aus, unter denen unterschieden werden:

α-Strahlen, leicht durch dünne Schichten Metall oder organischer Substanz absorbierbar, daher nur an der Oberfläche von Körpern wirksam; es sind positiv elektrische Heliumatome;

β-Strahlen, weniger leicht absorbierbar, Teilchen negativer Elektrizität, Elektronen; analog den Kathodenstrahlen, doch von größerer Geschwindigkeit der Fortpflanzung;

γ-Strahlen, entsprechend den Röntgenstrahlen einer elektrischen Entladungsröhre, leicht durch dicke Schichten von Metall oder anderen Stoffen durchdringend; sie werden als aperiodische Ätherschwingungen aufgefaßt[4].

Die Strahlenwirkung auf organische Stoffe scheint, soweit sie chemische Folgen hat, nicht eine unmittelbare zu sein, sondern sich mittelbar durch Ionisierung, insbesondere des Sauerstoffes, und Ozon-

[1] *v. Tappeiner* und *Jodlbauer*, Die sensibilisierende Wirkung fluorescierender Substanzen. Leipzig 1907; *Straub*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51; Lit. bei *Jodlbauer*, Jahrber. Leist. d. physikal. Med. 1908, Bd. 1, S. 280. Die erste Beobachtung hierüber hat *Marcacci* 1887 (XII. Kongr. Assoc. med. Ital.) mitgeteilt, ohne aber das Wesen des Vorganges zu erkennen. Er fand, daß Chinin und Cinchonamin im Licht, nicht aber im Dunkeln giftig wirken auf keimende Samen, grüne Pflanzen, auf Froscheier und auf Fermentationen.

[2] Vgl. *W. Hausmann*, Die sensibilisierende Wirkung des Hämatoporphyrins Biochem. Z. 1910, Bd. 30, S. 276.

[3] *Horbaczewski*, Exp. Beitr. z. Kenntn. der Ätiol. der Pellagra. Öst. Sanitätswesen, 1910, Nr. 31, Beil., und *Raubitschek*, Wiener klin. W. 1910, Nr. 26; *W. Hausmann*, Wiener klin. W. 1910, Nr. 36.

[4] Die Literatur über den Gegenstand ist enorm groß. Kurze klare Darstellung von Wesen, Wirkung und Messung radioaktiver Strahlen von *E. Regener* in *Abderhaldens* Handbuch bioch. Arbeitsmethoden. 1913, Bd. 7, S. 788 ff. Fortlaufende Literatur in Strahlentherapie von *Falta, Gauß, H. Meyer* u. *Werner*, Wien, Urban & Schwarzenberg; zahlreiche Hand- u. Lehrbücher u. Jahresberichte.

bildung sowie durch physikalische Umlagerungen und Zustandsänderungen geltend zu machen. Dementsprechend werden insbesondere physikalische Kontaktwirkungen wie die katalytischen Vorgänge (z. B. Autolyse, Enzymwirkungen etc.) beeinflußt und je nach der Stärke der Wirkung beschleunigt und verstärkt oder gehemmt und vernichtet. Auch das normale Wachstum, das wir ebenfalls als anabolisch und katabolisch katalytischen Prozeß betrachten dürfen, wird je nach der Menge der einwirkenden strahlenden Energie gefördert oder dauernd geschädigt[1].

Auf tierische, in lebhafter Entwicklung begriffene Zellen, embryonales Gewebe, Keimzellen, Leukocyten, viele Neoplasmen überwiegt in der Regel die Verstärkung des katabolischen (oxydativen?) Abbaus, so daß diese Gewebe bei genügend starker Einwirkung zerstört werden.

So hat man unter dem Einfluß solcher Bestrahlung eine Abnahme der roten Blutkörperchen unter Pigmentanhäufung in der Milz, insbesondere aber eine sehr weitgehende Zerstörung der Myelo- und Lymphocyten und des lymphoiden Gewebes überhaupt beobachtet (*Heinecke*[2]) und für die Behandlung der Leukämie verwertet[3].

Sehr viel wichtiger noch ist die Anwendung der Röntgenstrahlen und der radioaktiven Stoffe in der Therapie oberflächlicher und zum Teil auch tiefgelegener Neoplasmen (Carcinom, Sarkom u. a.) geworden. Bis auf einige ziemlich scharf umgrenzte Gebiete[4] läßt sich ein abschließendes Urteil über Indikation, Art der Verwendung, Gefahren und Erfolg der lokalisierten Strahlenbehandlung noch nicht schöpfen.

Radioaktive Wässer.

Radioaktive Mineralien und Erden, wie die Uranpechblende von Joachimsthal, geben an umspülendes Wasser radioaktive Emanation ab; viele natürlichen Quellen sind deshalb merklich radioaktiv. Auch kann man künstlich Wässer radioaktiv machen, indem man sie mehrere Stunden mit Pechblende oder ähnlichen Mineralien in Berührung bringt. Daß die Radioaktivität von Bädern und Trinkwässern einen Einfluß auf den menschlichen Organismus habe, ist sehr wahrscheinlich, doch weiß man darüber nichts Bestimmtes. Es wird auf Grund klinischer Beobachtungen angenommen, daß die radioaktiven Wässer rheumatische Krankheitszustände bessern u. dgl. m. Durch wochenlang fortgesetztes mehrstündiges Atmenlassen einer mit Radiumemanation beschickten Luft gelang es, den Harnsäuregehalt des Blutes gichtkranker Menschen zum Verschwinden zu bringen und die Gichtbeschwerden zu beseitigen[5].

---

[1] *Molisch*, Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. Wien, mathem.-physik. Kl., Bd. 121, S. 121 u. 833, 1912; *O. Hertwig*, Die Naturwissenschaften. Bd. 1, S. 373, 1913, Berlin.

[2] *Heinecke*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1905, Bd. 14.

[3] Vgl. u. a. *Falta, Kriser* u. *Zehner*, Thorium X bei Leukämie. Wiener klin. W. 1912, S. 439.

[4] Vgl. z. B. die instruktive Mitteilung von *F. H. Williams* u. *S. Ellsworth*, Journ. of the Amer. Med. Ass., 31, V., 1913.

[5] *His*, Studien über Radiumemanation. Med. Klinik. 1910, Nr. 16; *Gudzent*, ibid. Nr. 42. Die erklärenden Angaben von *Gudzent* über die Umwandlung des schwerlöslichen Mononatriumurats (Laktimurats) in die leichter lösliche Laktamform und über die Zerstörung der Harnsäure durch Radiumemanation sind nach den sorgfältigen Untersuchungen von *v. Knaffl-Lenz* u. *Wiechowski*, Z. f. physik. Chem. 1912, Bd. 77, S. 303, nicht zu halten. Über die Wirkung der Emanation auf Fermente siehe *Richet*, Arch. intern. Physiol. 1905, III, S. 130, ferner *Loewenthal* und *Wohlgemuth*, Biochem. Z. 1909, S. 476; *Bickel, Minami*, Berliner klin. W. 1912, Nr. 17.

Starke und langdauernde Einwirkung von Emanation — Einatmen sehr emanationsreicher Luft — ist indes nicht ungefährlich: an Ratten, die nach 24—40stündigem Aufenthalt in solcher Atmosphäre unter Lähmungserscheinungen starben, fanden sich außer Hyperämie aller Organe, besonders der Lungen, zahlreiche Hämorrhagien im Centralnervensystem[1] ebenso wie nach direkter Radiumbestrahlung[2].

Elektrizität. Über die unmittelbare Wirkung der elektrischen Energie auf die Stoffwechselvorgänge der Zellen ist nichts bekannt.

3. Wasser- und Salzwirkungen.

Osmotischer Druck. Wenn eine bestimmte Anzahl Gasmoleküle in einen von elastischen Wänden umschlossenen leeren Raum gebracht wird, so suchen sie das Volum ihres Raumes durch Ausdehnen der Wände zu vergrößern, gewissermaßen Raum von außen hereinzuziehen. Die Größe dieses ausdehnenden, raumvermehrenden Gasdruckes ist proportional der Zahl der Gasmoleküle in der Raumeinheit, d. h. ihrer Konzentration, und der absoluten Temperatur. Wenn eine bestimmte Anzahl von Molekülen oder Ionen in ein von wasserdurchlässigen, elastischen Wänden umschlossenes Wasservolum gebracht wird, so suchen sie das Wasservolum durch Ausdehnung der Wände zu vergrößern, die nun das umgebende Wasser einsaugen, es eintreten lassen müssen; die Größe dieses wassereinsaugenden, wasseranziehenden Druckes ist, wie der Gasdruck, proportional der Konzentration der gelösten Moleküle und Ionen und der absoluten Temperatur; er wird mit Rücksicht auf den Durchtritt des Wassers durch die Membran (Osmose) „osmotischer Druck“ oder „osmotische Spannung“ genannt. Gasdruck und osmotischer Druck sind analog.

Isotonie. Da alles Zellprotoplasma des tierischen Körpers mehr oder minder wasserdurchlässig ist und von wässerigen Medien (Lymphe, Blutplasma etc.) umspült ist, so muß, wenn die Zellen ihr Volumen nicht ändern sollen, die osmotische Spannung, d. i. die Molekularkonzentration der osmotisch wirksamen Stoffe in Zellen und umgebendem Medium gleich sein; sie müssen untereinander isosmotisch oder isotonisch sein. Das ist tatsächlich annähernd der Fall: alle lebenden Zellen des Säugetieres und seine Gewebsflüssigkeiten besitzen die gleiche osmotische Spannung; sie entspricht nahezu der einer 0·9%igen NaCl-Lösung (0·154 Molen p. L., wobei 1 Mol oder Gramm-Molekel = 58·5 *g* NaCl). Zu dieser osmotischen Spannung tragen die Kolloide (Eiweißstoffe etc.) am allerwenigsten bei, sie wird vielmehr fast ganz durch die gelösten Krystalloide, vornehmlich Salze (Chloride, Carbonate, Phosphate der Alkalien) bestimmt.

Die Kolloide sind hier gewissermaßen als Membrangerüst aufzufassen, das die Zellen homogen durchzieht; die äußere Grenzschicht bildet zunächst eine äußere „Membranschale“, was dann bis zum Innern der Zellen sich konzentrisch wiederholend fortgesetzt zu denken ist. Eine besonders differenzierte Zellmembran fehlt den meisten tierischen Zellen.

---

[1] *v. Knaffl-Lenz*, Wiener klin. W. 1912, S. 441; Z. f. Balneologie, Klimatologie etc. 1912, Bd. 5, Nr. 14.

[2] *Obersteiner*, Wiener klin. W. 1904.

Störungen des osmotischen Druckes

Ändert sich die osmotische Spannung der Gewebsflüssigkeiten durch Zufuhr von Wasser oder von Salzen, und tritt dadurch eine Spannungsdifferenz zwischen ihnen und den Geweben ein, so werden diese entsprechend der Spannungsdifferenz quellen oder schrumpfen; nur wenn die Kolloide (Membranen) einer Zelle für gelöste Molekeln (Salze etc.) ebenso durchlässig sind wie für Wasser, oder für beides gleich undurchlässig, wird ihr Volumen unverändert bleiben; im ersten Falle, weil es zu keiner Spannungsdifferenz kommt, im anderen, weil die undurchlässigen Wände den Spannungsausgleich verhindern.

Kleine Spannungsdifferenzen, wie sie das wechselnde Spiel von Stoffaufnahme und -abgabe hervorbringt, werden von den Körperzellen ohne Schaden ausgeglichen, so gut wie andere natürliche Schwankungen der Lebensbedingungen. Größere und namentlich rasch einsetzende Veränderungen werden dagegen nicht ohne Störung ertragen.

Eine ganz allmähliche, wenn auch sehr hochgradige Steigerung der osmotischen Spannung des umgebenden Mediums wird von pflanzlichen und auch tierischen Zellen ebenfalls ausgehalten; sie können sich dem hohen Drucke anpassen, jedoch nicht durch entsprechende Änderung ihrer eigenen osmotischen Plasmaspannung, sondern wie es scheint durch Veränderung, Verdichtung ihrer kolloiden Oberflächenschichten[1].

durch Wasser und Salze.

Veränderungen des osmotischen Druckes, welche die Zellen unter Umständen bereits schädigen, können herbeigeführt werden durch Zuführung großer Mengen reinen Wassers einerseits, von Salzen anderseits. Die Folgen äußern sich im Stoffwechsel durch vermehrte Ausscheidung von Eiweißabbauprodukten, insbesondere von Harnstoff.

Lokale Wirkung reinen Wassers

1. Wasser. Reines Wasser ist für Organismen mit sehr durchlässigen Zellen ein heftiges Gift: nach *Phisalix*[2] sterben Cephalopoden, die in destilliertes Wasser getaucht werden, unter heftigen Krämpfen binnen 5—10 Minuten.

auf Blutkörperchen

Injektion von Wasser in die Blutbahn hat den Austritt von Hämoglobin ins Plasma zur Folge, indem ein Teil der roten Blutkörperchen, d. h. die weniger resistenten unter ihnen, zerstört werden; 100—150 cm^3 pro Kilo töten Hunde und Kaninchen rasch, aber auch nur 30 cm^3 töten nach Verlauf einiger Tage (*Bosk* u. *Vedel*[3]).

auf die Epithelien

Weniger durchlässige Zellarten sind dem reinen Wasser gegenüber weit widerstandsfähiger. Doch macht sich die störende „giftige" Wirkung reinen Wassers auch im Munde durch einen faden, unangenehmen Geschmack und an der Nasen- und Rachenschleimhaut durch das Verquellen beim Durchspülen mit reinem Wasser bemerklich. Vermutlich werden ähnlich auch die oberflächlichen Epithelien der Magen- und Dünndarmschleimhaut betroffen werden, die dadurch zu beschleunigter Abstoßung und Erneuerung gebracht werden dürften; es ist möglich, daß dies Moment bei der Behandlung von Magen- *im Magen.* katarrhen durch Wasserausspülungen und durch Trinkkuren mit indifferentem Wasser (z. B. Gastein, Wildbad und viele andere) mit von Bedeutung ist.

[1] Siehe namentlich: *Dernoschek*, *Pflügers* Arch. 1911, Bd. 143, S. 303 (dort Literatur über Anpassung) u. *J. Loeb* (Vers. an Fundulus). Bioch. Z. 1913, Bd. 53, S. 391.

[2] *Phisalix*, Arch. de Physiol. norm. et pathol. 1892, Ser. 5, Bd. 4, S. 217.

[3] *Bosk* u. *Vedel*, Arch. de Physiol. norm. et pathol. Okt. 1896.

Ist das Wasser absolut rein, so soll die örtliche osmotische Störung so groß sein, daß ernstere Magenreizungen resultieren. Darauf wird u. a. die schädliche Wirkung des Verschluckens von Natureis (gegenüber dem rasch erstarrten und daher salzhaltigen Kunsteis) und auch des Genusses von ganz reinem Wasser, wie des „Giftbrunnens" in Gastein, zurückgeführt[1]; ob ganz mit Recht, bleibe dahingestellt.

Unresorbierbarkeit des Wassers im Magen.

Im übrigen sind die gesunden Magenepithelien für Wasser wie für Salze kaum durchlässig und daher in weiten Grenzen von der osmotischen Spannung des Mageninhaltes unabhängig; was bei dem oft langen Verweilen desselben im Magen teleologisch begreiflich ist. Wir verdanken die Kenntnis, daß die Magenschleimhaut Wasser und in Wasser gelöste Stoffe kaum resorbiert, in erster Linie den Untersuchungen von *Hirsch*[2], deren Resultate durch *v. Mering* und durch *Brandl* bestätigt wurden.

Enthält die wässerige Lösung Alkohol oder CO_2, so wird sie vom Magen resorbiert; ob diese Zusätze den Lipoidkitt der Epithelien lockern, oder ob sie auf andere indirekte Weise die Epithelien durchlässiger machen, weiß man nicht.

Resorption im Darm.

Im Darm wird Wasser in kurzer Zeit resorbiert und wird in der Regel im Laufe einiger Stunden nahezu vollständig durch die Nieren ausgeschieden.

Wirkung nach der Resorption

Während seines Aufenthaltes und Durchganges in Blut und Geweben setzt das reine Wasser selbstverständlich die osmotische Spannung herab; geschieht das bei gleichzeitiger Nahrungszufuhr, so wirken die eingeführten Wassermengen, auch wenn sie einige Liter betragen, nicht merklich auf den Gewebszerfall, die osmotische Druckschwankung ist dann zu gering; geschieht es aber während einer Nüchtern- oder Hungerperiode, so kann sich die Wirkung in einer Mehrzersetzung von Eiweiß und auch von Fett und Kohlenhydraten äußern (*Heilner*[3]).

auf den Stoffwechsel.

Ob eine solche „stoffwechselanregende, regenerierende" Wirkung bei dem Erfolg der Trinkkuren mitspricht, die man bei manchen chronischen Erkrankungen (Syphilis, Gicht, Metallvergiftungen) angewendet hat, entzieht sich unserem Urteil; jedenfalls ist auch die durch den Genuß größerer Wassermengen notwendig gesteigerte Blut- und Lymphströmung für die „Auswaschung" des Körpers, für die Entfernung von Abfallstoffen nicht ohne Bedeutung.

Bluteindickung wirkt energischer.

Das Umgekehrte, die Wasserentziehung, die Durstkur (*Schroth*sche Kur), bewirkt eine entgegengesetzte osmotische Schwankung, die nicht wie die Wasserüberschwemmung durch physiologische Regulation (verstärkte Diurese, Diaphorese etc.) ohneweiters wieder aufgehoben wird; die zellangreifende, Zerfall und Regeneration begünstigende Wirkung ist daher energischer und anhaltender. In dem Versuch von *Straub*[4] hielt die vermehrte N-Ausscheidung noch einige Tage nach der H_2O-Entziehung an[5].

---

[1] Vgl. *Köppe,* Eispillen. D. med. Woch. 1898, Nr. 39.
[2] *Hirsch,* Zentralbl. f. kl. Med. 1892, Nr. 47, 1893, Nr. 4, 18, 29.
[3] *Heilner,* Zeitschr. f. Biol. 1907, Bd. 49.
[4] *Straub,* Ztschr. f. Biol. 1899, Bd. 38.
[5] Weitere Literatur über Folgen der H_2O-Entziehung bei *Magnus-Levy,* Handb. d. Path. d. Stoffw. 1906, Bd. 1, S. 443, und *Dennig,* Zeitschr. f. diät. Ther. 1899.

Am reinsten tritt diese Wirkung hervor, wenn durch Zufuhr von

Neutralsalze.

2. Salzen in Substanz oder in hypertonischen Lösungen den Gewebszellen Wasser entzogen wird. Experimentell ist dies von Kochsalz, Natronsalpeter, essigsaurem, kohlensaurem Natron, nachgewiesen[1], und ohne Zweifel gilt es für alle ins Blut gelangenden Krystalloide, sofern die Gewebszellen für sie schwer permeabel sind und mithin ihrem osmotischen Drucke, d. h. der entstandenen Spannungsdifferenz unterliegen. Näheres über die Art der Zellschädigung ist nicht bekannt, doch ist daran zu erinnern, daß durch osmotische Wasserentziehung chemische Spaltungen ganz unmittelbar hervorgerufen werden können; Fibrin wird z. B. unter Bildung von Globulinen und Albumosen gelöst (*Limbourg, Dastre*[2]).

Stoffwechselwirkung des Salzes.

Danach ist es mehr als wahrscheinlich, daß bei der therapeutischen Anwendung großer Mengen von Kochsalz oder anderer leicht resorbierbarer Salze, wie Jodkalium, Bromkalium, ein Teil der erzielten Heilwirkung auf die osmotische Anregung des Stoffwechsels und der Zellregeneration zu beziehen sein wird; groß dürfte dieser Anteil aber in keinem Falle sein, da solche Substanzen meist mit beträchtlichen Mengen von Wasser zusammen genossen werden. Dazu kommt noch der bisher nicht aufgeklärte Umstand, daß, wenn die gleichzeitige Wasserzufuhr groß genug ist, um jeden Wasserverlust der Zellen zu verhindern, d. h. wenn keine Spannungsdifferenz entsteht, die Salze sogar eine Einschränkung oder eine Verzögerung des Eiweißumsatzes, d. h. also der Spaltungsvorgänge im Protoplasma bewirken (*Rost*[3]). Das ist für eine Reihe verschiedener Natronsalze nachgewiesen worden. Da die osmotische, d. h. die wasserentziehende Wirkung hierbei ausgeschlossen ist, kann es sich wohl nur um eine Ionenwirkung, u. zw. nur um die Wirkung der Na-Ionen handeln, deren Konzentration gegenüber den im Organismus enthaltenen anderen Kationen K', Mg', Ca' etc. gesteigert ward.

Daß eine Änderung des normalen Kationenverhältnisses von größtem Einflusse auf die Lebensvorgänge, Erregbarkeit etc. ist, wissen wir aus den grundlegenden Untersuchungen *Loebs, Overtons* etc.[4]. Ist diese Deutung richtig, so dürfte die Zufuhr entsprechender Mengen von *Ringer*-Mischung[5] mit Wasser keine N-Retention (Eiweißsparung) verursachen. Andernfalls käme nur noch die durch Neutralsalzlösung herbeigeführte Kolloidverdünnung und Viscositätsänderung in Betracht; ihr Einfluß auf vitale Prozesse ist noch unbekannt.

Sekundäre Alkalientziehung durch Salze.

Eine sekundäre Folge der Zufuhr von Neutralsalzen ist der Verlust an Alkali, den sie veranlassen. Schwer resorbierbare Salze (Glaubersalzgruppe, Salze mehrbasischer Säuren) verursachen durch die Abführwirkung einen Verlust an alkalischem Darmsaft, leicht resorbierbare (Kochsalzgruppe, Salze einbasischer Säuren) einen freilich viel kleineren Alkaliverlust durch den Harn; denn dieser wird mit zunehmender Salzdiurese mehr und mehr alkalisch[6]. Ob dadurch bei

[1] Lit. bei *Rost*, Arb. d. Kais. Ges. 1901, Bd. 18.

[2] *Limbourg*, Z. f. physiol. Chem. 1889, Bd. 13; *Dastre*, Arch. de Physiol. 1895.

[3] *Rost*, Arb. d. Kais. Ges. 1901, Bd. 18.

[4] Vgl. dazu namentlich *J. Loeb*, Die Entgiftung von Kaliumsalzen durch Natronsalze (und umgekehrt!). Biochem. Ztschr. 1911, Bd. 31, S. 450.

[5] *Ringer*-Lösung für Warmblüter enthält 0·9% NaCl, 0·03 $NaHCO_3$, 0·042 KCl und 0·24 $CaCl_2$.

[6] *Rüdel*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 30.

anhaltendem Gebrauch von größeren Mengen von Neutralsalzen eine Schädigung des Organismus eintritt, ist zweifelhaft, zumal er Mittel besitzt, sich gegen Alkaliverlust zu schützen (s. weiter unten[1]).

Immerhin ist es in diesem Zusammenhange bemerkenswert, daß die natürlichen alkalischen Abführwässer bei längerem Gebrauch besser vertragen werden als die alkalifreien Bitterwässer, und daß anhaltender Genuß stark gesalzener Speisen (Konserven bei Seefahrt) zu Erkrankungen, wie Skorbut, zu disponieren scheint, denen durch frische Pflanzensäfte (Citronensäfte u. dgl.) vorgebeugt oder abgeholfen werden kann. Pflanzensaure Alkalien aber verbrennen zu Carbonaten, wirken also wie Alkalien. Wahrscheinlicher ist es freilich, daß in letzterem Fall mehr die Gegenwirkung der Kali-Ionen (in den Pflanzensäften) gegenüber der Überschwemmung mit Na-Ionen (in den Salzkonserven) in Frage kommt[2].

Wirkung abführender Salze auf die Darmresorption,

Die schwer resorbierbaren Salze der „Glaubersalzgruppe" haben im allgemeinen nur so weit einen Einfluß auf den Stoffwechsel, als sie abführend wirken und die Ausnutzung der Nahrung beeinträchtigen. Die Bitterwässer vermindern jedoch etwas die Fettresorption auch in kleinen, nicht abführenden Dosen (*Vahlen*[3]), vermutlich wegen der Bildung von unlöslichen Magnesiaseifen.

auf die Leber.

Zu einem geringen Teile werden übrigens die abführenden Salze von der Dünndarmschleimhaut resorbiert und im Dickdarm wieder teilweise ausgeschieden (*Hay*[4]); daß sie bei diesem Durchgange durch den Portalkreislauf namentlich auf das Leber- und Darmgewebe eine „Salzwirkung" ausüben, ist selbstverständlich und mag ihren günstigen Einfluß bei Darm- und Leberkrankheiten begründen.

a) Alkalien.

Alkalische Salze.

Eine besondere Stellung unter den Salzen nehmen die alkalischen ein; dahin gehören basische Salze oder solche, welche schwache Säuren enthalten, z. B. die Carbonate. Auch die freien Alkalien sind ihrer Wirkung im Organismus nach hierherzustellen.

Für die vorliegende Frage kommen praktisch in Betracht die basischen Phosphate und die Carbonate, die schwachen Alkalien Calciumhydroxyd $Ca(OH)_2$ und Magnesia $Mg(OH)_2$, die pflanzensauren Alkalien, soweit sie zu Carbonaten im Organismus oxydiert werden (Traubenkuren, Molken), und endlich der Borax.

Reaktion des Blutes.

Blut und Lymphe enthalten immer reichliche Mengen von indifferentem Kohlendioxyd, von dem ein Teil als Säure H_2CO_3 vorhanden ist, u. zw. so viel, als der Menge der zugleich gelösten Alkalien entspricht; Blut und Lymphe sind daher notwendig neutral im theoretischen Sinne[5].

---

[1] Über das Basen- und Säuregleichgewicht im Organismus, den Regulationsmechanismus für dasselbe unter physiologischen und pathologischen Bedingungen siehe die kritische Zusammenstellung von *D'Agostino Eliseo*, Arch. internat. de physiologie, Bd. 11, S. 38, 1912.

[2] Vgl. *Emmerich*, *Pflügers* Arch. 1870, Bd. 3.

[3] *Vahlen*, Ther. Monatshefte. 1898, Bd. 12; Lit. bei *Dapper* und *v. Noorden*, Hdb. d. Path. d. Stoffw. 1907, Bd. 2.

[4] *Hay*, Journ. of Anat. and Physiol. 1882.

[5] Da bei hoher CO_2-Spannung Spuren von freier H_2CO_3 in wässeriger Lösung existieren, so kann das Plasma Spuren freier H'-Ionen enthalten, theoretisch also ganz schwach sauer sein; das gleiche gilt aber auch für die potentiell basischen Eiweißstoffe des Plasmas, so daß auch freie HO'-Ionen vorkommen können. Die Messung mit Konzentrationsketten hat einen minimalen Überschuß freier HO'-Ionen im Blutplasma ergeben.

Potentiell aber ist das Blut sowohl sauer wie alkalisch und kann als amphoter bezeichnet werden, weil es, ohne seine theoretisch neutrale Reaktion zu ändern, sowohl Säuren unter Hinausdrängen der CO'_3-Ionen, als auch Alkalien unter Hereinziehen der immer vorhandenen CO_2 aufnehmen kann. Aber nicht nur die latente Kohlensäure kann durch Alkalizusatz aus ihrem Indifferenzversteck hervorgezogen und aktiviert werden, sondern auch die in den Eiweißsubstanzen des Blutes latenten H'-Ionen. Und umgekehrt werden beide durch künstlichen Säurezusatz in ihr Anhydridversteck zurückgetrieben. Selbst bei schwerer und tödlicher Säurevergiftung bleibt deshalb die „Reaktion" des Blutes nahezu normal[1]. Daraus ergibt sich, daß die Feststellung der Reaktion des Blutes gegenüber verschieden aviden Farbstoffbasen oder Farbstoffsäuren und auch die physikalisch-chemische Messung der H'- und OH'-Ionenkonzentration im Blut nur unphysiologische Werte liefern kann[2]; entscheidend vielmehr ist der Blutgehalt an Alkalicarbonaten, d. i. die „Carbonatalkalescenz" für Atmung und Erregbarkeit der Organe. — Lackmus gegenüber reagiert das Blutplasma (an der Luft) „alkalisch", weil die Lackmoidsäure eine größere Avidität besitzt als CO_3H_2 und die sauren Plasmaeiweißstoffe, ihnen also ihr Alkali entzieht und mit letzterem blaue Salze bildet.

Steigerung der Alkalescenz.

Da manche chemischen Prozesse, namentlich die Oxydation (wie z. B. die Oxydation des Traubenzuckers) durch freie OH'-Ionen, d. i. „alkalische Reaktion" beschleunigt oder überhaupt erst ermöglicht werden, so lag von vornherein die Vermutung nahe, daß die Zufuhr von Alkalien durch Steigerung der Carbonatalkalescenz des Protoplasmas im tierischen Organismus ähnlich wirken, die Oxydation steigern werde. Diese Voraussetzung — auch wenn sie richtig sein sollte — wird aber wesentlich eingeschränkt durch die Tatsache, daß es am normalen Organismus nicht gelingt, durch selbst reichliche Zufuhr von Alkalien die Blutalkalescenz für längere Zeit über die Norm zu steigern; das übernormale Carbonat wird fast sofort durch Niere und Darm ausgeschieden (*Raimondi, Freudberg*[3]); auch ist es durchaus fraglich, wie weit und wie rasch das Zellprotoplasma selbst an der vorübergehenden Änderung der Blut- und Lymphalkalescenz teilnimmt; darauf aber käme es hauptsächlich an.

Wirkung der Alkalien auf den Stoffwechsel

Den Alkalien werden ferner auch Wirkungen auf die Eiweißspaltung und den Fettstoffwechsel zugeschrieben. Die am Tier und Menschen angestellten Untersuchungen hierüber sind weder übereinstimmend noch auch immer eindeutig, da sich die „Alkaliwirkung" nicht scharf von der begleitenden „Salzwirkung" trennen läßt. Auf den Eiweißabbau mit Einschluß des Purinchemismus und auf den Kohlenhydratstoffwechsel hat sich ein specifischer Einfluß der Alkalien nicht sicher nachweisen lassen, außer einer vorübergehenden Hemmung des Eiweißabbaues, die in der Nachperiode des Versuches kompensiert wird. Dagegen ist ein steigernder Einfluß der Alkalien auf die Oxydation des Fettes wahrscheinlich (*A. Loewy*[4]). Insbesondere

[1] *Benedikt*, *Pflügers* Arch. 1906, Bd. 115, S. 106, und *Szili*, *Pflügers* Arch. 1906, Bd. 115, S. 82; vgl. dazu auch *Br. Robertson*, Neutrality of Tissues, the J. of biol. chem. 1909, Vol. 6, S. 313.

[2] Vgl. dazu *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 17, S. 304; Zusammenfassende Darstellung und Methoden der Alkalimetrie des Blutes: *Henderson*, Erg. d. Physiol. 1909, S. 254; Reaktion des Blutserums: *Rolly*, Münchner med. Woch. 1912, Nr. 22 u. 23.

[3] *Raimondi*, Ann. univ. d. med. e chir. 1884, Bd. 299; *Freudberg*, *Virchows* Arch. 1891, Bd. 125.

[4] *A. Loewy*, *Dubois'* Arch. 1903, Bd. 378; *Stadelmann*, Über den Einfluß der Alkalien auf den Stoffwechsel. Stuttgart 1890.

von borsauren Salzen ist dies durch *Rubner* und *Rost*[1] sichergestellt worden.

und die Fettzersetzung.

In Übereinstimmung damit steht der von Ärzten vielfältig beobachtete entfettende Erfolg der Kuren mit Karlsbader und ähnlichen alkalischen salinischen Brunnenwässern[2].

Behandlung der Gicht durch Alkalien.

Wodurch der vielfach behauptete günstige Einfluß der Alkalien bei der Gicht zu stande kommt, ist noch dunkel. So lange man glaubte, die Gicht sei Folge von Harnsäureretention infolge schlechter Löslichkeitsbedingungen der Harnsäure und darum schlechter Ausscheidbarkeit durch die Niere, lag es nahe, den Erfolg der Alkalien auf deren harnsäurelösende Wirkung zurückzuführen. Nun hat sich jedoch herausgestellt, daß diese Wirkung unter den im Organismus gegebenen Bedingungen gar nicht eintreten kann[3]. Auch haben exakte Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit der Harnsäureausscheidung durch Alkalien bei der Gicht keinerlei eindeutige Ergebnisse geliefert[4], meist blieb die Harnsäureausscheidung unverändert. Nach all dem ist es recht zweifelhaft, ob die Wirkung der Alkalien irgend etwas mit der Harnsäure zu tun hat. Man ist vielmehr von klinischer Seite aus geneigt, den häufig zweifellos günstigen Erfolg der Alkalien durch ihre Heilwirkung auf die gerade bei Gicht häufig genug bestehenden Störungen des Verdauungskanales und seiner Adnexorgane zu erklären[5].

Harnsäurelösende Wirkung der Alkalien im Harn.

Anders steht es mit dem Nutzen der Alkalien bei Ablagerung harnsaurer Konkremente in den Harnwegen (Nephrolithiasis); er ist zweifellos eine Folge der Alkalescenzsteigerung des Harnes. Diese braucht nicht so weit zu gehen, daß der Harn rotes Lackmuspapier bläut, immer aber läßt sie sich durch Zunahme des Dinatriumphosphats gegenüber dem Mononatriumphosphat nachweisen. Daß diese Alkalescenzsteigerung günstig ist, beweist die Beobachtung, daß häufig nach kurzer Zeit Konkrementbröckel abgehen, und daß sehr oft die Harnsäureausfuhr gesteigert ist[6]. Besonders geeignet unter den Alkalien sind für diesen Zweck die Erdalkalien und unter diesen wieder mangels sonstiger störender Nebenwirkungen — abgesehen von der unter Umständen eintretenden Bildung großer Kotsteine — der Kalk.

Erdalkalien (Kreide, Lapides cancrorum, die schon *Fr. Hoffmann* und *Hufeland* gegen Gicht und Harnsäurekonkremente empfohlen haben) und Magnesia binden Fettsäuren, Schwefelsäure und

---

[1] *Rubner* und *Rost*, Arb. d. Kais. Gesundheitsamtes. 1902, Bd. 19.

[2] Andere Oxydationsprozesse scheinen dagegen durch Alkalien unter Umständen gehemmt zu werden; im Harn wurde nach dem Genuß großer Mengen kohlensauren oder citronensauren Natrons (20—30 *g* pro die!) mehr „neutraler" und weniger „oxydierter" Schwefel ausgeschieden (*Jaccin*, Ztschr. f. klin. Med. 1893, Bd. 22).

[3] Vgl. dazu *Gudzent*, Physikal. Chem. d. Harnsäure etc. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffw. 1910, Nr. 8; siehe auch die zusammenfassende kritische Darstellung bei *Umber*, Lehrb. d. Ernährung u. d. Stoffwechselkrankheiten. Berlin u. Wien, 1909, S. 328 ff.

[4] *v. Noorden*, in Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels. 1907, Bd. 2, S. 570 ff.

[5] *v. Noorden*, Sammlung klin. Abh. über Path. u. Therap. d. Stoffwechselstörungen. 1909, H. 7. u. 8; *Umber*, l. c.

[6] *v. Noorden*, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 1907, Bd. 2, S. 573.

Phosphorsäure im Darm und bewirken so, daß der Harn alkalisch und zugleich ärmer an Sulfaten und Phosphaten, i. e. salzärmer wird, so daß also seine molekulare Konzentration sinkt; dies ist in der Tat für die leichtere Lösung von Uraten eine wesentliche Bedingung und erklärt zur Genüge den Nutzen „erdiger" Präparate und Wässer (Wildungen, Fachingen u. a.) bei der Behandlung von Harnsäureablagerungen in den Harnwegen (*Caulet, J. Strauß*[1]).

Alkalizufuhr bei verminderter Blutalkalescenz

Wenn vorher gesagt worden, daß sich die normale Alkalescenz (sc. Carbonatgehalt!) des Blutes durch Zufuhr von Alkalien nicht merklich steigern lasse, so liegt die Sache anders bei abnorm verminderter Blutalkalescenz, wie sie bei exogener und endogener Säurevergiftung besteht.

bei Säurevergiftung

Der Fleischfresser, z. T. auch der Pflanzenfresser und der Mensch, ist im stande, die Alkalicarbonate und Albuminate seines Blutes vor der Zersetzung durch Säuren dadurch zu schützen, daß das aus dem Eiweißabbau hervorgehende Ammoniak nicht, wie gewöhnlich, mit H_2CO_3 unter Wasseraustritt zu Carbaminsäure und Carbamid kondensiert, sondern zur Neutralisation der aufgetretenen fremden Säuren gebraucht wird. Bei jeder Säurevergiftung steigt deshalb die Menge der im Harn ausgeschiedenen Ammoniaksalze[2]. Indes ist dieser Selbstschutz des Organismus begrenzt und kann bei Säurezufuhr so weit versagen, daß die „Carbonatalkalescenz" des Blutes erheblich sinkt; so durch die Oxybuttersäurebildung im diabetischen Koma oder durch die abnorme Milchsäurebildung bei angestrengter Muskelarbeit, bei vielen Vergiftungen (As, P u. a.) und bei toxischen Fiebern; *F. Kraus*[3] fand die Blutalkalescenz (gemessen an der auspumpbaren CO_2) bei Typhus, Erysipel, Scarlatina, kontinuierlich fiebernder Tuberkulose auf $^1/_2$—$^1/_3$ der normalen herabgesetzt. Diese Verminderung der Alkalescenz ist auch nach künstlicher Entfieberung noch vorhanden, sie hängt somit nicht von der Temperaturerhöhung, sondern von dem toxischen Eiweißzerfall bei der Infektion ab. Der Mangel an Alkalicarbonaten im Blut mit seinen mehr oder minder schädlichen Folgen läßt sich durch pflanzensaure Alkalien verringern oder beseitigen. Besonders geeignet dafür sind die citronensauren Alkalien, die im Körper nahezu vollständig zu Carbonaten verbrennen.

bei der Acidosis der Diabetiker.

Insbesondere bei schwerem Diabetes mellitus bilden sich reichliche Mengen von Oxybuttersäure, welche die Alkalescenz des Blutes unter Austreibung seiner gebundenen Kohlensäure sehr stark herabsetzen kann; in extremen Fällen fand man im venösen Blute statt 30—36 Volumprozent 12·4 und 9·8% (*Kraus*[3]) oder gar 3·3% CO_2 (*Minkowski*[4]). Daß in solchen Fällen der Ersatz der fehlenden Alkalicarbonate im Blute von günstiger und geradezu lebensrettender Wirkung sein kann, ist verständlich (*Magnus-Levy*[5]).

---

[1] *Caulet*, Bull. gén. de Thér. 1875 u. Med. Zentralbl. 1875, Bd. 13, S. 908. *J. Strauß*, Ztschr. f. klin. Med. 1897, Bd. 31.

[2] Lit. bei *Loewi*, *v. Noordens* Handb. d. Path. d. Stoffw. 1907, Bd. 2, S. 673;

[3] *Kraus*, Ztschr. f. Heilk. 1889, Bd. 10.

[4] *Minkowski*, Mitt. a. d. Med. Klin. zu Königsberg. 1888.

[5] *Magnus-Levy*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42.

Neben der Alkalescenzverminderung kommt jedoch bei dem diabetischen Koma auch die specifisch giftige Wirkung der β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure wesentlich in Betracht; durch reichliche Zufuhr von Alkalicarbonat wird ihre Ausschwemmung und damit auch die Entgiftung des Organismus ermöglicht[1].

Vom Kalkcarbonat und -phosphat besonders wird behauptet, daß es sehr günstig den Zustand der Diabetiker beeinflusse (*Grube*, 1895); außer der Alkaliwirkung fällt dabei auch der Umstand ins Gewicht, daß der Diabetiker anscheinend Ca leichter als seine anderen Alkalien verliert und daher einen Ca-Ersatz braucht (*Schlesinger* und *Gerhardt*[2]).

Sonstige Alkaliwirkungen.

Abgesehen von den hier erörterten Stoffwechselwirkungen können die Alkalien örtlich eine Reihe therapeutisch wichtiger Wirkungen entfalten.

Konzentrierte Ätzkalilaugen zersetzen und zerstören organische Stoffe, selbst so widerstandsfähige, wie die Horngebilde der Epidermis, wobei ihre Fähigkeit, das schützende Hautfett zu verseifen und zu lösen, noch mithilft; sie werden daher in verschiedenen Konzentrationen äußerlich als Ätzmittel, Hautreiz-, Hautauflockerungs- und Reinigungsmittel angewendet. Wiener Ätzpasta, Kaliseife, Pottasche, Sodalauge als „Derivans", als „Desinficiens" bei Scabies, Natronseifen als Reinigungsmittel und als Reizmittel im Klysma; Borax zu Waschungen und Mundwässern. Innerlich verdünnte Lösungen der Alkalicarbonate oder des $Ca(OH)_2$, Zuckerkalk, Mg O in Substanz zur unmittelbaren Neutralisation von Säuren im Magen oder Darm; zur Anregung der Magenverdauung (*Pawlow*[3]), Lösung von Schleim etc. (s. Pharmakologie der Verdauung, S. 182).

b) Säuren (saure Salze).

Herabsetzung der Gewebsalkalescenz durch ***Säuren.***

Die Zufuhr von Säuren kann die Magen- und Darmverdauung und insoferne den Stoffwechsel beeinflussen. (Näheres darüber in der Pharmakologie der Verdauungsorgane S. 160.) Bei und nach ihrer Resorption neutralisieren sie die Gewebs- und Blutalkalien, vermindern also den normalen Gehalt an Alkalicarbonaten und -albuminaten, soweit nicht Ammoniak vikariierend eintritt. Daß eine solche Herabsetzung der „Gewebsalkalescenz" von Einfluß auf die Stoffwechselvorgänge sein wird, ist von vornherein wahrscheinlich. In diesem Sinne spricht das Verhalten der Autolyse. Die postmortale Autolyse der Organe, die mit den vitalen Abbauprozessen im Organismus eine gewisse Verwandtschaft aufweist, hängt in ihrer Intensität sehr stark von der begleitenden „Reaktion" des umgebenden Mediums ab: Alkalescenz von der Stärke etwa der Serumalkalescenz wirkt stark hemmend, eine geringe Acidität dagegen stark beschleunigend (*Hedin* und *Rowland, Wiener, Loeb* und *Bär*[4]).

Einfluß auf den Stoffwechsel.

Gesteigerter Eiweißzerfall

Danach könnte ein vermehrter Eiweißzerfall als Folge von Säurezufuhr erwartet werden; tatsächlich ist dies an Menschen, denen anorganische Säuren in kleinen Mengen zugeführt wurden, beobachtet worden: sie schieden nicht nur mehr Alkalien und Ammoniak, sondern auch mehr Schwefelsäure und Phosphorsäure als normal aus (*A. Keller, Dunlop*[5]). Bei starker Säurevergiftung sinkt die Wärmeproduktion unter Verminderung der CO_2-Bildung und des O_2-Verbrauches (*Chvostek*[6]).

---

[1] *Ehrmann* Berl. klin. Woch. 1913, Nr. 1 u. 2.

[2] *Schlesinger* u. *Gerhardt*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42.

[3] *Pawlow*, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898, S. 192, 193.

[4] *Hedin* u. *Rowland*, Ztschr. f. phys. Chem. 1901, Bd. 32; *Wiener*, Zentralbl. f. Phys. 1905, Bd. 19; *Loeb* u. *Bär*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51.

[5] *A. Keller*, Jahrb. f. Kinderheilk. 1897; *Dunlop*, Journ. of Phys. 1896, Bd. 20.

[6] *Chvostek*, Zentralbl. f. inn. Med. 1893, Bd. 14, Versuche an Kaninchen.

und „Verfettung"

Man könnte danach und nach dem vorher Gesagten etwas schematisch schließen, daß der Eiweißstoffwechsel (Abbau, Spaltungen) durch die Blutalkalicarbonate gemäßigt, die Oxydationsvorgänge (Verbrennung von Fett und Kohlenhydraten) begünstigt werden, und daß umgekehrt eine Verminderung der Blutalkalien durch Säuerung (exogene oder endogene) die entgegengesetzte Wirkung habe. Endogene Säuerung, namentlich durch Bildung von Milchsäure, ist nun immer die Folge von sehr mangelhafter Versorgung der Gewebe mit O_2, sei es wegen ungenügender Zufuhr, sei es wegen chemischer Hemmung der Gewebsoxydasen; auch diese Störungen müssen also den Stoffwechsel entsprechend beeinflussen und in extremen Fällen einerseits zu gesteigertem Gewebszerfall, anderseits zur Verfettung führen[1].

als Folgen endogener Säurevergiftung.

Wirkung der Alkalientziehung.

Abgesehen von der Änderung des Stoffwechsels hat die Neutralisation der Alkalicarbonate des Blutes bei der extremen Säurevergiftung einen stark schädigenden Einfluß auf alle nervösen Apparate: die Gefäßnervencentren, das Atemcentrum und auch die motorischen Apparate des Herzens werden gelähmt; intravenöse Injektion von Natriumcarbonat kann dann noch im letzten Moment lebensrettend wirken.

Örtliche Wirkung der Säuren.

Örtlich wirken konzentrierte Säuren ätzend und zerstörend, verdünnte „reizend" und „adstringierend" auf die Gewebe und können in diesem Sinne therapeutisch verwendet werden. Als Hautreizmittel dienen namentlich die rasch eindringenden lipoidlöslichen Säuren, wie Essigsäure, Ameisensäure; bei längerer Einwirkung in Bädern auch Schwefelsäure etc.

Kohlendioxyd als Erregungsmittel des Nervensystems.

Eine ganz eigenartige Stellung nimmt die Kohlensäure ein; soweit freie oder an schwächere Säuren (Albuminate) gebundene Alkalien mit ihr in Beziehung treten, wirkt sie als Säure; darüber hinaus — und das ist in den Geweben und im Blute immer der Fall — als neutrales Kohlendioxyd CO_2, das sich in seinen „erregenden" und „betäubenden" Wirkungen ganz an die übrigen neutralen wasser- und lipoidlöslichen Stoffe, d. h. an die Gruppe des Äthers und Alkohols anschließt. Die normale, ca. 6% einer Atmosphäre betragende CO_2-Tension in den Geweben ist für den normalen Erregungszustand von entscheidender Bedeutung; sie bildet geradezu eine notwendige Bedingung für denselben; sinkt bei zu ausgiebiger Lungenventilation die CO_2-Tension stark („Acapnie"), so verliert das Nervensystem seine Erregbarkeit, es folgt Ohnmacht und Chok (*Yandell Henderson*[2]).

A. Mosso hat auch die Erscheinungen der Bergkrankheit aus einem solchen CO_2-Mangel gedeutet; jedoch mit Unrecht, wie dies aus älteren und neueren Untersuchungen hervorgeht[3].

Steigt dagegen der CO_2-Gehalt im Blut infolge relativ oder absolut ungenügender Lungenausscheidung über das normale Maß, so tritt Unruhe und Erregung des Atem- und Gefäßnervencentrums ein und bei höheren Spannungsgraden tiefe Narkose.

---

[1] Literatur bei *A. Fränkel*, *Virchows* Arch. 1876, Bd. 67. Über den Einfluß der Säuerung auf die Quellbarkeit der Gewebe und auf die Entstehung von Ödemen vgl. *M. Fischer*, Das Ödem. Deutsch von *Schorr* und *Ostwald*. Dresden 1910.

[2] *Yandell Henderson*, Amer. J. Physiol. 1907, Bd. 21, 1909, Bd. 23 u. 24, und 1910, Bd. 25, 26 u. 27.

[3] Literatur darüber in *Zuntz*, *Loewy*, *Müller* u. *Caspari*, Das Höhenklima. Berlin 1906, und *Boycott* and *Haldane*, Journ. of Physiol. 1908, Bd. 37, S. 355.

4. Einfluß von Schilddrüsensubstanz (Jodothyrin).

Schilddrüse

Der von *Baumann* 1896 aus Schilddrüsen dargestellte jodhaltige organische Stoff, das Jodothyrin oder Thyreojodin, wird durch Zerkochen mit Salzsäure aus einem jodhaltigen Eiweißkörper, dem Thyreoglobulin, abgespalten, der einen Bestandteil des Kolloids gesunder Schilddrüsen bildet. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist dieses Jodglobulin ein Sekret der Schilddrüse, das ins Blut übertritt und von entscheidender Bedeutung ist für das normale Wachsen und Zerfallen der gesamten Körperorgane. Dabei ist es zunächst gleichgültig, ob dieses „innere Sekret" oder „Hormon", nach *Starlings* Bezeichnung, diese „lebensantreibende" Wirkung direkt[1] ausübt, nach Art der katalytischen Beschleuniger chemischer Prozesse oder indirekt durch Zerstörung einer „hemmenden" Substanz; ein zwingender Grund zu dieser letzteren Annahme, der „Entgiftungshypothese", liegt nicht vor[2].

bei insuffizienter Schilddrüsentätigkeit,

Fehlt die Schilddrüse (Thyreoaplasie, operative Exstirpation: Cachexia strumipriva, Myxödem) oder ist sie degeneriert (Struma mit Schwund des Kolloids: endemischer Kretinismus), so bleibt die Blutbildung und das Wachstum allgemein zurück, es entwickelt sich das Bild des mehr oder minder ausgebildeten Myxödems. Die Untersuchung des Energie- und Stoffwechsels ergibt dann eine mitunter bis auf die Hälfte des Normalen gehende Herabsetzung (*Magnus-Levy*[3]); wird aber solchen Individuen Jodothyrin zugeführt, so steigt der Kraft- und Stoffwechsel auf die normale Höhe, ja mitunter über diese hinaus, und die in ihrer Entwicklung stehengebliebenen oder atrophierten Organe erlangen die Fähigkeit zu lebendigem Wachstum und zur Regeneration. Nach diesen an Tieren und Menschen gleichsinnig gewonnenen Ergebnissen ist es nicht zweifelhaft, daß das Jodothyrin die Eigenschaft besitzt, den Stoffwechsel im eigentlichen Sinne, d. h. den Anbau und den Abbau des Zellprotoplasmas anzuregen[4], zu beschleunigen, u. zw., wie es scheint, des Protoplasmas aller Zellen mit Einschluß der Zellen des Nervensystems; und die erfolgreiche Behandlung des infantilen Kretinismus und des Myxödems durch Schilddrüsenpräparate gehört zu den glänzendsten Errungenschaften der experimentell begründeten Therapie.

---

[1] Neuerdings haben *L. B. Stookey* (Proc. of the Soc. exp. Biol. Med. 1908, New York) und *Vera Gardner* angegeben, daß die Autolyse der Organe von 5—10 Tage vorher thyreodektomierten Hunden erheblich langsamer verlaufe als von normalen Tieren, und daß ebenso die oxydative Fähigkeit solcher Organe — gemessen an der Oxydation von zugesetztem Indol durch den Organbrei — schwächer als die von normaler Leber, Niere, Milz sei. Ferner konnte die Autolyse wie die oxydative Kraft bei normalen Hunden durch länger andauernde Fütterung mit JK merklich gesteigert werden, vermutlich auf dem Umwege gesteigerter Schilddrüsenfunktion (s. weiter bei Jod).

[2] Über die Bedeutung der Schilddrüse, bzw. des Jodothyrins für die Funktionen des Herzens und der Gefäße vgl. *v. Cyon*, Die Gefäßdrüsen. Berlin 1910; vollständige, kritische Zusammenstellung: *Biedl*, Die innere Sekretion. Wien 1913.

[3] *Magnus-Levy*, Ztschr. f. klin. Med. 1897, Bd. 33; vgl. Literaturzusammenstellung in *v. Noordens* Handb. d. Pathol. des Stoffw. 1907, Bd. 2.

[4] Bei jungen Kaulquappen wird durch Schilddrüsenfütterung unter Hemmung des Weiterwachsens der Larven sofort die Metamorphose, d. h. die Entwicklung der Extremitäten und Reduktion des Schwanzes ausgelöst! *Gudernatsch*, Zentralbl. f. Physiol. 1912, Bd. 26, S. 323.

Die Cachexia strumipriva nach Kropfexstirpation ist nur dann kompliziert mit Tetanie, wenn die Epithelkörperchen der Schilddrüse mitentfernt oder tödlich verletzt worden sind; gegen diese schwere Störung hilft die Darreichung von Schilddrüsen nicht, auch nicht die von Epithelkörpern selbst (*Pineles*[1]), weder intern noch subcutan oder intravenös. Die Epithelkörper der Schilddrüse scheinen nur an Ort und Stelle wirksam zu sein, wahrscheinlich durch „entgiftende Eigenschaften".

bei normalem Stoffwechsel.

Am normalen Tier und Menschen kommt die Steigerung der Stoffwechselvorgänge durch zugeführtes Jodothyrin gleichfalls zu stande, wenn auch begreiflicherweise nicht in dem Grade, wie da, wo die Schilddrüsenfunktion vorher ganz fehlte oder sehr insuffizient war; der ohnehin optimale Gesamtkraftwechsel (Ruhekraftwechsel) läßt sich in manchen Fällen nicht weiter steigern, in anderen kann er durch fortgesetzte Gaben von Jodothyrin im Laufe von 2—3 Wochen noch um etwa 2·5% in die Höhe getrieben werden. Regelmäßig und von Beginn der Jodothyrinzufuhr an ist die N-Ausscheidung vermehrt, als Ausdruck eines energischeren Zerfalles von Eiweißsubstanz, so daß die N-Bilanz negativ werden und Verlust an Körpermaterial eintreten kann[2].

bei Fettsucht.

Die Steigerung der Oxydationen durch Thyreojodin hat man besonders oft und beträchtlich bei Fettleibigen beobachtet (*Magnus-Levy*, l. c.) und nicht selten damit zugleich eine starke Abnahme des Fettbestandes. Dies gilt aber keineswegs für alle Fettleibigen, insbesondere nicht für diejenigen, die bei normalem Stoffwechsel wesentlich durch mästende Überfütterung fett geworden sind, sondern, wie es scheint, nur für die konstitutionell Fettleibigen, die auch bei schmaler Diät und trotz körperlicher Übungen ihr Fett nicht verbrennen können (*v. Noorden*, 1895). Es liegt die Vermutung nahe, daß in diesen Fällen die bestehende Anomalie des Stoffwechsels auf partieller Insuffizienz der Schilddrüsenfunktion (oder anderer gleichsinnig tätiger Drüsenapparate?) beruht; womit sich der Erfolg der Schilddrüsenbehandlung von selbst erklären würde.

Die starke Fettbildung und Fettansammlung bei insuffizienter oder fehlender Schilddrüse scheint, abgesehen von der allgemeinen Verlangsamung der Oxydationen, auch noch im besonderen durch die dabei erleichterte Umwandlung, d. h. Reduktion der Kohlenhydrate zu Fetten bedingt zu sein; gewisse klinische Beobachtungen deuten darauf hin, daß die tätige Schilddrüse diese unter Reduktion verlaufende normale Umbildung der Kohlenhydrate zu Fett moderiert oder hemmend beeinflußt. Es führt nämlich die Darreichung von Jodothyrin nicht selten — insbesondere bei fettleibigen, ohnehin zu Diabetes mellitus disponierten Personen — zu Glykosurie[3].

Symptome der Jodothyrinvergiftung.

Auch noch eine Reihe anderer Störungen, Blutandrang zum Kopf, heftiges Herzklopfen und Steigerung der Schlagfrequenz, Atemnot, Schlaflosigkeit, Gliederzittern, Durst und Hitzegefühl, Temperatursteigerung[4], starker Schweiß, Halsanschwellung und Exophthalmus werden als Folgen übermäßigen oder unvorsichtigen Jodothyringebrauches bei empfänglichen Individuen beobachtet, sämtlich Symptome, die in charakteristischer Weise das Bild der *Basedow*schen Krank-

[1] *Pineles*, Sitzungsber. d. Ak. d. Wiss. Wien 1908, Bd. 117, S. 3.
[2] Lit. bei *Magnus-Levy* in *v. Noordens* Handb. d. Path. d. Stoffw. 1907, Bd. 2.
[3] Vgl. *v. Noorden*, Die Zuckerkrankheit. Berlin 1907, S. 54.
[4] Vgl. *Stern*, Temperaturerhöhung bei Hyperthyreoidismus. Berliner klin. Woch. 1912, Nr. 12.

Ihre Beziehungen zum Morb. Basedowii.

heit zusammensetzen. Die Ähnlichkeit der Erscheinungen nach Vergiftung mit Jodothyrin und in der oben genannten Erkrankung ist nicht nur eine äußerliche, sondern ist im gleichen Wesen beider Prozesse begründet; das geht mit großer Wahrscheinlichkeit hervor einerseits aus dem günstigen Heilerfolg, den die chirurgische Verkleinerung der übertätigen Schilddrüse in der *Basedow*schen Krankheit erzielt (*Kocher*), anderseits aus dem wahrscheinlichen Nachweis abnormen Jodothyringehaltes im Blute von Basedowkranken (*Reid Hunt*[1]).

Reid Hunt hat in der wechselnden Resistenz von Mäusen gegenüber dem giftigen Acetonitril CH_3CN ein ungemein feines Reagens auf Jodothyrin gefunden: Fütterung mit minimalen Dosen ($^1/_{10}$ *mg*) trockener Schilddrüsensubstanz erhöht die Resistenz auf das Doppelte und mehr; andere organische Stoffe inklusive normalen Blutes zeigen diese Fähigkeit nicht oder nur in verschwindendem Maße, wohl aber Blut von Basedowkranken.

Nach neueren Untersuchungen beruht die Basedowkrankheit nicht auf Supersekretion normaler Schilddrüsensubstanz, sondern eines abnorm veränderten (als Basedowjodin bezeichneten) Sekrets; Injektion von Jodalkalien sollen bei nervös disponierten Hunden das gleiche Vergiftungsbild erzeugen können[2].

Therapeutische Anwendung.

Für die Indikation der therapeutischen Anwendung von Thyreojodin bedeuten diese unerwünschten und mitunter gefährlichen Wirkungen, namentlich die auf den Eiweißzerfall, eine sehr zu beachtende Einschränkung.

Man gibt getrocknete Schilddrüsen von Kälbern oder das trockene Extrakt Thyraden in Pulvern und Tabletten oder Thyrojodin (gleich Jodothyrin) in Mischungen mit Zucker (1·0 *g*, entspricht 1 *g* trockener Schilddrüsen).

Stoffwechselwirkungen anderer innerer Sekrete.

Die Schilddrüse ist nicht die einzige Drüse, die die Wachstumsvorgänge im Organismus beeinflußt; die Hypophyse und die Genitaldrüsen wirken durch ihre „inneren Sekrete“ ohne Zweifel in ähnlichem Sinne, insbesondere auf die Entwicklung des knöchernen Skelets; Hypoplasie des Genitale bedingt verzögerte und unvollständige Verknöcherung der Epiphysenfugen und Infantilismus, Hypertrophie der Hypophyse gesteigertes Knochenwachstum (Akromegalie[3]). Beide Drüsenapparate scheinen zueinander und auch zur Thyreoidea in Korrelation zu stehen. Näheres darüber ist zurzeit noch unbekannt[4]. Die alte Erfahrung, daß die Kastration zu einem gesteigerten Fettansatz führt, ist durch *Löwy* und *Richter*[5] im Tierversuch verfolgt worden. Die von ihnen beobachtete Verminderung des Stoffwechsels und der Oxydationsprozesse nach Exstirpation der Keimdrüsen läßt sich allerdings nicht in allen Fällen nachweisen (*Lüthje*[6]); daß es sich aber in den positiven Fällen in der Tat um das Fehlen eines inneren Sekretes handelt, wird dadurch bewiesen, daß die Zufuhr von Ovarial- oder Hodensubstanz den gesunkenen Stoffwechsel wieder zu heben

[1] *Reid Hunt*, Journ. of the Amer. med. assoc. 1907.

[2] *Klose, Lampé, Liesegang*, Beitr. z. klin. Chir. 1912, Bd. 77, Heft 3; vgl. auch *Bircher*, Erzeugung von Basedow durch Thymusimplantation. Zentrbl. f. Chir. 1912, Bd. 39, Nr. 5.

[3] Vgl. *Cushing*, The pituitary body and its disorders. Philadelphia u. London 1912; *Benedict* u. *Homans*, Journ. of Med. Research. 1912, XXV, Nr. 3.

[4] Vgl. dazu *A. Fröhlich*, Wiener klin. Rundschau 1901, im übrigen *Biedl*, Die innere Sekretion. Wien 1913.

[5] *Löwy* u. *Richter*, *Du Bois'* Arch. f. Physiologie. 1899, Suppl.

[6] *Lüthje*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 48 u. 50.

vermag. Bei normalen Tieren ist die Zufuhr dagegen wirkungslos. Auch die Thymusdrüse hat sicherlich einen bestimmenden Einfluß auf Stoffansatz und Abbau, doch fehlen uns darüber genauere Kenntnisse; sie scheint in einem Antagonismus zur Thyreoidea zu stehen[1]. Wahrscheinlich üben auch die Nebennieren einen Einfluß auf den allgemeinen Stoffwechsel aus, soweit dies aus den Anomalien derselben im Morbus Adissonii geschlossen werden darf. Auf die außerordentlich zahlreichen experimentellen Forschungen und klinischen Beobachtungen, die seit wenigen Jahren auf diesem Gebiete ausgeführt worden sind, kann hier nicht eingegangen werden. Wir verweisen dieserhalb außer auf *Biedl's* „Innere Sekretion", namentlich auf die erschöpfende und kritische Darstellung in dem „Lehrbuch der Organotherapie" von *v. Wagner* und *G. Bayer* (Leipzig 1914), in welchem auch die klinisch-therapeutische Literatur weitgehende Berücksichtigung gefunden hat.

5. Jod und Jodverbindungen.

Lokale Jodwirkung.

Das Jod muß auch zu den Stoffwechselgiften gezählt werden, aber in einem ganz eigenartigen, beschränkten und nur mittelbaren Sinne. In konzentrierter Lösung (in Alkohol 1 : 10 als Tinctura Jodi oder in Jodkalium gelöst als *Lugol*sche Lösung) mit lebenden Geweben in Berührung gebracht, wirkt es — wie auf alle labilen organischen Substanzen — substituierend und oxydierend, d. h. zerstörend auf die oberflächlichen Schichten und verursacht eine mehr oder weniger starke reaktive Entzündung. Das nicht an der Applikationsstelle fixierte Jod wird — in welcher chemischen Verbindung wissen wir nicht — als Jodalbuminat oder Jodlipoid oder in Form von Salzen resorbiert und ruft dann die ihm eigentümlichen Allgemeinwirkungen hervor. Diese Allgemeinwirkungen kommen im wesentlichen allen leicht zersetzlichen Jodverbindungen zu, dem Jod selbst, den Jodiden, ebenso wie dem Jodoform oder den jodierten Fetten u. a. m., so daß auch die therapeutischen Indikationen der internen Anwendung für alle diese Präparate die gleichen sind: bei allen handelt es sich in der Hauptsache um „Jodwirkungen". Das gilt insbesondere auch von den Jodiden, Jodkalium, Jodnatrium etc.

Allgemeinwirkungen des Jods nach der Resorption.

Jodwirkung der Jodsalze

Das Jodkalium ist ein leicht lösliches und leicht resorbierbares neutrales Salz und übt als solches selbstverständlich die osmotischen „Salzwirkungen" aus wie das Kochsalz. Die eigenartigen Wirkungen aber, die ihm einen besonderen, den anderen Haloidsalzen nicht zukommenden therapeutischen Wert verleihen, sind ohne Zweifel dem aus ihm durch Oxydation entstandenen Jod zuzuschreiben[2].

---

[1] Mit Thymus gefütterte Kaulquappen wachsen rascher als normal und gehen sehr spät oder auch gar nicht die Metamorphose ein; also umgekehrt wie bei der Thyreoideafütterung. *Gudernatsch*, Zentralbl. f. Physiol. 1912, Bd. 26, S. 323.

[2] Man spricht dabei oft von Jod-Ionenwirkungen; das ist aber nicht ohneweiters verständlich. In der Jodkaliumlösung sind negativ geladene J'-Ionen enthalten, ebenso wie im ClK negativ geladene Cl'-Ionen. Von letzteren kennen wir gar keine besonderen Wirkungen; wir wissen nur, daß sie für das Leben des Organismus nötig sind und mit großer Hartnäckigkeit auch bei Cl-freier Nahrung festgehalten werden. Welche besonderen Wirkungen die J'-Anionen haben, ist nicht untersucht; bedeutend können sie nicht sein, die Anionenwirkungen müßten,

und organischer Jodverbindungen.

Die Jodide wie auch die jodierten Fette verhalten sich zum Jod ähnlich wie das gleich zu besprechende Atoxyl zur arsenigen Säure: sie können, wie jenes, als zunächst indifferente Substanzen sich überall im Körper verbreiten und überall, wo die Bedingungen dazu gegeben sind, Jod frei und wirksam werden lassen, während der große Überschuß des zugeführten Präparates unverändert ausgeschieden oder (wie bei den Jodfetten) an indifferenten Stellen abgelagert wird. Substanzen, die, wie das Jodoform, als unzersetzte Moleküle Eigenwirkungen besitzen, rufen selbstverständlich kombinierte Wirkungen hervor.

Stoffwechselwirkung des Jods

Eine Stoffwechselwirkung im gewöhnlichen Sinne kommt dem Jod allerdings nicht zu: weder das Experiment am Tier noch der Stoffwechselversuch am Menschen hat irgend einen konstanten Einfluß auf den Energie- und Stoffwechsel erkennen lassen. Nur eine bestimmte Reihe klinischer Beobachtungen deutet darauf hin: die auffällige Abmagerung, die nach längerem inneren Gebrauch von Jod oder auch von Jodkalium bei manchen — aber keineswegs allen — Menschen eintritt, und desgleichen die Atrophie gewisser drüsiger Organe, namentlich der hyperplastischen Schilddrüse und der Brustdrüse. Die allgemeine Abmagerung ist nun aber sicher keine unmittelbare Folge von Jodwirkungen: sehr häufig bewirkt der anhaltende Gebrauch von Jodpräparaten eine lebhafte Kongestion mit schmerzhafter Schwellung und Supersekretion an der Nasen-, Rachen- und Conjunctivalschleimhaut; auch Pharynx und Larynx, in seltenen Fällen auch die Schleimhaut des Magen- und Darmtractus können beteiligt sein, insbesondere bei gleichzeitiger, die Jodausscheidung durch den Harn hemmender Nephritis[1]; desgleichen treten an der äußeren Haut entzündliche Reizungen, Acneknötchen, Furunkeln oder Purpuraerytheme auf: vermutlich alles Wirkungen des in den Hautdrüsen durch Oxydation sich abscheidenden freien Jods. Diese

ist eine sekundäre

---

wie alle Ionenwirkungen, akut einsetzen und unmittelbar bemerkbare Störungen verursachen: es kann aber J-Na in großen Mengen ohne merkliche, unmittelbare Störung in den Magen oder auch subcutan oder intravenös injiziert werden; die Giftwirkungen treten, wenn überhaupt, immer erst nach längerer Zeit (Tagen) ein, sind also vermutlich Folgen sekundärer chemischer Umsetzungen, cf. Tierversuche von *Berg* (Diss. Dorpat 1875), *Sgalitzer* (Arch. de Pharmacodynamie 1908) und von *R. Stockman* und *Charteris* (Brit. med. Journ. 1901, daselbst Literaturangabe). *Barberas* abweichende Ergebnisse (*Pflügers* Arch. 1898, Bd. 68) bei Injektionen 20%iger JNa-Lösung in die Venen sind nicht eindeutig. Das aber, was wir als Jodwirkungen kennen, ist nicht den J'-Anionen, sondern den Jodmolekülen zuzuschreiben; sie sind es, die substituierend oder sättigend in organische Verbindungen eintreten. Es muß also angenommen werden, daß die JH-Säure des Jodkaliums im Organismus erst oxydiert, in Jod umgewandelt werde, und dann dieses erst die specifischen Wirkungen entfaltet, vielleicht nach seiner Ionisierung in Form von J'-Kationen. Wäre die ClH-Säure ebenso leicht oxydierbar, so würde ClNa auch „Cl-Wirkungen" zeigen: ClH ist aber kaum angreifbar, BrH wird von Oxydantien leicht, JH noch viel leichter angegriffen; daher die specifischen Jod- und Bromwirkungen. Durch die im Körper stets vorherrschende CO_2-Tension wird dem Massenwirkungsgesetz entsprechend immer ein kleiner Teil der Haloidsalze hydrolytisch gespalten sein; die freien Halogensäuren JH und BrH sind aber sehr unbeständig und schon durch atmosphärischen O_2 oxydierbar. — *Binz* hat die Oxydation von JK durch lebendes Protoplasma bei Gegenwart von CO_2 experimentell nachgewiesen (*Virchows* Arch. 1874, Bd. 62).

[1] *v. Noorden*, Med. Klinik. 1908, Nr. 1.

Schleimhautentzündungen, namentlich wenn sie den Magen betreffen, können die Ernährung beträchtlich stören und gelegentlich wohl auch zur Abmagerung führen. Sonst aber tritt letztere selbst nach monatelangem Gebrauch großer Mengen von Jodkalium nie auf, es sei denn, daß es sich um Kropfkranke handelt; bei solchen entwickelt sich, oft schon nach wenigen und ganz geringen Gaben von Jodpräparaten, das typische Bild des Thyreoidismus, bzw. des Morbus Basedowii mit Einschluß der dafür charakteristischen rapiden Abmagerung und Schwächung[1]. Daraus ergibt sich, daß das Jod nur mittelbar, d. h. durch die Schilddrüse den Stoffwechsel beeinflußt, u. zw. in merklichem Grade dann, wenn das Schilddrüsengewebe hypertrophisch, aber funktionell insuffizient ist. Dies beides trifft in vielen Fällen zusammen und hängt aller Wahrscheinlichkeit nach von dem zu geringen Jodgehalt (Kolloidgehalt) des Drüsengewebes ab.

oder indirekte durch Wirkung auf die Schilddrüse.

Neben dem Jod findet sich auch Brom in der normalen Schilddrüse des Menschen, u. zw. 0·07—3 *mg* auf 100 *g* frischer Substanz[2].

Beziehungen des Jods zur Schilddrüse.

Es ist bekannt, daß die physiologische Wirksamkeit der Schilddrüse von ihrem Gehalt an Thyrojodin bedingt wird: je jodärmer, um so unwirksamer ist sie. Dies ist klinisch und experimentell von *Oswald*[3], *Roos* etc. bewiesen, ebenso in eigenartiger Weise von *Reid Hunt* und namentlich von *Reid Hunt* u. *Atherton Seidell*[4]. Mangel an jodothyrinhaltiger, d. h. an wirksamer Drüsensubstanz veranlaßt hypertrophische Bildung von Drüsengewebe, u. zw. von kolloidarmem, i. d. chemisch und funktionell insuffizientem (*Halsted*[5]); auch die neugeborenen Jungen von schilddrüsenlosen Muttertieren haben stark hypertrophische, aber kolloidfreie Schilddrüsen (*Halsted, Edmunds, A. Kocher, Reid Hunt*[6]); hyperplastische Drüsen aber von Menschen oder Tieren (*Oswald*[7]) enthalten wenig oder gar kein Jod. Umgekehrt steigt der Thyreojodingehalt der Drüse nach Verfütterung von Jodkalium oder anderen Jodpräparaten, und das hyperplastische, kolloidarme Gewebe schmilzt ein, die Strumen nehmen an Umfang ab.

Indirekte Wirkung auf die Abbauprozesse

Danach kann es kaum einem Zweifel unterliegen, daß Jod das jodarme, funktionell schwache Schilddrüsengewebe in jodreiches, physiologisch stark wirksames verwandelt und auf diesem Umwege die Rückbildung des überflüssigen hyperplastischen Drüsengewebes verursacht. Dadurch wird auch die oft hochgradige Steigerung der Abbauprozesse im ganzen Körper, die mitunter wie beim typischen Thyreoidismus unter vorübergehenden Fiebererscheinungen („Jodfieber")

[1] Vgl. *Breuer*, Wiener klin. Woch. 1900, Nr. 28 u. 29, daselbst Literaturangaben; ferner *Pineles*, Wiener klin. Woch. 1910, Nr. 10; über Erzeugung von Basedowkrankheit durch intravenöse Injektion von JK an durch Inzucht „degenerierten" Terrierhunden siehe *Klose, Lampi* u. *Liesegang*, Beitr. z. klin. Chir. 1912, Bd. 77, Heft 3.

[2] *Labat*, C. r. de l'Acad. Sc. 1913, Bd. 156, S. 255.

[3] *Oswald*, Sammelref. Biochem. Zentralbl. 1903.

[4] *Reid Hunt*, Journ. of biologic. Chemistry 1905 und Journ. of the American Medical Associat. 1907; *Reid Hunt* u. *Atherton Seidell*, Studies on Thyroid, Hygien. Labor. Bull. 47. Washington 1909.

[5] *Halsted*, U. S., Johns Hopkins Hosp. Rep. 1896, Bd. 1, S. 373.

[6] *Halsted*, l. c., *Edmunds*, Transact. Pathol. Soc. London 1900, Bd. 51, S. 221; vgl. auch *A. Kocher*, „Kropf", in Mitt. a. d. Grenzgeb. etc.; *Reid Hunt*, l. c.

[7] *Oswald*, l. c.

auftritt, verständlich (vgl. dazu Anm. S. 380). So ist die von *Coindet* 1820 eingeführte Behandlung des Kropfes mit Jod auf eine tatsächliche physiologische Grundlage gestellt.

bei Skrofulose, Ob auf dem gleichen Wege die Erfolge bei der Jodbehandlung skrofulöser Lymphdrüsenschwellungen zu erklären sind, steht dahin, insbesondere so lange nicht untersucht ist, ob der „skrofulöse Habitus" vieler, aber keineswegs aller tuberkulös infizierten Individuen nicht mit einer Insuffizenz der Schilddrüse zusammenhängt: möglich, daß sich hier eine unmittelbar zerfallsfördernde Wirkung des Jods geltend macht. Bemerkenswert ist es übrigens, daß tuberkulös verändertes Gewebe das Jod in verstärktem Maße speichert (*Loeb* und *Michaud*[1]).

bei Lues. Die gleiche Frage erhebt sich bei den symptomatischen Heilerfolgen der Jodide in der Syphilis. Es ist zweifellos, daß unter dem Einfluß des Jods die pathologischen Gewebsbildungen namentlich der sekundären und tertiären Form zur beschleunigten Rückbildung und Einschmelzung gebracht werden; eine endgiltige Heilung (Vorbeugung von Rezidiven) wird aber nach Angabe der Syphilidologen durch Jod nicht erreicht, eine specifisch ätiotrope Wirkung wird ihm deshalb nicht zugeschrieben.

Sonstige Jodwirkungen. Ebenso unklar ist die angebliche curative Wirkung des Jods bei Atheromatose; die funktionellen, durch Arteriosklerose bedingten Störungen, die auf mangelhafter Durchblutung der Organe beruhen (cerebrale Arteriosklerose, Angina pectoris), werden, wenn sie nicht schon zu stark sind, durch JK oft erheblich gebessert: nach *Romberg* (1904) beruht dies auf der durch Jodkalium verminderten Blutviscosität, die ein leichteres Strömen des Blutes gestattet (*O. Müller* und *Inada*[2]); wie dieselbe zu stande kommt, ist nicht bekannt[3], auch wird die Tatsache selbst von andern Autoren bestritten[4] — Die von manchen Autoren behauptete erweiternde Wirkung des Jodkaliums auf die Blutgefäße existiert nicht (*Stockman* und *Charteris*[5]); und die so gedeuteten Resultate von *Thaussig*[6] — Herabsetzung der hohen Gefäßspannung in der Bleikolik — sind durch eine beschleunigte Elimination von Blei — d. h. durch eine entgiftende Wirkung des Jodkaliums zu erklären.

Ganz unverständlich ist die heilsame Jodwirkung bei nervösem Asthma und bei Neuralgien; etwas verständlicher bei chronischen Metallvergiftungen mit Hg und Pb, seitdem *Melsens* (1844) und später andere gezeigt haben, daß die Ausscheidung des im Organismus gebundenen Quecksilbers, resp. Bleies durch JK wesentlich verstärkt wird.

Präparate. Man verwendet in den besprochenen Indikationen entweder die Jodide (Jodkalium und Jodnatrium in Gaben von 0·1—1·0 *g* bis zu 10—20 *g* pro die) oder organische Jodverbindungen wie das Jodipin (10 oder 25% Jod enthaltende Jodverbindung ungesättigter Fettsäuren des Sesamöls), Sajodin (20% Jod enthaltendes Calciumsalz einer Fettsäure), Jodostarin, Jodocitin, Jodtropon u. a. m.

---

[1] *Loeb* u. *Michaud*, Biochem. Ztschr. 1907, Bd. 3; auch neoplastische Gewebe speichern Jod: vgl. *v. d. Velden*, Berliner klin. W. 1912, Nr. 18.

[2] *O. Müller* u. *Inada*, Deutsche medizin. Wochenschr. 1904; *H. Kern*, Diss. Tübingen 1909.

[3] Vgl. dazu *Adam*, Die Viscosität des Blutes. Ztschr. f. klin. Med. 1909, Bd. 68.

[4] Vgl. *Determann* u. *Bröking*, Deutsche Med. W. 1912, Nr. 21.

[5] *Stockman* u. *Charteris*, Brit. med. Journ. 1901, Nov.

[6] *Thaussig*, Wiener med. Woch. 1902, Nr. 29.

6. Chinin.

Chinin als „Roborans"

Die Erörterung der sonstigen physiologisch und therapeutisch festgestellten Wirkungen des Chinins erfolgt an anderer Stelle (siehe Antipyretica, S. 455, und ätiotrope Mittel, S. 512). Hier soll nur die unmittelbare Einwirkung desselben auf den Chemismus der lebenden Zellen ins Auge gefaßt werden. Die seit der Einführung der Chinarinde bekannte Erniedrigung der Körpertemperatur bei Fiebern und die Besserung des allgemeinen Ernährungszustandes herabgekommener Menschen durch Chinapräparate hat den Anlaß zur Untersuchung der Stoffwechselvorgänge dabei gegeben: auch heute noch gilt Chinin als „Tonicum" oder als „Roborans".

verlangsamt den Energiewechsel der Zellen.

Das Hauptresultat der betreffenden Untersuchungen kann vielleicht dahin zusammengefaßt werden, daß das Chinin die gesamten Lebensprozesse der Zellen verlangsamt und hemmt, sowohl die anabolischen als auch die katobolischen: dadurch wirkt es in den geringsten Graden seiner Wirkung sparend auf den Körperbestand, in den stärksten aber allgemein lebenvernichtend unter völligem Erlöschen des Energieumsatzes. Auf welcher Elementarwirkung dies beruht, ist völlig dunkel: wir wissen nur, daß sie sich an fast allen Organismen — von niederen und höheren Pflanzen und von Protozoen aufwärts — beobachten läßt und wahrscheinlich an dem chemischen Werkzeug der Zellen, den Enzymen, angreift. Denn auch reine Enzymwirkungen werden durch Chinin geschwächt oder ganz aufgehoben (*Laqueur*[1]) und die oxydativen und synthetischen Prozesse (Säurebildung im Blut, Guajacreaktion, Hippursäurebildung in der Niere, Phosphorescenz der Leuchtbakterien) sowie die hydrolytischen und abbauenden in lebenden oder überlebenden Organen gehemmt. Dies wird von neuem bestätigt durch Versuche von *Moldovan*[2] an Colpidien, Trypanosomen, Pflanzenzellen und Säugetieren, an denen durch Chinin die Hemmung der Oxydationsprozesse nachgewiesen werden konnte.

Dementsprechend ist bei der Wirkung des Chinins niemals eine Steigerung der Lebensvorgänge, Regeneration oder Wachstumsförderung u. dgl., wie bei Thyreojodinwirkung, zu beobachten, weder an niederen noch an höheren Organismen.

Funktionssteigerung wahrscheinlich nur scheinbar.

Ebensowenig dürfte eine gesteigerte Arbeitsleistung, wo sie im Anfang zu bestehen scheint, auf einer wirklichen Erhöhung der Energieentwicklung beruhen; bei der Muskelarbeit z. B. tritt nach *Santesson* im Beginn der Wirkung eine Erhöhung der Leistung ein, aber bald auch eine entsprechend raschere Erschöpfung: wie bei den analogen Wirkungen des Alkohols (vgl. S. 47) kann dies auf Hemmung der anabolischen Prozesse[3] zurückgeführt werden; und gerade für Chinin ist diese Deutung die wahrscheinlichere.

Herabsetzung des Eiweißumsatzes

Alle exakten Untersuchungen haben zunächst übereinstimmend ergeben, daß die Eiweißzersetzung durch Chinin gehemmt, d. h. daß nach dem Ergebnis der N-Bilanz weniger N-haltiges Material zersetzt wird als ohne Chinin. Das gilt für den gesunden wie den

[1] *Laqueur*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 55, daselbst Literatur.
[2] Bioch. Zeitschrift 1912, Bd. 47, S. 421.
[3] Vgl. *Fröhlich*, Ztschr. f. allgem. Physiol. 1905, Bd. 5; *F. S. Lee*, The amer. Journ. of Physiol. 1907, Bd. 20, S. 170.

fiebernden, für den gefütterten wie den hungernden Organismus[1]. Der durch Chinin kaum merklich narkotisierte, vielleicht anfangs sogar etwas erregbarer gewordene Wärmeregulationsapparat des Centralnervensystems sorgt beim Gesunden dafür, daß der Ausfall an Wärmebildung durch verminderte Wärmeabgabe (*Gottlieb*[2]) oder durch regulatorisch gesteigerte Oxydation von N-freien Stoffen gedeckt wird; daher denn nach nicht zu starker Vergiftung beim Gesunden der Gesamtenergieumsatz, gemessen an O_2-Verbrauch und CO_2-Ausscheidung, im ganzen und meist auch die Körpertemperatur unverändert bleibt. Ja, durch Überkompensation kann es bei nervös erregbaren Individuen sogar gelegentlich zu anfänglicher Temperatursteigerung kommen[3].

wird in der Norm durch Wärmeregulation ausgeglichen.

Ist der Wärmeregulationsapparat aber insuffizient und leicht ermüdbar, wie im infektiösen Fieber, so kommt die allgemein hemmende Wirkung des Chinins auch im respiratorischen Gaswechsel, d. i. auch in der Verminderung der Oxydation, mit Einschluß des N-freien Materials, zum Vorschein, und die Gesamtwärmebildung sinkt (s. Antipyretica). Diese Grundzüge der Stoffwechselwirkung des Chinins können durch seine unmittelbaren Wirkungen auf das Centralnervensystem (motorische Unruhe, Steigerung der Atemgröße) und auf den Kreislauf (Beschleunigung des Herzschlages) zum Teil verdunkelt werden.

Im Fieber dagegen sinkt die Wärmebildung.

Therapeutisch ist nach diesem allen von der Stoffwechselwirkung des Chinins ein „roborierender", den Ernährungszustand bessernder Effekt nicht zu erwarten: der Anbau neuen Zellmaterials wird sicher nicht gefördert, wahrscheinlich gehemmt; wohl aber mag ein konservierender, sparender Effekt erreicht werden, insbesondere, wo die Abbauvorgänge unter dem Einfluß pathologischer Reize (Thyreoidismus, infektiöses Fieber etc.) abnorm stark sind und zu einem raschen Schwund an Körpersubstanz und zu Kräfteverfall führen. Man kann sagen, das Chinin verlangsamt nicht nur das Leben, sondern auch das Sterben.

Einschränkung des Gewebszerfalls.

7. Oxydationshemmende Stoffe. „Arsengruppe".

Sauerstoffmangel.

Steigerung der normalen — allem Anschein nach optimalen — Sauerstoffversorgung des Blutes ist ohne Wirkung auf den Stoffwechsel, Herabsetzung dagegen von sehr bedeutender, u. zw. je nach ihrem Grade von verschiedener Wirkung.

Wirkung herabgesetzter Sauerstoffversorgung

Eine geringe Herabsetzung der atmosphärischen O_2-Spannung, z. B. in Höhen von etwa 1000 *m* über dem Meere, bewirkt eine gesteigerte Neubildung roter Blutkörperchen und wahrscheinlich auch anderer Gewebe, namentlich der Muskelsubstanz, denn es kommt

führt, wenn gering, zum Stoffansatz,

[1] Lit. bei *Loewi*, Hdb. d. Path. d. Stoffw. 1907, Bd. 2, S. 792; neue Versuche von *Rahel Hirsch*, Z. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 13, S. 84: Die negative N- und C-Bilanz stichfiebernder Hunde wird durch Chinin selbst bei unverändert hoher Temperatur wieder positiv.

[2] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 26.

[3] Vgl. *Fr. Müller*, Arch. f. klin. Med. 1893, Bd. 51.

bei sonst gleichbleibender Nahrung zu einer Retention von Stickstoff, die viel größer ist, als dem neugebildeten Hämoglobin entspricht (*Jaquet, Jaquet* und *Stähelin*[1]); dementsprechend konstatierte *v. Wendt*[2] in Höhen von 3000 *m* und 4500 *m* in sorgfältigen Versuchen an sich selbst neben erheblicher Retention von Stickstoff, Schwefel und Eisen (Hämoglobinbildung) auch Assimilation von Phosphor. Auch steigt der respiratorische Gaswechsel. Dies kommt wahrscheinlich bei der therapeutischen Anwendung des Höhenklimas und ähnlicher Maßnahmen wesentlich mit in Betracht.

wenn hochgradig, zu Stoffzerfall.

Umgekehrt führt eine sehr unzureichende O_2-Versorgung (große Blutverluste, schwere Anämien, starke Dyspnöe) (*Fränkel, Prausnitz*[3]) zu erheblichem, grob erkennbarem Gewebszerfall und zu Gewebsdegeneration, Verfettung und abnormer Säurebildung (NH_3-Vermehrung im Harn), zur Hemmung synthetischer Prozesse, wie der Hippursäuresynthese in der Niere etc., und zuletzt zur Lähmung aller Organfunktionen.

Mansfeld u. *Müller*[4] fanden an normalen hungernden oder im N-Gleichgewicht stehenden Kaninchen bei Sauerstoffmangel die N-Ausscheidung regelmäßig sehr gesteigert, an schilddrüsenlosen Tieren blieb die Steigerung aus; sie schließen daraus, daß jene Stoffwechselerhöhung Folge einer Reizung der Schilddrüse durch den Sauerstoffmangel sei.

Die „Arsengruppe" wirkt in gleicher Weise.

Wie der Sauerstoffmangel in geringen Graden eine vorteilhafte Anregung des Stoffwechsels mit regeneratorischem Stoffansatz, in höheren Graden erhöhten Zerfall (Sterbestoffwechsel) verursacht, haben auch eine Reihe von chemischen Agenzien ähnliche Folgen; und es ist deshalb nicht ganz unwahrscheinlich, daß ihre Wirkung in letzter Instanz darauf beruht, daß sie das Protoplasma an der Verwertung des Sauerstoffes hindern (*Loewi*[5]). Es sind dies

a) Phosphor,
b) Arsen- und Antimonverbindungen,
c) Eisen, Quecksilber.

a) Phosphor.

Phosphor.

Pharmakologisch wirksam ist nur der reaktionsfähige gelbe Phosphor, u. zw., wie es scheint, als solcher; es ist keine seiner Verbindungen bekannt, die die gleiche oder auch nur ähnliche Wirkungen entfaltete (*Schuchardt*[6]), es sei denn, daß aus ihr freier P abgespalten wird (*Santesson*[7]).

Der Phosphor ist in Wasser sehr wenig, in vielen organischen Lösungsmitteln und in Fetten ziemlich leicht löslich; er wird im Verdauungskanal langsam absorbiert und ruft auch nur sehr langsam und allmählich die ihm eigentümlichen

[1] *Jaquet,* Programm Basel 1904; *Jaquet* u. *Stähelin,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46; vgl. auch *v. Planta,* Ernährung von Kindern im Hochgebirge, Z. f. Balneol. 1912, IV., S. 538.

[2] *v. Wendt,* Arb. Physiol. Inst. d. Univ. Helsingfors (Festschrift). Leipzig 1910, S. 151.

[3] *Fränkel, Virchows* Arch. 1876, Bd. 67; *Prausnitz,* Sitz.-Ber. Ges. Morph. u. Physiol. München 1890.

[4] *Pflügers* Arch. 1911, Bd. 143, S. 157.

[5] *Loewi,* Hdb. d. Path. d. Stoffw. 1907, Bd. 2, S. 693.

[6] *Schuchardt,* Ztschr. f. rat. Med. 1856, N. F., Bd. 7.

[7] *Santesson* u. *Malmgren,* Skand. Arch. Physiol. 1904, Bd. 15, S. 259 u. 420.

Wirkungen hervor. Extracellulär wird er im Organismus kaum oxydiert; wenigstens hält er sich in arteriellem Blute suspendiert tagelang (*H. Meyer*[1]) unverändert, obwohl er sich außerhalb des Organismus an der Luft sehr leicht oxydiert.

Einfluß auf Wachstum und Zellneubildung

In sehr kleinen Mengen — $^1/_2$—1 *mg* pro die am Menschen — beigebracht, äußert der Phosphor einen steigernden Einfluß auf den Stoffwechsel, d. h. auf Wachstum und Neubildung von Geweben. Dies darf man schließen aus der klinisch beobachteten günstigen Beeinflussung des gesamten Ernährungszustandes und der ungewöhnlichen Gewichtszunahme der wegen Rachitis mit Phosphor behandelten Kinder (*Kassowitz, Hagenbach*[2] u. a. 1884). Genau messende Versuche liegen hierüber allerdings nicht vor, weder an Kindern noch an jungen Tieren; dagegen ist einiges Genauere bekannt über das Verhalten des Blutes und des Knochengewebes.

der roten Blutkörperchen

Beim Menschen wird im Beginn der Phosphorwirkung die Zahl der roten Blutkörperchen vermehrt (*Gowers, Thaussig*[3]), und auch nach hohen vergiftenden Dosen scheint die Bildung der roten Blutkörperchen über die Norm gesteigert zu sein, da ihre Zahl bei Säugetieren auch bei schwerer Vergiftung nicht abzunehmen pflegt, obwohl aus der stark gesteigerten Gallenfarbstoffbildung (*Stadelmann*[4]) auf einen erhöhten Zerfall der roten Blutkörperchen geschlossen werden muß[5].

des knochenbildenden Gewebes.

Die Knochenbildung wird durch Phosphor in sehr deutlich erkennbarer Weise beeinflußt; bei jungen Tieren wird in der Wachstumsschicht der Epiphysen anstatt spongioser Substanz kompaktes Knochengewebe gebildet: die Knochenschicht hypertrophiert auf Kosten des jungen Markes (*Wegner*[6]), ähnlich wie es *Schiff*[7] als Folge dauernder Kongestion und entzündlicher Wundreizung nach Durchschneidung der Schenkelnerven am Unterschenkel und Fußknochen junger Tiere beschrieben hat (vgl. Fig. 45 u. 46). Hier veranlaßt also der Phosphor unzweifelhaft einen Wachstumsreiz oder, anders ausgedrückt, ein Überwiegen des anabolischen über den katabolischen Prozeß im Stoffwechsel des Knochengewebes. Chemisch-analytisch hat *Kochmann*[8] die relative Zunahme der Knochen an Ca unter dem Einfluß von chronischer P-Vergiftung nachgewiesen (von 21% der Trockensubstanz auf 25%), sowie die Retention von Kalk und Phosphorsäure nach Darreichung von Phosphor an Hunde.

Gesteigerter Zerfall in anderen Zellen

Im Stoffwechsel der übrigen Organe macht sich die schädigende Wirkung vergiftender Gaben von Phosphor in viel höherem Grade geltend: morphologisch tritt sie deutlich sichtbar an der

---

[1] *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881, Bd. 14.

[2] *Kassowitz*, Ztschr. f. klin. Med. 1884, Bd. 7; *Hagenbach*, Correspbl. f. Schweiz. Ärzte 1884; *Neumann*, Diss. Rostock. 1896.

[3] *Thaussig*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 30.

[4] *Stadelmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 24.

[5] Beim Huhn überwiegt in der ersten Zeit der Zerfall, und die Zahl der Blutkörperchen sinkt stark; daß dabei die Neubildung sehr lebhaft ist, geht aus der raschen Wiederkehr der normalen Zahl hervor. *Gowers*, bei *Limbeck*, Grundriß d. Path. d. Blutes, Jena 1892; *Thaussig*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 30; *J. Vogel*, Arch. d. Pharmacodynamie. 1902, Bd. 10.

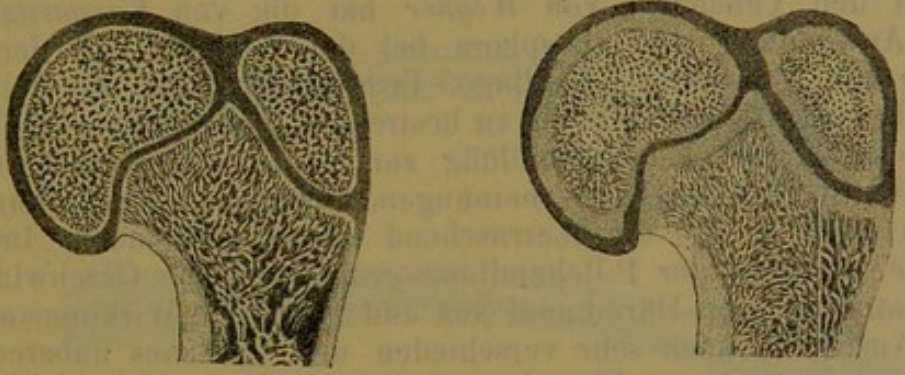
[6] *Wegner*, *Virchows* Arch. 1872, Bd. 55.

[7] *Schiff*, C. r. A. Sc. 1854.

[8] *Kochmann*, *Pflügers* Arch. 1907, Bd. 119, S. 417, und Biochem. Ztschr. 1912, Bd. 39, S. 81.

Leber, dem Herzen, den Nieren, zum Teil auch am Zwerchfell und den übrigen Muskeln hervor, welche sämtlich mehr oder weniger fettig degeneriert erscheinen; in der Leber und im Herzen handelt es sich dabei um Einwanderung von Fett aus anderen Geweben[1], in der Niere, wie es scheint, um ein Frei- und Sichtbarwerden des normal vorhandenen, aber latenten Fetts und Lecithins (*Rubow*, *Mansfeld*[2]). Auch die Capillarendothelien verfetten, und es entstehen leicht Hämorrhagien. Chemisch-analytisch ergibt sich ein stark vermehrter Gewebszerfall unter bedeutender Störung der Synthesen, Oxydationen und Spaltungen: der Sauerstoffverbrauch, die Kohlensäurebildung sind vermindert, es wird weniger Fett, dafür umsomehr Kohlenhydrat und Eiweiß zersetzt, jedoch zum Teil nur unvollständig abgebaut, so daß

Fig. 45. Fig. 46.



normal *nach Phosphorfütterung*

Femurkopf vom Kalbe (nach Wegner).

merkliche Mengen unfertiger Abbauprodukte (Amidosäuren, Peptone, Milchsäuren u. a. m.) im Blut und Harn gefunden werden. In Übereinstimmung damit fand *Jacoby*[3] eine bedeutende Steigerung der autolytischen Eiweißspaltung in Lebern, die phosphorvergifteten Tieren entnommen waren, im Vergleich zur Autolyse normaler Organe. Auch in der isolierten Niere wird durch Zusatz von Phosphor zur durchströmenden Blutmischung die Hippursäuresynthese stark gehemmt (*Hauser*[4]).

vielleicht durch Hemmung des O_2-Verbrauchs.

Wie schon erwähnt, decken sich diese Stoffwechselstörungen in vielen Punkten mit den durch O_2-Mangel hervorgerufenen, und es ist demnach nicht ganz unwahrscheinlich, daß der Phosphor die Körperzellen, welche er vergiftet, weniger fähig macht, den O_2 in normaler Weise zu verwerten.

Phosphorvergiftung

Funktionell macht sich die Phosphorvergiftung an sämtlichen Organen als zunehmende Schwächung der Arbeitskraft geltend; die Gehirnzellen stellen zuerst ihre normale Funktion ein: der Vergiftete verfällt in Apathie und Bewußtlosigkeit, mitunter auch in Delirien; die Körperbewegungen werden matt und kraftlos, das Herz, die Gefäßinnervation erlahmen. Bei verhältnismäßig rascher Aufnahme größerer Phosphormengen ins Blut kann es vor allen übrigen Erscheinungen zu unmittelbarer Herzlähmung kommen[5].

[1] Lit. bei *Loewi*, *v. Noorden*, Hdb. d. Path. d. Stoffw. 1907, Bd. 2, S. 778 ff.

[2] *Rubow*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, ebenso im Blut: *Mansfeld*, Zentralbl. f. Physiol. 1907, Bd. 21, S. 666.

[3] *Jacoby*, Ztschr. f. physiol. Chemie. 1900, Bd. 30.

[4] *Hauser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 36.

[5] Vgl. *H. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881, Bd. 14.

Ihre Behandlung. Die Behandlung der Phosphorvergiftung kann nur in der Entfernung des Giftes aus dem Magen bestehen, oder sie kann bezwecken, den Phosphor im Magendarmkanal zu oxydieren und so unschädlich zu machen. Das dazu geeignete Mittel ist Kupfersulfat, durch das der Phosphor unter Reduktion des Kupferoxyds zu Phosphorsäure oxydiert wird, während der noch unveränderte Phosphor sich mit dem reduzierten Cu zu unlöslichem Phosphorkupfer verbindet. Auch übermangansaures Kali ist in gleichem Sinne wirksam. Das zu demselben Zweck empfohlene ozonhaltige Terpentinöl ist von fraglicher Wirkung.

Anwendung des Phosphors. Therapeutisch ist der Phosphor nach seiner Entdeckung als hervorragender Bestandteil der Gehirn- und Nervensubstanzen längere Zeit bei verschiedenen nervösen Störungen angewendet worden; angeblich oft mit großem Erfolg. In Anbetracht der analogen, auch heute noch als berechtigt geltenden Anwendung des ganz ähnlich wirkenden Arseniks (s. weiter unten) wird man diese älteren Angaben nicht ohneweiters als irrtümlich bezeichnen dürfen.

In den Versuchen von *Wegner* hat die von *Kassowitz* eingeführte Anwendung des Phosphors bei der Rachitis und der Osteomalacie eine gesicherte Grundlage. Insbesondere sind die Heilerfolge bei rachitischen Kindern nicht zu bestreiten, wobei hervorzuheben ist, daß nicht nur die Knochenbildung zur Norm geführt wird, sondern auch die übrigen Begleiterscheinungen rachitischer Erkrankung, der Glottiskrampf u. a., oft überraschend schnell schwinden. Immerhin sind die Gefahren der P-Behandlung groß, weil die Geschwindigkeit der Resorption vom Darmkanal aus und damit die Wirkungsintensität allem Anscheine nach sehr verschieden und durchaus unberechenbar ist. Gaben von 1 *mg* Phosphor täglich (2 Teelöffel von Phosphorlebertran, 0·01 : 100), wie es von den Kinderärzten empfohlen wird, werden oft ohne Schaden ertragen, haben aber auch schon nach wenigen Tagen zu tödlicher Vergiftung geführt (*Nebelthau*[1]). Man sollte versuchen, in der Therapie den Phosphor fallen zu lassen und durch den sicherer dosierbaren Arsenik zu ersetzen.

b) Arsen.

Arsen. Arsen ist in allen seinen reaktionsfähigen Verbindungen pharmakologisch wirksam, u. zw. in letzter Linie als Anion AsO_3 oder AsO_4. Die organischen As-Verbindungen (Kakodylsäure) $(CH_3)_2AsO_2H$ und der Arsenwasserstoff AsH_3 üben zunächst eigenartige Wirkungen aus; AsH_3 z. B. wirkt sehr heftig hämolytisch und kann dadurch unmittelbar töten. Bei chronischer Zufuhr kleiner Mengen treten diese Eigenwirkungen nicht merklich hervor, wohl aber entwickelt sich durch Bildung von AsO_3 (*Heffter*[2]) allmählich die typische As-Wirkung. Das gleiche gilt auch für das Atoxyl (Paramidophenylarsinsaures Na) (*Igersheimer*[3]).

Elementarwirkungen. Weder die Arsenige noch die Arsensäure gehen ohneweiters mit Bestandteilen des Protoplasmas erkennbare oder sonstwie nachweisbare Verbindungen ein: ihre Lösungen sind daher zunächst ganz ohne sichtliche morphologische oder funktionelle Wirkung sowohl auf nervöse als auch auf andere organische Gebilde. Nach einiger Zeit aber erlischt das Leben der stark vergifteten Zelle und sie verfällt der postmortalen Zersetzung. Ob diese Wirkung auf katalyti-

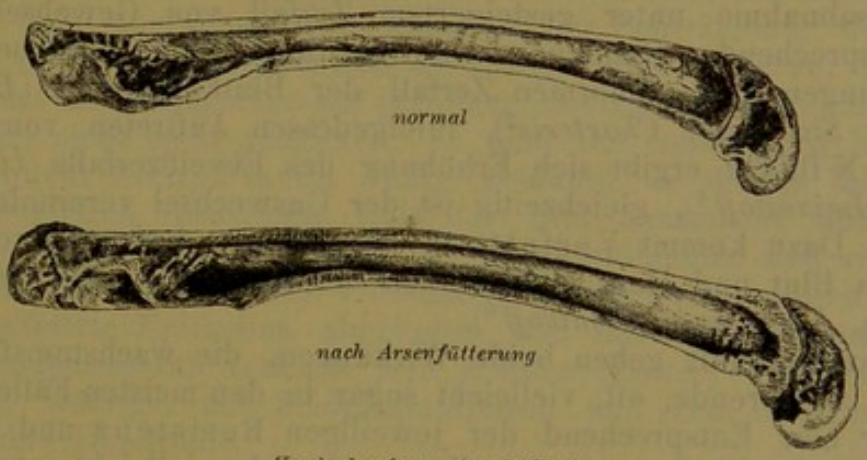
[1] *Nebelthau*, Münchner med. Woch. 1901, Nr. 34.
[2] *Heffter*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46, S. 230.
[3] *Igersheimer* u. *Rothmann*, Ztschr. f. phys. Chem. 1909, Bd. 59, S. 256.

scher Hemmung lebenswichtiger Prozesse beruht oder auf chemischer Bindung irgend eines für das Zelleben notwendigen Minimumstoffes des Protoplasmas durch das Arsen, ist nicht bekannt. Fermente werden durch Arsenik nicht merklich beeinflußt, was nicht gerade für eine „katalytische" Wirkung spricht (*Schäfer* und *Böhm*[1]). Für die Möglichkeit einer specifischen chemischen Bindung von As im Protoplasma spricht dagegen die Angabe von *Bertrand* (1903), daß As sich als integrierender Bestandteil in allen lebenden Zellen findet; *Bertrand* fand es auch im Hühnerei ($^1/_{200}$ *mg*), u. zw. das meiste im Eigelb.

Stoffansatz nach kleinen Gaben.

Dem Wesen nach ist die Stoffwechselwirkung des Arseniks die gleiche wie die des Phosphors: in sehr kleinen Mengen hemmt Arsenik die Oxydationen[2], es befördert das Wachstum, den Stoffansatz, d. h. ein Überwiegen der Assimilations- über die Dissimilationsvorgänge. Dieser Einfluß ist den Tierzüchtern seit langem bekannt und wird auch von den sog. Arsenessern in Steiermark als feststehend an-

Fig. 47.



Kaninchenfemur (nach Gies).

genommen; der Chemiker *Kopp* beobachtete an sich selbst beim Arbeiten mit Arsenverbindungen eine Körpergewichtszunahme von 10 *kg* im Laufe von 2 Monaten (*Gies*[3]). Exakte Versuche an Tieren haben diese einfachen Erfahrungen bestätigt (*Weiske*[4]), u. zw. sowohl durch den Vergleich des Wachstums normaler und mit As behandelter Tiere, wie durch Bestimmung des Stoffwechsels. *Gies* fütterte neugeborene Kaninchen vom gleichen Wurf teils ohne, teils mit arseniger Säure, anfangend mit $^1/_2$ *mg* täglich: nach 4 Wochen ergab sich eine Gewichtsdifferenz von ca. 30% zu gunsten des mit As gefütterten Tieres, das auch durch glänzendes Fell und reichliche Fettentwicklung im Unterhautbindegewebe und Peritonealraum sich vor dem Kontrolltiere auszeichnete. Die Knochen des As-Tieres waren länger, in der Corticalis dicker und zeigten, wie nach P-Wirkung, unter den Epiphysen eine dicke, kompakte Knochenmasse (Fig. 47). Das gleiche ließ sich an Schweinen und Hühnern beobachten, ja, auch die von arsenbehandelten Tieren geworfenen Jungen waren viel stärker als die von normalen.

Einfluß auf das Wachstum.

---

[1] *Schäfer* u. *Böhm*, Verh. d. Würzb. Ges. 1872, Bd. 3.
[2] *Onaka*, Ztschr. f. phys. Chem. 1911, Bd. 70, S. 433.
[3] *Gies*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 8.
[4] *Weiske*, Journ. f. Landwirtschaft. 1875.

auf die Neubildung von Blutkörperchen,

Auch die Bildung der roten Blutkörperchen, bzw. des Hämoglobins[1] wird durch As wahrscheinlich gesteigert; ganz Sicheres darüber ist allerdings nicht festgestellt (cf. *Bettmann,* 1897; *R. Stockman,* 1903) (cf. Art. Blut).

auf Eiweißansatz.

Entsprechend dieser Verstärkung der assimilatorischen Vorgänge ergab die Untersuchung der N-Bilanz eine Retention, d. h. Ansatz von Eiweiß (*Weiske, Imjanitoff*[2]). Über den Gesamtenergiewechsel unter dem Einflusse kleiner As-Gaben ist nichts Entscheidendes bekannt.

Ein fördernder Einfluß des As wird auch für die Entwicklung von Infusorien (*Sand,* 1901), von höheren Pflanzen (*Zeller,* 1826) und Hefen etc. (*H. Schulz,* 1888) behauptet.

Stoffzerfall nach großen Gaben.

Den assimilatorischen, d. h. Wachstum und Regeneration fördernden Einflüssen kleinster As-Mengen steht — wie beim Phosphor — die entgegengesetzte Wirkung größerer Gaben As gegenüber: Gewichtsabnahme unter gesteigertem Zerfall von Gewebselementen und entsprechender Hemmung von Organfunktionen. Man beobachtet Schädigungen und abnormen Zerfall der Blutkörperchen (*Bettmann, Stierlin, Stockman, Charteris*[3]), infolgedessen Auftreten von Ikterus; aus der N-Bilanz ergibt sich Erhöhung des Eiweißzerfalls (*Gäthgens, Kossel, Imjanitoff*[4]), gleichzeitig ist der Gaswechsel vermindert (*Chittenden*[5]). Dazu kommt Verfettung der Organe, Auftreten von Milchsäure im Blut und Harn, Unfähigkeit der Leber, Glykogen zu bilden (*Naunyn, Luchsinger, Konikoff*[6]).

Kombination beider Wirkungen.

Unzweifelhaft gehen beide Wirkungen, die wachstumsfördernde und die zerstörende, oft, vielleicht sogar in den meisten Fällen nebeneinander her. Entsprechend der jeweiligen Resistenz und Lebenskraft der verschiedenen Organzellen, noch mehr vielleicht entsprechend der verschiedenen Verteilung des Giftes im Organismus wird sich an der einen Stelle der fördernde, aufbauende Einfluß, an einer anderen bereits der zerstörende, an wieder anderen Stellen gar kein merklicher Einfluß geltend machen[7].

Einschmelzung pathologischer Gewebe.

Am normalen Organismus werden bei chronischer Vergiftung in erster Linie die chemisch am meisten und am vielseitigsten beanspruchten Zellen geschädigt, namentlich die der Leber, der Niere, der Capillaren und des Blutes. Gewisse pathologische Neubildungen aber, maligne Lymphome, syphilitische Gummata u. a., unterliegen dem Anschein nach besonders leicht der dissimilatorischen Wirkung des Arsens. Dies gibt die Möglichkeit, durch As manche pathologischen

---

[1] *Delpeusch,* Thèse de Paris 1880.

[2] *Weiske,* l. c., 1875; *Imjanitoff,* zit. nach *Maly,* 1901, S. 751.

[3] *Bettmann,* 1897; *Stierlin,* 1889 etc., cf. Lit. bei *Stockman* und *Charteris,* 1903.

[4] *Gäthgens,* Zbl. f. med. Wiss. 1875 u. 1876; *Kossel,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5; *Imjanitoff,* l. c.

[5] *Chittenden,* nach *Maly,* 1887, S. 17.

[6] *Naunyn, Ziemssens* Handb. Bd. 15, S. 350; *Luchsinger,* Diss. 1875; *Konikoff,* zit. nach *Maly,* 1876.

[7] Die Wirkungsdifferenz tritt auffallend stark an Pflanzen hervor: Chlorophyllhaltige Pflanzen sind sehr empfindlich gegen Arsenik, von den chlorophyllfreien sind die Hefepilze und viele Bakterien sehr unempfindlich, die Schimmelpilze aber ganz immun.

Wucherungen anzugreifen, ohne dem Kranken selbst erheblichen oder dauernden Schaden zuzufügen.

Akute Arsenvergiftung.

Ein Verständnis der therapeutischen Wirkungen aus den unmittelbaren funktionellen Störungen zu gewinnen, die die experimentelle akute Arsenvergiftung verursacht, ist vorläufig nicht möglich. Bei dieser beherrschen zwei oft, aber nicht immer, nebeneinanderlaufende Erscheinungsreihen das Vergiftungsbild, 1. Schwächung, in schwersten Fällen ganz akute Lähmung des Centralnervensystems: Mattigkeit, Bewußtlosigkeit, Koma, Lähmung der lebenswichtigen Medullarcentren (Gefäße, Atmung) und 2. schwere Schädigung des Intestinaltraktes, die auch nach subcutaner oder intravenöser Vergiftung eintritt: heftige Schmerzen, Erbrechen, choleraartige Durchfälle. Mit den Magendarmstörungen scheint in nahem Zusammenhang die zugleich einsetzende Circulationsstörung zu stehen: tiefes Sinken des arteriellen Blutdruckes, kleiner, matter Puls. Die experimentelle Analyse hat ergeben, daß, abgesehen von unmittelbarer Schwächung des Herzmuskels, die Gefäßnervencentren an Erregbarkeit verlieren, und daß auch zuletzt die Darmgefäße auf periphere elektrische Reizung der Nervi splanchnici nicht mehr reagieren: es sind die contractilen Elemente der Mesenterialcapillaren völlig gelähmt, so daß in ihnen und dem zugehörigen Venennetz sich das Blut ansammelt und staut (*Pistorius, Heubner*[1]). Die Folgen der Capillarlähmung sind reichliche Transsudation von fibrinöser Flüssigkeit in den Darm, dessen stellenweise verfettete Epithelien abgehoben und durch Exsudatmassen zu einer Pseudomembran verklebt sein können (*Lesser, Pistorius*), und reichliche, wäßrige, mit Schleimhautfetzen und zum Teil mit Blut untermischte Durchfälle.

Capillarlähmung durch Arsen.

Die durch die Blutstagnation, zum Teil wohl auch durch das ausgeschiedene As_2O_3 direkt geschädigte Darmschleimhaut wird den sie dauernd treffenden Angriffen von Bakterien und namentlich Verdauungsfermenten keinen ausreichenden Widerstand leisten können und zum Teil der raschen Zerstörung unter Geschwürsbildung verfallen („toxische Autolyse"). Im Dickdarm sind dementsprechend die Nekrosen bei Arsenvergiftungen viel ausgedehnter und stärker als in dem von Fäulnisprozessen nahezu freien Dünndarm[2].

Die entferntere Folge ist hochgradige Anämie aller übrigen Organe, Anurie, Erstickung des Centralnervensystems, Krämpfe und Lähmung.

Daß die centrale Arsenlähmung aber nicht nur auf diese Anämie, sondern auch auf unmittelbare Giftwirkung zu beziehen ist, folgt namentlich aus Versuchen an Fröschen, deren Centralnervensystem die Anämie — z. B. durch Herzstillstand oder durch Ersatz des Blutes durch NaCl-Lösung (Salzfrosch) — stundenlang ertragen kann, durch Vergiftung mit Arsen aber in kurzer Zeit absteigend gelähmt wird.

Folgen der Capillarlähmung.

Von allen Gefäß- und Lymphcapillaren sind diejenigen des Splanchnicusgebietes der Arsenvergiftung gegenüber die empfindlichsten und werden bei der ganz akuten Vergiftung nahezu allein sichtlich verändert. Bei chronischen Vergiftungen oder auch bei anhaltendem medizinischen Gebrauch zeigt sich die Capillarlähmung

[1] *Pistorius*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 16; *Heubner*, Ebenda. 1907, Bd. 56, S. 370.

[2] cf. *Cloëtta*, Versuche am Hund. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 54.

und die Degeneration aber auch und oft sogar vorwiegend an anderen Schleimhäuten (Conjunctivitis mit Ödem der Lider, Angina, Rhinitis etc.) und auch an der äußeren Haut: Auftreten von masern- und scharlachartigen Exanthemen oder auch von Herpes Zoster, endlich von „Arsenmelanose": Braunfärbung der Haut als Rückstand chronischer Hautentzündung, die Monate und Jahre dauern kann. Auch die peripheren Läsionen des Nervensystems, die unter dem Bilde der Polyneuritis (Lähmungen, Parästhesien) bei der chronischen Arsenvergiftung auftreten können, dürften auf eine primäre Vergiftung ihrer Capillaren zurückzuführen sein.

Therapeutische Anwendung von Arsenverbindungen.

Inwieweit auch bei den heilsamen Erfolgen der arsenigen Säure solche „Capillarwirkungen" in den Gebieten der Haut, des Nervensystems u. s. w. beteiligt sind, wissen wir nicht. Möglich, daß es bei der Abheilung von Psoriasiseruptionen der Fall ist. Für den durch klinische Erfolge sichergestellten Nutzen von As zur Beseitigung von Neuralgien und manchen Neurosen (Chorea, Asthma nervos.) fehlt uns einstweilen jede Erklärung. Dagegen mag die anfangs erörterte elementare Stoffwechselwirkung der As_2O_3, die sich, je nach der specifischen Empfindlichkeit oder Zugänglichkeit der Organzellen, als beschleunigtes Wachstum oder als beschleunigter Tod und Zerfall der Zellen geltend machen kann, wohl als theoretische Grundlage für jene Arsenanwendungen betrachtet werden, in denen es sich entweder um Förderung der Ernährung und des Wachstums von zu schwach entwickelten Organen oder um Einschmelzen und Vernichten von pathologischen Bildungen oder von Parasiten handelt. Dahin gehört die therapeutische Anwendung des Arseniks einerseits bei allgemein schlechter Ernährung, bei Kachexie, bei Chlorose, bei Störungen des Knochenwachstums (Rachitis, Osteomalacie), wo der Arsenik den viel schwerer in seiner Wirkung berechenbaren Phosphor ersetzen sollte; anderseits bei malignen Lymphomen, bei Pseudoleukaemie, bei Lues und bei einigen andern parasitischen Erkrankungen. Die üblichen Dosen bewegen sich zwischen 0·5—5·0 *mg* Acid. arsenicos. in verschiedenen Arzneiformen, z. B. Elarson[1], chlorarsenobehenolsaures Strontium, 13% As enthaltend, in Tabletten zu 0·5 *mg* As, oder arsenhaltigen Mineralwässern.

Stark eisenhaltige Arsenwässer sind die Eisenvitriolquellen von Roncegno (ca. 42 *mg* As_2O_3 i. L.) und Levico (6 *mg* As_2O_3 i. L.), beide in Südtirol, sowie die Guberquelle (6 *mg* As_2O_3 i. L.) in Bosnien; nahezu eisenfrei erdalkalisch muriatisch die Dürkheimer Maxquelle in Bayern (17·4 *mg* As_2O_3 i. L.)[2].

Endlich sei erwähnt die örtliche Abtötung von Geweben durch Arsenikpasten (z. B. Epitheliome), jetzt fast nur noch in der Zahnheilkunde zum Töten der Zahnwurzelnerven benutzt.

Organische Arsenverbindungen.

Zur möglichst sicheren und für den Menschen relativ unschädlichen, ätiotropen Wirkung auf Parasiten haben sich die organischen As-Verbindungen als besonders geeignet erwiesen, so u. a. das amidophenylarsinsaure Natron (Atoxyl) und das Salvarsan (s. das Weitere S. 521).

[1] Elarson ist chlorarsenobehenolsaures Strontium, 13% As enthaltend, in Tabletten zu 0·5 *mg* As; *E. Fischer* u. *Klemperer*, Ther. d. Gegenw. 1913, Bd. 54, S. 1.

[2] Lit. über Arsenwässer bei *Ebler*, As-Gehalt d. Maxquelle etc. Heidelberg 1907; *Gany*, les sources arsén. d'Europe. Alger 1909; *Glax*, Balneologie, Stuttgart 1900.

Verhalten der arsenigen Säure im Organismus.

Die arsenige Säure wird langsam und, wie es scheint, überhaupt nicht vollständig aus dem Körper — u. a. auch durch die Milchdrüsen (*Selmi*) — ausgeschieden; nach Verfütterung fand sich beim Menschen und Hunde ein größerer Teil im Kot, ein kleinerer (4—14%) im Harn; ein sehr bedeutender Rest (20—80%) gelangt überhaupt nicht in nachweisbarer Art zur Ausscheidung[1]; dasselbe ist der Fall nach subcutaner Applikation, nur daß dann der größere Teil (10—19%) im Harn, der kleinere (3—4%) im Darm ausgeschieden wird. In den Haaren wird ein kleiner Teil gespeichert und verläßt bei der Abstoßung der Epidermoidalgebilde den Organismus. Ob und in welcher Form sonst (etwa in den Knochen?) Arsen im Körper verbleibt, ist nicht bekannt.

Gewöhnung an Arsenik.

Nach wiederholter vorsichtiger Zufuhr von Arsenik in den Magen steigt die Toleranz, so daß sonst sicher krankmachende Mengen und vielleicht sogar das Drei- bis Vierfache einer mitunter tödlichen Dosis ohne Schaden ertragen werden. Das ist an den Arsenikessern in Steiermark beobachtet und an Tieren experimentell bestätigt worden[2].

Dabei scheint die Retention des Arsens zuzunehmen, also möglicherweise die Fähigkeit, Arsenik in einer ungiftigen organischen Form zu fixieren. Nach *Cloëtta* soll dagegen die Resorption des As_2O_3 vom Darmkanal aus abnehmen, die Darmschleimhaut also gegen den gepulverten Arsenik resistent und undurchlässig werden. Ob gleichzeitig auch eine allgemeine „Gewöhnung der Gewebszellen" an den specifischen Arsenreiz stattfindet, ist nicht genügend untersucht. Bei der Wirkung auf Hefezellen scheint es der Fall zu sein; bei Tieren ist es ganz zweifelhaft: *Hausmann* fand nur, daß bei Asgewöhnten Hunden die Schleimhäute gegenüber der unmittelbaren Ätzwirkung von As_2O_3 erheblich widerstandsfähiger als sonst waren; *Cloëttas* arsengewöhnter Hund starb wenige Stunden nach der subcutanen Injektion von nur $^1/_{60}$ der seit Monaten per os schadlos ertragenen Dosis.

Antimonverbindungen.

c) Antimonverbindungen. Ebenso wie Arsenik sind auch Antimonpräparate (Spießglanzerz) in manchen Gegenden in Gebrauch, um die Ernährung und Mästung von Tieren zu fördern. Die Wirkungen auf den tierischen Organismus sind der Art nach in der Tat die gleichen und nur dem Grade und der Aufeinanderfolge der Einzelwirkungen nach verschieden: das gilt auch für den Stoffwechsel[3]. Praktisch hat man Brechweinstein ebenso wie Arsen gegen Psoriasis angewandt; jetzt dient er fast nur als Emeticum (s. Emetica).

d) Selenverbindungen. Selenige Säure hat dieselben Stoffwechselwirkungen (gesteigerter Protoplasmazerfall durch Hemmung der Sauerstoffaufnahme und Oxydation) wie Arsenik[4]; dürfte mithin auch ähnlich therapeutisch verwertbar sein.

---

[1] Vgl. *Hausmann, Pflügers* Arch. 1906, Bd. 113; *Heffter,* Arch. intern. de Pharmacodyn. 1905, Bd. 15.

[2] Vgl. *Hausmann,* l. c.; *Cloëtta,* l. c. 1906.

[3] *Gäthgens,* Zbl. f. d. med. Wiss. 1876.

[4] *Modica,* Ann. di Chim. e Farm. 1897, Bd. 25 (nach Malys Jahresber., Bd. 27) Giftigkeit der Selenverbindungen: *Nobécourt; Lesné, Noé* et *Richet,* C. r. Soc. Biol. 1904, Bd. 57.

Eisen. *e)* Eisenverbindungen müssen wahrscheinlich auch den hier besprochenen Stoffwechselgiften zugerechnet werden: dafür spricht nicht nur ihr nachweislicher Einfluß auf die Blutbildung, sondern auch wohl ihre klinisch vielfach behauptete, wenn auch freilich keineswegs sichergestellte fördernde Wirkung auf den allgemeinen Ernährungs- und Kräftezustand („tonische Wirkung"). Seine Bedeutung als notwendiger Stoff für alle pflanzlichen Organismen ist sicher erwiesen[1], den wachstumfördernden Einfluß auf Mikroben hat *Fromme*[2] beobachtet. Auch bei der Wirkung vieler Enzyme scheint Eisen mitbeteiligt zu sein[3].

Die toxischen Wirkungen des Eisens zeigen ebenfalls große Ähnlichkeit mit denen des Arsens und Antimons (Näheres über Fe bei „Blut").

Quecksilber. *f)* Quecksilberverbindungen. Schon lange hat man die Beobachtung gemacht, daß Patienten unter dem Einflusse einer längeren Quecksilberbehandlung oft auffallend an Gewicht (Fettansatz) zunehmen (*Liégeois*[4]). Tierversuche haben es bestätigt, daß sehr kleine, lang fortgesetzte Gaben von Sublimat das Wachstum oder die Gewichtszunahme im ganzen, besonders aber eine Vermehrung der roten Blutkörperchen veranlassen[5]; in den Stoffwechselbilanzen weniger Tage braucht sich dieser Einfluß nicht erkennbar zu machen. Ebenso ist die entgegengesetzte, den Gewebszerfall beschleunigende und die Oxydation hemmende Wirkung der chronischen Hg-Vergiftung als Hg-Kachexie bekannt. Diese Wirkung, etwa durch Messung der N-Ausscheidung im akuten Vergiftungsversuche, wie bei As_2O_3, im Groben festzustellen, ist wegen der alsbald einsetzenden schweren Nephritis technisch nicht möglich. Der Glykogenschwund, das Auftreten von Milchsäure, die Verfettung der Organe weisen aber auf den im ganzen gleichen Wirkungscharakter wie bei der Arsenvergiftung hin. Dazu kommt noch die bei der Hg-Vergiftung viel stärker hervortretende Zerstörung von Blutkörperchen (*C. Kaufmann*[6]) und endlich die regressive Beeinflussung des Knochengewebes, das dünner und brüchig wird und an Kalk verarmt (*Prévost, Heilborn, Köster*[7]).

Vermutlich ist diese den Gewebszerfall begünstigende Wirkung des Quecksilbers von wesentlicher Bedeutung für seinen Gebrauch zur raschen Rückbildung der ohnehin wenig beständigen syphilitischen Efflorescenzen und Neubildungen. Daß das Quecksilber in die Capillaren und in die Plasmazellen desselben hineinkommt, hat sich nachweisen lassen (*Justus*[8]). Dazu kommt aber ebenso wie beim Arsenik aller Wahrscheinlichkeit nach noch die ätiotrope Wirkung des Hg gegenüber der Spirochaeta pallida (s. ätiotrope Mittel, S. 524).

Chronische Quecksilbervergiftung. Sowohl bei langanhaltender medizinischer Quecksilberanwendung als bei dauernder Aufnahme von Quecksilber in gewerblichen Betrieben (Quecksilberbergwerken, Spiegelbelegen, Thermometerfabriken etc.)

---

[1] Vgl. *Molisch,* Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wiss. zu Wien. 1894, Bd. 103.
[2] *Fromme,* Diss. Marburg 1891.
[3] Vgl. *Sacharoff,* Jena 1902.
[4] *Liégeois,* Gaz. des Hôp. 1869; u. a.
[5] Lit. bei *Schlesinger,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881, Bd. 13.
[6] *C. Kaufmann,* Die Sublimatintoxikation. 1888, daselbst Literatur.
[7] *Prévost,* Rev. méd. de la Suisse rom. 1882; *Heilborn,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1878, Bd. 8; *Köster,* 1883.
[8] *Justus,* Arch. f. Derm. u. Syph. 1901, Bd. 57.

kann eine chronisch verlaufende Quecksilbervergiftung eintreten, die in schweren Fällen zu völligem Siechtum führt. Sie beginnt in der Regel mit den Initialsymptomen der subakuten Vergiftung, Speichelfluß, Stomatitis, Diarrhöe, verursacht dann aber sehr eigenartige Störungen im Centralnervensystem: die Kranken geraten in einen Zustand sehr gesteigerter psychischer Erregbarkeit, in den sog. Erethismus mercurialis, sie werden ängstlich, verlegen, schreckhaft und nicht selten heftig ausfahrend und jähzornig. Die Muskulatur des Gesichts und namentlich der Extremitäten verfällt in den „Tremor mercurialis", in Zittern, das anfänglich bei intendierten Bewegungen, dann aber auch spontan und selbst im Schlaf auftritt und schließlich zu klonischen Krampfanfällen sich steigern kann; dazu gesellen sich gelegentlich epileptoide Zustände, Halluzinationen, Hypochondrie oder andere psychische Störungen. Die Ernährung des Körpers nimmt dabei zusehends ab und führt zu schwerer Kachexie: die Kranken werden blutarm, die Haut wird welk, die Muskeln schlaff, und an den Kieferknochen entsteht nicht selten eine Nekrose, ähnlich wie bei der chronischen Phosphorvergiftung.

Interkurrente Krankheiten, am häufigsten Phthise, pflegen dann das Ende bald herbeizuführen. Werden die nicht zu schwer Erkrankten aus der schädlichen Quecksilberumgebung herausgebracht, so können sie nach Wochen genesen, doch bleiben mitunter einzelne Symptome dauernd bestehen[1].

Lecithin.

Lecithin. Anhangsweise sei erwähnt, daß nach *Danilewsky*[2] Eier und Larven von Fröschen unter dem Einflusse von Lecithin schneller als sonst wachsen und sich entwickeln; von *Cronheim* und *Müller*[3] wird ähnliches vom Eiweißansatz der Säuglinge behauptet, denen Lecithin zur Nahrung zugesetzt worden ist.

Für die bisherige Besprechung haben wir immer den Gesamtstoffwechsel als etwas Einheitliches, gewissermaßen als den allgemeinen Ausdruck der Lebens- und Wachstumsintensität der Körperzellen zu grunde gelegt. Diese summarische Betrachtung ist so viel und so wenig berechtigt, wie etwa die allgemeine Besprechung der Narkose lebender Zellen; das Wesentliche eines solchen Vorganges läßt sich allerdings an allen Zellen, differenzierten und nicht differenzierten, beobachten und auch unter einen gemeinsamen Gesichtspunkt bringen; im einzelnen aber ergeben sich die größten quantitativen Unterschiede, entsprechend der chemischen und funktionellen Differenzierung der Zellen. Das gilt auch von den Wirkungen der bisher besprochenen „Stoffwechselgifte"; und einzelne grob in die Augen fallende Unterschiede in der Stoffwechselreaktion der verschiedenen Gewebe, z. B. die besonders hervortretende Beziehung des Knochengewebes zu einigen Giften (Phosphor, Arsen, Antimon) oder inneren Sekreten (Jodothyrin, Hypo-

[1] Vgl. *Kußmaul*, Untersuchungen üb. d. konstitutionellen Mercurialismus, 1861.

[2] *Danilewsky*, La Sem. médicale. 1896, Nr. 2; Fortschr. d. Med. 1896, Nr. 20.

[3] *Cronheim* u. *Müller*, Jahrb. f. Kinderheilk. 1900, 3. F., Bd. 2, Sept., vgl. auch *Gilbert* et *Fournier*, Progr. médic. 1901, S. 129, und *Slowtzoff*, Beitr. z. chem. Phys. und Path. 1906, Bd. 8, S. 370.

physis, Sexualdrüsen), der blutbildenden Organe zum Eisen etc. haben wir bereits kennen lernen.

Teilstoffwechsel der einzelnen Stoffe.

Aber diese Reaktionsunterschiede zeigen sich nicht nur zwischen den verschiedenen Zellen untereinander, sondern auch zwischen ihren eigenen verschiedenen Bestandteilen; außer den ihre Energie liefernden organischen Hauptmassen wären hierbei auch die Katalysatoren der Zellen, ihre Enzyme, Kernsubstanzen, Mineralbestandteile u. a. m. zu berücksichtigen. Aber gerade darüber sind unsere Kenntnisse sehr lückenhaft.

Mineralstoffwechsel.

Von einer gesetzmäßigen pharmakologischen Beeinflussung dieser Teilstoffwechselvorgänge wissen wir fast noch nichts; kaum etwas über die Beeinflussung des Mineralstoffwechsels, wie z. B. über die Kalkentziehung durch Quecksilber und Säurevergiftung, Kalkansatz durch P, As[1].

Kohlenhydratstoffwechsel.

Diabetes mellitus.

Eine der wichtigsten Teilstörungen des Stoffwechsels besteht in unzureichender Verwendung der Kohlenhydrate, sei es, daß sie nach ihrer Einführung als Nahrung oder nach ihrer Entstehung aus dem Abbau von Eiweiß nicht in der haltbaren Form von Glykogen oder von Fett aufgespeichert und festgehalten, sei es, daß sie von den arbeitenden Körperzellen nicht aufgenommen und als Energielieferer verwertet werden können. In allen diesen Fällen steigt die Menge der gelösten Kohlenhydrate, z. B. der Glykose, im Blut über ihre Nierenschwelle und fließt unbenutzt über. Eine Erörterung der etwaigen Ursachen dieser hyperglykämischen Formen des Diabetes mellitus ist für unsere Zwecke hier einstweilen wertlos, da sich theoretische Anhaltspunkte für ihre pharmakologische Beeinflussung in keinem Falle bisher haben sicher nachweisen lassen. Empirisch steht es fest, daß gewisse Arzneimittel (Alkalien, Opium in großen Dosen [0·3—0·5 Extr. tgl.], Syzygium Jambulanum, als 10% Macerationsdekokt der getrockneten Früchte, Salicylsäure) eine Verminderung der Zuckerausscheidung bewirken[2].

Nach *J. Rudisch*[3] erhöht auch das Atropinsulfat, ebenso, aber in größeren Dosen (3mal tgl. 8 *mg*) das weniger giftige Atropinmethyliumbromid die Toleranz für Kohlenhydrate. *Cavazzani* und *Soldaini*[4] schließen aus ihren Versuchen, daß das Atropin die Lebernerven lähme, welche die Produktion von Glykogen anregen.

Toxische Glykosurie

durch Asphyxieerregung.

Bei sehr vielen Vergiftungen tritt der hyperglykämische Diabetes als Folgeerscheinung vorübergehend auf; dahin gehören sämtliche Vergiftungen, die zu Asphyxie führen, sei es durch Beeinträchtigung der Funktion des Atemcentrums (Narkotica), der peripheren Atmungsorgane (Curare) oder der Sauerstoffübertragung durch das Hämoglobin (Blutgifte, namentlich Kohlenoxyd). Daß bei all diesen Glykosurien wirklich die Asphyxie das kausale Moment ist, beweist die Tatsache, daß gleichzeitige reichliche Sauerstoffversorgung, wo sie überhaupt wirken kann (selbstverständlich also nicht bei Blutvergiftungen), das Auftreten der Glykosurie hemmt[5]. Die Asphyxie wirkt allem Anschein

[1] Vgl. *Falta*, Veränderungen etc. *Volkmanns* Vorträge, 1905, Nr. 405.
[2] Vgl. *Kaufmann*, Ztschr. f. klin. Med. 1903, Bd. 48.
[3] *J. Rudisch*, Arch. f. Verdauungskr., Bd. 15, S. 479.
[4] *Cavazzani* u. *Soldaini*, Arch. Ital. de Biol. 1896, Bd. 25, S. 465.
[5] Lit. bei *Loewi* in *v. Noordens* Hdb. d. Pathol. d. Stoffw. 1907, Bd. 2, S. 711.

nach im wesentlichen durch Reizung des „Piqûre-Centrums“ in der Medulla obl.; denn nach Splanchnotomie bleiben diese asphyktischen Glykosurien aus. An dieser Stelle sei auch die Coffeinglykosurie erwähnt, welche ebenfalls nach der Durchtrennung der Nervi splanchnici nicht zu stande kommt; sie ist offenbar Folge einer direkten (nicht asphyktischen) Reizung des Diabetescentrums, ebenso wie auch die übrigen Centren der Med. obl. durch Coffein erregt werden.

Enstehung durch Vermittlung der Adrenalinsekretion.

Außer der asphyktischen Reizung des Diabetescentrums scheint es auch eine solche in peripheren „Hyperglykämieapparaten“ zu geben: denn die Kohlenoxydglykosurie tritt auch nach der Splanchnotomie ein.

Die neuesten Untersuchungen haben nun auch über den Mechanismus der Wirkung des erregten Diabetescentrums Aufklärung gebracht. Das Adrenalin, das Sekretionsprodukt der Nebennieren, bewirkt, subcutan und unter gewissen Bedingungen auch intravenös injiziert, eine beträchtliche Glykosurie. Es hat sich nun ergeben, daß einerseits nach der Piqûre der Adrenalingehalt des Blutes steigt (*Waterman* u. *Smith*[1]), und die Nebennieren ihren Adrenalingehalt ausschütten[2], anderseits nach Nebennierenexstirpation der Zuckerstich erfolglos bleibt (*A. Meyer*[3]). In Analogie hiezu ließ sich weiter feststellen, daß die blutzuckersteigernde Wirkung des Coffeins nach der Exstirpation der Nebennieren oder auch nach vorgängiger isolierter Durchtrennung der Nebennierennerven ausbleibt. Danach scheinen, wie die Piqûre, so auch alle toxischen Erregungen des Diabetescentrums in letzter Linie durch Vermittlung der Nebennieren die Glykosurie hervorzurufen.

Die erwähnte Ausschüttung von Adrenalin ist dabei aber nach den Untersuchungen von *Trendelenburg* und *Sauerbruch*[4] nicht das veranlassende Moment, zumal auch, wie *Miculicich* gezeigt hat[5], durch Hirudininjektion wohl der Adrenalindiabetes, nicht aber der Piqûre- und der Diuretindiabetes verhindert wird.

Phlorrhizin-Glykosurie.

Eine ganz andere Form der Glykosurie wird durch interne, subcutane oder intravenöse Applikation von Phlorrhizin, einem in der Wurzelrinde von Apfel- und Kirschbäumen vorkommenden Glykosid hervorgerufen; man kann die Wirkung kurz als Erniedrigung der Nierenschwelle für die Abscheidung von Zucker aus dem Blut bezeichnen. Das Wesen des Vorganges ist noch nicht aufgeklärt, nur so viel ist sicher, daß er sich in der Niere selbst abspielt; möglicherweise handelt es sich um das Manifestwerden einer sonst unmerklich schwachen Fähigkeit des Nierenparenchyms, Zucker auch aus anderem Material des Blutes zu bilden oder abzuspalten.

Andere Formen von Nierendiabetes.

Im Anschluß hieran ist zu erwähnen, daß Glykosurie auch durch manche Gifte hervorgerufen wird, die, wie Uran, Chromsalze, Sublimat, Cantharidin, zu sichtbaren Veränderungen des Nierenparenchyms führen. Bei den durch diese Gifte bewirkten Glykosurien hat sich eine Hyperglykämie nur in sehr geringem Grade und keineswegs regelmäßig

---

[1] *Waterman* u. *Smith*, *Pflügers* Arch. 1908, Bd. 124.
[2] *Elliot*, Journ. of Physiol. 1912, Bd. 43, Proc. ph. Soc., S. 32.
[3] *A. Meyer*, C. r. Soc. Biol. 1906, S. 1123.
[4] Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, Bd. 1, S. 369.
[5] Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 69, S. 128.

feststellen lassen[1]. Man wird daher diese Glykosurien als Folge einer verminderten Fähigkeit der Niere, den Zucker zurückzuhalten, aufzufassen haben.

Glykuronsäurebildung.

Anhangsweise sei an dieser Stelle einer quantitativen Anomalie des Kohlenhydratstoffwechsels gedacht, die durch die Zufuhr sehr zahlreicher organischer Substanzen, darunter oft verwendeter Mittel, wie Chloralhydrat, Phenol, Campher, Antipyretica, Morphium u. a., hervorgerufen wird, nämlich der vermehrten Ausscheidung gepaarter Glykuronsäuren.

Die Glykuronsäure steht chemisch der Glykose nahe und verhält sich zu ihr wie eine Säure zum Alkohol:

$$COH(CHOH)_4COOH \text{ Glykuronsäure}$$
$$COH(CHOH)_4CH_2OH \text{ Glykose.}$$

In freiem Zustand kommt sie nicht im Organismus vor, sondern stets gepaart, meist mit einem Alkohol oder Phenol. Sehr kleine Mengen der mit den Produkten der Darmfäulnis, Phenol, Indol etc. gepaarten Säure werden normal gebildet und im Harn ausgeschieden. Nach Zuführung der oben genannten Stoffe, die im Organismus durch Oxydation oder Reduktion in Alkohole oder Phenole verwandelt werden, wird die Bildung der Glykuronsäure gesteigert oder — was ebenso möglich ist — wird ihre sonst stattfindende Zerstörung verhindert; sie erscheint mit jenen Substanzen als gepaarte Verbindung im Harn. Wahrscheinlich entstammt sie nicht vorgebildeten freien Kohlenhydraten, sondern, wie diese, gewissen im Eiweißmolekül enthaltenen Vorstufen, von denen die einen Glykose, die anderen davon unabhängig Glykuronsäure liefern; erstere wird als Glykogen aufgespeichert, letztere, falls nicht die Paarung eingreift, sofort weiter abgebaut[2].

Die gepaarten Glykuronsäuren reduzieren (meist erst nach vorgängiger Spaltung durch Kochen mit Säure) alkalische Cu-Oxydlösungen; sie drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nach links, obschon die abgespaltene Glykuronsäure selbst rechtsdrehend ist.

Säurebildung.

Auch der chemische oxydative Abbau bis zur Bildung und Ausscheidung der Endprodukte des Stoffwechsels unterliegt mannigfachen Ablenkungen und Störungen, die sich in der Gesamtenergiebilanz mitunter nur wenig bemerkbar machen, für den Organismus gleichwohl aber von großer Bedeutung sein können; so bedeutet die infolge von verschiedenen Vergiftungen auftretende Säurebildung und -ausscheidung energetisch nur einen kleinen Verlust, chemisch aber unter Umständen eine sehr erhebliche Alteration des Gesamtorganismus.

Purinstoffwechsel.

Von besonders praktischer Bedeutung ist in dieser Hinsicht namentlich der Purinstoffwechsel, dessen Störung in der gichti-

---

[1] Sublimat: *Graf,* Diss. Würzburg 1895; *Richter,* Ztschr. f. klin. Med. 1900, Bd. 41. Chrom: *Kossa, Pflügers* Arch. 1902, Bd. 88; *Blanck,* Med. Klinik. 1905. Uran: *Blanck,* l. c.; *Fleckseder,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 56. Cantharidin: *Richter,* Deutsche med. Wochenschr. 1899, Nr. 51. Zusammenfassend: *L. Pollak,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61, S. 376, und 1911, Bd. 64, S. 415.

[2] Vgl. *Fenyvessy,* Arch. int. de pharmacodyn. 1903, Bd. 12, S. 407.

schen Erkrankung zum Ausdruck kommt. Die Ursache derselben ist unbekannt und eine pharmakologische Beeinflussung, soweit sie überhaupt praktisch möglich ist, nicht theoretisch begründet. Die zunächstliegende Annahme, man könne durch alkalische oder andere harnsäurelösende Mittel (Piperazin, Lysidin etc.), die in den Körpergeweben und im Blut zurückgehaltene Harnsäure zu vermehrter Ausscheidung bringen, hat sich als irrtümlich erwiesen. Von der Salicylsäure steht es fest, daß sie die $\overline{U}$-Ausscheidung steigert, ohne daß aber damit der Krankheitsprozeß wesentlich beeinflußt wird[1]. Nach den Untersuchungen von *Nicolaier* und *Dohrn*[2] rufen die Chinolincarbonsäuren und ihre Derivate eine starke Steigerung der Harnsäureausscheidung hervor, ganz besonders die unter dem Namen Atophan in den Handel gebrachte 2-Phenylchinolin-4-Carbonsäure. Bei Gichtkranken sollen nach *Weintraud*[3] u. a. mit diesem Mittel sehr günstige Wirkungen erzielt werden, wenn es zu 0·5—1·0 *g* drei- oder viermal am Tage gegeben und diese Behandlung längere Zeit fortgesetzt wird; durch gleichzeitige Zufuhr reichlicher Mengen alkalischer Wässer kann der Ansammlung ausgeschiedener Urate in der Niere und Blase vorgebeugt werden. Es handelt sich vermutlich um ein Herauslösen und Freimachen der in den gichtisch erkrankten und auch in gesunden Geweben[4], vielleicht in Form von Komplexverbindungen[5] fixierten Harnsäure. Die klinisch günstige Wirkung bei der Gicht und bei Rheumatismus hängt jedoch nicht so sehr von der Harnsäureausschwemmung ab, als von der entzündungshemmenden, analgetischen und antipyretischen Wirkung des Atophans[6].

Mittel, welche im stande wären, die partiellen Stoffwechselanomalien zu beeinflussen, die als Oxalurie und als Phosphaturie bezeichnet werden, sind nicht bekannt.

---

[1] Lit. bei *Ulrici*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46, S. 321, und *v. Noorden*, Handb. d. Path. d. Stoffw. 1906, S. 131; *Minkowski*, Verh. d. D. Kongr. f. innere Medizin. 1913, S. 209.

[2] *Nicolaier* u. *Dohrn*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 93, S. 331.

[3] *Weintraud*, Ther. d. Gegenw. 1911, S. 97.

[4] *Wiechowski*, Fortschr. d. Med. 1912.

[5] *M. Dohrn*, Z. f. klin. Med. 1912, Bd. 74, Heft 5 u. 6. *O. Minkowski*, Z. f. physiol. Chemie. 1913, Bd. 88, Heft 2.

[6] *Starkenstein* u. *Wiechowski*, Prager med. Wochenschr. 1913, 16/1; *Klemperer*, Verh. d. Deutsch. Kongr. inn. Med. 1913, S. 183.

Pharmakologie der Muskeln.

Nach ihrer chemischen Zusammensetzung, histologischem Bau und nach ihren physiologischen Leistungen unterscheiden wir die quergestreifte, die glatte und die Herzmuskulatur.

Muskeln des vegetativen Systems.

Die pharmakologische Beeinflussung der glatten und der Herzmuskulatur, d. h. der vegetativen Muskeln, ist schon in der Pharmakologie des Kreislaufs und des vegetativen Nervensystems zur Sprache gekommen. Von einer Wirkung auf die Muskelsubstanz selbst konnte dort in den wenigsten Fällen mit Sicherheit gesprochen werden: in der Regel waren es Wirkungen auf Nervenendapparate oder solche Apparate, die nicht zu den integrierenden Bestandteilen der Muskelzelle selbst gehören, wenn sie auch nach der Durchtrennung der Nerven nicht der Degeneration verfallen: myoneurale Zwischensubstanzen. Dies ging schon bei gewissen Giftwirkungen aus der besonderen, von der Innervationseinrichtung bedingten Wirkung hervor, die, wie bei der Adrenalinvergiftung, bald als hemmende, bald als fördernde sich geltend macht, und ähnliches sahen wir bei den Giftwirkungen der parasympathischen Giftgruppen. Gifte, die wahrscheinlich die glatte Muskelzelle selbst in Erregung versetzen, sind die digitalisartigen Substanzen, das Veratrin[1] und die Barytsalze[2]; erschlaffend, tonusschwächend wirken auf sie die Opiumalkaloide Papaverin und Narkotin[3].

Quergestreifte Muskeln.

Die Funktionsfähigkeit der quergestreiften Muskeln im ganzen ist, wie die der glatten, abhängig nicht nur von der Anordnung und chemischen Beschaffenheit ihrer organischen Bestandteile — Albuminoide, Lipoide, Kohlenhydrate — sondern auch von ihren

Bedeutung der anorganischen Ionen.

anorganischen Bestandteilen, namentlich den Kationen[4]. So ist festgestellt worden (*Overton*[5]), daß die Erregbarkeit der Muskeln völlig erlischt, wenn ihnen, bzw. ihrer Zwischenflüssigkeit die Natriumionen (durch äquimolekulare natriumfreie Lösung, z. B. Rohrzuckerlösungen), daß sie enorm gesteigert wird, wenn ihr Calciumionen entzogen werden (*Loeb*[6]). Dies hat ein toxikologisches Interesse, sofern

---

[1] *Bottazzi*, *Dubois'* Arch. 1901, S. 377.

[2] Auch orthovanadinsaures Natron hat eine direkt erregende Wirkung auf die Muskulatur der Gefäße, des Darmkanales und der Bronchien. *Jackson*, The Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1912, Bd. 3—4.

[3] *Pal*, Medizin. Klinik. 1913; Nr. 44, Wiener med. Wochenschr. 1913, Nr. 17.

[4] Vgl. dazu *Höber*, *Pflügers* Arch. 1904, Bd. 101—102, und 1905, Bd. 106.

[5] *Overton*, *Pflügers* Arch. 1902, Bd. 92.

[6] *Loeb*, *Ficks* Festschrift 1899.

es die fibrillären Muskelzuckungen bei der Vergiftung mit calciumfällenden Anionen — Oxalsäure, Citronensäure — auf die Kalkentziehung zurückführen läßt. Umgekehrt setzt eine relative Vermehrung des Kalkgehaltes die neuromusculäre Erregbarkeit herab, so daß eine pathologische Steigerung derselben, wie sie bei verschiedenen Formen von Tetanie besteht, durch Kalkzufuhr vermindert oder aufgehoben werden kann[1].

Bedeutung des Wassergehaltes.

Daß auch der Wassergehalt der Muskeln ihre Leistungsfähigkeit beeinflußt, ist zweifellos[2], extreme Wasserentziehung ändert wesentlich ihre Funktion, wie weiter unten gezeigt werden wird. Vermutlich wird auch ein abnormer Wasserreichtum die Leistungsfähigkeit schädigen; ein solcher kann u. a. durch unzweckmäßige Ernährung verursacht werden. So fand *Tsuboi*[3] an Kaninchen, die lediglich mit Kartoffeln gefüttert wurden, den Wassergehalt der Muskeln um 2—7% höher, ihren Hämoglobingehalt um 2—4% niedriger als normal.

Einfluß der Arbeit.

Durch Arbeit nimmt der Muskelwassergehalt ab: die prozentische Zunahme der Trockensubstanz ist das wichtigste Charakteristikum der Arbeitshypertrophie, außer beim Herzmuskel, der nur allgemeine Gewichtszunahme ohne prozentische Änderung aufweist[4].

Fibrillen und Sarkoplasma.

Die quergestreiften Muskeln sind Organe der Bewegung und der Wärmebildung. Ihre Fasern setzen sich zusammen aus dem homogen scheinenden Sarkoplasma und den darin eingebetteten anisotropen quergestreiften Fibrillen. Je nach dem gegenseitigen Mengenverhältnis dieser beiden Elemente (*Grützner*[5]), bzw. nach ihrer gegenseitigen Anordnung (*Paukul*[6]) unterscheiden sich die Muskelfasern in plasmareiche, sog. rote, langsam zuckende, d. h. länger in der Verkürzung beharrende, und in weiße, rasch zuckende, d. h. sich rasch kontrahierende und erschlaffende[7].

Nach den Untersuchungen von *Bottazzi*[8] und von *Joteyko*[9] ist das rasch zuckende Element die anisotrope Fibrille, das langsam zuckende das Sarkoplasma.

Ihre verschiedenen physiologischen

Die beiden Teile haben allem Anschein nach ganz verschiedene chemisch-physikalische Eigenschaften und ebenso ganz verschiedene physiologische und pharmakologische Reaktionen. Während die raschen Zuckungen der Fibrillen unter lebhafter Wärmeentwicklung, also starken chemischen Umsetzungen verlaufen und dementsprechend auch verhältnismäßig bald zur Erschöpfung, d. h. zum Verbrauch an leicht angreifbarem Material und zur Produktion von Ermüdungs-

[1] *E. Meyer,* Behandl. d. Graviditätstetanie mit Ca-Salzen. Ther. Monatshefte. 1911, Bd. 25.

[2] Vgl. dazu *Demoor* et *Philippson,* Infl. de la press. osmot. sur l'allure de la contr. musc. Bull de l'acad. d. méd. de Belg. 1908/09, S. 655.

[3] *Tsuboi,* Ztschr. f. Biol. 1903, Bd. 44.

[4] *Gerhartz, Pflügers* Arch. 1910, Bd. 133, S. 397.

[5] *Grützner,* Bresl. ärztl. Z. 1883—1886.

[6] *Paukul, Dubois'* Arch. 1904, S. 100.

[7] *Ranvier,* C. r. 1873, Vol. 77, S. 1030, zit. nach *Erb,* Die *Thomsen*sche Krankheit. 1886.

[8] *Bottazzi, Dubois'* Arch. 1901, S. 377.

[9] *Joteyko,* Etude sur la contract. tonique etc. Inst. Solv. Trav. 1902, Bd. 5, S. 229; *de Boer,* Z. f. Biol. 1913, Bd. 61, S. 143.

stoffen führen, zeigt die langsam einsetzende und anhaltende, unter Umständen stunden-, ja wochenlang dauernde Verkürzung des Sarkoplasmas, die Contractur, keine meßbare Wärmeentwicklung (*Brissaud* et *Regnard*[1]); sie stellt also, wie es scheint, nur einen anderen physikalischen Zustand dar und zeigt in der Norm auch nicht die Erscheinungen der Ermüdung (besonders auffällig bei den langanhaltenden hysterischen Contracturen).

Nach *Pekelharing* und *van Hoogenhuyze*[2] ist auch der chemische Prozeß der Dauercontraction („Tonus") anders als der der Zuckung; im tonisch verkürzten Muskel (Starre durch Decerebrieren, Veratrin, Coffein, NaCNS, Nikotin, Chlorcalcium; Wärme- und Totenstarre) fanden sie merklich mehr Kreatin als im schlaffen oder tetanisch (diskontinuierlich) zuckenden.

Beide Arten von Contractionsvorgängen der Muskeln werden vom Nervensystem beherrscht und ohne Zweifel durch gesonderte Innervationseinrichtungen oder wenigstens durch gesonderte Reize hervorgerufen, die bei den willkürlichen Bewegungen im Centralnervensystem ausgelöst werden und einerseits die Zuckung, anderseits das zeitweilige Beharren in der verkürzten Lage bedingen[3].

Bei der Vergiftung mit Tetanusgift (siehe S. 537) werden die vom Gift betroffenen Teile des Rückenmarks derart beeinflußt, daß die von ihnen innervierten quergestreiften Muskeln sich allmählich — zuletzt maximal — verkürzen; innerhalb ihrer noch nicht maximalen Verkürzung können die Muskeln reflektorisch oder auf direkten Reiz ihrer motorischen Nerven normal zucken. Das beweist, daß auch diese aktionslose Dauerverkürzung eine eigene, von der bekannten verschiedene Innervation besitzt. Möglich, daß die „Tonusinnervation" sympathisch ist; dafür könnte der Umstand sprechen, daß bei Erkrankung der Nebennieren (Morb. Addisonii) mit unzureichender Adrenalinversorgung des Körpers die Muskeln auffallend schlaff und ermüdbar sind[4]. — Tatsächlich hat *de Boer*[5] gefunden, daß die „tonische" Innervation der Muskeln des Frosches — der *Brondgeest*sche Tonus — durch die Rami comm. des sympathischen Grenzstranges den Muskeln zufließt; und morphologisch sind von *J. Boeke*[6] in quergestreiften Muskeln akzessorische marklose Nerven mit hypolemmalen Endorganen nachgewiesen worden, die als efferente sympathische Nerven angesprochen werden dürfen. — Ob neben dieser wahrscheinlich sympathischen auch eine parasympathische Innervation der quergestreiften Muskulatur besteht, ist nicht bekannt; die Seite 147 erwähnte pharmakologische Reaktion der Muskeln auf Physostigmin und Atropin und Calcium könnte in diesem Sinne gedeutet werden.

Auch die experimentell wirksamen Reize sind verschieden: die raschen Stöße des induzierten Stromes erregen die anisotropischen Fibrillen, der konstante Strom das Sarkoplasma.

und pharmakologischen Reaktionen.

Durch chemische Nervenreizung, z. B. mit konzentrierter Salzlösung, erhält man an einem Froschmuskel vorwiegend die Sarko-

[1] *Brissaud* et *Regnard*, Bull. Soc. Biol. 1881, Bd. 13—14, S. 348, zit. nach *Richet*, Dict. d. Phys., Bd. 4.

[2] *Pekelharing* u. *van Hoogenhuyze*, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1910, Bd. 64, S. 262.

[3] Vgl. dazu *A. Mosso*, Arch. Ital. de Biol. 1904, Bd. 41, S. 183: Annahme einer doppelten Innervation der gleichen contractilen Muskelelemente.

[4] Vergl. dazu *Joteyko*, Influence de l'adrénaline sur la contract. musc. (Erregbarkeitssteigerung des Sarkoplasmas). Journ. méd. de Bruxelles. 1913, Nr. 27 bis 29; zit. nach *Biedl*, Inn. Sekr. 1913.

[5] *de Boer*, Folia Neuro-Biologica. 1913, Bd. 7, S. 378.

[6] *J. Boeke*, Anatom. Anzeiger, 1913, Bd. 44, S. 343; daselbst Literatur über analoge Befunde anderer Autoren.

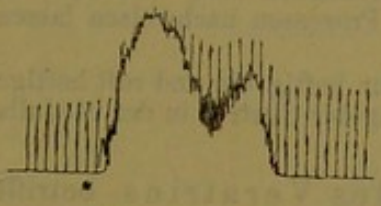
plasmacontractur, auf die sich Zuckungen der Fibrillenmasse aufsetzen können, und zwar besonders deutlich, wenn letztere noch außerdem durch Induktionsströme zu periodischen Zuckungen veranlaßt werden (vgl. die Fig. 48) (*Limbourg*[1]).

Direkte und indirekte pharmakologische Wirkungen.

Es ist nach alledem klar, daß die Leistungsfähigkeit der Muskeln pharmakologisch nicht nur direkt beeinflußt werden kann, sondern auch indirekt auf dem Wege des Nervensystems. Es ist bekannt, daß die Contractionsfähigkeit der Muskelzellen an sich in wesentlicher Abhängigkeit steht von den Nervenimpulsen, die ihnen dauernd zufließen, auch wenn sie nicht zu manifesten Muskelcontractionen führen. Am sinnfälligsten zeigt sich dies in dem viel rascheren Eintreten der äußersten Form der Contraction, nämlich der Starre, sei es Totenstarre, sei es toxischer Starre, an innervierten als an entnervten oder curarisierten Muskeln[2].

Fig. 48.

Froschmuskelzuckungen (elektr. Reizung alle 10 Sek.).



* *Nervenreizung mit KCL.*

Danach ist es denkbar, daß auch bei rein myogener Muskelschwäche und herabgesetzter Anspruchsfähigkeit die Verstärkung oder Erleichterung der reflektorisch-motorischen Impulse im Centralnervensystem — etwa durch Strychnin oder durch Elektrisieren der motorischen Nerven — nicht nur subjektiv die Muskelaktion erleichtert, sondern gleichsam durch kontinuierliche Bahnung auch in dem Erfolgsorgan, der Muskelzelle, die chemischen Prozesse selbst tätig erhält und fördert, die die Contraction und Arbeitsleistung bedingen[3].

Muskelcontractur.

Wird ein Muskel durch anhaltende oder maximale tetanische Arbeit stark ermüdet, so steigt die Erregbarkeit des Sarkoplasmas oder, vielleicht richtiger gesagt, es wächst seine Neigung zur verkürzten Lage; der Muskel zeigt den bekannten Verkürzungsrückstand, die *Tiegel*sche Contractur. Bei überwinterten, schlechtgenährten Fröschen tritt dieser Zustand sehr leicht ein, so daß ihre Muskeln oft schon auf einen einmaligen heftigen Reiz mit Zuckung und langanhaltender Contractur antworten. Ähnlich verhalten sich bekanntlich die Muskeln bei der Myotonia congenita, der *Thomsen*schen Krankheit; während der Contractionsdauer fehlt, wie bei hysterischen Contracturen, der Muskelton (*Herz*[4]). Auch hier ist das Sarkoplasma nicht normal, es zeigt mikroskopisch eine abnorme Struktur (*Schieferdecker* u. *Schultze*[5]), und eine analoge Störung finden wir bei manchen anderen Muskelerkrankungen, z. B. der Pseudohypertrophie der Muskeln (*Mendelsohn*[6]) oder bei der Athetose (*Kaiser*)[7].

---

[1] *Limbourg, Pflügers* Arch. 1887, Bd. 41.

[2] Vgl. *Kerry* u. *Rost*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 39.

[3] Vgl. dazu *Robertson*, Biochem. Zeitschr. 1908, Festbd. f. *Hamburger*, S. 287.

[4] *Herz*, Wiener klin. Wochenschr. 1900, S. 1178.

[5] *Schieferdecker* u. *Schultze*, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1903, Bd. 25.

[6] *Mendelsohn*, Cpt. r. Acad. des sc. 1883; vgl. auch *Erb*, Die *Thomsen*sche Krankheit. Leipzig 1886.

[7] *Kaiser*, Neur. Zbl. 1897, Nr. 15, Bd. 16, S. 674.

Dieser pathologische Zustand kann nun auch hervorgerufen werden experimentell durch Wasserentziehung (konz. Salzlösungen, Glycerin[1]) sowie durch zahlreiche Gifte, in ganz besonders auffälliger Weise aber durch Veratrin[2].

Veratrin. Veratrin ist ein Gemenge von Alkaloiden aus dem Samen von Veratrum sabadilla und viride, unter denen namentlich das krystallisierte Cevadin hervorzuheben ist (*Freund* u. *Schwarz*[3]).

Es reizt heftig die sensiblen Nerven, sein Staub ruft Niesen, Brennen in den Augen u. s. w. hervor und in die Haut eingerieben eine stechende, brennende Schmerzempfindung, der hinterdrein Unempfindlichkeit folgt. Veratrinsalbe ist deshalb bei Neuralgien des Trigeminus und auch bei Ischias mit Erfolg angewendet worden.

Es ist nicht notwendig anzunehmen, daß das Veratrin dabei nur die Nervenendigungen angreift, sondern es muß auch die Möglichkeit zugelassen werden, daß es dem Nerven entlang zu centralen Teilen desselben aufsteigt: *Joteyko*[4] hat nämlich die merkwürdige Beobachtung gemacht, daß das Veratrin im Gegensatz zu fast allen anderen Stoffen beim Frosch auf dem Wege der Nerven — nach völligem Ausschluß der Circulation — sich verbreiten und verhältnismäßig rasch große Nervenstrecken durchlaufen kann. Damit würde sich auch erklären, daß nach örtlicher Anwendung selbst an entfernten Stellen Parästhesien auftreten[5] und ebenso, daß bei einem subcutan vergifteten Tier die charakteristischen Änderungen der Erregungsvorgänge, die das Veratrin am Muskel erkennen läßt, sich auch an den im Nerven selbst ablaufenden elektromotorischen Prozessen nachweisen lassen (*Garten*[6]).

Auf das Zentralnervensystem wirkt Veratrin sehr heftig ein und ruft heftige Konvulsionen, Erbrechen, Atemnot, schließlich Lähmung der Centren in der Medulla oblongata hervor.

Seine Muskelwirkung. Die am meisten studierte Wirkung des Veratrins betrifft die quergestreiften Muskeln; sie zeigt sich am Warmblüter in eigenartig spastisch erschwerten Bewegungen, noch deutlicher aber am Frosche und namentlich an der Kröte[7].

Wird ein Frosch mit kleinen Mengen Veratrin ($^1/_{20}$ *mg*) vergiftet, so bemerkt man nach kurzer Zeit eine charakteristische Veränderung der Bewegung: der Frosch macht eine normale Sprungbewegung, bleibt aber in gestreckter Stellung eine Zeitlang liegen und kann erst allmählich die gestreckten Beine wieder beugen und anziehen. Dasselbe zeigt sich am Nervenmuskelpräparat und auch nach der Curarisierung. Die durch den Induktionsschlag ausgelöste Zuckung setzt rasch ein, der Muskel bleibt aber entweder gleich in der anfangs erreichten Verkürzung beharren, oder seine Contraction löst sich sofort, aber noch bevor die Lösung vollendet ist, setzt eine neue, langsame und nun lange beharrende Contractur ein; dies ist abhängig vom Vergiftungsgrad und von der Reizfrequenz (*Mostinzki*[8]). Werden die Reize rasch hintereinander wiederholt, so verschwindet die Contractur, das übererregbare Sarkoplasma versagt, es erschöpft sich offenbar und er-

---

[1] *Santesson*, Skand. Arch. Phys. 1903, Bd. 14, S. 1; *Gregor*, *Pflügers* Arch. 1904, Bd. 101.

[2] Vgl. dazu auch *Böhm*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58.

[3] *Freund* u. *Schwarz*, Ber. d. D. Chem. Ges. 1899, Bd. 32, S. 800.

[4] *Joteyko*, Inst. Sol. trav. etc. 1902, Bd. 5, S. 271.

[5] Vgl. *Kunkels* Handb. 1901, S. 765.

[6] *Garten*, *Pflügers* Arch. 1899, Bd. 77.

[7] *Bottazzi*, *Dubois'* Arch. 1901, S. 379.

[8] *Mostinzki*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51.

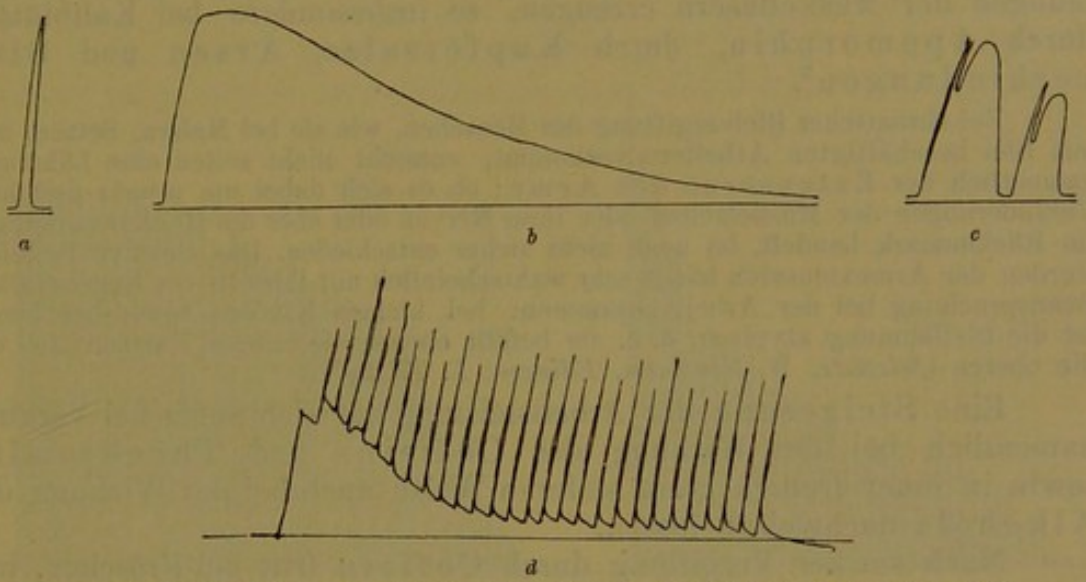
müdet nun viel schneller als die sonst leichter ermüdbaren Fibrillen (vgl. Fig. 49[1]).

Daß aber nicht nur die sarkoplasmatische Substanz, sondern auch die wärmebildenden Fibrillen von Veratrin erregbarer gemacht werden, geht aus der vergrößerten Zuckungshöhe und vermehrten Wärmebildung hervor, die *Fick* u. *Böhm*[2] beobachtet haben: es wird die gesamte Arbeitsleistung des Muskels erhöht, wie es auch unmittelbar am Gastrocnemius des lebenden Frosches von *Dreser*[3] konstatiert werden konnte.

Sonstige Vergiftungssymptome.

Eine ähnliche Wirkung hat das Veratrin auch auf den Herzmuskel, dessen Systole stark verlängert wird, d. h. langsamer in die Diastole übergeht. Die Pulszahl kann deshalb nach innerlichem Gebrauch von Veratrin, das früher auch als Antipyreticum üblich war, stark sinken. Auch die Temperatur fällt

Fig.



a normale Muskelzuckung, b und c Veratrinzuckungen, d Einfluß der Ermüdung auf die Veratrinzuckung (nach Joteyko).

infolge der Vergiftung des Wärmeregulationscentrums. Die angeführten Wirkungen auf die Muskeln und auch auf das Herz würden therapeutisch wohl verwertbar sein, wenn nicht gleichzeitig die meist heftige Vergiftung des Centralnervensystems mit eintreten und schwere, selbst lebensgefährliche Störungen mitbringen würde (früher bei der innerlichen Anwendung Gaben bis 0·05! pro dosi, 0·2! pro die).

Protoveratrin.

Das noch offizinelle Rhizoma Veratri und Tinctura Veratri von Veratrum album enthalten ein dem Veratrin verwandtes, aber in seinen Wirkungen vielfach abweichendes und noch intensiver giftiges Alkaloid, das Protoveratrin[4]. Ein Nutzen von seiner Anwendung ist nicht zu erwarten.

---

[1] Zur Theorie der Veratrinzuckung vgl.: *Garten, Pflügers* Arch. 1899, Bd. 77, S. 485; *P. Hoffmann*, Zeitschr. f. Biol. 1912, Bd. 57, S. 1 (Untersuchung der Aktionsströme) sowie *S. de Boer*, Zeitschr. f. Biol. 1913, Bd. 61, S. 143; *Wöbbecke*, Diss. Göttingen 1913, daselbst Literatur.

[2] *Fick* u. *Böhm*, Würzb. Arb. 1872; vgl. auch *Bottazzi* l. c.

[3] *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27.

[4] Vgl. *Salzberger*, Arch. d. Ph. 1890; *Watts Eden*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 29. Protoveratrin bewirkt am Froschmuskel eine eigentümliche, der Myasthenie analoge Schwäche und Ermüdbarkeit; nach *Gunn*, Rev. of Neurolog. and Psych., März 1908, S. 150, hat Yohimbin am Frosch eine ähnliche Wirkung.

Strychnin. Von *Paderi*[1] wird angegeben, daß am durchbluteten, vom Centralnervensystem getrennten Froschgastrocnemius der „Tonus", d. h. die Contractionsgröße und -dauer durch sehr schwache Strychninvergiftung gesteigert werde, desgleichen auch der „Tonus" der glatten Froschmagenmuskulatur; als worauf er geneigt ist, die therapeutische Anwendung von Strychnin in kleinsten Dosen als sog. „Tonicum" zu stützen.

Quantitative Veränderungen der ***Muskelarbeit*** *durch Gifte.* Praktisch wichtiger als die besprochene, mehr qualitative Änderung der Muskelaktion durch Veratrin ist es, die Gesamtarbeitsleistung quantitativ pharmakologisch zu beeinflussen, gemessen an der Hubhöhe und an der absoluten Kraft des Muskels, d. h. dem Höchstgewicht, das von ihm eben noch gehoben wird.

Eine Herabsetzung der Arbeitsleistung bis zur völligen Lähmung ist bekanntlich Folge vieler pathologischen neuromuskulären, meist mit Atrophie oder Degeneration der Muskeln verbundenen Prozesse. Auch durch toxische Agenzien lassen sich experimentell Lähmungen der Muskelfasern erzeugen, so insbesondere bei Kaltblütern durch Apomorphin, durch Kupfersalze, Arsen und Bleiverbindungen[2].

Bei chronischer Bleivergiftung des Menschen, wie sie bei Malern, Setzern u. a. mit Blei beschäftigten Arbeitern vorkommt, entsteht nicht selten eine Lähmung, namentlich der Extensoren der Arme; ob es sich dabei um primär periphere Veränderungen der Muskelzellen oder ihrer Nerven oder aber um Herderkrankungen im Rückenmark handelt, ist noch nicht sicher entschieden. Das elektive Befallenwerden der Armextensoren hängt sehr wahrscheinlich mit ihrer in der Regel starken Beanspruchung bei der Arbeit zusammen; bei kleinen Kindern sowie bei Tieren ist die Bleilähmung atypisch, d. h. sie befällt ebenso die unteren Extremitäten wie die oberen (*Stieglitz, W. Neumann, Edinger, L. Teleky*[3]).

Eine Steigerung der Arbeitsleistung hat sich außer bei Veratrin namentlich bei der Wirkung des Coffeins und Theobromins sowie in einer freilich ganz anderen Weise auch bei der Wirkung des Alkohols nachweisen lassen.

Coffein. Nach starker Vergiftung durch Coffein tritt bei Fröschen, insbesondere leicht bei Rana temporaria (*Schmiedeberg*[4]) maximale Verkürzung und Starre der Muskeln ein, was sich ebensowohl am ganzen Muskel des lebenden Tieres wie an Zupfpräparaten von Muskelfasern unter dem Mikroskop im Moment der Berührung der Faser mit der Coffeinlösung beobachten läßt. Auch am Warmblüter tritt die gleiche Starre eines Muskels ein, wenn das Coffein in eine seiner Arterien gespritzt wird (*Lakur*[5]).

Gesteigerte Arbeitsleistung In geringen Graden der Vergiftung wird nur die Bereitschaft und Fähigkeit des Muskels, auf einen Reiz sich zu kontrahieren, erhöht, so daß er nicht nur auf geringere Reizstärken anspricht (*Paschkis*

[1] *Paderi*, Arch. Ital. Biol. 1893, Bd. 19, u. La Terap. mod. 1892; vgl. dazu *Cameron* in *Hirschfelder*, Diseases of the heart. 1910, S. 181.

[2] Vgl. *Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1874, Bd. 3, u. 1878, Bd. 9.

[3] *Stieglitz*, Arch. f. Psychiatrie. 1892, Bd. 24, S. 50; vgl. dazu *W. Neumann*, Dissertation Bern 1883; ferner *Edinger*, D. med. Wochenschr. 1904, Nr. 45, S. 1633; Nr. 49, S. 1800; Nr. 52, S. 1921, und namentlich *L. Teleky*, Zur Kasuistik d. Bleilähmung. D. Z. f. Nervenheilk. 1909, Bd. 37, S. 234.

[4] *Schmiedeberg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1873, Bd. 2.

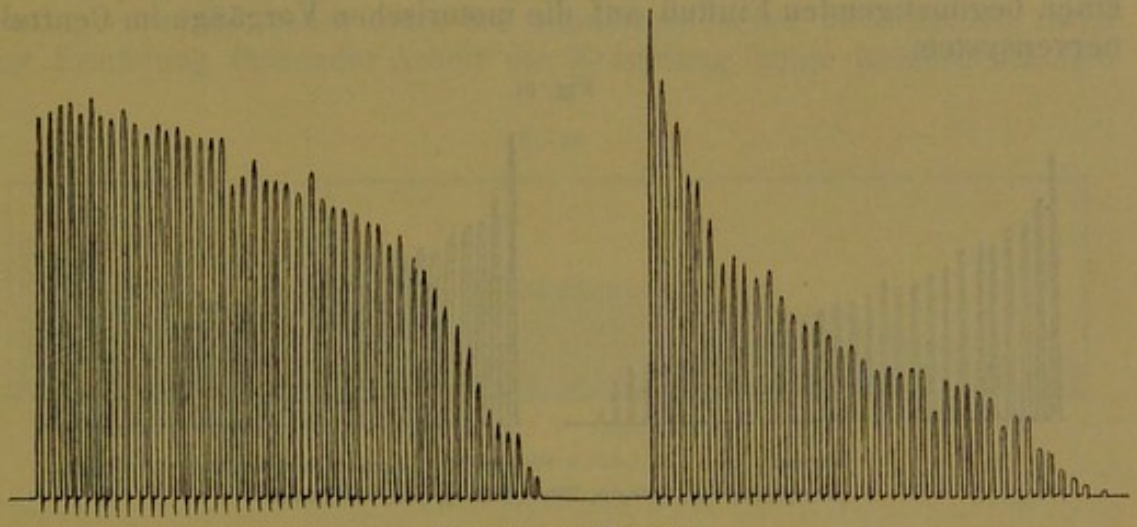
[5] *Lakur*, *Virchows* Arch. 1895, Bd. 141, S. 479. Durch starke Nikotinvergiftung wird am Huhn und am Frosch ebenfalls eine eigenartige, aber von der Coffeinstarre wesentlich verschiedene Muskelcontractur und Starre hervorgerufen; siehe darüber *Langley*, Journ. of Physiol. 1906—1909, Bd. 33, 36, 37, 39.

u. *Pal*[1]), sondern auch eine höhere Arbeitsleistung und gesteigerte absolute Kraft aufweist (*Dreser*[2]). Ähnlich wirkt auch Xanthin (*Paschkis* l. c.) und Kreatin (*Dreser* l. c.) und die Substanzen, welche die Milchsäurebildung im Muskel befördern und Muskelstarre verursachen[3].

Eine gesteigerte Arbeitsleistung durch Coffein hat sich auch am Menschen durch genaue Messung nachweisen lassen, u. zw. hauptsächlich mit Hilfe der von *A. Mosso* eingeführten ergographischen Methode. *an Ergogrammen.*

Mit einem oder mehreren Fingern der fixierten Hand wird in kurzen, regelmäßigen Intervallen an einer Schnur, die über eine Rolle läuft, ein Gewicht gehoben und die Hubhöhen mittels eines mitlaufenden Zeigers auf die berußte Trommel des Kymographions geschrieben. Die Hubhöhen werden mit zunehmender Ermüdung niedriger und geben eine in der Regel für jedes Individuum charakteristische Form der Ermüdungskurve (vgl. Fig. 50) (*Mosso*[4]).

Fig. 50.



Ergographische Kurven.

Die „Muskelermüdung" erstreckt sich auf verschiedene Teile des Nervmuskelapparates, in erster Linie auf die intramuskulären Nervenendigungen und die Muskelzellen, in zweiter auf die psychomotorischen Apparate des Centralnervensystemes[5]. *Muskelermüdung.*

Aus den psychophysischen Experimenten von *Kräpelin* und *Hoch*[6] sowie namentlich aus der mathematischen Untersuchung der Er-

[1] *Paschkis* und *Pal*, Wiener med. Jahrb. 1886, S. 611.

[2] *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 50.

[3] *v. Fürth* u. *Schwarz*, *Pflügers* Arch. 1909, Bd. 129; *Ransom*, Journ. of. Physiol. 1911, Bd. 42; nach *v. Fürth* und *Lenk* besteht die Muskelstarre in einer Quellung der Fibrillen, hervorgerufen durch entstandene Milchsäure; Gerinnung der Muskelkolloide löst die Starre. Bioch. Zeitschr. 1911, Bd. 33, S. 341; vgl. dazu *Bottazzi* und *Quagliariello*, Arch. intern. de Physiol. 1912, Bd. 12, S. 294.

Daß auch die normale Muskelcontraction die Folge der Entstehung von Milchsäure ist, die Erschlaffung Folge ihrer Verbrennung, wird in der Darlegung von *W. Pauli* (Kolloidchemie der Muskelcontraction, Dresden u. Leipzig 1912) sehr wahrscheinlich gemacht.

[4] *Mosso*, Arch. ital. biol. 1890, Bd. 13, S. 123.

[5] Vgl. *Joteyko*, Art. „Fatigue" in *Richet*, Dict. d. phys. (dort die ges. Literatur).

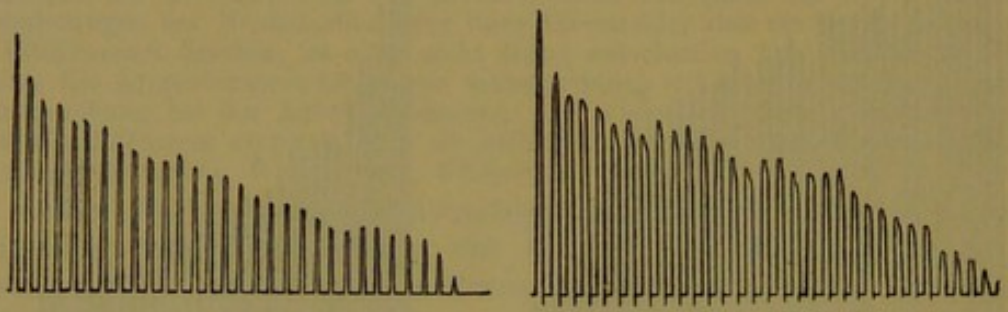
[6] *Kräpelin* und *Hoch*, Psycholog. Arbeiten. 1895.

müdungskurve unter wechselnden Variabeln durch *Henri* und *Joteyko*[1] ergibt sich übereinstimmend, daß in den Ergogrammen die Höhe der Hebung im wesentlichen von dem Zustand des Muskelapparates, die Zahl der Hebungen bis zur Erschöpfung vom Zustand der motorischen Centralapparate im Gehirn abhängig ist; d. h. bei myogener Ermüdung werden in erster Linie die Hubhöhen von vornherein oder sehr rasch niedriger, fallen dann aber langsam zur Abszisse ab, bei centraler Ermüdung dagegen sind die Hubhöhen anfangs normal, sinken dann aber sehr schnell bis zu Null, so daß die Gesamtzahl der Hebungen viel kleiner wird als normal.

Wirkung des Coffeins gegen die Ermüdung.

Es zeigt sich nun, daß unter dem Einfluß von Coffein die Hubhöhen durchschnittlich größer ausfallen als sonst bei normaler und namentlich, in der Ermüdung, bei schon herabgesetzter Arbeit, daß die Arbeitsleistung durch Coffein also steigt, u. zw. infolge einer günstigen Beeinflussung der Muskeln selbst (*U. Mosso*[2]). Daneben hat, wie aus *Kräpelins* Untersuchungen[3] hervorgeht, das Coffein auch einen begünstigenden Einfluß auf die motorischen Vorgänge im Centralnervensystem.

Fig. 51.



Normal. *45 Min. nach Einnehmen von 0·2 Coffein.*

Ergogramm: J. Joteyko, Trav. Solvay, VI, 477, 1904.

Diese Untersuchungen bilden somit eine exakte Bestätigung der Erfahrung, welche Bergsteiger und Soldaten seit lange mit der erholenden Kraft des Kaffees, des Tees oder der Colanüsse bei ermüdenden Märschen und Anstrengungen gemacht haben. Auch das in der Fleischbrühe enthaltene Kreatin scheint in demselben Sinne, wenn auch schwächer, auf die Muskeltätigkeit zu wirken.

Alkohol.

Sehr viel verwickelter ist die Wirkung des Alkohols auf die Muskelarbeit. Daß kleine Mengen Alkohol, etwa 0·3—0·5 *g* pro 1 *kg* Körpergewicht, beim Menschen unter Umständen anstrengende Muskelarbeit erleichtern und steigern können, ist bekannt; ebenso aber, daß die Wirkung leicht in das Gegenteil, in Schwächung der Muskelleistung, umschlagen kann. Diese Folge setzt sich zusammen aus den Wirkungen des Alkohols auf das centrale Nervensystem und auf den Muskel selbst mit seinen Endapparaten. Wir haben bereits erörtert, wie der Alkohol die Funktion des Centralnervensystems beeinflußt, daß er in ihm insbesondere die Auslösung von Bewegungsantrieben

Centrale Wirkungen auf die Muskelarbeit.

[1] *Henri* und *Joteyko*, Cpt. r. Acad. des sc. Paris 1903.
[2] *U. Mosso*, Arch. ital. biol. 1893, Bd. 19.
[3] Vgl. auch *Koch*, Ergographische Studien. Diss. Marburg 1894.

anfangs erleichtert (*Kräpelin* l. c.), daß er anderseits die Perception von sensorischen Eindrücken von vornherein schwächt. Beides kann der Muskelarbeit zustatten kommen, sowohl die centrale psychomotorische Erleichterung als auch die Abstumpfung der durch die Muskelarbeit herbeigeführten Ermüdungsreflexe (*Frey*[1]).

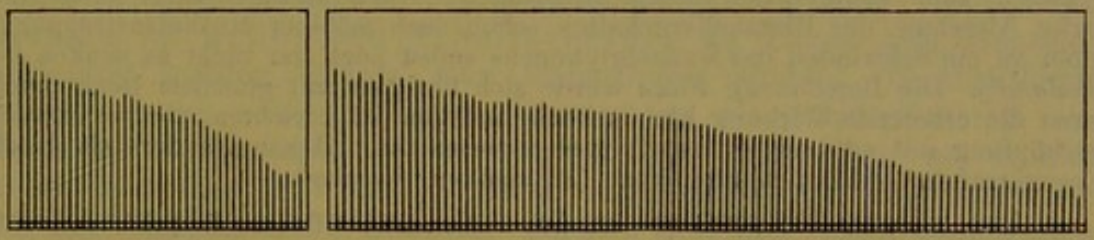
Direkte Muskelwirkungen.

Die Wirkung des Alkohols auf den Muskel selbst ist ebenfalls zweifacher Art, aber mit einander entgegenwirkenden Folgen. Die Anspruchsfähigkeit und vielleicht auch die Contractionsfähigkeit des Warmblütermuskels scheint von vornherein ein wenig geschwächt zu werden. Das ergeben die schon erwähnten vergleichenden Versuche von *Warren Lombard* und von *Frey* an den durch tetanisierende Induktionsströme periodisch gereizten Fingerbeugern vor und unter der Alkoholwirkung[2].

Wirkung auf die Erholungsfähigkeit

Trotzdem aber kann die Leistung des Muskels zunehmen, indem zwar nicht die Einzelcontraction erhöht, wohl aber die Ausdauer, d. h. die Erholungsfähigkeit nach jeder einzelnen Contraction merklich gesteigert wird; daher denn bei ununterbrochener und deshalb rasch zur Ermüdung führender Arbeit die Ermüdung lange hinausgeschoben

Fig. 52.



Normalkurve. *Alkoholkurve.*

(Intervalle 4 Sek.)

Nach Joteyko, Trav. Solvay, VI, 431, 1904.

wird. Ein Bild davon geben die beiden ergographischen Kurven von *Joteyko*[3] (Fig. 52). Auch bei isometrischer Arbeit wird die Gesamtleistung des Muskels durch Alkohol gesteigert (*A. F. Hellsten*[4]).

als Folge der Nährwirkung.

Diese gesteigerte Erholungsfähigkeit des mit Alkohol behandelten Muskels ist kaum anders zu verstehen als durch eine unmittelbar mechanische Energie liefernde Nährwirkung des Alkohols. Dies wird von *Frey, Schnyder* und *Joteyko* angenommen und geht auch aus den rechnerischen Ergebnissen der respiratorischen Kraftwechselversuche hervor, welche *Durig*[5] über die Einwirkung von Alkohol

[1] *Frey*, Mitt. aus klin. u. med. Inst. d. Schweiz. 4. Ser. 1896, H. 1.

[2] Am Nervmuskelpräparat des Frosches fand *Scheffer* (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44) anfänglich eine Steigerung der Erregbarkeit, diese blieb aber am curarisierten Muskel aus. *Verzás* (*Pflügers* Arch. 1909, Bd. 128, S. 398) fand unter Anwendung von etwas größeren Mengen von Alkohol, als wie sie *Scheffer* benutzt hatte, die Erregbarkeitssteigerung und Erhöhung der Leistung auch am curarisierten Muskel, und zwar sowohl durch Methylalkohol (zu $^1/_{80}$ des Körpergewichtes der Tiere) als durch Äthylalkohol (zu $^1/_{500}$–$^1/_{200}$ des Körpergewichtes); höhere Dosen schädigen den Muskel, reiner Methylalkohol aber weniger als Äthylalkohol.

[3] *Joteyko*, Trav. Solv. 6, Fasc. 4, 1904, S. 431.

[4] *A. F. Hellsten*, Skand. Arch. Phys. 1907, Bd. 19, S. 201.

[5] *Durig, Pflügers* Arch. 1906, Bd. 113.

auf die Steigarbeit ausgeführt hat. Dadurch würde es auch verständlich erscheinen, daß, wenn der glatt zu CO_2 und H_2O verbrennende Alkohol als Brennmaterial an Stelle von Muskelzellmaterial eintritt, weniger Zersetzungsprodukte aus Zellsubstanz gebildet werden, deren Anhäufung die Ermüdung des Muskels gerade wesentlich mitbedingt. Aus der Analyse der Alkoholmuskelkurven von *Joteyko* geht dies in der Tat mit Wahrscheinlichkeit hervor.

Joteyko, hat für die ergographische Kurve mit den Hubhöhen n als Ordinaten und den Zeitintervallen t als Abszisse eine allgemein giltige Gleichung aufgestellt von der Formel $n = H + b \cdot t^2 - at^3 - ct$, wo H die Höhe der Anfangszuckung, a, b, c Variable sind, u. zw. a entsprechend der Bildung von Ermüdungstoxinen, b der centralen motorischen Bahnung, c dem Verbrauch der Muskelkohlenhydrate und Reservestoffe. Unter Benutzung dieses Theorems läßt sich zeigen, daß in der Alkoholkurve die Größe a kleiner ist als in der Normalkurve.

Bedenken gegen diese Deutung

Gegen die Annahme, der Alkohol sei krafterzeugendes Brennmaterial im Muskel, hat *A. Fick*[1] rechnerische Einwände erhoben mit dem Ergebnis, daß bei der Ermüdung durch die Arbeit am Ergographen eine merkliche Verarmung an Kohlenhydratbrennmaterial gar nicht eintreten könne, mithin auch kein Grund vorliege, die Erholung durch Alkohol als Folge von Zufuhr fehlenden Nährmaterials aufzufassen. Die Stichhaltigkeit dieser Argumentation läßt sich direkt nicht prüfen, denn wir wissen nicht, ob alles im Muskel vorhandene Energiematerial (Kohlenhydrat) gleich verbrauchsfähig ist; wahrscheinlich ist dies nicht, da es nur durch außerordentliche, gewaltsam erzwungene Muskelcontractionen gelingt, das Muskelglykogen zum völligen Schwinden zu bringen. Auch stimmt damit nicht die

sind nicht stichhaltig.

starke Abnahme des Blutzuckergehaltes schon nach mäßiger Muskelanstrengung, wobei an ein Schwinden des Muskelglykogens selbst noch gar nicht zu denken ist (*Weiland*[2]). Die Berechnung *Ficks* würde sich übrigens mit gleichem Recht auch gegen die erholende Wirkung kleiner Zuckermengen (30 *g*) richten, die bei starker Erschöpfung mit völliger Sicherheit nachgewiesen ist und kaum anders als durch „Energiezufuhr" erklärt werden kann (*Schumburg*, *Joteyko*[3]).

Praktische Konsequenz, daß

Aus dieser Erörterung ergibt sich erstens der praktische Schluß, daß bei kräftiger nicht erschöpfter Muskulatur der Alkohol keine objektive Steigerung der Arbeitsfähigkeit, allenfalls wohl eine subjektive Erleichterung schaffen, im Erschöpfungszustande aber auch positiv die gesunkene Arbeitsfähigkeit heben kann. Er kann

Alkohol Nährmaterial für „Notfälle",

daher in Notfällen starker Erschöpfung bei nicht zu unterbrechender Arbeit als rasch, aber vorübergehend wirksames Erholungs- und Kräftigungsmittel dienen, u. zw. wird er hier im Moment wirksamer als Zucker oder andere Nahrung sein, weil er vermöge seiner Lipoidlöslichkeit ungemein rasch resorbiert und in alle Zellen aufgenommen wird.

aber kein vollwertiger Nährstoff ist.

Ein vollwertiger oder auch nur annähernd gleichwertiger Ersatz von Nährmaterial für den Muskel ist aber der Alkohol keineswegs, denn bei größeren Gaben, wie sie zur Bestreitung erheblicher Arbeit nötig wären, tritt seine Giftwirkung auf das Centralnervensystem in den Vordergrund und wirkt der Arbeitsleistung entgegen, und auch bei kleinen, nicht merklich giftigen Gaben Alkohol ist sowohl nach den älteren Untersuchungen von *Chauveau*[4] als nach den völlig einwandfreien neueren Versuchen von *Durig*[5] der Arbeitseffekt selbst,

[1] *A. Fick*, Korr. f. Schw. Ä. 1896, Nr. 14, S. 445.
[2] *Weiland*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 92, S. 223.
[3] *Schumburg*, *Dubois'* Arch. 1896, S. 537, u. D. milit.-ärztl. Ztg. August 1896; *Joteyko* l. c., S. 447, wo auch die Literatur darüber.
[4] *Chauveau*, Cpt. r. Acad. des sc. 1901, Bd. 132, S. 65, 110.
[5] *Durig*, *Pflügers* Arch. 1906, Bd. 113, S. 380.

wie auch der Wirkungsgrad, d. h. der Quotient aus produzierter Energie und dem Anteil dieser Energie für die Arbeitsleistung erheblich geringer als bei alkoholfreier Nahrung. „Die Maschine arbeitet unter der Einwirkung dieses Feuerungsmaterials (scil. des Alkohols) nicht nur langsamer als wenn ihr gewöhnliches Brennmaterial zugeführt worden wäre, sondern bei dem Versuch, sie mit Alkohol zu heizen, ist sie sogar direkt vorübergehend geschädigt worden, indem sie unter geringerer Ausnutzung des ihr zu Gebote stehenden Materials weniger Arbeit leistet" (*Durig*). Daß die bei der Verbrennung des Alkohols entstehende Wärme dem Körper unter Umständen durch Sparung anderen Heizmaterials im Wege der chemischen Wärmeregulation zu gute kommen kann, braucht nicht näher erörtert zu werden.

Rolle des Alkohols als Nahrungsmittel

Zweitens ergibt sich die theoretisch wichtige Folgerung, daß der Alkohol nicht nur unter Wärmebildung verbrennt, sondern daß seine Verbrennung auch unmittelbar für die Organfunktionen verwertbare mechanische Energie liefert. Die früher erwähnten Versuche über die Wirkung des Alkohols auf das isolierte Herz haben uns mit großer Wahrscheinlichkeit zu dem gleichen Schlusse geführt. Am Gesamtorganismus ist diese prinzipiell wichtige Frage wiederholt mittels der Untersuchung des Stoff- und Kraftwechsels im Ruhe- und Arbeitsversuch an Tieren und Menschen behandelt worden, indem man festzustellen suchte, ob zugeführter Alkohol durch seine calorische Verwertung als Arbeitsmaterial eine Ersparnis an anderen Körperbestandteilen, namentlich an Kohlenhydraten und an Fett und mittelbar auch an Eiweiß herbeiführe. Auf die sehr umfangreiche Literatur darüber soll hier nicht eingegangen werden[1].

im Gesamtstoffwechsel.

Von nahezu allen Autoren, die sich experimentell mit der Frage beschäftigt haben, wird der Schluß gezogen, daß der bis auf wenige Prozent im Körper verbrennende Alkohol energetisch für entsprechende Mengen von Kohlenhydrat, Fett und Eiweiß eintritt[2].

Bedenken gegen die Ergebnisse

Daß die Deutung mancher Ergebnisse dieser Versuche, d. h. die Verrechnung der Mengen gebildeter Kohlensäure, verbrauchten Sauerstoffes und ausgeschiedenen Stickstoffes sowie die der direkt gemessenen Calorienbilanzen allerdings noch Zweifel zuläßt, zeigt eine kritische Besprechung von *Kassowitz*[3]. Seine rechnerische Kritik ist jedoch den *Durig*schen Versuchen gegenüber nicht aufrecht zu erhalten. Im übrigen gründet *Kassowitz* seine ablehnende, dem Alkohol jeden eigentlichen Nährwert absprechende Meinung auf theoretische Vorstellungen: Die Muskelzelle sei nicht einer Wärmekraftmaschine zu vergleichen, die mit Nährstoffen geheizt wird, sondern sie stelle wie alle lebenden Zellen einen in fortwährendem Auf- und Abbau befindlichen labilen Komplex dar, der die zugeführten Nährstoffe zum Ersatz und Aufbau des verbrauchten Protoplasmas assimiliert, Wärme und Arbeit durch

[1] Vgl. die letzte Zusammenstellung bei *M. Kochmann* u. *W. Hall, Pflügers* Arch. 1909, Bd. 127, S. 280. Die volle energetische, Kohlenhydrat sparende Verwertung des Alkohols ist neuerdings mit aller wünschenswerten Schärfe nachgewiesen worden in den Versuchen von *Tögel, Brezina* u. *Durig*, Bioch. Zeitschr. 1913, Bd. 50, S. 296.

[3] Methylalkohol verbrennt langsam und sehr unvollständig, wie *Völtz* u. *Dietrich* (Bioch. Zeitschr. 1912, Bd. 40, S. 15) in Versuchen an Hunden nachgewiesen haben. Es entsteht dabei Ameisensäure, die vielleicht die hochgradige Giftigkeit des Methylalkohols bedingt.

[3] *Kassowitz*, Fortschritte der Med. 1903, Nr. 4 u. 27, u. Therap. Monatshefte, 1908, H. 6 u. 7.

den Abbau seines Protoplasmas liefert, nicht aber durch direkte Verbrennung irgend welchen zugeführten Materials. Da der Alkohol zum assimilatorischen Aufbau ungeeignet sei, so werde er nutzlos, gewissermaßen außerhalb des Protoplasmas und ohne Verwertung zur Arbeit nebenher verbrannt und könne nicht wie die wahren Nährstoffe, Eiweiß, Fett, Kohlenhydrat, der Zelle als Energiespender dienen.

sind zurückzuweisen.

Dieses Argument gegen die biologische Verwertung des Alkohols kann aber nicht mehr in Anspruch genommen werden, seitdem es feststeht, daß beim normalen Stoffwechsel und Abbau des Zellprotoplasmas selbst Alkohol gebildet wird. Mit großer Wahrscheinlichkeit ließ sich dies bereits aus *Stoklasas*[1] Untersuchungen schließen, der in tierischen und pflanzlichen Zellen ein Gärungsenzym fand, welches Kohlenhydrat zu Alkohol und Kohlensäure vergärt. Die Existenz eines solchen Alkoholenzyms im tierischen Gewebe wird allerdings auf Grund neuer sehr sorgfältiger Versuche von *A. Harden* und *Maclean* in Zweifel gezogen[2]. Den unmittelbaren Nachweis aber von Alkohol in normalen tierischen Geweben erbrachte *Landsberg*[3] und mit quantitativen Methoden *Reach*[4]; letzterer fand im frischen Kaninchenfleisch bis zu 0·0017% freien Äthylalkohol, daneben auch geringe Mengen von Äthylestern; desgleichen in der Leber und im Gehirn. Wird danach im eigenen Stoffwechsel der Zelle — also nach *Kassowitz* „metabolisch" — Alkohol gebildet, so kann es nicht bezweifelt werden, daß seine Verbrennung der Zellarbeit zu gute kommen muß. Ob dazu der Alkohol von außen in die Zelle gelangt oder in ihr entstanden ist, kann keinen grundsätzlichen Unterschied machen.

Begrenzte Verwertbarkeit als Nahrungsmittel.

Zusammenfassend kann man also sagen, der Alkohol ist ein rasch wirksamer Nährstoff, aber ein schlechter und nur als Notbehelf verwendbarer, weil sein Energiewert für die Arbeitsleistung weniger ausnutzbar ist als der von anderen Nährstoffen; weil er nicht nach Bedarf als Vorrat bewahrt werden kann, sondern unter allen Umständen in kürzester Frist verbrennt; und vor allem, weil er giftig ist. Ein geringes, wenn auch nicht gerade immer schädliches Maß von Giftwirkung muß unter allen Umständen mit in Kauf genommen werden, wenn mit alkoholischen Mitteln gekräftigt oder genährt werden soll. Trotzdem wird dies geschehen dürfen, wo andere Nährstoffe nicht beigebracht werden können, z. B. bei manchen septisch fiebernden Kranken oder bei schwerkranken Diabetikern, denen Kohlenhydrate nicht gegeben werden sollen, und bei denen Alkoholzufuhr die Folgen des Kohlenhydrathungers — Acetonurie und Säureintoxikation — wesentlich mindern (*O. Neubauer*[5]).

Nährstoff und Gift sind keine sich ausschließenden Gegensätze: auch Peptone und Seifen wären heftige Gifte, wenn sie an die unrechte Stelle, z. B. ins Blut, in unrechten Mengen gelangten; da ihre chemischen Eigenschaften, ihre kolloidale Beschaffenheit, dies nicht zulassen, so sind sie unschädliche Nährstoffe. Würde auch der Alkohol nur an den richtigen Ort seiner Verarbeitung in genügender Verdünnung gelangen, so wäre er vielleicht ebenso unschädlich wie seine mehratomigen Verwandten, das Glycerin u. a. Der Alkohol unterscheidet sich aber von allen solchen relativ unschädlichen Stoffen durch seine lipoidlösende Eigenschaft, die ihn wahllos in alle Zellen eindringen und in ihnen wenigstens vorübergehende Störungen verursachen läßt. Daß diese Störungen zu dauernden schweren Folgen nämlich degenerativen Prozessen führen können, ist bekannt.

---

[1] *Stoklasa*, Physiol. Zentralbl. 1902, Bd. 16, S. 712, u. 1903, Bd. 17, S. 465.
[2] *A. Harden* u. *Maclean*, Journ. of Physiol. 1911, Bd. 42, S. 64.
[3] *Landsberg*, Ztschr. f. phys. Chemie. 1904, Bd. 41.
[4] *Reach*, Biochem. Ztschr. 1907, Bd. 3, S. 326.
[5] *O. Neubauer*, Münchner med. Wochenschr. 1906, Nr. 17.

Testikelextrakt.

Anhangsweise sei hier noch eine merkwürdige Wirkung von orchitischem Extrakt erwähnt, die zuerst von *Brown Séquard* und seinen Mitarbeitern angegeben, in neuerer Zeit von *Zoth* und *Pregl*[1] einer sorgfältig messenden Untersuchung unterzogen worden ist. Nach den letztgenannten Autoren zeigt sich die Wirkung subcutaner Injektionen von Séquardine, einem nach besonderem Verfahren von Perrottet & Cie. in Genf hergestellten Glycerinextrakt aus Stiertestikeln, in einer außerordentlichen Steigerung der kräftigenden Wirkung systematischer Muskelübung.

So hat z. B. eine einwöchige tägliche Injektion für sich allein keinen merklichen Effekt auf die ergographisch oder sonst bestimmte Muskelleistungsfähigkeit; ebensowenig aber auch eine einwöchige Übung für sich allein. Beides, Übung und Injektionen zusammen, zeigen dagegen einen sehr erheblich fördernden Einfluß auf die Muskelleistung: Abnahme der Ermüdbarkeit und des subjektiven Ermüdungsgefühles sowie erhöhten Einfluß der Erholungspausen. Die Steigerung der Leistungsfähigkeit betrug in *Zoths* Versuchen mit Stemmen schwerer Hanteln nach acht-, neun- oder elftägiger Übungsperiode mit Extraktinjektion 14—20% der Anfangsleistung, während eine selbst fünfwöchige Übungsperiode ohne Injektionen mit 70 Übungsversuchen nur eine Zunahme von 12% ergab. Die Übung unter Anwendung der Injektion ließ also in kurzer Zeit Stufen der Leistungsfähigkeit erreichen, die durch Übung allein überhaupt nicht erreichbar waren. Gleichzeitig mit dieser Steigerung war auch eine deutliche Zunahme des Oberarmumfanges nachzuweisen.

Danach wird man die Wirkung des orchitischen Extraktes wohl als eine eigenartige Begünstigung der assimilatorischen Vorgänge in den Muskelzellen zu betrachten haben.

---

[1] *Zoth* und *Pregl*, *Pflügers* Arch. 1896, Bd. 62, daselbst auch die Literatur, u. 1898, Bd. 69.

Pharmakologie des Blutes.

Das Blut kann nach seiner Menge und nach seiner Beschaffenheit pathologisch verändert sein und dementsprechend, abgesehen von diätetischer Behandlung, auch das pharmakotherapeutische Eingreifen des Arztes verlangen.

Beeinflussung der Blutmenge durch Infusion

Die wichtigste, das Leben oft unmittelbar gefährdende Mengenveränderung des Blutes ist die akute Anämie, die Volumverminderung des Blutes, die nach großen Blutverlusten oder profusen Diarrhöen (Cholera) das gesamte Gefäßgebiet betrifft, oder bei Splanchnicuslähmung durch Verbluten in die Abdominalgefäße vornehmlich die lebenswichtigen Gebiete des Centralnervensytems und des Herzens. In solchen Fällen kann die bloße Volumvermehrung, Verdünnung des Blutes durch intravenöse oder in weniger dringenden Fällen durch subcutane Injektion physiologischer (0·9%) Kochsalzlösung, lebensrettend wirken. Hauptsächlich handelt es sich dabei um Schaffung günstigerer Bedingungen für die Herztätigkeit (vgl. Kreislauf, S. 308). Außerdem wird aber durch die Kochsalzinfusion nach *Otts*[1] Versuchen auch die Regeneration der roten Blutkörperchen lebhaft angeregt[2].

durch Wasserverluste.

Eine Bluteindickung kann dagegen unter Umständen von Nutzen sein, z. B. um Exsudate der Pleura oder des Peritoneums oder Ödeme zur Resorption zu bringen; dies wird erreicht durch verstärkte Wasserabgabe durch die Haut, die Nieren, den Darm, worüber Näheres bei Besprechung der Diaphorese, der Diurese und der Darmentleerung angegeben ist.

Beeinflussung der Blutbeschaffenheit.

Die wichtigste Anomalie des Blutes bezieht sich auf die Menge und Beschaffenheit der roten Blutkörperchen in der Chlorose. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist dabei stark vermindert und ihr Hämoglobingehalt niedriger als normal. Es gilt also, die reichliche Bildung gesunder, d. h. vollwertiger Blutkörperchen herbeizuführen. Als das hierzu geeignete Mittel gilt bei den Ärzten seit Jahrhunderten vornehmlich das Eisen.

Eisen.

War der Gebrauch des Eisens bei Schwächezuständen, Anämie und Chlorose ursprünglich ein roh empirischer oder auf mystische Vorstellungen begründeter, so gewann er eine wissenschaftliche Grund-

---

[1] *Ott, Virchows* Arch. 1883, Bd. 93, S. 114.

[2] Über die lebensrettende Wirkung der Na Cl-Infusion vgl. *F. Zachrisson*, Upsala Läk. Ferh. N. F., 1900, Bd. 5, S. 179.

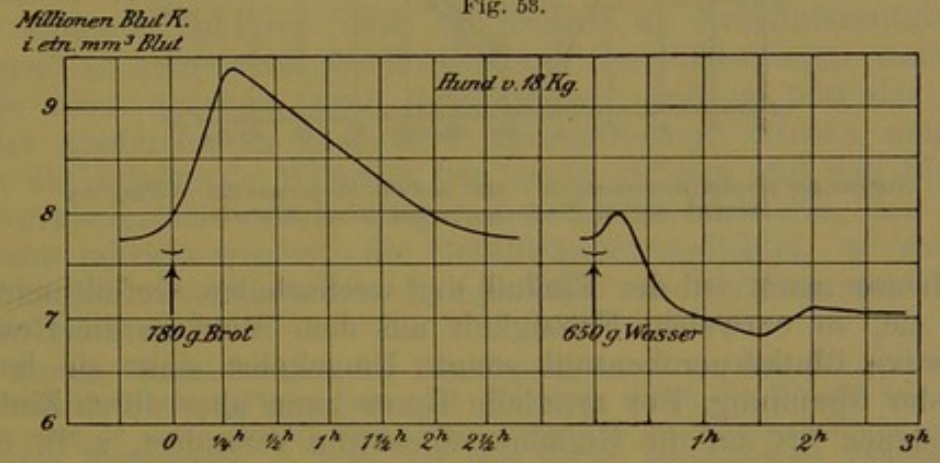
lage durch die Entdeckung *Menghinis* (1746), daß sich Eisen als charakteristischer Bestandteil im Blute finde, u. zw. „in sola sanguinis parte globulari“ sowie daß sich der Eisengehalt im Blute nach Darreichung eisenhaltiger Nahrung vermehre. Diese durch zahlreiche andere Autoren bestätigten Angaben erhielten ihre Ergänzung durch *Födisch* (1832), der die Menge des Eisens im Blute chlorotischer Personen erheblich vermindert fand, und endlich durch *Andral, Gavaret* u. *Delafond* (1842), die eine Vermehrung der Erythrocytenzahl nach Eisenmedikation feststellten.

Solche Messungen sind dann später mit verfeinerten Methoden wiederholt ausgeführt worden und haben zu den gleichen Resultaten geführt.

Ältere Theorie der Eisenwirkung.

So schien eine wissenschaftlich begründete und einleuchtende Theorie der Eisenwirkung gewonnen: das eingegebene Eisen wird für die Hämoglobinbildung verwertet. Indes erhoben sich bald schwerwiegende Bedenken gegen diese Anschauung, u. zw. nach zwei Richtungen:

Fig. 58.



Kurven der Blutkörperchenzahl in 1 mm³ bei Flüssigkeitszufuhr und Bluteindickung. (Nach Buntzen.)

Einwände gegen sie:

Erstlich wurde von nicht wenigen Klinikern der Nutzen des Eisens bei der Chlorosebehandlung überhaupt in Zweifel gezogen und auch die nach dem Gebrauche von Eisen unter Ausschluß anderer therapeutischer Maßnahmen wiederholt konstatierte Zunahme des Eisens, des Hämoglobins oder der Erythrocytenzahl im Blute als eine möglicherweise nur scheinbare aufgefaßt. In der Tat hatte man immer nur den Gehalt an Eisen, Hämoglobin oder Blutkörperchen in der Volumeinheit Blut bestimmt, seine Zunahme konnte mithin als eine nur relative angesehen, d. h. durch Konzentrationsänderung des Blutes erklärt werden.

daß die Zunahme der Blutkörperchen nur eine relative sei

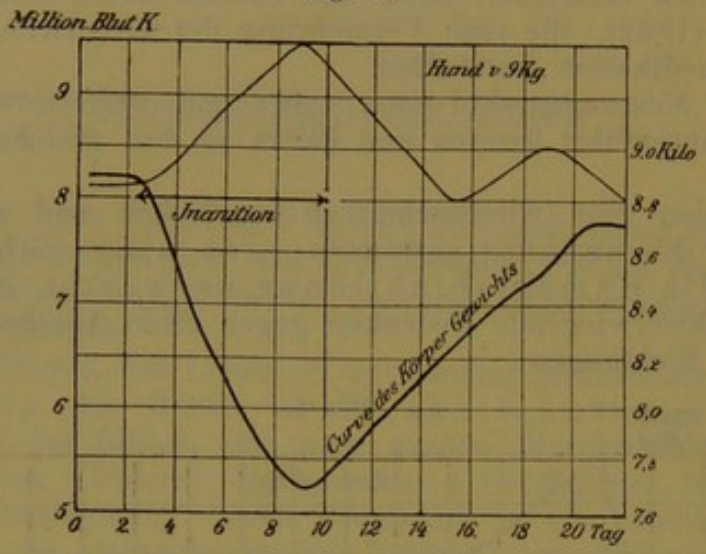
Und wirklich kommen hochgradige Konzentrationsschwankungen des Blutes vor, sowohl durch Wasserabgabe an die Gewebe, insbesondere die Drüsen, wie durch tonische Verengerung der Gefäße. Den Einfluß der Verdauung trockener Nahrung, d. h. des Ergusses von Darmsaft in den Darm, auf die Blutkonzentration zeigen u. a. die Versuche von *Buntzen*[1] an Hunden (Fig. 53). Die Zahl der roten Blutkörperchen steigt

wie bei Konzentrationsschwankungen d. Blutes.

[1] *Buntzen*, Om Ernäringen og Blodtabets etc. Kjöbenhavn 1879.

danach bei Brotfütterung vorübergehend um 10—20%; aber auch bei lang dauerndem Hungerzustand erhebt sich die relative Zahl der roten Blutkörperchen beträchtlich, da das Blut dabei von seinem Plasma viel mehr verliert als von seinen Zellen (Fig. 54). Das letztere ward auch am Menschen bestätigt (*Andreesen*[1]).

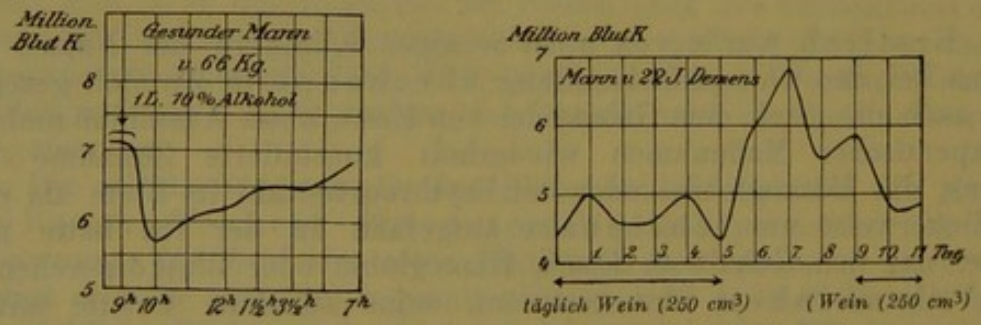
Fig. 54.



Kurven der Blutkörperchenzahl in 1 mm³ und des Körpergewichts. Einfluß des Hungers auf die Blutkonzentration. (Nach Buntzen.)

Ebenso stark ist der Einfluß der wechselnden Gefäßspannung: wächst sie, so entweicht Flüssigkeit aus dem Blute in die Gewebe; die relative Blutkörperchenzahl steigt. Umgekehrt sinkt sie bei abnehmender Spannung. Der arterielle Tonus kann aber durch Einflüsse verschiedener Art auf die Gefäßnervencentren verändert, z. B. durch

Fig. 55.



Einfluß des Alkohols auf die Blutkonzentration. (Nach Andreesen.)

Alkohol vermindert (vgl. Fig. 55), durch Kälteeinwirkung, kalte Bäder gesteigert werden (*Tönnissen*[2]).

Übrigens wird nicht jede Steigerung der arteriellen Gefäßspannung zum Austritt von Plasma durch die Capillarwand führen: ist sie die Folge einer Contraction der kleineren und kleinsten

[1] *Andreesen*, Diss. Dorpat 1883.
[2] *Tönnissen*, Diss. Erlangen 1881.

Arterien (wie z. B. bei der Erstickung, vielleicht auch bei der Strychninvergiftung), so werden die stromabwärts liegenden Capillaren wenig Blut und unter geringem Druck erhalten, mithin keine Plasmaflüssigkeit ins Gewebe abpressen; betrifft aber die krampfhafte Contraction vorwiegend die peripherstenCapillaren oder einen Teil von ihnen (Adrenalin intravenös), so wird das arterielle Blut in den stromaufgelegenen, nicht oder weniger kontrahierten Capillaren und kleinsten Arteriolen sich unter hohem Druck stauen und hier Plasmaflüssigkeit auspressen. Ebenso wird Plasma reichlich abgepreßt bei künstlicher Plethora (Blutinfusion) ohne alle Gefäßcontraction: bei Tieren, denen *Magnus*[1] 20—50% ihres Blutvolums artgleichen Blutes injiziert hatte, wurden schon in 3—5 Minuten 20—40% der infundierten Flüssigkeitsmenge in die Gewebe abgepreßt und das Blut entsprechend konzentriert.

Außer vom Blutdruck, d. h. von der Druckdifferenz innerhalb und außerhalb der kleinsten Blutgefäße hängt der Austritt von Plasma aus ihnen auch von ihrer Wanddichtigkeit ab[2]. Für letztere scheint unter anderen Faktoren auch der Gehalt an Nebennierensekret bestimmend zu sein: nach der Exstirpation der Nebennieren werden die Gefäße allem Anschein nach durchlässiger, und es tritt das Plasma leichter hindurch, das Blut wird konzentrierter; werden umgekehrt durch die anhaltende Wirkung des wenig giftigen und den Blutdruck nur vorübergehend stark steigernden Rechts-Adrenalin, das in die Blutbahn injiziert worden, die Gefäßwände verdichtet, so zeigt sich das Blut bei unvermindertem Lymphzufluß und erschwertem Plasmaaustritt verdünnt[3].

Für die Schwankungen des Blutkörpergehaltes im Blut könnte man versucht sein, statt eines Plasmaaus- oder -eintrittes durch die Wände der kleinsten Gefäße eine je nach Bedarf sich einstellende Hin- und Herwanderung von konzentrierten Blutreserven — etwa aus dem weiten mesenterialen Venengebiet — anzunehmen, so daß jene Schwankungen sich nur durch veränderte Verteilung verschieden blutkörperreichen Blutes erklären würden. Für die Existenz derartiger „Blutkörperreserven" hat sich aber kein Anhaltspunkt ergeben, die Blutkonzentration ist in allen Venen und Arteriengebieten nahezu gleich[4].

Indes sind die Schwankungen, soweit sie von Nahrungszufuhr, Wasserabgabe u. dgl. abhängen, vorübergehend und können zur Erklärung jener bei erfolgreicher Chlorosebehandlung konstant erhöhten Blutkörperchenzahl nicht herangezogen werden.

Eine Reihe ganz anderer Einwände ist der Physiologie und Toxikologie des Eisens entnommen worden:

Eisen in Nahrungsmitteln.

In allen Nahrungsmitteln, pflanzlichen wie tierischen, findet sich Eisen in sicher assimilierbarer Form und in ausreichenden Mengen, um den steigenden Eisenbedarf des wachsenden Organismus sowie die Eisenmengen, die vom ausgewachsenen als abgenutzt täglich im Kot und Harn ausgeschieden werden, zu decken. Es ist in den Nahrungsmitteln nicht in Form von Salzen, in denen es durch Reagenzien

[1] *Magnus*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45, S. 210.
[2] Vgl. auch „Entzündung", Wirkung der Kalksalze etc., S. 482.
[3] *Donath*, Unveröffentl. Unters.
[4] *Heß*, D. Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 79, S. 128; *Erb*, ibid. 1907, Bd. 88, S. 36; *Donath*, Unveröffentl. Unters.

unmittelbar nachweisbar wäre, sondern vielmehr in organischer Form, wahrscheinlich als nucleoalbuminartige Verbindung enthalten. In dieser Form wird das Eisen ohne allen Zweifel resorbiert und dient dem Organismus zum Aufbau und zur Erhaltung seiner eisenhaltigen Organbestandteile, insbesondere des Hämoglobins. Mit Ausnahme von Milch, Reis, Weißbrot und manchen Früchten enthalten die Nahrungsmittel solche Eisenmengen, daß sie bei gewöhnlicher gemischter Kost für den Bedarf genügen.

Eisenbilanz bei Zufuhr von Eisensalzen

Wozu also statt reichlicher und eisenreicher Ernährung (Fleisch, Eier, Gemüse) die medizinale Zufuhr von Eisenpräparaten, von denen es von vornherein nicht einmal feststeht, ob und wieviel von ihnen resorbiert und assimiliert wird! In der Tat mußte die Resorption von Eisensalzen sehr fraglich erscheinen: im Harn des Menschen werden täglich 1—2 *mg* Eisen ausgeschieden; aber auch nach Zufuhr von Eisensalzen in den Magen erscheint nicht mehr Eisen als diese 1—2 *mg* im Harn, während sonst von fast allen durch Resorption in den Kreislauf gelangten Stoffen mindestens ein Teil im Harn ausgeschieden wird (*Gottlieb*[1]). Dagegen findet sich fast genau die ganze eingegebene Eisenmenge in den Faeces wieder (*Kletzinski, Hamburger, Marfori*[2]).

erklärt sich durch ihre Ausscheidung in den Darm.

Dies war nun freilich kein stichhaltiges Argument gegen die Möglichkeit der Resorption von Eisenverbindungen, denn aus den exakten Analysen von *Wild,* der die einzelnen Darmabschnitte seiner Versuchstiere auf ihren Eiseninhalt untersuchte, geht hervor, daß das aus der natürlichen Nahrung sicher resorbierte überschüssige Eisen in den unteren Darmabschnitten wieder ausgeschieden wird; ja, auch subcutan injizierte einfache Eisensalze werden, wie später *Gottlieb* gezeigt hat, nicht durch den Harn, sondern ausschließlich durch den Darm entleert[1]. Da die Galle immer nur Spuren von Eisen enthält[3], so müssen die Darmdrüsen die Ausscheidung des Eisens vermitteln. Es war also nicht auszuschließen, daß auch eingegebene Eisensalze im oberen Darmabschnitt resorbiert, im unteren ausgeschieden werden, nachdem sie im Körper circuliert haben.

Ungiftigkeit der Eisensalze vom Magen aus

Endlich aber hatte sich noch ein letzter Einwand erhoben: der Umstand nämlich, daß — wenn von ätzenden Präparaten abgesehen wird — weder akute noch chronische Eisenvergiftungen bekannt sind, während subcutan oder intravenös beigebrachte Eisensalze sich ähnlich dem Arsenik als sehr giftig erwiesen haben (*Meyer* und *Williams*[4]).

So hat man denn folgenden Schluß gezogen: da die Nahrungsmittel genug Eisen zur Blutbildung enthalten, die medizinalen Eisenpräparate aber wahrscheinlich gar nicht resorbiert, mithin also auch nicht verwertet werden können, so ist die günstige Wirkung der letzteren, wenn überhaupt vorhanden, durch örtliche Wirkung im Darmrohr zu erklären, insbesondere dadurch, daß sie das resorbierbare organische Eisen der Nahrungsstoffe vor der Zersetzung (Denatu-

---

[1] *Gottlieb,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 26, und Zeitschr. f. physiol. Chem. 1891, Bd. 15.

[2] *Kletzinski,* Z. Ges. d. Ärzte. Wien 1854, Bd. 10, S. 2; *Hamburger,* Z. f. physiol. Chem. 1878, Bd. 2 und 1880, Bd. 4; *Marfori,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892, Bd. 29.

[3] *Novi,* Ann. di chim. e di farm. 1890, Bd. 9.

[4] *Meyer* u. *Williams,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881, Bd. 13.

rierung) durch eisenavide Darmprodukte, wie z. B. Schwefelalkalien, schützen.

erklärt sich durch ihre Umwandlung.

Diese Schlüsse haben sich aber sämtlich widerlegen lassen. Die Ungiftigkeit der innerlich gegebenen Eisenmittel zunächst spricht keineswegs gegen ihre Resorption; denn viele Substanzen, z. B. Kalisalze, Curare und andere Stoffe, die intravenös oder subcutan höchst giftig wirken, werden vom Darm in reichlichen Mengen resorbiert, ohne irgend eine Giftwirkung zu entfalten. Der Grund ist in vielen Fällen in der schützenden Wirkung der Leber zu suchen, da sie die von den Darmgefäßen aufgenommenen Stoffe zuerst empfängt, chemisch entgiftet oder auch dauernd oder zeitweise zurückhält[1], so daß die Ausscheidung der Gifte durch Niere und Darm mit der Aufnahme ins Blut Schritt halten kann und die zur Vergiftung erforderliche Konzentration im Blute nicht zu stande kommen läßt. Dies gilt auch für die Eisensalze.

Beweise der Resorption anorganischer Eisensalze

Zudem ist aber direkt nachgewiesen worden, daß anorganische Eisensalze auch ohne Schädigung der Darmschleimhaut resorbiert werden, u. zw. hauptsächlich im Dünndarm. Dies ließ sich feststellen sowohl durch mikroskopische Untersuchung der Darmschleimhaut (*Mac Callum, Quincke, Gaule*[2]) als auch durch den chemischen Nachweis von Eisen in der Lymphe des Ductus thoracicus drei Viertelstunden nach Eingießung einer 0·06% igen Eisenchloridlösung in den Magen (*Gaule*), wie endlich durch genaue quantitative Vergleichung eingeführter und durch Niere und Darm ausgeführter Eisenmengen an Tieren und Menschen (*Hofmann*[3]).

und ihrer Verwertung zur Hämoglobinbildung.

Schließlich hat *Kunkel*[4] gezeigt, daß Eisensalze von Tieren nicht nur resorbiert, sondern auch sicher im Körper nach Bedarf zurückgehalten und zur Bildung von Hämoglobin verwertet werden. *Kunkel* entzog zwei gleichen Hündchen wiederholt Blut und machte sie dadurch anämisch und eisenarm. Zugleich fütterte er beide Tiere nur mit Milch, d. h. einer sehr eisenarmen Nahrung, setzte aber bei einem der Hunde täglich etwa 6 *mg* Eisen als Liqu. ferri albumin. hinzu. Nach sechswöchiger Behandlung zeigte sich das eine der Tiere sehr anämisch und sein Blut enthielt nur 0·019% Fe_2O_3, die ganze Leber 0·004 *g* Fe_2O_3; das andere, mit Eisen gefütterte, war normal kräftig, sein Blut enthielt 0·035%, die Leber 0·032 *g* Fe_2O_3.

Diese Resultate sind von *Cloëtta*[5] an 9 jungen Hündchen, die gleich nach Ablauf der Säuglingsperiode dem Versuch unterworfen wurden, bestätigt worden. Alle Tiere erhielten als Nahrung nur Milch, 6 von ihnen dazu täglich 35 *mg* Eisen in Form von milchsaurem Eisen oder von Ferratin, einer Eiseneiweißverbindung. In verschiedenen Zeitabständen ward der Hämoglobingehalt des Blutes untersucht. Die folgende Tabelle gibt die Resultate:

[1] Vgl. *Rothberger* u. *Winterberg*, Arch. intern. de Pharmacodynamie. 1905, daselbst auch Literatur.

[2] *Mac Callum*, Journ. of Phys. 1894, Bd. 16; *Quincke*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 37; *Gaule*, D. med. Wochenschr. 1896, Bd. 22, Nr. 19 u. 24.

[3] *Hofmann*, *Virchows* Arch. 1898, Bd. 151; *Rabe*, Unters. d. Eisenresorption an Hunden mit Darmfisteln, Münchner med. Wochenschrift. 1912, Bd. 59, S. 2809.

[4] *Kunkel*, *Pflügers* Arch. 1895, Bd. 61.

[5] *Cloëtta*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38.

Hämoglobingehalt wachsender Hündchen bei Milchnahrung.

	Hämoglobin im Blut in Prozenten des Normalgehaltes								
	Gruppe I ausschließl. Milch 3 Hündchen			Grupe II Milch + Ferr. lacticum 3 Hündchen zusammen 35 *mg* Fe pro die als Ferr. lacticum			Gruppe III Milch + Ferratin 3 Hündchen zusammen 35 *mg* Fe pro die als Ferratin		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
nach 4 Wochen	78	81	51	95	97	94	96	94	94
„ 7 „	66	67	31	92	95	93	95	93	91
„ 9 „	45	40	28	87	94	95	98	94	90
„ 12 „	35	—	24	—	99	94	99	—	93

Bei Fe-armer Kost sind alle Eisenpräparate gleichwertig,

Kunkels Resultate haben eine sehr gründliche Bestätigung erfahren durch Untersuchungen von *Abderhalden*[1], die er in *Bunges* Laboratorium ausgeführt hat. In einer großen Reihe von Parallelversuchen fütterte *Abderhalden* eisenarme junge Tiere (Hündchen nach Beendigung der Lactationsperiode und junge Meerschweinchen) mit normaler oder mit eisenarmer Nahrung und beides wiederum mit oder ohne Zusatz von Eisen, u. zw. entweder von Eisensalzen oder von organisch gebundenem Eisen (Hämatin u. dgl.). Es ergab sich, daß sämtliche Eisenpräparate, die der sonst eisenarmen Nahrung zugesetzt waren, resorbiert und für die Hämoglobinbildung verwertet, assimiliert wurden. Beim Zusatz der Eisenpräparate zu normaler, eisenhaltiger Kost aber zeigte sich ein sehr bemerkenswerter und wesentlicher Unterschied: während die organischen Hämatin- und Hämoglobinpräparate gar keinen erkennbaren Einfluß zeigten, steigerte die Zugabe von Eisensalzen in erheblichem Grade sowohl die Hämoglobinbildung als auch die Gewichtszunahme der Tiere; beides indes nur eine gewisse Zeit lang, nach welcher dann, wie es scheint, Gewöhnung eintrat.

bei Fe-haltiger Nahrung die anorganischen wirksamer.

Einwirkung auf die blutbildenden Organe.

Durch diese im wesentlichen auch noch weiter bestätigten (*Tartakowsky*[2]) Versuche ist es nun als bewiesen anzusehen, daß die Eisensalze, ganz abgesehen von ihrer Eigenschaft als verwertbares Baumaterial für das Hämoglobin, eine specifische Wirkung auf die blutbildenden Organe (Knochenmark) und wahrscheinlich auch auf die Wachstums- und Stoffwechselvorgänge in anderen Geweben besitzen; letzteres scheint auch ebenso aus den Beobachtungen *Rombergs*[3] hervorzugehen, die einen abnorm hohen Wassergehalt der

[1] *Abderhalden*, Ztschr. f. Biol. 1900, Bd. 39.
[2] *Tartakowsky*, *Pflügers* Arch. 1904, Bd. 101, 102.
[3] *Romberg*, Berl. klin. Wochenschr. 1897.

Gewebe bei Chlorose und den Rückgang dieser Ernährungsstörung unter der Wirkung des Eisens wahrscheinlich machen.

In Übereinstimmung endlich mit dieser Annahme einer Anregung der blutkörperbildenden Organe durch Eisensalze stehen auch die histologischen Befunde am Knochenmark. *Fr. Müller*[1] fand, daß an anämisch gemachten Tieren bei Zufuhr von Eisensalzen in der sonst eisenarmen Nahrung das Knochenmark erheblich mehr kernhaltige rote Blutkörperchen enthält als das der ohne Eisenzufuhr ernährten Kontrolltiere.

Eisenwirkung bei Chlorose.

Danach werden wir annehmen müssen, daß es sich bei der Eisenwirkung in der Chlorose um zweierlei Momente handelt: erstlich um die Verwendung des zugeführten Eisens als Material zum Aufbau des Hämoglobins und zur Bildung von eisenreichen organischen Reservestoffen in der Leber, Milz und anderen Organen; und zweitens um eine specifisch anregende Wirkung der Eisensalze auf die hämoglobinbildenden Zellen, wie es schon *Trousseau*[2] gelehrt hat, und wie es von *Harnack*[3] und neuerdings wieder von *Noorden*[4] als wahrscheinlich hingestellt worden ist. Diese letztere specifische, therapeutisch gewiß bedeutungsvolle Wirkung kommt aber den schwer zersetzlichen Hämoglobinderivaten kaum oder gar nicht zu, vielmehr scheinen sie nicht anders als jede andere natürliche eisenreiche Nahrung verwertet zu werden.

Wenn hiermit dem Eisen ein die Wachstums- und Stoffwechselprozesse anregender oder sogar bedingender Einfluß zugeschrieben wird, so bezeichnet dies nur einen besonderen Fall seiner ganz allgemeinen Bedeutung für alle Lebensvorgänge: nicht nur bei niederen Tieren (Crustaceen etc.) findet es sich als nie fehlender, integrierender Bestandteil (als „Ferrin“ nach *Dastre*), sondern auch die Pilze[5] und die höheren Pflanzen (Bildung des eisenfreien Chlorophylls!) bedürfen seiner notwendig zu ihrer Vegetation.

Da sich somit aus dem exakten Experiment in Übereinstimmung mit der praktischen Erfahrung ergeben hat, daß der Wirkungswert der Eisensalze ein wesentlich — zum mindesten quantitativ — verschiedener ist von dem des Nahrungseisens, so ist damit eine rationelle Grundlage für ihre Anwendung bei der Chlorose auch neben sonst eisenreicher Kost gewonnen.

Einer Hypothese *Heubners*[6] zufolge mangelt dem Chlorotischen die genügende Fähigkeit, das meist dreiwertige Eisen der Nahrung zu dem zweiwertigen des Blutfarbstoffs zu reduzieren: danach würden zur Therapie der Chlorose nur Ferroverbindungen, wie z. B. in den *Blaud*schen Pillen, in den Eisenwässern etc. mit Erfolg zu verwenden sein.

Bedeutung der Eisensalze für den Eisenersatz.

Übrigens ist die gewöhnliche Kost des Menschen keineswegs sehr eisenreich. *Stockman*[7] fand in einer größeren Reihe von Untersuchungen, daß die täglich bei normaler Ernährung zugeführte Eisen-

[1] *Fr. Müller, Virchows* Arch. 1901, Bd. 164.
[2] *Trousseau,* Clinique médic. Paris 1868, Bd. 3, S. 515.
[3] *Harnack,* Lehrbuch. 1883, S. 459.
[4] *v. Noorden,* Berl. klin. Wochenschr. 1895.
[5] Vgl. *Molisch,* Ber. Wien. Akad. Wiss. 1894, Bd. 103.
[6] Therap. Monatsh. 1912. Bd. 26, S. 44.
[7] *Stockman,* Journ. of Phys. XVIII. 1895, S. 484.

menge 8—11 *mg*, bei mangelhafter Ernährung, schlechtem Appetit aber 6—8, mitunter sogar weniger als 4 *mg* beträgt; die Menge des täglich in Kot und Urin ausgeschiedenen (abgenutzten) Eisens fand *Stockman* in vier genau untersuchten Fällen den angeführten Mengen annähernd entsprechend. Im Hungerzustand werden von erwachsenen Menschen im ganzen 8—10 *mg* Eisen täglich ausgeschieden. Der Hungerkünstler *Cetti* schied im Mittel 7 *mg*, ebenso *Breithaupt* 8 *mg* mit den Faeces aus[1].

Danach ist in der normalen Nahrungsmenge zwar genügend Eisen vorhanden, um den physiologischen Bedarf, d. h. den unvermeidlichen Abnutzungsverlust gerade noch zu decken, doch reicht es kaum aus, um einen bestehenden krankhaft entstandenen Eisenmangel zu ersetzen. Die Folgerungen ergeben sich daraus von selbst.

Beurteilung der Eisenpräparate.

Für die Praxis dürfen wir nach dem Gesagten schließen, daß alle Eisenpräparate — mit Ausnahme der Hämoglobinderivate, die sich nur wie eisenreiche Nahrung zu verhalten scheinen — einander prinzipiell gleichwertig sind. Auch klinisch ist diese theoretische Folgerung in besonders daraufhin angestellten Versuchen bestätigt worden[2].

Ihre örtlichen Wirkungen im Magen.

Nach ihren örtlichen Wirkungen auf den Magen und Darm sowie in der Schnelligkeit und Ausgiebigkeit ihrer Resorption zeigen die verschiedenen Präparate aber nicht unerhebliche Unterschiede. Alle einfachen, sauer reagierenden Eisensalze üben auf Schleimhäute einen von ihrer Menge und Konzentration abhängigen adstringierenden oder ätzenden Einfluß aus, der sich bei sehr empfindlichen Magen in Magenbeschwerden, Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen, namentlich Verstopfung äußern kann. Dahin gehören u. a. das Ferrum hydrog. reductum, metallisches Eisen (0·05—0·1 *g*, 2—3mal tägl.), das durch die Magensäure zu Chlorid gelöst wird und als solches zur Wirkung kommt; ferner das Ferrum oxydat. saccharatum solubile (2·8% Fe, Gaben 1·5—3·0 *g*) und das Ferrum carbonicum saccharatum (10% Fe, Gaben 0·5—1·0 *g*), das Ferrum lacticum (Gaben 0·1—0·5 *g*), citricum und pomatum. Bei der Dosierung ist der Eisengehalt der Präparate in Betracht zu ziehen. Durch Zusatz von Alkali wird die saure Reaktion und damit die adstringierende Wirkung der Eisensalze abgeschwächt oder beseitigt, und darauf beruht es, daß die *Blaud*schen Pillen, Pilulae Ferri carbonici (Eisenvitriol mit Kaliumcarbonat) und ähnliche Mischungen im allgemeinen gut vertragen werden; das gleiche gilt von den eisenhaltigen Mineralwässern, die neben kohlensaurem Eisenoxydul meistens Erdalkalicarbonate enthalten, übrigens aber schon wegen ihrer geringen Konzentration nur schwache örtliche Wirkung haben. Noch weniger sind Störungen der Magen- und Darmverdauung von Präparaten zu befürchten, in denen das Eisen in kolloider Form wie das kolloidale Eisenhydroxyd in dem Liquor ferri oxyd. dialys. (3·5% Fe, Gaben 0·5—1·5 *g*) oder an Albuminate mehr oder weniger fest gebunden vorkommt und nur langsam als Eisenion abgespalten wird. Dahin sind zu rechnen z. B. der Liquor ferri albuminati oder peptonati (0·4% Fe). Noch fester

[1] *Virchows* Arch. 1893, Bd. 131, Suppl.
[2] Vgl. *Romberg*, Berl. klin. W. 1897, Nr. 25.

scheint das Eisen gebunden zu sein in dem Ferratin (Eisenalbuminsäureverbindung 6% Fe), dem Carniferrin (phosphorfleischsaures Eisen 30% Fe) und dem Triferrin (paranucleinsaures Eisen 22% Fe). Von den verschiedenen hämatinhaltigen Präparaten des Handels ist nach den Ergebnissen der experimentellen Untersuchungen, wie schon gesagt, eine specifische Eisenionenwirkung nicht zu erwarten; dazu stimmt es, daß aus dem Hämatin weder durch Säuren noch durch Alkalien oder sonstige Reagenzien Eisen abgespalten wird.

Als sicheres Reagenz zur Erkennung ionisierbaren Eisens, zum Unterschied von dem an Kohlenstoff organisch festgebundenen, ist nach *A. B. Mac Callum*[1] das Hämatoxylin zu verwenden, das durch Spuren von Eisensalz dunkelviolett gefärbt wird.

Dem Eisenchlorid kommt neben der adstringierenden eine stark blutkoagulierende Wirkung zu, die oft therapeutische Anwendung findet; ebenso ist es als oberflächlich wirkendes Ätz- und Desinfektionsmittel mit Nutzen bei Rachendiphtherie gebraucht worden.

Giftwirkungen der Eisensalze.

Eigentliche Giftwirkungen des Eisens können auftreten, wenn Eisensalze mit Umgehung des Darmkanals, d. h. durch subcutane oder intravenöse Injektion in den Organismus gelangen. Kaninchen, Katzen, Hunde werden so durch 30 bis 60 *mg* Fe pro 1 *kg* unter Lähmungserscheinungen getötet; ist die Menge des auf einmal injizierten Eisens so groß, daß es im Blut nicht vollständig in kolloide Albuminatverbindungen übergeführt werden kann, so tritt das freie Eisensalz durch die Nieren aus, wobei die Nierenepithelien geschädigt werden; bei subcutaner Injektion der für den therapeutischen Zweck ausreichenden und gebräuchlichen Gaben beim Menschen kommt diese Gefahr aber nicht in Betracht, wie die erfolgreichen Versuche von *Quincke, Lépine*[2] ergeben haben.

Mangan.

Über therapeutische Wirkungen des dem Eisen nahestehenden Mangans ist nichts Sicheres bekannt.

Allerdings hat schon *Hannon* behauptet, gewisse Fälle von Chlorose mit Mangan, andere wiederum mit Blei- und Kupfermitteln und wieder andere mit Wismutsubnitrat geheilt zu haben[3], und neuerdings liegen ähnliche Angaben von *Cervello*[4] vor. Nach Untersuchungen von *Bertrand*[5] ist Mangan als normaler und mithin vermutlich als notwendiger Bestandteil aller tierischen Organismen anzusehen.

Arsen.

Dagegen scheint es festzustehen, daß ein ähnlicher Einfluß auf die Blutbildung wie dem Eisen tatsächlich auch der arsenigen Säure As_2O_3 zukommt. Abgesehen von den entsprechenden klinischen Angaben[6] scheinen dafür auch die experimentellen Befunde von *Bettmann* und von *Stockman* (beide 1898) am Knochenmark der mit Arsenik behandelten Tiere zu sprechen[7]. Nach *Gunn*[8] werden die

---

[1] *A. B. Mac Callum*, Journ. of Phys. 1897.

[2] *Lépine*, Sem. méd. 1897, Bd. 17, S. 25.

[3] Daraufhin hat *Hannon* zuerst die S. 422 angeführte Theorie der Eisenwirkung bei Chlorose begründet.

[4] *Cervello e Barabini*, Sul potere ematogeno dei metalli pesanti. Palermo 1894.

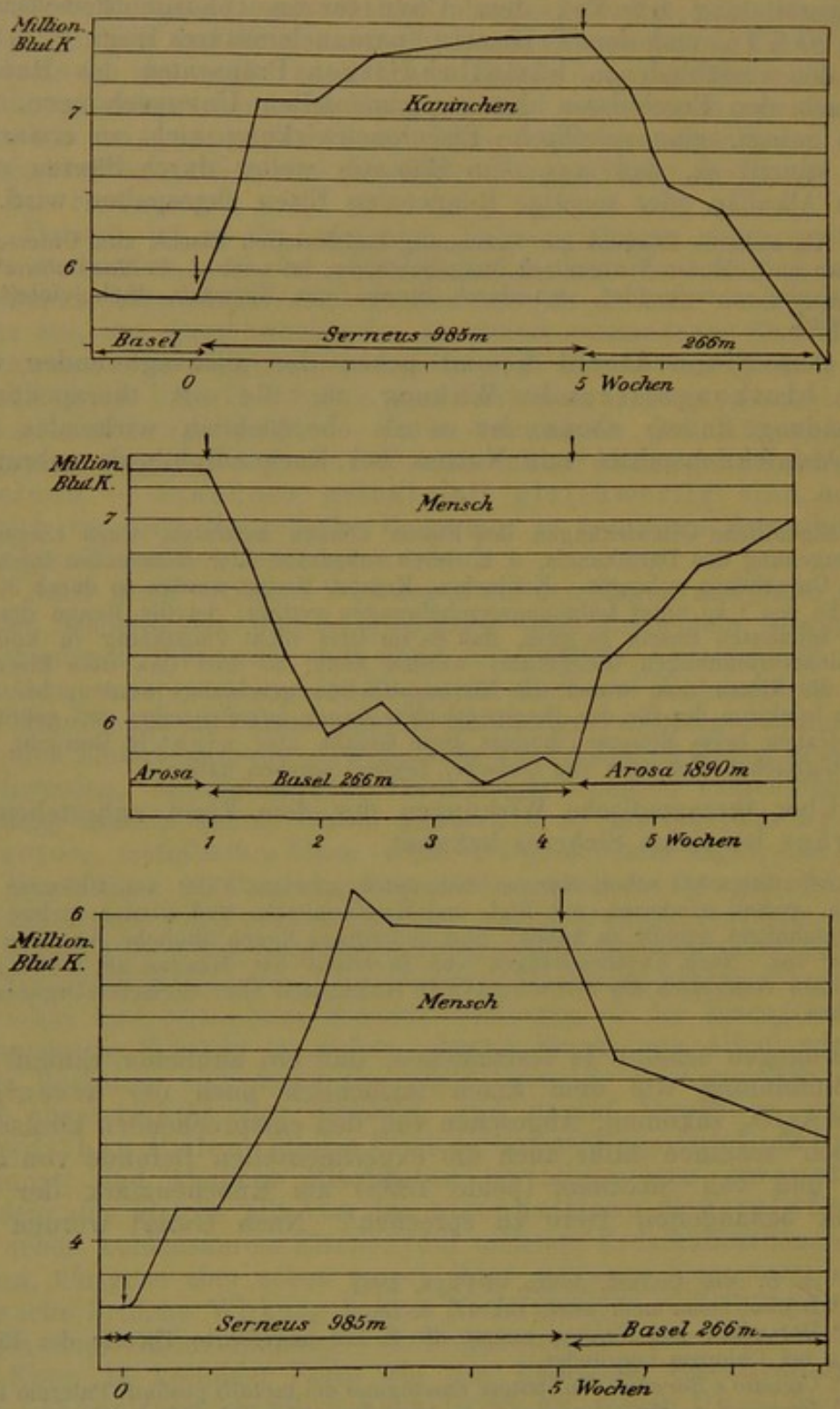
[5] *Bertrand* u. *Medigreceanu*, C. r. Acad. Sc. 1912, Bd. 155, S. 82.

[6] Nach *Zwetkoff* (Z. f. exp. Path. u. Ther. 1911, Bd. 9, S. 393) soll allerdings Arsen bei Chlorose für sich allein nicht wirksam sein, wohl aber in Verbindung mit Eisen.

[7] Vgl. *Stockman* u. *Greig*, Journ. of Physiol. 1898, Bd. 23, S. 376.

[8] *Gunn*, Brit. med. Journ. 1908, Juli; *Gunn* u. *Feltham*, ibid. 1911, Jan.; *Stockman* u. *Charteris*, Journ. of Path. and Bact. 1903, Bd. 8, S. 443.

Fig. 56.



Verhalten der Blutkörperchenzahl in verschiedenen Höhen.

roten Blutkörper durch Aufnahme von Arsenik widerstandsfähiger gegen hämolytische Agenzien (Wasser, Saponin, Glykocholat). Außer dieser hier verwertbaren Beobachtung läßt sich eine wissenschaftliche Begründung der Anwendung des Arseniks bei der perniziösen

Anämie[1] sowie bei der Leukämie und der Pseudoleukämie einstweilen nicht geben. Über Arsenpräparate und natürliche Arsenwässer vgl. S. 396.

Wirkung des Höhenklimas auf das Blut.

Eine anregende Wirkung wie Eisen und Arsenik hat auf die Bildung der roten Blutkörperchen auch die Einschränkung der Sauerstoffversorgung der blutbildenden Organe. Bekannt ist die lebhaft gesteigerte Funktion des Knochenmarks und rasche Regeneration nach Blutverlusten, und man hat sogar bei der Bleichsucht selbst von Aderlässen Gebrauch gemacht, um das anscheinend träge Knochenmark durch Anämie zu stärkerer Produktion anzuregen. In viel schonenderer Weise gelingt dies aber durch Beschränkung der Sauerstoffzufuhr in der Atemluft.

Paul Bert hatte schon 1877[2] die Vermutung ausgesprochen, daß sich bei Menschen und Tieren in großen Höhen die Blutkörperzahl und Hämoglobinmenge vermehren müsse, um eine genügende Sauerstoffaufnahme aus der verdünnten und mithin absolut sauerstoffärmeren Luft zu ermöglichen. Seine Vermutung fand sich vollauf bestätigt, namentlich durch *Viault,* der 1890 an sich selbst und seinem Begleiter nach dreiwöchigem Aufenthalt in einem peruanischen Minenort in einer Höhe von über 4000 *m* die Zahl der roten Blutkörper von anfänglich 5 auf $7^1/_2$—8 Millionen im Kubikmillimeter steigen sah. Analoge Beobachtungen sind dann später in großer Zahl an Menschen und Tieren gemacht worden, insbesondere von *Egger, Miescher* und seinen Schülern[3]. Wir geben auf nebenstehender Seite einige aus *Eggers* Versuchen stammende Kurven über die Blutkörperchenzahlen in der Ebene und auf Bergeshöhen.

Zunahme der Erythrocyten im Kubikmillimeter Blut

Die weitere Analyse hat ergeben, daß dabei das ursächliche Moment die Verminderung der Sauerstoffspannung in der Atemluft ist. Denn die gleiche Steigerung des relativen Blutkörperchengehaltes läßt sich erzielen, wenn man Tiere längere Zeit verdünnte (*Schaumann* und *Rosenquist*[4]) oder sauerstoffarme Luft atmen läßt (*Sellier*[5]).

bei Verminderung der O_2-Spannung.

Strittig blieb aber zunächst die Frage, ob diese Vermehrung der Blutkörperchen nur eine relative oder eine absolute ist, d. h. ob das Blut nur durch Verminderung des Blutplasmas reicher an Blutkörperchen erscheint oder ob bei gleichbleibendem Plasma eine über die Norm gehende Neubildung von Blutkörperchen stattgefunden hat. Dies konnte nur durch Bestimmung des Gesamthämoglobins mehrerer gleichartiger, aber bei verschiedener Sauerstoffspannung gehaltener Tiere in Beziehung zu ihrem Körpergewicht festgestellt werden. Die Resultate, die in der folgenden Tabelle[6] kurz wiedergegeben sind, beweisen eindeutig die vermehrte Bildung der roten Blutkörperchen.

Sie beruht zum Teil auf vermehrter Neubildung,

---

[1] Die perniziöse Anämie ist Folge u. a. abnorm gesteigerter Hämolyse, die durch operative Entfernung der hämolytisch mitwirkenden Milz gehemmt und geheilt werden kann: *Eppinger,* Berl. klin. W. 1913, Nr. 33 u. 34. Über die Bedeutung der Milz für Bildung und Zerstörung der roten Blutkörper vgl. auch *Asher,* Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 55, S. 13.

[2] *Paul Bert,* Sur la Pression barométrique.

[3] *Egger, Miescher* und seine Schüler, Korr. f. schweiz. Ärzte. 1893, Nr. 24.

[4] *Schaumann* und *Rosenquist,* Z. f. klin. Med. 1898, Bd. 35.

[5] *Sellier,* Thèse, Bordeaux 1895.

[6] Vgl. Höhenklima etc. von *Zuntz, Loewy, Müller* und *Caspari.* 1906. S. 197. Literatur bei *Jaquet,* Über die physiol. Wirkung d. Höhenklimas. Basel 1904.

Autor	Tiere	Höhe in *m*	Hämogl. pro *kg*	Verdünnte Luft, entspr. einer Höhe von *m*	Hämogl. pro *kg*	Diff. in Proz.
Jaquet u. *Suter*	Kaninchen	280	5·39	1800	6·59	+ 23·0
Jaquet	Kaninchen	280	5·50	1600	6·73	+ 20·0
Abderhalden	Kaninchen	280	7·99	1800	9·32	+ 16·6
Abderhalden	Ratten	280	8·92	1800	10·62	+ 19·0
Zuntz	Hunde	400	10·78	2150	13·00	+ 20·0

Auch ist dies durch die histologische Untersuchung des Blutes und des Knochenmarks der „Höhentiere", nämlich der Nachweis zahlreicher Normoblasten im Blut und der Bildung roten Knochenmarks bestätigt worden.

Neuerdings ist die Vermehrung der Erythrocyten unter dem Einfluß des Höhenklimas von *Gordon Douglas*[1] in Zweifel gezogen worden, u. zw. auf Grund der Bestimmung der Gesamthämoglobinmenge am Lebenden mittels der CO-Methode[2]. Daß diese aber unzulänglich ist, geht aus den Analysen von *Dreyer* und *Ray*[3] hervor. Neuere, die Vermehrung der Erythrocyten beweisende Beobachtungen an anämischen Menschen hat *C. Staeubli* mitgeteilt[4].

Die Vermehrung der Blutkörperchen und des Hämoglobins unter dem Einfluß verminderter Sauerstoffspannung, d. h. eines wenn auch sehr geringen Sauerstoffmangels, ist als eine ungemein empfindliche, kompensatorisch regulierende Reaktion der hämoglobinbildenden Apparate, namentlich des Knochenmarks, zu betrachten.

zum Teil auf einer veränderten Verteilung der Blutkörperchen.

Die Neubildung von Blutkörperchen läßt sich aber nicht gleich im Beginn der Wirkung der verdünnten Luft nachweisen, sondern erst nach mehreren Tagen, während die Zunahme der roten Blutkörperchen im Kubikmillimeter Blut schon im ersten Anfang bemerklich ist; diese primäre relative Vermehrung ist auf vorübergehende Blutkonzentration in den oberflächlichen Hautgefäßen — wahrscheinlich durch veränderte Blutverteilung — zurückzuführen.

Polycythämie.

Die Ursachen des der Chlorose ungefähr entgegengesetzten Zustandes der Polycythämie (Erythrocythämie) sind unbekannt; für eine pharmakologische Beeinflussung fehlen die theoretischen und empirischen Anhaltspunkte. Wiederholte Blutentziehungen beheben zeitweilig das Leiden[5].

Beeinflussung der Leukocyten.

Eine theoretische Begründung für die pharmakologische Beeinflussung der Leukocyten läßt sich derzeit nicht geben. Ihre Anzahl

[1] *Gordon Douglas*, Journ. of Physiol. 1910, Bd. 40, S. 471.

[2] *Gréhant* et *Quinquaud*, J. d. l'anat. et Phys. 1882, Bd. 18, S. 564; *Boycott* u. *Douglas*, Journ. Path. and Bacter. 1909, Bd. 13, S. 256.

[3] *Dreyer* und *Ray*, Phil. Transact. R. Soc. London. 1910, Bd. 201, S. 133, Ser. B.; ferner *Dreyer, Ray* u. *Walker*, Skand. Arch. f. Physiol. 1913, Bd. 28, S. 299.

[4] Ergebnisse der inneren Medizin u. Kinderkl. 1913, Bd. 11, 72 ff., daselbst auch die neueste Literatur darüber.

[5] Literatur bei *Hörder*, Med. Klinik. 1911, Bd. 5, S. 301.

im Oberflächenblut kann zunächst durch die Blutverteilung verändert werden (*Bohlandt*[1]), eine Vermehrung der Leukocyten im Blut findet bei gesteigertem Übertritt aus den blutbildenden Organen und bei vermehrter Neubildung statt. So entsteht die Leukocytose nach Pilocarpin durch Contraction der glatten Muskelfasern der Milz- und Lymphdrüsen; nach Unterbindung der Milzgefäße bleibt das Pilocarpin ohne Einwirkung auf die Leukocytenzahl (*Harvey*[2]). Auf der Einwirkung auf die lymphoiden Elemente der Darmwand dürfte die Leukocytenvermehrung beruhen, die man bei gesteigerter Tätigkeit und Hyperämie des Darmes als Verdauungsleukocytose sowie nach zahlreichen schleimhautreizenden Stoffen, Bitterstoffen u. dgl. beobachtet hat (*Pohl*[3]). Hyperleukocytose ruft auch — vermutlich durch Reizung der blutbildenden Organe — die Injektion oder Inhalation von Radiumemanation hervor[4].

Über den Einfluß des vegetativen Nervensystems und seiner pharmakologischen Reaktionen auf die Zusammensetzung der Leukocyten (Eosinophilie, Neutrophilie) im Blute haben *Bertelli, Falta* u. *Schweeger*[5] ausführliche Angaben gemacht.

Chinin.

Dem Chinin und der Salicylsäure kommt eine specifische Wirkung auf Leukocyten zu. Ihre Bewegungen werden schon durch sehr verdünnte Lösungen dieser Stoffe gehemmt, durch konzentriertere Lösungen werden sie getötet (*Binz*[6]).

Im übrigen wird die Verteilung der Leukocyten im Blute durch chemotaktische Substanzen beeinflußt und ihre Anzahl durch verschiedene Arzneimittel auf indirektem Wege verändert. So entsteht durch die Einwirkung gewebsreizender Substanzen auf die Haut anfangs Hypo-, später aber Hyperleukocytose (*Winternitz*[7]). Nach *Hamburger* und *de Haan* steigern Kalksalze in specifischer Weise die Beweglichkeit und das phagocytäre Vermögen der Leukocyten[8].

Strahlende Energie.

Endlich können die Leukocyten auch im kreisenden Blut zerstört werden; als labile und zum Zerfall geneigte Elemente unterliegen sie der Einwirkung vieler zerstörenden Agenzien (vgl. Stoffwechsel). So gehen die Leukocyten im Blute durch Röntgenbestrahlung zu grunde, und die Milz bei Leukämie verkleinert sich sekundär (*Linser* u. *Helber*[9]). Ähnlich wirkt die Emanation von Thorium X[10].

Bei Gelegenheit einiger Benzolvergiftungen machte *L. Selling*[11] in Baltimore die Beobachtung, daß die Zahl der weißen Blutkörperchen bei den Vergifteten auffallend gering war. Daraufhin an Hunden

---

[1] *Bohlandt*, Zbl. f. inn. Med. 1899.
[2] *Harvey*, Journ. of Phys. 1906, Bd. 35.
[3] *Pohl*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1889, Bd. 25.
[4] *M. Levy*, Radium in Biol. u. Heilkunde. 1912, Bd. 1/2.
[5] *Bertelli, Falta* u. *Schweeger*, Zeitschr. f. klin. Med. 1910, Bd. 71.
[6] *Binz*, Das Chinin. Berlin 1875; *Roth*, Action of Quinine on the Leucoc., Journ. of pharm. and exp. ther. 1912, Bd. 4, S. 157.
[7] *Winternitz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 36.
[8] Biochem. Z. 1910, Bd. 24, S. 470; *Hamburger*, Untersuchungen über Phagocyten. Wiesbaden 1912.
[9] *Linser* u. *Helber*, D. Arch. f. klin. Med. 1905, Bd. 83.
[10] *Falta, Kriser* u. *Zehner*, Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 12; vgl. auch *Gudzent*, Strahlentherapie. 1913, II, Heft 2, daselbst Literatur.
[11] *Zieglers* Beitr. 1911, Bd. 51.

angestellte Versuche ergaben eine schwere Schädigung des Knochenmarks, der Lymphdrüsen und der Milz durch starke Benzolvergiftung.

Benzol.

Das führte zur Anwendung von Benzol (ca. 3·0—5·0 *g* pro die in Kapseln zu 0·5 *g*) bei Leukämien[1], wobei die Zahl der weißen Blutkörperchen in einigen Wochen stark sinkt, die Bildung der roten Blutkörperchen aber unter Umständen sogar begünstigt wird.

Umgekehrt findet bei Zerstörung der roten Blutkörperchen durch specifische Blutgifte eine Vermehrung der Leukocyten statt, die auf Ausschwemmung und Neubildung beruht (*Heinz*[2]).

Veränderung der Gerinnbarkeit des Blutes.

Unter den Störungen, die von den ungeformten Bestandteilen des Blutes abhängen, läßt sich zunächst die Gerinnbarkeit des Blutes pharmakologisch beeinflussen (schwer stillbare Blutungen. Purpura haemorrhagica, Hämophilie?). Erfahrungsgemäß begünstigt die Zufuhr von Kalksalzen[3] die Bildung kompakter Fibringerinnsel; innerlich oder intravenös beigebrachtes Glaubersalz erhöht nach *Reverdin*[4] ebenfalls die Gerinnbarkeit, desgleichen nach *v. d. Velden*[5] reichliche Kochsalzinjektionen. Nach neueren Beobachtungen soll auch Leim sowohl innerlich (täglich 15—20 *g* Gelatine) als auch subcutan capillare Blutungen verhindern oder stillen (*A. Baß*[6]). Möglicherweise beruht diese Wirkung der Gelatine aber nur auf ihrem Kalkgehalt, der etwa 0·6% beträgt (*Zibell*[7]).

Außer dem Kalkgehalt des Plasmas ist auch sein Gehalt an Lipoiden, insbesondere Lecithinen, von Einfluß auf die Gerinnbarkeit: Entziehung dieser Lipoide hemmt, Zufuhr solcher fördert die Gerinnung[8]. Darauf vermutlich beruht die klinische Verwendung eines aus Blutplättchen hergestellten Lipoidextraktes (Koagulin *Rocher-Fonio*) zur Blutstillung[9].

Umgekehrt die Gerinnbarkeit des Blutes zu mindern oder aufzuheben wird in der Therapie kaum jemals indiziert sein, es sei denn etwa zur Verhinderung drohender oder fortschreitender Venenthrombosen; wohl aber kann es für manche Tierexperimente erwünscht sein. Ein Zusatz von oxalsaurem oder citronensaurem Natron zum Blut (1 : 100) hindert durch Beschlagnahme des im Blut gelösten Kalks die Gerinnung. Doch wirken diese Salze, bzw. die Kalkentziehung, giftig auf Herz- und Nervensystem und können daher am Lebenden nicht angewendet werden, sondern nur bei Durchblutungs-

---

[1] *v. Koranyi*, Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 29. Neuere Beobachtungen und Literatur bei *Türk*, Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde. Wien 1913, Nr. 4.

[2] *Heinz*, Handb. d. exp. Path. u. Ther. 1905, Bd. 1, S. 450.

[3] Über die Resorption von $CaCl_2$ im Darm siehe *Voorhoeve*, Biochem. Ztschr. 1910/1911, Bd. 30 u. 32; *Lindig*, Diss. Jena 1912.

[4] *Reverdin*, Rev. méd. de la Suisse rom. 1895, S. 506.

[5] *v. d. Velden*, Verh. Kongr. inn. Med. 1909, S. 155, und D. med. Wochenschr. 1909, Nr. 5.

[6] *A. Baß*, Zbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1900, Nr. 6.

[7] *Zibell*, Münchner med. Wochenschr. 1901, Nr. 42; vgl. aber auch *Kaposi*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1904, Bd. 13.

[8] *Zack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 27, u. ebenda 1913, Bd. 74, S. 1.

[9] *Fonis*, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte. 1913, Nr. 13.

versuchen überlebender Organe. Dagegen enthalten die Drüsen des Blutegels einen gerinnungswidrigen Stoff, der ohne Schädigung intravenös injiziert werden kann und für einige Zeit die Gerinnbarkeit des Blutes aufhebt (*Haycraft*[1]). *Franz* und *Jacobj*[2] haben diesen Körper so weit als möglich isoliert und mit dem Namen Hirudin bezeichnet; nach seinem chemischen Verhalten dürfte es eine Deuteroalbumose sein. 1 *mg* der Substanz hält etwa 20 cm^3 Kaninchenblut dauernd ungeronnen.

Veränderungen der Viscosität.

In den letzten Jahren hat man begonnen, auch den Grad der Viscosität, d. h. der inneren Reibung des Blutes bei physiologischen und pathologischen Zuständen zu berücksichtigen (*Kramer*[3]) und sie behufs erleichterter Blutströmung durch pharmakologische Mittel zu vermindern. Dies scheint, wie bereits *Poiseuille*[4] fand und *Müller* und *Inada*[5] sowie *Kottmann*[6] bestätigen, mittels Jodkali möglich zu sein[7], und man ist neuerdings geneigt, den Erfolg dieses Mittels bei der Arteriosklerose auf diese viscositätsmindernde Wirkung zurückzuführen. Die Viscositätsherabsetzung des Blutes kommt dabei nicht durch eine Änderung des Plasmas, sondern wahrscheinlicher durch Änderung der roten Blutkörperchen zu stande; schon Volumschwankungen derselben beeinflussen die Viscosität sehr merklich, so daß sie z. B. bei Kohlensäureeinleitung ins Blut, wodurch das Volum der Erythrocyten zunimmt, und aus dem gleichen Grunde bei asphyktischen Zuständen erheblich gesteigert wird.

Änderung der chemischen Zusammensetzung des Plasmas

Endlich kann es unter Umständen indiziert sein, die Zusammensetzung der anorganischen Plasmabestandteile zu ändern, d. h. gewisse Salze zuzuführen, an denen etwa ein Mangel im Blut anzunehmen ist. — Allerdings handelt es sich in diesen Fällen niemals um eine Änderung oder pathologische Zusammensetzung des Blutes allein, sondern aller Gewebssäfte und zum Teil der Gewebe selbst, die Erythrocyten mit einbegriffen, sofern die betreffenden Ionen in sie einzudringen vermögen.

durch Salzzufuhr,

Dahin gehört vielleicht die Anwendung von pflanzensauren Kalisalzen in Form von Frucht- und Kräutersäften (Citronen, Herba cochleariae, Veronica beccabunga) bei der Behandlung des Skorbuts. Doch fehlen für diese Vermutung a posteriori die wissenschaftlichen Grundlagen. Sicher aber ist dahin zu rechnen der förderliche Zusatz von Kochsalz zu reiner oder sehr vorwiegender Pflanzenkost, bei der große Mengen von Kalisalzen den Körper durchlaufen und dabei — nach dem Massenwirkungsgesetz — seine Natronsalze mit zur Ausscheidung zwingen (*Bunge*) (vgl. den Abschnitt über „Salzwirkung").

---

[1] *Haycraft*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1884, Bd. 18.

[2] *Franz* u. *Jacobj*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 49.

[3] *Kramer*, Bestimmungsmethoden, Messung der Durchflußzeit durch ein Capillarrohr; vgl. *Hirsch* u. *Beck*, Arch. f. klin. Med. 1901, Bd. 69.

[4] *Poiseuille*, Ann. de chir. et de phys. 1843.

[5] *Müller* u. *Inada*, D. med. Wochenschr. 1904.

[6] *Kottmann*, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1907, woselbst auch Literatur.

[7] *Determann* u. *Bröking* leugnen jedoch die Viscositätsverminderung durch Jodide auf Grund ihrer an Kaninchen, Hunden und Pferden ausgeführten Versuche. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 21.

durch Säuerung. Schließlich kommt als eine wichtige und der medikamentösen Behandlung zugängliche Störung die abnorm verminderte Alkalescenz des Blutes hier in Betracht; selbstverständlich ist sie immer nur Ausdruck, d. h. Teilerscheinung einer allgemeinen Stoffwechselstörung, bei der es zu abnormem Auftreten von Säuren — Milchsäure, Oxybuttersäure u. a. — kommt[1].

***Toxikologie** des Blutes.* Außer den bisher besprochenen, therapeutisch verwertbaren Änderungen des Blutes gibt es eine ganze Reihe anderer, unter allen Umständen schädlicher Einwirkungen, im engeren Sinne Blutvergiftungen, von denen die wichtigsten hier erwähnt werden sollen.

Kohlenoxyd. 1. Kohlenoxyd CO, der Hauptgiftbestandteil des Kohlendunstes und des Leuchtgases, hat eine rund 200mal stärkere Affinität zum Hämoglobin als der Sauerstoff, ist daher im stande, schon bei einer 200mal geringeren Konzentration in der Atmungsluft, d. i. bei ca. 1‰ Volum der Atmosphäre, ihn zur Hälfte, bei höherer Konzentration aber nahezu ganz aus seiner Verbindung mit dem Blutfarbstoff zu verdrängen.

Wenn V_o den Prozentgehalt der Atmosphäre an Sauerstoff und V_c den entsprechenden Prozentgehalt an CO bezeichnet, so ist — unter Berücksichtigung der Absorptionskoeffizienten — der durch CO in Beschlag genommene Prozentteil des körperwarmen Blutes x

$$x = \frac{100}{0{\cdot}006518 \cdot \frac{V_o}{V_c} + 1},^{2}$$

enthält also beispielsweise die Luft 21% Sauerstoff und 0·1% Kohlenoxyd, so ergibt sich

$$x = \frac{100}{0{\cdot}006518 \cdot \frac{21}{0{\cdot}1} + 1} = \frac{100}{2{\cdot}3688} = 42{\cdot}21\,\%$$

d. h. also, bei genügend langem Aufenthalt in einer solchen Atmosphäre würde beinahe die Hälfte des Blutes mit CO gesättigt sein. Betrüge aber der CO-Gehalt der Luft 0·3%, so ergibt sich x = 68·7% Kohlenoxydhämoglobin, was mit dem Leben des Menschen nicht mehr verträglich ist. Der Tod tritt beim Menschen bereits ein, wenn 60—70% seines Blutfarbstoffes von Kohlenoxyd gebunden sind, bei den höher temperierten Vögeln liegt die tödliche Zone zwischen 50 und 60% CO-Blut, bei den Kaninchen umgekehrt erst zwischen 80 und 90%[3]. Hört während des Lebens des Vergifteten die Zufuhr von Kohlenoxyd auf oder, anders ausgedrückt, sinkt seine Konzentration in der Luft auf 0, so wird es von dem nun allein zuströmenden Sauerstoff der Luft all-

[1] Über den Begriff der „Blutalkalescenz" und über ihre physiologische Bedeutung vgl. „Pharmakologie des Stoffwechsels", S. 374.

[2] Siehe *Hüfner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48. Neuere, eingehendere Untersuchungen von *Douglas, Haldane J. S.* u. *Haldane J. B. S.*, The laws of combination of haemoglobine with CO and O_2, Journ. of Physiol. 1912, Bd. 44, S. 275.

[3] Vgl. *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 29, und *Hüfner*. Journ. f. prakt. Chem. 1884, Bd. 30, S. 68.

mählich wieder ausgetrieben, u. zw. um so energischer, je höher die Sauerstoffkonzentration der Luft ist. Die Entgiftung wird also wesentlich beschleunigt werden, wenn reiner Sauerstoff zur Einatmung gelangt.

Blausäure.

2. Von der Blausäurevergiftung, die durch rasche Lähmung der Centren des Nervensystems tödlich wirkt, wird nebenbei auch das Blut betroffen, indem die Sauerstoffentnahme durch die oxydablen Bestandteile der Körperzellen gemindert oder aufgehoben wird — ähnlich wie auch andere sog. katalytische Vorgänge durch HCN gehindert werden[1]. Deshalb hat das Venenblut dann nahezu arteriellen Sauerstoffgehalt und arterielle Farbe. Das aus dem Hämoglobin durch Fäulnis oder andere Prozesse entstandene Methämoglobin verbindet sich unter Abgabe von Sauerstoff mit Blausäure zu einer hellroten Verbindung, dem „Cyanhämoglobin", das unter Umständen zur Erkennung der HCN-Vergiftung (hellrote Totenflecke) dienen kann[2].

Methämoglobinbildung.

3. Eine große Zahl von Stoffen bewirkt die Umwandlung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin, eine Verbindung des Hämoglobins mit Sauerstoff, in der derselbe fest gebunden und daher für die Respirationsprozesse der Gewebe nicht verwertbar ist[3]. Die Farbe des so veränderten Blutes ist rotbraun, bei vollständiger Umwandlung kaffeebraun. Durch Reduktionsmittel wird Methämoglobin zu normalem Hämoglobin reduziert; kleine Mengen von Methämoglobin im Blut können so durch die reduzierenden Stoffe der Blutkörperchen allmählich wieder zurückverwandelt werden; andernfalls gehen die betroffenen Blutkörperchen zu grunde, der Farbstoff löst sich im Plasma, und dies kann zu schweren Folgen führen (Methämoglobinurie, Verstopfung der Harnkanälchen, Urämie).

Von den hierhergehörigen Stoffen sind vorzugsweise zu nennen die chlorsauren Salze, Nitrite, Anilin und viele seiner Derivate wie namentlich Acetanilid, Nitroglycerin, Mono- und Dinitrobenzol, Phenylhydrazin, Pyrogallol, Orthoform u. a. m.

Auflösung der roten Blutkörperchen.

4. Die Hämolyse, d. i. die Auflösung der roten Blutkörperchen, kann eintreten, wenn die osmotische Spannung der umgebenden Flüssigkeit erheblich unter die der Blutkörperchen sinkt; das tritt z. B. ein bei hochgradiger Blutverdünnung (Infusion von reinem Wasser). Haben die Blutkörperchen durch besondere Umstände eine merklich höhere osmotische Spannung erhalten als das normale Blutplasma, so kann dieses ebenfalls hämolytisch wirken: das ist der Fall, wenn durch Injektion stark wasserentziehender Mittel (konzentrierter Salzlösungen, reinem Glycerin) in Parenchym — namentlich bei Blutstauung — das Blut regionär konzentriert wird; gelangen dann die osmotisch abnorm gespannten „hypertonischen" Blutkörperchen durch die Circulation in andere Gefäßgebiete mit normalem Plasma, so verfallen sie der Hämolyse (*Filehne*[4]).

[1] Vgl. *Gaehtgens*, Med.-chem. Untersuch. herausg. v. *Hoppe-Seyler*, Heft 3, Berlin 1868, und *Geppert*, Ztschr. f. klin. Med. 1889, Bd. 15.

[2] *Kobert*, Über Cyanmethämoglobin. 1881; dazu v. *Zeynek*, Über krystallinisches Cyanhämoglobin. Ztschr. f. physiol. Chem. 1901, Bd. 33.

[3] Oxyhämoglobin $Hb.O_2$ enthält ein Sauerstoffatom mehr als Methämoglobin Hb.OH; vgl. *v. Reinbold*, Ztschr. f. physiol. Chem. 1913, Bd. 85, S. 250.

[4] *Filehne*, *Virchows* Arch. 1889, Bd. 117, S. 413.

Offenbar aus dem gleichen Grunde bekommen nach Angaben von *Janowski*[1] Kaninchen Hämoglobinurie, wenn ihnen nach mehrwöchiger Trockenfütterung reichlich Wasser in den Magen gebracht wird.

Abgesehen von osmotischen Störungen wirken alle Stoffe hämolytisch, die irgendwelche integrierenden Bestandteile des Stromas chemisch oder physikalisch-chemisch angreifen und somit aus dem Gleichgewicht ihrer normalen Protoplasmaverbindungen bringen. So wirkt Saponin durch seine starke Affinität zum Cholesterin (*Ransom*[2]), so Äther, Chloroform und sämtliche damit verwandten Narkotica bei genügender Konzentration durch physikalisch-chemische Änderung der lipoiden Kolloide der Blutkörperchen hämolytisch, wahrscheinlich in gleicher Weise auch Seifen (ölsaures Natron) und gallensaure Salze. Praktisch kommen aber diese „Blutvergiftungen" nicht in Betracht, weil das Saponin überhaupt nicht unverändert von der Darmschleimhaut aus resorbiert wird, und jene Narkotica und anderen Stoffe in der Regel nicht in einer für diese Giftwirkung ausreichenden Konzentration ins Blut gelangen[3]. Von praktischer Bedeutung dagegen ist das ebenfalls hämolytische Gift der Speisemorchel Helvella esculenta, die Helvellasäure (*Böhm* u. *Külz*[4]), die vom Magen leicht resorbiert wird und ins Blut übergeht. Aus den frischen Morcheln kann sie durch Auskochen mit Wasser entfernt werden; beim Trocknen der Pilze scheint sie zerstört zu werden. Ihr chemischer Angriffspunkt in dem Stroma der Blutkörperchen ist nicht bekannt. Das letztere gilt auch vom Arsenwasserstoff, der eingeatmet schon in sehr kleinen Mengen das Blut rasch auflöst.

Endlich wären hier zu erwähnen hämolytisch wirkende „Toxine", wie manche Schlangengifte (z. B. Cobragift) und die Hämolyse durch artfremdes Blutserum[5], sowie bei Kranken mit „paroxysmaler Hämoglobinurie" durch arteignes Serum, „Autolysin"[6], welches aber nur bei partieller Abkühlung (z. B. bei einem kalten Fußbad) in Wirksamkeit tritt. Gegen diese letztere Erkrankung ist mit günstigem Erfolg Cholesterin (in 10% Emulsion intramuskulär) angewandt worden[7]); eine Erklärung dafür fehlt.

Folgen der Hämolyse.

Die Folgen der Hämolyse sind verschieden. Bei sehr ausgedehnter und plötzlicher Auflösung können durch Freiwerden des Fibrinferments in den Gefäßen Gerinnungen mit rasch tödlichem Ausgang eintreten. Bei geringeren Graden führt die Menge des gelösten Hämoglobins zu abnorm reichlicher Bildung von Gallenfarbstoff und zu Ikterus[8]; das

[1] Zit. nach *Paltauf*, Path. d. Blutes, Hdb. d. allgem. Path. 1912, Bd. 2, S. 77.

[2] *Ransom*, Deutsche med. Wochenschr. 1901, Nr. 13.

[3] Nach *Faust* u. *Tallqvist* (Arch. f. exp. Path. u. Ther. 1907, Bd. 57) beruht die Bothryocephalusanämie auf der hämolytischen Wirkung von Ölsäure, die im Bandwurmleib als Cholesterinester enthalten ist. Durch chronische Fütterung von sehr großen Mengen reiner Ölsäure (tgl. 10—25 *g*) gelang es *Faust* (ibid. 1908) beim Hunde eine erhebliche Abnahme des Erythrocytengehaltes herbeizuführen.

[4] *Böhm* u. *Külz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1882, Bd. 19, S. 445.

[5] Vgl. *Landsteiner* in *Oppenheimers* Hdb. d. Biochemie. 1910, II.

[6] *Landsteiner* u. *Donath*, Zeitschr. f. klin. Med. 1906; Wiener klin. Wochenschrift. 1908.

[7] *Pringsheim*, Münchner med. Wochenschr. 1912, Nr. 32.

[8] Hämoglobin wird im circulierenden Blute rasch zu Gallenfarbstoff umgewandelt, u. zw. unter Umständen auch ohne Mitwirkung der Leber: *Whipple* u. *Hooper*, The Journ. of exp. Med. 1913, Bd. 17, S. 612.

nicht in der Leber und Milz zurückgehaltene Hämoglobin wird durch die Nieren ausgeschieden und kann dabei zu Verstopfung der Harnkanälchen und zu Anurie führen.

Aus den gelösten Blutkörperchen gelangen außer dem Blutfarbstoff auch die Salze und die Blutkörperchenlipoide (Lecithin, Cerebroside etc.) in das Plasma. Enthalten die Blutkörperchen, wie dies bei manchen Tierarten der Fall ist, viel Kalisalze, so können diese durch Herzlähmung tödlich wirken. Die freiwerdenden arteignen Lipoide sind relativ ungiftig, artfremde aber außerordentlich giftig. Kaninchenblut z. B., einem Hunde in die Venen injiziert, wird durch das Hundeblutplasma gelöst; die freigewordenen Lipoide wirken alsbald lähmend auf das Centralnervensystem und die Atmung (*Gottlieb* u. *Lefmann*[1]). Auf den verschiedenen giftigen Bestandteilen der gelösten Blutkörperchen beruht die Gefahr der Transfusion artfremden Blutes; wird es gelöst, so wirkt es giftig.[2]

---

[1] *Gottlieb* u. *Lefmann*, Med. Klinik 1907; *Lefmann*, *Hofmeisters* Beiträge zur chemischen Physiologie. 1908, Bd. 11, S. 255.

[2] *Landois*, Beitr. zur Transfus. d. Blutes. Leipzig 1878.

Pharmakologie des Wärmehaushalts.

Antipyretica.

„Fieber"-mittel.

Alle Mittel, durch die wir den Wärmehaushalt beeinflussen, wirken sehr viel schwächer auf die Körperwärme des normalen Organismus als auf die des Fiebernden. Deshalb spricht man von „Fiebermitteln". Doch besteht eine prinzipielle Verschiedenheit in der Einwirkung auf den normalen und kranken Organismus nur bei jenen Antipyreticis, die wie das Chinin bei Malaria die Fieberursache bekämpfen. (Vgl. ätiotrope Mittel S. 512.)

Die große Mehrzahl bekämpft nur das Symptom der Temperatursteigerung. Daß auch diese rein symptomatisch wirksamen Antipyretica die Körperwärme Fiebernder soviel stärker herabsetzen als die Gesunder, ist die Folge eines verschiedenen Verhaltens der Wärmeregulation in beiden Fällen.

Wärmeregulierung.

Als Wärmeregulation bezeichnet man die Gesamtheit der Vorgänge, durch welche die Konstanz der Körperwärme bei wechselnder Außentemperatur erreicht wird. Bei kaltblütigen Tieren, denen eine Wärmeregulation fehlt, steigen und fallen Wärmebildung und Körperwärme mit der Außentemperatur; dagegen lösen Kälte und Wärme bei Homöothermen eine Reihe von Vorgängen aus, unter deren Schutz der Organismus auch bei niedriger oder hoher Außentemperatur seine Eigenwärme zu erhalten vermag. Es sind dies teils lokale Vorgänge, die sich an der abgekühlten oder erwärmten Körperoberfläche abspielen, teils sind es Folgen komplizierter Fernwirkungen, die vom Centralnervensystem ausgehen.

Lokale Kälte- und Wärmewirkung.

Lokal werden die Gefäße der Haut an den betroffenen Hautstellen durch die Kälte verengert, die abgekühlte Haut wird blutleer, blaß und kalt (*François Franck, Mosso*[1]). Dadurch wird die Haut mit ihrem Fettpolster als schlechter Wärmeleiter zur schützenden Decke der inneren Organe. Umgekehrt ruft die Wärme lokale Erschlaffung der Hautgefäße hervor, Rötung und stärkeren Blutzustrom. Wir haben es hier, wenigstens zum Teil, mit direkten Wirkungen von Kälte und Wärme auf die Gefäßwände zu tun, denn auch die Gefäße eines vom Centralnervensystem abgetrennten überlebenden Organs erweitern sich in der Wärme, verengern sich in der Kälte (*Lewaschew*[2], *Bernstein*[3], *Langendorff*[4]).

---

[1] *François Frank*, Travaux du Laboratoire de Marey. 1876; *Mosso*, Archives italiennes des Biologie. 1889; u. a.

[2] *Lewaschew*, *Pflügers* Archiv. 1881, Bd. 26, S. 60.

[3] Vgl. *Bernstein*, Lehrb. d. Physiologie. Stuttgart 1894, S. 110.

[4] *Langendorff*, *Pflügers* Archiv. 1897, Bd. 66, S. 387.

Reflektorische Wärmeregulierung gegen Abkühlung

Die Kälte wirkt aber nicht bloß auf die Gefäße der direkt betroffenen Hautstellen, sondern auch auf ihre Temperaturnerven. Dadurch entsteht einmal subjektiv das Kältegefühl: wir empfinden uns kalt, wenn die Haut schlecht durchblutet und abgekühlt wird. Durch den Kältereiz werden ferner die Reflexe ausgelöst, die den Wärmeverlust nach außen einschränken und die weiterhin auch die Wärmebildung steigern.

durch physikalische Regulation,

Die Einschränkung der Wärmeabgabe ist also die Folge einer reflektorischen Verengerung sämtlicher Hautgefäße, die der Kältereiz auch an den nicht direkt von der Kälte betroffenen Hautstellen hervorruft. Die gesamte Körperoberfläche wird blaß und blutleer. Daher rührt das allgemeine Kältegefühl bei lokaler Abkühlung. Am besten werden diese Reflexe dadurch demonstriert, daß die Hauttemperatur der einen Hand sinkt, wenn man die andere in sehr kaltes Wasser taucht (*Brown-Séquard* und *Tholozan*[1]). Der im Plethysmographen eingeschlossene Arm zeigt schon bei gelinder Abkühlung des anderen Armes eine deutliche Verminderung seines Volums (*Amitin, Lommel*[2]). *Otfried Müller*[3] hat gezeigt, daß dementsprechend lokale Kältereize durch die Abnahme des Blutgehalts der Körperoberfläche (Haut und Muskeln) eine mächtige Verschiebung der Blutverteilung, namentlich auch vermehrten Blutzufluß zum Splanchnicusgebiet veranlassen.

Die durch den Kältereiz ausgelöste Verengerung der Hautgefäße schützt den Organismus in doppelter Weise: einmal strömt ein geringerer Anteil der gesamten Blutmenge durch die Haut, das Organ, welches der Abkühlung ausgesetzt ist; das Gesamtblut kehrt daher weniger abgekühlt zum Herzen zurück. Gleichzeitig wird aber der Blutstrom mehr in die inneren Organe gelenkt; es circuliert also eine größere Blutmenge in den Gefäßgebieten der Eingeweide, aus denen es am wärmsten zum Herzen zurückkehrt. Durch diese Veränderungen der Blutverteilung wird der Wärmeverlust bei niedriger Außentemperatur eingeschränkt und ausgeglichen, und die Bluttemperatur bleibt konstant, solange diese physikalische Wärmeregulation genügt.

durch chemische Regulation

Dort, wo sie für sich allein nicht mehr hinreicht, wie z. B. bei einem längeren Aufenthalt im kalten Bade, tritt ein zweiter Regulierungsvorgang in Kraft, die sogenannte chemische Wärmeregulierung[4]. Sie wird schon durch die geringste Erniedrigung der Bluttemperatur im Centralnervensystem automatisch ausgelöst.

in Muskeln und Drüsen.

Der Organismus wehrt sich in solchem Falle durch Steigerung seiner Verbrennungen. Bei der chemischen Wärmeregulierung folgt die Steigerung der CO_2-Abgabe mit größter Regelmäßigkeit der allmählichen Herabsetzung der Außentemperatur[5]. Zu den Stätten dieser reflektorisch angefachten Wärmebildung gehören — wie man allgemein annimmt — die Muskeln, u. zw. anfänglich ohne daß die Tiere dabei sichtbare Bewegungen machen, d. h. ohne daß die Zunahme der Wärme-

[1] *Brown-Séquard* u. *Tholozan*, zitiert nach *Morat* u. *Doyon*, Traité de Physiologie. 1899. Bd. 3, S. 490.

[2] *S. Amitin*, Ztschr. f. Biologie. 1897, Bd. 35, S. 13, sowie *Lommel*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904.

[3] *Otfried Müller*, Habilitationsschrift. Tübingen 1905.

[4] Vgl. über Wärmeregulation *Rubner*, Biologische Gesetze. Marburg 1887.

[5] Vgl. *Wolpert*, Arch. f. Hygiene. 1898, Bd. 33, S. 206.

bildung mit einer mechanischen Leistung der Muskeln verknüpft wäre. Neben den Muskeln sind aber sicher auch die großen Drüsen an der gesteigerten Wärmebildung mitbeteiligt, so daß die durch die Kälte ausgelösten Abwehrvorgänge fast alle Funktionen des Organismus betreffen.

Störung der physikalischen Wärmeregulierung im Alkoholrausch.

Es ist auch von pharmakologischer Bedeutung, daß die subjektive Empfindung der Kälte und die Schutzeinrichtungen gegen die Abkühlung zunächst reflektorisch von den Temperaturnerven der Haut aus ausgelöst werden, also von der Durchblutung der Haut abhängen. Wird nämlich die Abkühlung der Haut durch Lähmung der Hautgefäße (Alkohol) verhindert, und werden diese dann trotz niedriger Außentemperatur reichlich durchblutet, so nimmt die Innentemperatur des Körpers ab, aber er empfindet sich nicht kalt, weil die Temperatur der Haut nicht gesunken ist. Dann fehlt auch der wirksame Reiz für die sonst ausgelösten willkürlichen und unwillkürlichen Schutzmaßregeln der physikalischen Wärmeregulation, und der Organismus verliert immer mehr Wärme nach außen. Daher die Gefahr des Erfrierens bei allen narkotischen Giften, welche die Hautgefäße lähmen, vor allem im Alkoholrausch.

Regulation gegen Überhitzung

Wie die Regulierung der Körperwärme gegen Abkühlung, so erfolgt auch der Schutz gegen Überhitzung durch das Nervensystem. Von seinen Centren aus werden die Hautgefäße erweitert, die Schweißsekretion wird angeregt und durch Beschleunigung der Atmung mehr Wärme durch die Lungen abgegeben. Durch die Erweiterung der Hautgefäße wird eine größere Blutmenge der Abkühlung ausgesetzt; durch die Verdunstung des Schweißes auf der Hautoberfläche wird eine große Wärmemenge absorbiert und dem Körper entzogen. Tiere, welche nicht schwitzen können und ein dichtes Haarkleid besitzen, entledigen sich hingegen im wesentlichen durch Tachypnöe und durch die damit verbundene Wasserverdunstung der überschüssigen Wärme.

bei verschiedenen Tierarten,

Der Hund z. B. kann seine Wärmeabgabe von der Haut aus nur sehr unvollkommen steigern. Er erreicht die Wärmeregulation durch Wasserverdunstung auf der breiten und reichlich mit Speichel und Schleim überrieselten Zunge, indem er sehr schnell atmet und die ausgeatmete Luft nicht durch die Nase, sondern über die weit vorgestreckte Zunge bläst. Läßt man Hunde arbeiten und verhindert dabei diesen wichtigsten Regulationsmechanismus durch vorhergehende Tracheotomie, so gehen die Tiere durch Überhitzung zu grunde (*Zuntz*[1]).

beim Menschen.

Für den Menschen stellt die Schweißsekretion neben der Erweiterung der Hautgefäße das wirksamste Mittel dar, um dem Körper, besonders bei Muskelarbeit, große Wärmemengen zu entziehen[2], denn zur Verdampfung von 1 cm^3 Wasser bedarf es schon 0·54 Calorien. So kann die überschüssige Wärme selbst bei großer mechanischer Arbeitsleistung, z. B. beim Marschieren, mit Hilfe der physikalischen Wärmeregulation entfernt werden, und einer chemischen Wärmeregulierung durch Einschränkung der Wärmebildung bedarf es gar nicht, um den Organismus vor Überhitzung zu schützen.

---

[1] *Zuntz*, Zusammenfassung im Vortrag, gehalten in der Balneologischen Gesellschaft, 6. März 1903.

[2] Vgl. den von *Zuntz* a. a. O. mitgeteilten Fall von angeborenem Mangel der Schweißdrüsen.

Bluttemperatur als auslösendes Moment.

Die Regulation gegen Überhitzung kann auch ohne reflektorischen Anreiz erfolgen. Sie wird offenbar ausgelöst durch die Einwirkung einer auch nur ganz wenig übernormalen Bluttemperatur auf das Centralnervensystem. *R. H. Kahn*[1] hat alle Zeichen der physikalischen Regulation gegen Überhitzung durch isolierte Erwärmung des in das Gehirn einströmenden Carotisbluts erzielen können. Die Erwärmung des Hirnbluts — und zwar ohne gleichzeitige Änderung der Bluttemperatur des übrigen Körpers — genügte, um Erweiterung der Hautgefäße, Schweißsekretion und Wärmedyspnöe zu erzeugen.

Das Centralnervensystem als Wärmeregulator.

Zu ihrer Reaktion gegen niedrige Außentemperatur werden die wärmeregulierenden Centren also reflektorisch angeregt, aber auch durch eine, wenn auch nur minimale Abnahme der Bluttemperatur[2]. Bei der Reaktion gegen Überhitzung wird ihr Erregungszustand vom Blute aus beeinflußt, aber auch reflektorisch von der Haut aus, da die Zeichen der Gegenregulierung (Schweißausbruch) bei Einwirkung von Wärmereizen schon auftreten können, ehe es zu einer Erhöhung der Körpertemperatur kommt[3]. Immer aber ist das Centralnervensystem der Thermoregulator, der die Körperwärme konstant erhält.

Die physiologische Wärmeregulierung erfolgt nach dem Gesagten durch einen sehr verwickelten Mechanismus. Gefäßnervencentren und Sekretionscentren folgen dabei den Impulsen eines höher gelegenen Centrums, und die Erfolgsorgane der Wärmeabgabe werden durch die Wärmeregulierung mit den nervösen Einflüssen auf den Stoffwechsel in den Stätten der Wärmebildung (Muskeln und Drüsen) in eigenartiger Weise verknüpft. Über den näheren Zusammenhang dieser Regulierungsvorgänge fehlen bisher genauere Kenntnisse. Sicher ist nur, daß sie das Wärmegleichgewicht derart erhalten, daß sich Wärmebildung und Wärmeabgabe immer die Wage halten, solange der Thermoregulator im Centralnervensystem normal funktioniert. Die Körperwärme bleibt unter den wechselnden Bedingungen der Außentemperatur sowie bei allen Schwankungen der Verbrennungsvorgänge im Organismus normal, weil sich mit jeder Veränderung des Stoffwechsels, z. B. bei Nahrungszufuhr oder bei Muskelarbeit, gleichzeitig auch die Wärmeabgabe entsprechend ändert, und, wenn diese physikalische Regulation nicht hinreicht, auch die Wärmebildung nach den wechselnden Anforderungen der Wärmeabgabe geregelt wird. Auf diese Weise kann das Gleichgewicht des Wärmehaushalts bei sehr verschieden großem Wärmeumsatz erreicht werden. Zur Erhaltung der normalen Körpertemperatur kommt es immer nur darauf an, daß bei Veränderung des einen Faktors auch der andere regulatorisch mitverändert wird, so daß sich die jeweilige Wärmeausgabe immer mit der jeweiligen Wärmebildung deckt, der Kassenbestand der Wärmemenge im Körper also unverändert bleibt. Man kann diese Verhältnisse durch ein Schema ausdrücken, in welchem man die wechselnden Größen der Wärmeabgabe und Wärmebildung als Ordi-

[1] *R. H. Kahn, Engelmanns* Archiv für Physiologie. 1904, Suppl. S. 90.

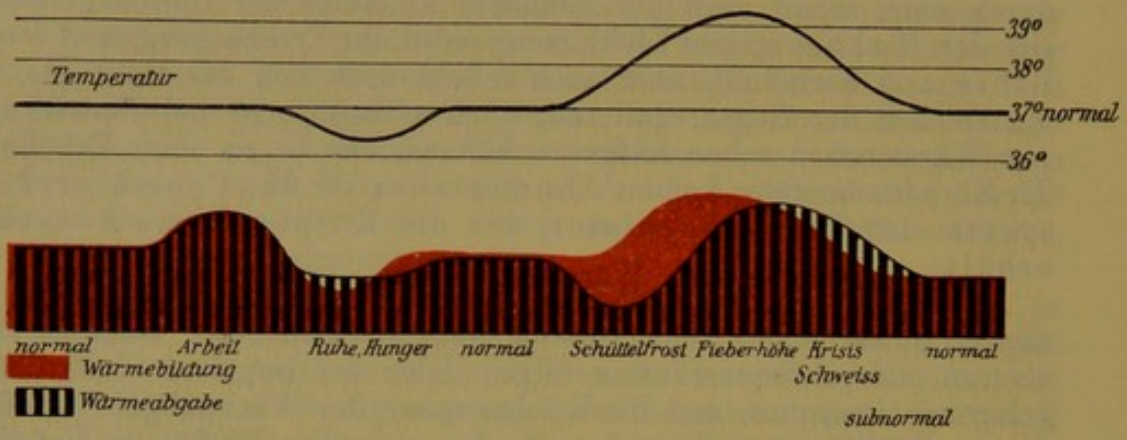
[2] *R. Stern,* Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 20, S. 63; *Straßer,* Medizinische Klinik 1910, Nr. 28.

[3] *Stern* a. a. O. *Straßer* a. a. O. *Filehne,* Archiv für Physiologie. 1910, S. 501.

naten aufzeichnet; sie decken sich in der Norm und lassen keinen Zwischenraum zwischen sich, solange die Körperwärme normal bleibt (vgl. Fig. 57).

Die obere Kurve zeigt die resultierende Körpertemperatur. Sie bleibt normal, wenn in der Norm Wärmebildung und Wärmeabgabe sich decken, auch wenn z. B. bei Muskelarbeit beide gleichmäßig gesteigert sind. Durch Sinken der Wärmebildung nimmt die Körperwärme nur bei langdauerndem Hungern etwas ab. Sie steigt durch Zurückbleiben der Wärmeabgabe und darauffolgende Zunahme der Wärmeproduktion im Fieber und sinkt durch Zurückbleiben der Wärmebildung hinter der Abgabe in der Krisis.

Fig. 57.



Centren der Wärmeregulierung.

Ein derartig koordiniertes Zusammenarbeiten von Wärmebildung und Wärmeabgabe ist nur durch eine centrale Verknüpfung beider Vorgänge möglich. Übergeordnete Wärmecentren müssen gleichzeitig die der Wärmeabgabe vorstehenden Apparate und anderseits den Stoffwechsel in den Geweben beeinflussen.

Wärmesparen bei Erregung der Centren.

Die Reaktion der regulierenden Wärmecentren gegen Abkühlung können wir als einen gesteigerten Erregungszustand deuten. Den Gefäßverengerern der Hautgefäße fließen schon in der Norm Erregungen von sensiblen Nerven der Haut zu; sinkt die Hauttemperatur, so wird diese reflektorische Erregung eine stärkere: die Wärmeabgabe wird eingeschränkt. Auch die Steigerung der Wärmebildungsvorgänge bei der Abkühlung, die chemische Wärmeregulation, beruht auf einer Verstärkung nervöser Impulse, welche die chemischen Prozesse in den großen Drüsen anfachen und in den Muskeln sogar zu sichtbaren Muskelbewegungen (Frösteln, Zittern) führen können. Daß es sich bei diesem Einsparen und Bilden der Wärme um einen gesteigerten Erregungszustand der Centren handelt, dafür spricht vor allem der Umstand, daß man die gleichen Symptome — Verminderung der Abgabe und Steigerung der Produktion — auch durch direkte mechanische oder elektrische Reizung an bestimmten Stellen des Gehirns durch den sog. Wärmestich hervorrufen kann (*Aronsohn* u. *Sachs, Richet, Ott*[1]). Bei Kaninchen, Hund und Pferd liegt eine solche Stelle im Kopf des Corpus striatum.

[1] *Aronsohn* u. *Sachs*, *Pflügers* Archiv. 1885, Bd. 37, S. 232; *Richet*, Comptes rendus. 1884 u. 1885; *Ott*, Journal of nervous and mental diseases. 1884.

Wärmeausgabe bei ihrer Beruhigung.

Die Reaktion des Organismus gegen Überhitzung kann man sich dagegen als eine Herabsetzung der Erregbarkeit in den gleichen Centren vorstellen; unter dem Einfluß des überwärmten Gehirnbluts mäßigt das Centrum die Impulse, die es den Vasomotorennerven und den wärmebildenden Geweben zusendet. Nach der Beobachtung von *R. H. Kahn*[1] wirkt die Überwärmung des Carotisbluts auch auf andere Hirncentren beruhigend; die Tiere sind darnach wie narkotisiert. Es ist kein Widerspruch, daß die Beruhigung dieser regulierenden, übergeordneten Centren mit einer gesteigerten Tätigkeit untergeordneter Apparate verknüpft ist (Schweißsekretion, Wärmedyspnöe), denn eine solche entgegengesetzte Beeinflussung höherer und untergeordneter Centren findet sich oft genug.

Blut-temperatur als auslösender Reiz.

Der adäquate Reiz für die Wärmecentren ist ihre eigene Temperatur. Die Temperaturhöhe reguliert ihren Erregungszustand. Ein Sinken der Blutwärme unter die normale führt zur Erregung und setzt die Vorgänge des Einsparens von Wärme und der vermehrten Wärmebildung in Gang. Ein Ansteigen der Blutwärme über die Norm verringert dagegen den Erregungszustand des Wärmecentrums, führt zur Verminderung der Wärmebildung und öffnet die Wege der Wärmeabgabe. In der Norm erfolgt die Regulierung auf diesem Wege derart automatisch, daß schon jede drohende Abkühlung oder Überhitzung abgewendet wird, noch ehe sie in einer Veränderung, etwa der Rektaltemperatur, überhaupt zum Ausdruck gelangt.

Die unmittelbare Beeinflussnng der Wärmecentren durch die in ihnen herrschende Temperatur geht sehr deutlich aus Versuchen hervor, die *Barbour*[2] mittels örtlicher Erwärmung und Abkühlung an der Stelle des Wärmstiches am Kaninchen angestellt hat. Er führte den Wärmestich anstatt mit einer Nadel mit einer doppelläufigen Sonde aus und erhielt beim Durchfließen warmen Wassers (43° C) durch diese Sonde regelmäßig Sinken der Körperwärme und beim Durchfließen von Wasser unter Körpertemperatur (33° C) regelmäßig Temperatursteigerung.

Es wird sich im folgenden zeigen, daß sich die Beobachtungen über Fiebergifte und über Antipyretica mit einer solchen Auffassung des Wärmesparens als „Erregung" und der gesteigerten Wärmeabgabe als „Beruhigung" eines Erwärmungscentrums gut vereinigen lassen. Dennoch spricht vieles dafür, daß der Wärmeregulationsapparat noch komplizierter konstruiert ist, indem zwei — ähnlich dem Inspirations- und Expirationscentrum bei der Regulierung der Atembewegungen — aneinander gekuppelte Regulierapparate den entgegengesetzt gerichteten Funktionen: Steigerung der Wärmebildung und Wärmesparen auf der einen Seite und Verringerung der Wärmebildung und Zunahme der Wärmeabgabe auf der anderen, gemeinsam dienen. Die wärmeerhaltenden und die wärmehemmenden Centren, die Wärmcentren und Kühlcentren, würden danach von den physiologischen Reizen jeweils im entgegengesetzten Sinne beeinflußt werden, sich gegenseitig hemmen und so zur Erhaltung des Temperaturgleichgewichts Hand in Hand arbeiten (*H. H. Meyer*[3]).

[1] *R. H. Kahn*, a. a. O.
[2] *Barbour*, Arch. f. exp Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 1.
[3] *H. H. Meyer*, Referat 30. Kongr. f. innere Medizin. 1913.

Für eine solche Annahme von wärmehemmenden neben wärmefördernden Centren spricht das Verhalten gewisser Krampfgifte (s. u.), welche die Körperwärme in ausgeprägter Weise erniedrigen, dabei aber nicht den Erregungszustand des Wärmcentrums herabsetzen, sondern sicher auf andere Weise wirken. Es liegt nahe, eine Erregung von wärmehemmenden Centren anzunehmen[1]:

Lokalisation der Centren. Wenn wir von den wärmeregulierenden Apparaten als Centren sprechen, so ist dies ausschließlich im physiologischen Sinne gemeint. Denn die anatomische Lage des Wärmcentrums oder — richtiger gesagt — der komplizierten dieser Funktion dienenden Centren zu bestimmen, gelingt nur im Sinne einer ungefähren Lokalisation. Diese Apparate liegen jedenfalls noch tiefer als die Stelle des sogenannten Wärmestichs im Corpus striatum. Denn eine Quertrennung des Gehirns unmittelbar hinter demselben hebt die Wärmeregulation noch nicht auf (*Isenschmid* und *Krehl*[2]), dagegen verhalten sich warmblütige Tiere wie Kaltblüter, d. h. ihre Wärmeregulation wird völlig aufgehoben, wenn man zwischen Thalamus opticus und den Vierhügeln durchtrennt. Dem Zwischenhirn und insbesondere der Regio subthalamica[3] kommt danach die ausschlaggebende Bedeutung für die Wärmeregulation zu. Hier scheinen die wärmeregulierenden Orte in ziemlicher Ausdehnung über den Querschnitt verteilt zu sein. Nach der Abtrennung dieser Hirnteile von den Leitungsbahnen wird die Körperwärme völlig von der Temperatur der Umgebung abhängig[4]. Beim Wärmestich scheint es sich nur um die Reizung von Hirnteilen zu handeln, welche zu den um den dritten Ventrikel zerstreuten eigentlichen Centren in einer Beziehung stehen (*Jakobj* und *Römer*[5]). Von dem Orte des hypothetischen, hemmenden Centrums (Kühlcentrums) ist gar nichts bekannt. Aber Centren im physiologischen Sinne müssen wir jedenfalls annehmen, d. h. übergeordnete Apparate, welche das koordinierte Zusammenwirken von Gefäßnervencentren, Sekretionscentren, von Stoffwechselvorgängen u. s. w. ermöglichen und dadurch das Temperaturgleichgewicht erhalten.

Beziehung zu vegetativen Centren. Die Centren der Wärmeregulation stehen jedenfalls in nächster Beziehung zu Centren des vegetativen Systems, die an dieser Stelle an der Basis des Zwischenhirns liegen. Die Vorgänge bei der Wärmeregulation werden durch vegetative Nerven vermittelt; die Regulation der Wärmebildung erfolgt z. B. auf den Bahnen des N. sympathicus und des N. vagus[5]. Da nun auch eine Reihe von Giften, die sonst an Centren des vegetativen Systems angreifen (S. 448), die Wärmeregulation beeinflussen, so liegt es nahe, die wärmeregulierenden Centren als vegetative Centren anzusehen, das Wärmcentrum als sympathisches und das hypothetische antagonistische Kühlcentrum als ein parasympathisches[6].

Infektionsfieber. Durch die Wirkung der Fiebergifte auf den wärmeregulierenden Apparat kommt es zur Steigerung der Körpertemperatur in Infektionskrankheiten[7]. Die Bakteriengifte erzeugen einen toxogenen Eiweißzerfall, und die eigenartigen Abbauprodukte dieser pathologischen Zersetzung von Protoplasma oder die Bakteriengifte selbst stören die normalen Vorgänge der Wärmeregulation.

---

[1] *Harnack* u. *Schwegmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 40, S. 164.

[2] *Isenschmid* u. *Krehl*, Ebenda. 1912, Bd. 70, S. 119.

[3] Beim Kaninchen ist nach Untersuchungen von *Isenschmid* u. *Schnitzler* das Tuber cinereum das wichtigste Centralorgan der Wärmeregulation. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 76, S. 202.

[4] *Freund* u. *Straßmann*, Ebenda. 1912, Bd. 69, S. 12; *Freund* u. *Grefe*, Ebenda. 1912, Bd. 70, S. 135; *Freund*, Ebenda, 1913, Bd. 72, S. 296 u. 304, sowie *Krehl*, Referat, 30. Kongr. f. inn. Med. 1913.

[5] *Jacobj* u. *Römer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 149.

[6] *Hans H. Meyer*, a. a. O.

[7] Vgl. hierüber *Krehl*, Pathologische Physiologie. 7. Aufl. Leipzig 1912, S. 527.

Wärmehaushalt im Fieber.

Die Untersuchungen über den Wärmehaushalt fiebernder Menschen und Tiere ergeben[1], daß die Wärmeproduktion meist deutlich gesteigert ist, aber die Steigerung ist keine sehr erhebliche; sie beträgt etwa 20—30% über den normalen Wert (*Krehl*[2]). Da der Organismus jedoch bei normal funktionierender Wärmeregulierung seine Wärmeproduktion durch reichliche Nahrungszufuhr bis um 60% und durch Muskelarbeit noch weit höher steigern kann, ohne daß die Körperwärme dabei zunimmt, so kann jedenfalls eine Zunahme der Wärmebildung um 30% für sich allein nicht die Ursache der Temperatursteigerung sein. Es muß im Fieber noch eine Störung der Wärmeregulation hinzukommen. Während eine Mehrproduktion von Wärme in der Norm leicht durch Vermehrung der Wärmeabgabe ausgeglichen wird, ist die Wärmeabgabe im Fieber entweder absolut herabgesetzt oder sie bleibt doch im Verhältnis zur gesteigerten Wärmebildung zurück.

Während des Fieberanstiegs findet man die gesamte Wärmeabgabe fiebernder Tiere bei calorimetrischer Messung herabgesetzt (*Krehl* und *Matthes*[3]). Am Menschen weist schon die Kälte und Blässe der Haut im Schüttelfrost auf die Contraction der Hautgefäße hin, die von *Maragliano*[4] plethysmographisch, von *Geigel*[5] und *Kraus*[6] thermoelektrisch gemessen wurde. Durch partielle Calorimetrie (*C. Rosenthal*[7]) konnte die Verringerung der Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung an einzelnen Körperteilen erwiesen werden.

Die Körperwärme steigt somit im Fieber durch Einschränkung der Wärmeabgabe bei meist gleichzeitig gesteigerter Wärmebildung. Der Organismus verhält sich, als ob er Wärme sparen müßte; er verbrennt mehr als sonst und gibt möglichst wenig Wärme aus.

Die Fähigkeit zur Wärmeregulierung ist erhalten,

Man könnte daran denken, daß die wärmeregulierenden Centren im Fieber die Herrschaft über die peripheren Apparate der Wärmeabgabe und -bildung überhaupt verloren hätten und daß sie deshalb nicht mehr im stande wären, die Größe der einzelnen Faktoren des Wärmehaushalts einander anzupassen. Das ist aber durchaus nicht der Fall. Wie die Versuche von *Liebermeister*[8], später von *Stern*[9] am Menschen und zahlreiche Experimente an fiebernden Tieren (*Colasanti*[10], *Finkler*[11], *Lilienfeld*[12] u. a.) erwiesen haben, reagiert nämlich auch der fiebernde Organismus auf Abkühlung durch Steigerung der Wärmeproduktion und auf künstliche Überwärmung durch gesteigerte Wärmeabgabe. Doch ist die Wärmeregulierung nicht mehr eine so vollkommene wie in der Norm, und demgemäß wird die fieberhafte Temperatur durch äußere Eingriffe auch leichter verändert als die normale.

die Regulation aber anders „eingestellt".

Die Fähigkeit zur Wärmeregulierung ist demnach im Fieber keineswegs verloren gegangen. Wenn dennoch das gegenseitige Verhältnis von Wärmebildung und -abgabe nicht mehr so geregelt wird,

[1] Vgl. *Krehl* u. *Matthes*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 284.
[2] *Krehl*, Path. Physiol. 7. Aufl. Leipzig 1912, S. 540.
[3] *Krehl* u. *Matthes*, a. a. O.
[4] *Maragliano*, Ztschr. f. klin. Med. 1888, Bd. 14, u. 1890, Bd. 17.
[5] *Geigel*, Verhandl. d. Phys.-med. Ges. in Würzburg. 1889, Bd. 22, Nr. 1.
[6] *Kraus*, Wiener klin. Wochenschr. 1894, S. 229.
[7] *C. Rosenthal*, Arch. f. Anat. u. Phys. 1888, S. 1.
[8] *Liebermeister*, Path. d. Fiebers. Leipzig, 1875, S. 341.
[9] *Stern*, Ztschr. f. klin. Med. 1892, Bd. 20, S. 63.
[10] *Colasanti*, *Pflügers* Arch. 1877, Bd. 14, S. 125.
[11] *Finkler*, *Pflügers* Arch., 1882, Bd. 29, S. 89.
[12] *Lilienfeld*, *Pflügers* Arch., 1883, Bd. 32, S. 293.

daß die normale Körperwärme erhalten wird, wenn vielmehr der fieberhafte Organismus geradezu derart reguliert, daß er seine abnorme Körperwärme festhält, so müssen wir auf ein verändertes Funktionieren der wärmeregulierenden Centren schließen. Dies führte schon *Liebermeister* zu der Formulierung, daß die Wärmeregulation im Fieber auf einen höheren Grad eingestellt sei. In der Tat tritt auf der Höhe des Fiebers eine regulatorische Steigerung der Wärmeabgabe ein. Das über die Norm erwärmte Blut vermag die Wärmcentren wieder zu beruhigen und wirkt ihrer Übererregung entgegen; sonst müßte die Körperwärme ja durch die dauernde Vermehrung der Wärmebildung immer weiter ansteigen. Doch wird die Wärmeabgabe, solange der pathologische Zustand der wärmeregulierenden Centren andauert, nur soweit erhöht, um auf die fieberhafte Temperatur „einzustellen", nicht aber, um die Körperwärme zur Norm zu bringen.

Analogie mit der Gehirnstichhyperthermie.

So ist es heute möglich, zu einer präziseren Vorstellung von der Art der veränderten „Einstellung" der Wärmeregulation im Fieber und ihrer Umstellung (*Filehne*[1]) durch Antipyretica zu gelangen. Hiefür hat sich die Analogie des Infektionsfiebers mit der schon erwähnten Gehirnstichhyperthermie als fruchtbar erwiesen. Die Veränderung der Wärmeregulation ist in beiden Fällen die gleiche. Auch nach mechanischer Reizung an der Stelle des Wärmestiches im Corpus striatum entsteht Steigerung der Wärmeproduktion (*Schultze*[2]) bei einer im Fieberanstieg entweder absolut herabgesetzten oder wenigstens relativ insuffizienten Wärmeabgabe (*Gottlieb*[3], *Richter*[4], *Schultze*[5]). Auch in der Gehirnstichhyperthermie ist dabei die Fähigkeit zur Wärmeregulierung erhalten und tritt bei Veränderungen der Außentemperatur hervor (*Schultze*[6]). Auf der Höhe der Temperatursteigerung ist die Wärmeabgabe wie im Infektionsfieber vermehrt, aber nur soweit es dem Bestreben des Organismus entspricht, seine erhöhte Körperwärme beizubehalten. Der Wärmehaushalt verhält sich also nach Gehirnstich wie im Infektionsfieber.

Unterschiede nach der Entstehung.

Der gleiche pathologische Zustand der Wärmeregulierung ist freilich in den beiden Fällen durch verschiedene Ursachen bedingt. Die Störung durch den Gehirnstich ist eine direkte und deshalb die unkompliziertere; die toxische Veränderung der Wärmeregulierung im Fieber geht dagegen Hand in Hand mit allen anderen Wirkungen der Infektion.

Darauf beruhen gewisse Unterschiede. Während nach Gehirnstich in erster Linie N-freies Material zersetzt wird — nach den Untersuchungen von *Hirsch* und *Rolly*[7] das Glykogen der Leber und der Muskeln — wird beim Infektionsfieber vor allem das aus dem pathologischen Eiweißzerfall freiwerdende N-haltige Material zur Mehrverbrennung herangezogen. Nach dem völligen Verbrauch der Reservestoffe wird der Gehirnstich sogar unwirksam (*Hirsch* und *Rolly*), und darin hat man einen wesentlichen Unterschied gegenüber dem echten Fieber sehen wollen. Doch hängt

[1] *Filehne*, Berl. klin. Woch. 1882, Nr. 45, u. 1883, Nr. 6, u. Kongr. f. i. Med. 1885.
[2] *Schultze*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 43, S. 193.
[3] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28, S. 167.
[4] *Richter*, *Virchows* Arch. 1891, Bd. 123, S. 118.
[5] *Schultze*, a. a. N.
[6] *Schultze*, a. a. O., Über die Tonussteigerung der Hautgefäße nach Gehirnstich vgl. *Walbaum*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 72, S. 153.
[7] *Hirsch* u. *Rolly*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 75, S. 307.

der Eintritt und die Größe der Mehrzersetzung auch von der Gegenwart leicht zersetzlichen Materials ab; der Protoplasmazerfall, den die Infektionsgifte einleiten, schafft eben unter allen Umständen N-haltiges Material für die Mehrverbrennung herbei, während dieses Material sonst bei hungernden und stark herabgekommenen Individuen zäher verteidigt wird. Auch diese Verschiedenheit des Gehirnstichs und des Infektionsfiebers ist aber keine prinzipielle. Denn *Krehl* und *Matthes*[1] fanden, daß z. B. im Hungerzustand auch durch Injektion von Albumosen und anderen pyrogenen Substanzen, die sonst aseptisches Fieber erzeugen, keine Temperatursteigerung mehr zu erzielen ist.

Gehirnstich-hyperthermie eine Erregung wärmeregulierender Centren.

Somit spricht alles für die Annahme, daß es sich beim Infektionsfieber und bei der Hirnstichhyperthermie um eine im Grunde gleichartige Beeinflussung der wärmeregulierenden Centren handelt. Diese Parallele ist von Bedeutung für die Fieberpathologie und — wie wir gleich sehen werden — für das Verständnis der Antipyretica, weil wir die Temperatursteigerung nach Gehirnstich zweifellos auf eine Erregung der wärmeregulierenden Centren durch das Trauma zurückführen können. Dies geht vor allem daraus hervor, daß man durch elektrische Reizung mittels einer an der wirksamen Stelle fixierten Elektrode Temperatursteigerung erzielen kann. Die Veränderung der Wärmeregulierung durch Gehirnstich ist also ein Reizungssymptom, und das gleiche werden wir für das Fieber anzunehmen haben. Die „Einstellung auf eine höhere Temperatur" ist danach gleichbedeutend mit einem Zustand pathologisch gesteigerter Erregbarkeit in den wärmeregulierenden Centren.

Fieber: toxische Erregung der gleichen Centren.

Während die Erregung beim Gehirnstich durch mechanischen oder elektrischen Reiz entsteht, handelt es sich im Infektionsfieber um eine toxische Erregung, die man mit den mannigfachen anderen Reizsymptomen des Fiebers in Parallele setzen kann. In beiden Fällen wird die Erregbarkeit der wärmeregulierenden Centren derart verändert, daß sie schon auf einen schwächeren adäquaten Reiz hin, d. h. ohne eine eigentliche Abkühlung, mit Einsparen von Wärme reagieren. Es wird dann mehr verbrannt und die Wärmeabgabe eingeschränkt, als ob der Organismus „frieren" würde. Aber bei der normalen Reaktion gegen Abkühlung dauert der Erregungszustand der Centren nur so lange, als das Einsparen zur Erhaltung der Körperwärme wirklich nötig ist. Im Zustand pathologischer Erregbarkeit wird hingegen der Stoffwechsel so lange angefacht und die Wärmeabgabe so lange eingeschränkt, bis jene Temperaturhöhe erreicht ist, bei der der beruhigende Einfluß der gesteigerten Bluttemperatur der Erregung gerade die Wage hält. Klingt dann im Verlaufe der Erkrankung die erhöhte Erregbarkeit wieder ab, so kehrt auch die normale Reaktionsweise der Centren gegen das überwärmte Blut zurück, und die Wärmeabgabe wird nunmehr solange gesteigert, bis die normale Körperwärme erreicht ist.

Mit dieser Auffassung des Fiebers als einer dauernden abnormen Erregung wärmeregulierender Apparate ist die Erfahrung nicht im Widerspruche, daß die Körperwärme im Fieber im allgemeinen labiler ist als in der Norm. Ein analoges Verhalten gereizter Organe findet sich oft genug[2]; man könnte die geringere Resistenz des fiebernden Organismus gegen abkühlende Einflüsse als den Ausdruck leichter Ermüdbarkeit der gereizten Centren auffassen.

[1] *Krehl* und *Matthes*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1885, Bd. 37, S. 232.
[2] *Loewi*, Ergebnisse der Physiologie. 1904, III, 1, S. 332.

Pyrogene Stoffe.

Nach dem Gesagten muß das Wesen der pyrogenen Substanzen in einer Erregung oder Erregbarkeitssteigerung des wärmeregulierenden Apparats gesucht werden. Die Invasion von Krankheitserregern ruft Fieber hervor, solange der Organismus mit seinen Schutzstoffen (Antitoxinen, Bakteriolysinen etc.) den Kampf gegen die artfremden Zellen zu führen vermag; unterliegt er, so sinkt die Körperwärme im Kollaps. Es ist daher wahrscheinlich, daß die bei dem Zugrundegehen der Erregerzellen freiwerdenden Substanzen als pyrogene Stoffe wirken, die die wärmeregulierenden Hirncentren erregen und bei schwerer Vergiftung lähmen. Auch von außen eingeführtes artfremdes Eiweiß erzeugt bei seinem Zerfall Temperatursteigerung; unter den besonderen Umständen der „Überempfindlichkeit" gegen artfremdes Eiweiß äußert sich dies als Anaphylaxiefieber. Selbst die Zerfallsprodukte der arteigenen Zellen sind pyrogene Stoffe, z. B. die Albumosen (*Krehl* u. *Matthes*[1]). Durch Erregung von Zellzerfall oder Eiweißzerfall scheinen zahlreiche Substanzen, namentlich bei intravenöser Einführung und im Zustand von Überempfindlichkeit, „aseptisches Fieber" zu erzeugen (*Krehl*[2]). Der Mechanismus dieser Vorgänge ist noch nicht näher aufgeklärt. Doch ist es nicht unwahrscheinlich, daß eine Erregung oder Erregbarkeitssteigerung im Gebiete des sympathischen Nervensystems, dem eben auch die thermogenetischen Centren angehören dürften, als Ursache eine Rolle spielt. Dafür spricht, daß ein nachweisbar gerade an den Sympathicuscentren elektiv angreifendes Gift, das Tetrahydronaphthylamin (vgl. S. 367), in hohem Grade temperatursteigernd wirkt[3] und daß auch sonst manche central erregenden Gifte, wie das Coffein, das Cocain und das Atropin — auch abgesehen von der sekundären Wirkung etwa eintretender Krämpfe — zur Erhöhung der Körperwärme führen: alles Gifte, nach denen auch andere Symptome von Erregung des sympathischen oder von Schwächung des antagonistischen parasympathischen Systems (Pulsbeschleunigung, Pupillenerweiterung, psychische Erregung etc.) beobachtet werden. Daß dagegen andere, ebenfalls central erregende, d. h. krampfmachende Gifte, wie Santonin, Pikrotoxin, Anilin, Phenol u. a., die Körpertemperatur nicht steigern, sondern unter Umständen sogar stark herabsetzen (vgl. S. 458), spricht nicht gegen eine solche Auffassung, sondern bestätigt eher unsere Deutung; denn diese Gifte haben nicht die erwähnten Wirkungen auf die sympathischen Nerven, sondern erregen im Gegenteil die diesen antagonistischen parasympathischen Centren (Pulsverlangsamung, Pupillenverengerung, psychische Betäubung etc.). Es liegt nahe, den Angriffspunkt dieser temperaturherabsetzenden Krampfgifte in das hypothetische Hemmungscentrum für die Wärmebildung zu verlegen (*Harnack*[4]) und dasselbe als ein parasympathisches anzusehen (*H. H. Meyer*[5]). Endlich erzeugt auch das typische Sympathicusgift, das Adrenalin, unter Umständen sehr erhebliche Temperaturerhöhung (*Eppinger, Falta*

---

[1] *Krehl* und *Matthes*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 36, S. 451.
[2] *Krehl*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 35, S. 222.
[3] *R. Stern*, *Virchows* Arch. 1889 u. 1890, Bd. 115 u. 121.
[4] *Harnack* und *Schwedmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 40, S. 151.
[5] *H. H. Meyer*, Referat a. d. 30. Kongr. f. inn. Med. 1913.

u. *Rudinger*[1]). Es liegt nahe, die Ursache dieses Adrenalinfiebers in der centralen oder peripheren Erregung des sympathischen Nervensystems zu suchen. Beim Hungertier und in der Narkose wirkt Adrenalin nicht temperatursteigernd; Kalksalze, die die Erregbarkeit der adrenalinempfindlichen Apparate mindern, unterdrücken auch das Adrenalinfieber[2]. Ganz ähnlichen Typus zeigt nach neueren Untersuchungen von *Freund*[2] das Kochsalzfieber. Es wurde zuerst nach Einführung größerer Salzmengen an Säuglingen beobachtet (*Finkelstein, Schloß*[3]), läßt sich aber auch beim Erwachsenen etwa in der Hälfte der Fälle (*Bingel*[4]) und noch leichter am Tiere experimentell hervorrufen. Auch das Kochsalzfieber wäre danach eine Folge der Erregung des sympathischen Nervensystems.

Alle fiebererregenden Reize: Infektion mit Protozoen und Bakterien, Injektion von Anaphylatoxin, Kochsalz sowie auch von β-Tetrahydronaphthylamin, bleiben wirkungslos, wenn man vorher durch einen „Zwischenhirnstich" den Einfluß der wärmeregulierenden Centren vollständig oder fast vollständig ausgeschaltet hat (*Citron* u. *Leschke*[5]). Dadurch wird ihr Angriffspunkt erwiesen.

Fig. 58.

Unbeeinflußter Verlauf der Gehirnstichhyperthermie.

Antipyrese Beruhigung der Centren.

Die Auffassung der Temperatursteigerung als Folge der Übererregbarkeit wärmeregulierender Centren kann zur Erklärung der antipyretischen Arzneiwirkung dienen. Es ist dabei zweckmäßig, von der Gehirnstichhyperthermie, der einfacheren Störung, auszugehen (*Gottlieb*[6]). Läßt man die Temperatursteigerung nach Gehirnstich, z. B. bei Kaninchen, unbeeinflußt verlaufen, so zeigt die Kurve den Charakter einer Febris continua (Fig. 58).

Nachdem eine anfängliche, durch den Chok der Operation bedingte Senkung der Körperwärme vorübergegangen ist, steigt dieselbe innerhalb weniger Stunden zu einer oft sehr bedeutenden Höhe und hält sich, ohne irgend erhebliche Schwankungen aufzuweisen, 12—24 Stunden lang auf etwa 41 oder 42° C, um dann ganz allmählich wieder zur Norm zurückzukehren.

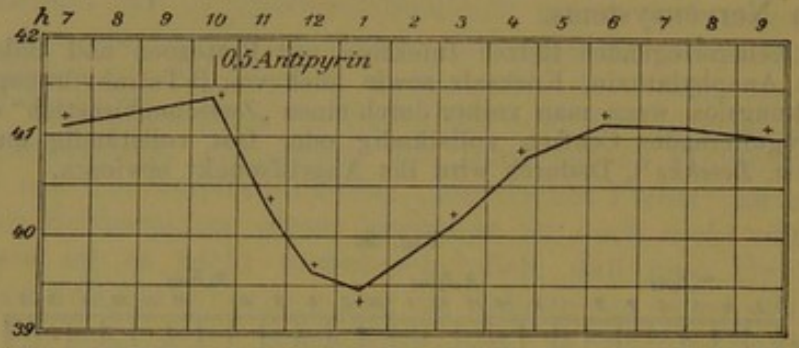
Im übrigen zeigen die Kaninchen dabei keinerlei Störung, fressen und sind munter. In diesem sehr regelmäßigen Verlaufe der Temperaturkurve erzeugt eine Gabe Antipyrin einen scharfen Einschnitt (vgl. Fig. 59, S. 450).

[1] *Eppinger, Falta* u. *Rudinger*, Ztschr. f. klin. Med., Bd. 66.
[2] *Freund*, Münchener med. Woch. 1911, Nr. 6.
[3] *Finkelstein*, Deutsche med. Woch. 1909, S. 491; *Schloß*, Biochem. Ztschr., Bd. 17 u. 22; *Schaps*, Berliner klin. Woch. 1907, S. 597.
[4] *Bingel*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 64.
[5] *Citron* u. *Leschke*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie. 1913, Bd. 14.
[6] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 26, S. 419.

Die Körperwärme wird durch 0·5 Antipyrin nach 1—2 Stunden ohne Nebenwirkungen zur Norm gebracht, nach etwa 2 Stunden beginnt sie aber wieder anzusteigen und erreicht mit dem Abklingen der Arzneiwirkung nach etwa 6—8 Stunden wieder die alte Höhe.

Je weiter die durch den Gehirnstich gesetzte Erregung bereits abgeklungen ist, desto leichter wird die veränderte „Einstellung" durch das Antipyreticum „umgestellt"; auf der Höhe also und im absteigenden Schenkel der Kurve ist Antipyrin stärker wirksam als während des raschen Temperaturanstieges. Ganz so wie Antipyrin verhalten sich die anderen zur gleichen pharmakologischen Gruppe gehörigen Substanzen.

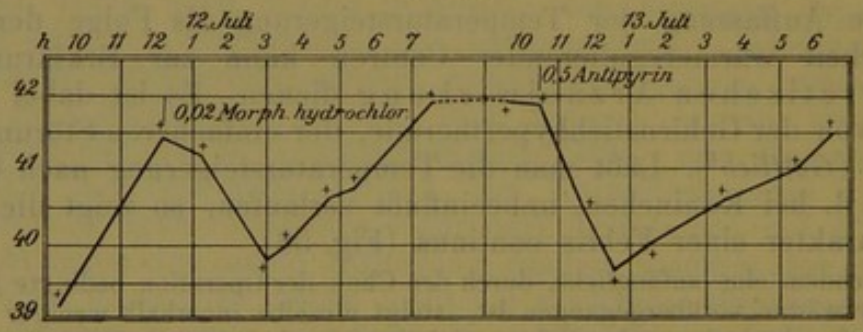
Fig. 59.



Wirkung des Antipyrins bei Gehirnstichhyperthermie.

Für die Deutung dieser Erscheinungen ist es entscheidend, daß wir die Temperatursteigerung nach Gehirnstich als ein Erregungsphänomen anzusehen haben, und daß anderseits alle typischen Antipyretica Substanzen von narkotischem Charakter sind. Somit dürfen wir schließen, daß die Antipyretica ihre Wirkung einer Beruhigung

Fig. 60.



Wirkung von Morphin und Antipyrin bei Gehirnstichhyperthermie.

der pathologisch erregten wärmeregulierenden Centren verdanken. Dieser Schluß wurde besonders nahegelegt durch die Beobachtung, daß auch andere, unzweifelhaft lähmende Gifte, z. B. kleine Morphingaben an dem für dieses Gift sehr unempfindlichen Kaninchen die Gehirnstichhyperthermie herabsetzen (vgl. Fig. 60). Es stimmt mit der Annahme des centralen Angreifens der Antipyretica überein, daß ihre antipyretische Wirkung, wie *Isenschmid*[1] kürzlich nachgewiesen hat, an Tieren versagt, die man vorher durch Abtrennung der Wärmecentren ihrer Wärmeregulation beraubt hat. Unter solchen Umständen treten dann nur noch die Stoffwechselwirkungen der Antipyretica hervor.

[1] *Isenschmid*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 75, S. 10.

Narkotischer Grundcharakter der Antipyretica.

Die Antipyretica sind also Narkotica für die wärmeregulierenden Hirncentren. Ihr narkotischer Grundcharakter äußert sich nicht allein in der Beruhigung der Wärmeregulation; ebenso deutlich ist die schwach lähmende Wirkung der Antipyretica auf die sensible Sphäre der Großhirnrinde. Die wirksameren Antipyretica erzeugen demgemäß an Tieren einen mehr oder weniger ausgesprochenen Zustand von Schläfrigkeit und herabgesetzter Sensibilität. Vor allem hat aber die klinische Erfahrung gelehrt, daß die Antipyretica sämtlich zugleich sog. „Analgetica“ und „Sedativa“ sind, d. h. schwache Narkotica für sensible Großhirnfunktionen.

Das Zusammentreffen der antipyretischen und der sedativen Wirkung bei allen Mitteln dieser Gruppe ist nach dem Erörterten kein Zufall. Beide Eigenschaften sind der Ausdruck einer schwachen Großhirnnarkose, als deren elektive Angriffspunkte wir einerseits, ähnlich wie beim Morphin, die schmerzempfindenden Centren der Großhirnrinde und anderseits die im Fieber übererregten wärmeregulierenden Centren anzusehen haben. *Schmiedeberg*[1] nennt die Mittel der Antipyringruppe deshalb treffend „Fiebernarkotica“. Dadurch wird diese Gruppe von Arzneisubstanzen auch insoferne richtig charakterisiert, als die heutige Medizin — wie wir später kurz erfahren werden — sie beim Fieber nur selten in der Absicht anwendet, die Temperatursteigerung als solche zu bekämpfen, sondern in erster Linie von ihrer beruhigenden Wirkung auf alle centralen Fiebersymptome Nutzen erwartet.

Er tritt erst bei übererregten Centren hervor.

Mit der Auffassung der Antipyretica als Beruhigungsmittel für die wärmeregulierenden Centren steht es im Einklang, daß die Gaben, welche das Fieber bereits wirksam bekämpfen, die Körperwärme Gesunder unbeeinflußt lassen. Große Gaben erniedrigen auch diese. Die stärkere Wirksamkeit an dem fieberhaft erregten Centrum erklärt sich durch die allgemeine Erfahrung, daß nervöse Centren im Zustande einer dauernden Übererregbarkeit meist auch zugleich ermüdbarer sind und dadurch narkotischen Wirkungen leichter zugänglich werden. Ähnliches beobachtet man in ausgeprägtem Maße in der Strychninwirkung, bei der Übererregbarkeit und große Erschöpfbarkeit der Reflexcentren Hand in Hand gehen.

Kollaps eine Lähmung der Wärmeregulation.

Eine eigentliche Lähmung der Wärmeregulation ist von der geschilderten therapeutischen Wirkung der Antipyretica wohl zu unterscheiden. Nach wirksamen Gaben von Antipyrin z. B. regulieren Versuchstiere noch ganz gut auf Veränderungen der Außentemperatur, wenn auch nicht so prompt wie unbehandelte Tiere. Erst nach sehr viel größeren Gaben geht das Regulierungsvermögen verloren. Dies ist eine Teilerscheinung des Kollapses, den die Substanzen in größeren Mengen hervorrufen.

Tiefes Sinken der Körperwärme im Kollaps unter beginnender Lähmung aller lebenswichtigen Centren rufen zahlreiche Gifte hervor; insbesondere liegen die therapeutisch wirksamen und die kollapsmachenden Gaben bei narkotischen Giften verhältnismäßig nahe beieinander. Wie die Hypnotica, z. B. Chloralhydrat, erzeugen auch die der Antipyringruppe nahestehenden Substanzen, wie Phenol oder salicylsaures Natron, ja auch Substanzen der Antipyringruppe selbst verhältnismäßig leicht solche Lähmungszustände. Auch im Kollaps sinkt dann die Körperwärme.

[1] *Schmiedeberg*, Grundriß d. Pharmakologie. Leipzig 1909.

Aber diese Art der Entfieberung durch Lähmung der nervösen Centren unterscheidet sich von der elektiven antipyretischen Wirkung durch ein gänzlich verschiedenes Bild und durch eine verschiedene Art des Zustandekommens. Im Kollaps wird der Puls während des Temperaturabfalls klein und weich, die Extremitäten werden kühl, und es stellen sich alle Symptome ein, die man als „Herzschwäche" bezeichnet. Die Lähmung der Vasomotorencentren in diesen Zuständen setzt die Kreislaufgeschwindigkeit derart herab, daß nur wenig Wärme in der Haut abgegeben werden kann. Gleichzeitig mit dieser Verminderung der Abgabe kommt es hier zu einer Verminderung der Wärmebildung[1] durch centrale Lähmung der Wärmeproduktion.

Eine Reihe früher viel gebrauchter Fiebermittel, z. B. Veratrin und die Aconitpräparate, wirken sicherlich auch elektiv auf die übererregten wärmeregulierenden Centren wie unsere modernen Antipyretica. Aber im Gegensatze zu diesen kommt ihre Wirkung wahrscheinlich nicht durch Narkose des Wärmcentrums zu stande, sondern durch Erregung des centralen parasympathischen hemmenden Apparates (*H. Meyer*[2]).

Auch die Fiebergifte erzeugen besonders leicht Kollaps. Experimente von *Lilienfeld, Krehl, Matthes*[1] u. a. haben erwiesen, daß pyrogene Substanzen in kleinen Gaben Temperatursteigerung hervorrufen, in großen Temperaturabfall unter Herabgehen der Wärmebildung und der Wärmeabgabe. Das Fieber haben wir als Symptom der Erregung des Wärmcentrums durch die geringeren Mengen der Fiebergifte anzusehen, den Kollaps aber als ein Lähmungssymptom.

Wärmeentziehung im Fieber.

Im Anschluß an die stärkere Beeinflussung der Körperwärme Fiebernder durch arzneiliche Antipyretica wollen wir die ganz analogen Verhältnisse bei der Wirkung kalter Bäder streifen. Bei mäßiger Wärmeentziehung, wie sie bei hydrotherapeutischen Maßnahmen in Betracht kommt, sinkt die Körperwärme beim Gesunden überhaupt nicht; anfangs steigt sogar die Binnentemperatur des Körpers ganz kurze Zeit (*Liebermeister*[3]), weil die Contraction der Hautgefäße das Blut aus jenem Gebiet verdrängt, in dem es abgekühlt wird, und erst in der sog. primären Nachwirkung sinkt die Körperwärme unbedeutend ab, wenn die Gefäße nach dem Bade erschlaffen und nun eine größere Blutmenge als in der Norm durch die abgekühlte Haut hindurchfließt. Die physikalische Regulation durch Verengerung der Hautgefäße und die chemische Regulation durch gesteigerte Verbrennung stickstofffreier Substanzen genügen also in der Norm, um die Körperwärme, abgesehen von ganz geringfügigen Schwankungen, konstant zu erhalten. Freilich hat auch das Regulationsvermögen des Gesunden eine Grenze; wenn die Temperatur des Bades eine übermäßig niedrige und seine Dauer eine sehr lange ist, so sinkt auch die Körperwärme Gesunder, u. zw. leichter bei kleinen und schlechtgenährten als bei großen und fettreichen Individuen. Beim Fiebernden wird hingegen die Körperwärme schon durch ganz mäßige Abkühlungen weit ausgiebiger herabgedrückt und bleibt oft stundenlang niedriger als vorher. Wir finden also im Fieber der Wärmeentziehung gegenüber das gleiche Verhalten einer größeren Labilität der Wärmeregulation wie

[1] Über den Wärmehaushalt im Kollaps vgl. *Krehl* u. *Matthes*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 299.

[2] *H. Meyer*, Referat a. d. 30. Kongr. f. inn. Medicin. 1913.

[3] *Liebermeister*, Pathologie des Fiebers, a. a. O.

gegenüber der arzneilichen Antipyrese. Ähnlich wie bei der Einwirkung von Antipyrin wird die Wärmeproduktion des Fiebernden auch bei der Wärmeentziehung in geringerem Maße gesteigert als beim Gesunden; insbesondere in der Zeit der Nachwirkung, welche die tiefste Temperatursenkung herbeiführt, erweist sich die chemische Wärmeregulation des Fiebernden leichter insuffizient. Es wirkt dabei mit, daß in vielen fieberhaften Zuständen auch die Gefäßnervencentren besonders leicht ermüden und daß die Hautgefäße nach ihrer Contraction im Bade ihren Tonus in der Nachwirkung besonders ausgiebig und für längere Zeit verlieren[1].

Direkte Wirkungen der Antipyretica auf Wärmebildung und Wärmeabgabe.

Wir haben bisher nur die centrale Wärmeregulation als Angriffspunkt der Antipyretica in Betracht gezogen. Bei näherem Zusehen erweisen sich aber die Verhältnisse doch als komplizierter. Es hängt dies damit zusammen, daß sich die Wirkung der Antipyretica nicht auf die wärmeregulierenden Centren allein beschränkt, sondern daß die verschiedenen Substanzen auch durch direkte Beeinflussung der Wärmeabgabe oder der Wärmebildung unabhängig von der centralen Wärmeregulierung in den Wärmehaushalt eingreifen. Danach können wir zwei Gruppen der Antipyretica unterscheiden. Die Mittel der Antipyringruppe rufen Hautgefäßerweiterung hervor und steigern dadurch direkt die Wärmeabgabe. Das Chinin hingegen beschränkt durch eine direkte Wirkung auf die Stoffwechselstätten die Wärmebildung in den Geweben. Durch diese direkten Wirkungen auf die einzelnen Faktoren des Wärmehaushalts werden die Vorgänge bei der Entfieberung mitbedingt.

Wirkung der Antipyringruppe auf die Wärmeabgabe.

Entfieberung durch Antipyrin.

Wenn das Antipyrin nur auf die centrale Wärmeregulation einwirken und die Übererregbarkeit der Centren zur Norm herabführen würde, ohne dabei selbständig in den Wärmehaushalt einzugreifen, so wäre zu erwarten, daß sich der Organismus bei der Antipyrinwirkung in gleicher Weise seiner überschüssigen Wärme entledigt wie bei der spontanen Entfieberung. Bei dem spontanen Temperaturabfall geht die Wärmebildung zur Norm oder sogar unter dieselbe herab (*Krehl* und *Matthes*[2]), vor allem aber wird die Wärmeabgabe beeinflußt, so daß die kritische Entfieberung bei Infektionskrankheiten bekanntlich unter ausgeprägter Hautgefäßerweiterung und unter starken Schweißen erfolgt. Das gleiche ist zu erwarten, wenn eine Antipyringabe den Erregungszustand der Centren zur Norm „zurückgestellt" hat. In der Tat entspricht der Wärmehaushalt bei der Entfieberung durch Antipyrin in vielen Fällen diesem Schema (*Stühlinger* u. a.[3]).

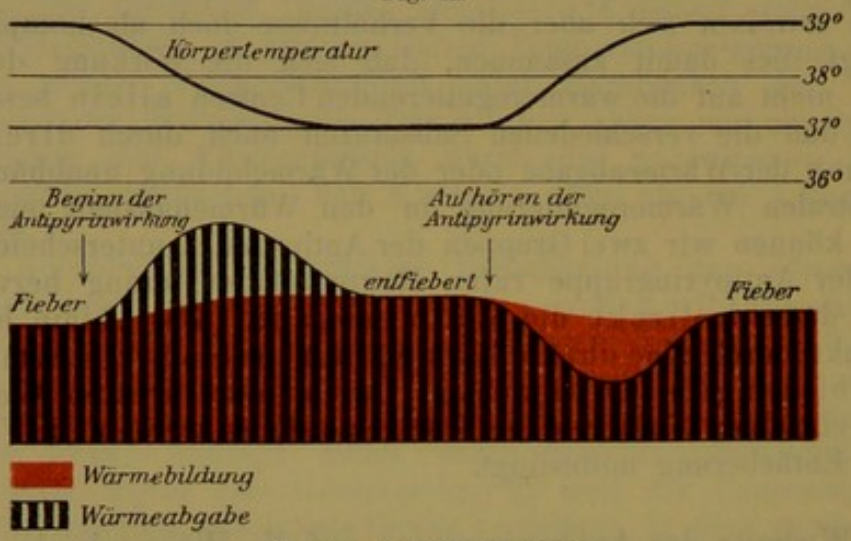
Kompensatorischer Ausgleich des Wärmeverlustes nach Antipyrin.

So verhält es sich aber nicht immer. Es hängt dies mit der Eigenschaft des Antipyrins zusammen, die Hautgefäße auch unabhängig von der Wärmeregulation und darüber hinaus zu erweitern. Es wirkt auch beim Gesunden in

[1] *Krehl*, Pathologische Physiologie, a. a. O.
[2] *Krehl* u. *Matthes*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897. Bd. 38, S. 284.
[3] *Stühlinger*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 43, S. 167.

diesem Sinne, u. zw. schon in Gaben, welche die Körperwärme noch nicht herabsetzen, die also den Erregungszustand der widerstandsfähigeren Wärmeregulation des Gesunden noch nicht zu verändern vermögen. Durch die Hautgefäßerweiterung steigt der Wärmeverlust also auch beim Gesunden; wenn die Körperwärme dennoch nicht absinkt, so hat dies seinen Grund in einer kompensatorischen Steigerung der Wärmebildung, die bei normal funktionierender Wärmeregulation der Veränderung der Körperwärme entgegenwirkt[1]. Durch diese kompensatorische Mehrverbrennung erklärt sich auch die oft bedeutende Zunahme der Stickstoffausscheidung, die Antipyrin und verwandte Stoffe bei prompt regulierenden gesunden Menschen hervorrufen; beim schlecht regulierenden Kaninchen tritt dies viel weniger deutlich hervor. Erst durch sehr viel höhere Dosen, als sie therapeutisch gegen das Fieber gebraucht werden, wird beim gesunden Menschen die prompte Wärmeregulation durchbrochen; solche große Gaben Antipyrin schwächen die Regulierung, so daß dann nicht mehr so viel nachgeheizt wird, als Wärme nach außen verloren geht, und die Körperwärme infolgedessen sinkt.

Fig. 61.



Entfieberung durch Antipyrin.
Steigerung der Wärmeabgabe, geringe kompensatorische Zunahme der Wärmebildung.

Das geschilderte Bestreben des normalen Organismus, gegen den durch das Antipyrin verursachten Wärmeverlust anzukämpfen, macht sich nun auch in vielen Fällen beim Temperaturabfall Fiebernder geltend und führt, ähnlich wie beim Gesunden, zu einer kompensatorischen Steigerung der Wärmebildung. Dieselbe ist nicht gleichgültig, denn sie bedeutet eine Konsumption von Körpermaterial. Beim Fiebernden ist allerdings die Gegenregulierung gegen den Wärmeverlust oft gering[2], und die mit der Entfieberung als solcher verknüpfte Verminderung der Wärmebildung überwiegt. Nach Art des Schemas Fig. 57 auf Seite 442 läßt sich danach die Entfieberung durch Antipyrin in folgender Weise (s. Fig. 61) darstellen.

Hautgefäßerweiterung.

Antipyrin und die ihm verwandten Stoffe erniedrigen die Körperwärme auf dem Wege gesteigerter Wärmeabgabe. Eine direkte von der Wärmeregulation unabhängige Herabsetzung der Wärmebildung wie nach Chinin läßt sich nach Antipyrin nicht nachweisen[3]. Die Zunahme der Wärmeabgabe ergibt sich schon durch die unmittelbare Beobachtung der heißen und geröteten Haut; überdies wurde sie durch *Geigel*[4] auf

[1] Vgl. *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28, S. 167.
[2] *Riethus*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 47, S. 240.
[3] Vgl. auch *Isenschmid*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 75, S. 10, sowie *Barbour* u. *Deming*, Journal of Pharmacology and exp. Therap. 1913, Bd. 5, S. 149.
[4] *Geigel*, Verh. d. Physik.-med. Ges. in Würzburg. 1889, Bd. 22, Nr. 1.

thermoelektrischem Wege, durch *Maragliano*[1] mittels des Plethysmographen nachgewiesen. Die Hautgefäßerweiterung ist dabei nicht Teilerscheinung einer allgemeinen Abnahme der Gefäßspannung, vielmehr handelt es sich um einen Antagonismus in dem Verhalten der Hautgefäße und der Gefäße der inneren Organe. Da somit der allgemeine Blutdruck unverändert oder sogar gesteigert ist, so werden reichliche Mengen von Blut durch das erweiterte Gefäßgebiet der Haut geleitet, woselbst das fieberwarme Blut die überschüssige Wärme nach außen abgibt. Die Zunahme der Wärmeabgabe ist sowohl an Tieren[2] als auch durch partielle Calorimetrie am Menschen erwiesen worden[3].

Sie unterstützt die Wirkung auf die Wärmeregulation.

Es muß nochmals hervorgehoben werden, daß die geschilderte Vermehrung der Wärmeabgabe durch Antipyrin nicht die eigentliche Ursache seiner antipyretischen Wirkung ist. Die Steigerung der Wärmeabgabe, die nach calorimetrischen Messungen selten 20—30% der Norm übersteigt, wäre viel zu gering, um eine normal eingestellte Wärmeregulierung zu durchbrechen. Deshalb tritt am gesunden Menschen trotz vermehrter Wärmeabgabe keine Veränderung der Körperwärme ein. Bei der leichteren Beeinflußbarkeit der im Fieber zugleich übererregten und erschöpften Centren genügen aber sogar kleinere Gaben, um die wärmeregulierenden Centren zu beruhigen. In dieser Beruhigung der Wärmeregulation ist die eigentliche Ursache der Antipyrese zu sehen; durch die auch direkt vermehrte Wärmeabgabe werden nur gleichsam die Wege eröffnet, auf denen die überschüssige Wärme entfernt wird.

Wirkung des Chinins auf die Wärmebildung.

Chinin bei Gesunden.

Die Körpertemperatur gesunder Menschen und Tiere wird durch Chinin entweder gar nicht oder nur sehr unbedeutend herabgesetzt, selbst durch größere als die im Fieber wirksamen Gaben (*Stühlinger*[4]). Nach kleinen Chinindosen steigt die Eigenwärme sogar in nicht seltenen Fällen an (*Jansen*[5], *Friedmann*[6]). Man kann diese paradoxe Wirkung auch nach anderen Antipyreticis beobachten. Ihre Erklärung ist nicht mit Sicherheit zu geben.

Chinin schränkt die Wärmebildung in den Geweben ein

Verfolgt man die Chininwirkung an Tieren calorimetrisch, so zeigt es sich, daß das Heruntergehen der Eigenwärme im wesentlichen durch eine Einschränkung der Wärmebildung erfolgt[7]. Dabei ist die Wärmeabgabe in geringem Grade gesteigert (*Stühlinger*[8]). Die Entfieberung durch Chinin läßt sich demnach nach Art des Schemas auf Seite 442 in folgender Weise darstellen (Fig. 62, S. 456).

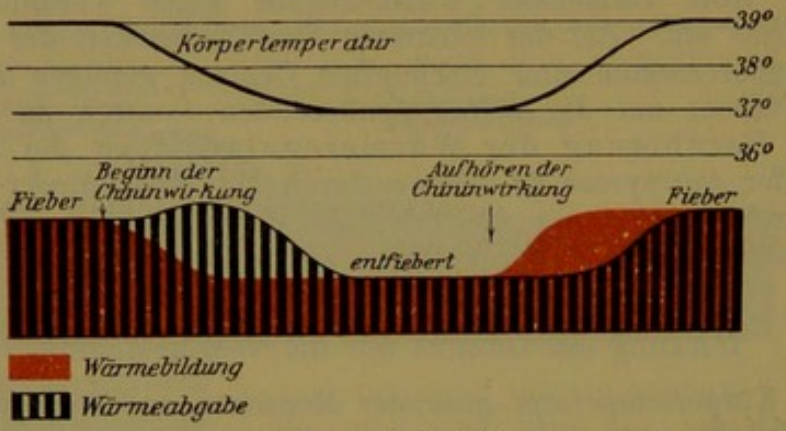
Die Einschränkung der Wärmebildung durch Chinin ist eine primäre. Sie tritt auch nach Abtrennung der wärmeregulierenden Orte durch Halsmarkdurch-

[1] *Maragliano*, Ztschr. f. klin. Med. 1880, Bd. 14, S. 309.
[2] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28, S. 167, u. *Richter*, *Virchows* Arch. 1891, Bd. 123.
[3] *C. Rosenthal*, *Dubois'* Arch. 1888, S. 1.
[4] *Stühlinger*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 43, S. 167.
[5] *Jansen*, Inaug.-Diss. Dorpat. 1872.
[6] *Friedmann*, Inaug.-Diss. Erlangen. 1890.
[7] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 28, S. 167.
[8] *Stühlinger*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 43, S. 166.

schneidung ein. *Krehl* u. *Matthes* und neuerdings *Isenschmid*[1] untersuchten den Wärmehaushalt derart operierter Kaninchen und fanden eine erhebliche Abnahme der Wärmebildung nach Chinin[1], während Antipyrin ohne jeden Einfluß blieb. Antipyrin wirkt eben nur durch das Nervensystem auf den Wärmehaushalt; Chinin aber schränkt auch nach Ausschaltung aller centralen Einflüsse den Stoffwechsel in den Geweben ein. Demgemäß wird auch die Wärmebildung in überlebenden Geweben durch Chinin verringert; dies wird durch die Beobachtung von *Binz*[2] bewiesen, daß bei Kontrolltieren nach Halsmarkdurchschneidung und bei behindertem Wärmeverlust eine sehr bedeutende postmortale Temperatursteigerung eintritt, während sie bei chininvergifteten fehlt oder sehr gering ist.

Ebenso wird die Säurebildung in dem aus der Ader gelassenen Blute gehemmt (*Binz*[3]), und die Hippursäuresynthese bei der Durchblutung der überlebenden Niere mit Benzoesäure und Glykokoll durch kleine, dem Blute zugesetzte Chininmengen verhindert (*A. Hoffmann*[4]). In ähnlicher Weise werden wohl auch andere Vorgänge der Oxydation, Spaltung und Synthese in den Stoffwechselstätten — vielleicht durch die Wirkung des Chinins auf die dabei tätigen intracellulären Fermente[5] — gehemmt (vgl. Stoffwechsel S. 387). Eine direkte Verminderung der Wärmebildung in den Geweben ist die Folge.

Fig. 62.



Entfieberung durch Chinin.
Abnahme der Wärmebildung und geringe Zunahme der Wärmeabgabe.

und beruhigt die erregten wärmeregulierenden Centren.

In der Beeinflussung des Stoffwechsels allein kann man jedoch die Ursache der antipyretischen Wirkung nicht sehen; denn wenn das Chinin auch die Gesamtgröße der wärmebildenden Prozesse herabsetzt, so ist diese Abnahme immer eine so geringe, daß sie bei normal funktionierender Wärmeregulation durch entsprechende Beeinflussung der Wärmeabgabe leicht ausgeglichen werden könnte. Die Entfieberung durch Chinin muß also noch eine andere Ursache haben. Wir sehen dieselbe dort, wo sie nicht wie bei Malaria eine specifische ist, in einer dem Antipyrin analogen Wirkung, also in einer Beruhigung der wärmeregulierenden Centren. Nur ist diese centrale Wirkung beim Chinin ungleich schwächer ausgeprägt als bei der Antipyringruppe. Dies geht schon aus dem Verhalten der Gehirnstichhyperthermie gegen

[1] Zitiert nach *Stühlinger* a. a. O., S. 187; *Isenschmid*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 75, S. 10.

[2] Vgl. die älteren Beobachtungen über die Beeinflussung der Körperwärme durch Chinin unter diesen Bedingungen von *Naunyn* u. *Quincke*, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1869, S. 571, und *Binz*, *Virchows* Arch. 1870, Bd. 51, S. 152.

[3] *Binz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1873, Bd. 1, S. 18.

[4] *Hoffmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 7, S. 233.

[5] Vgl. *Laqueur*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 55, S. 240.

Chinin hervor; sie wird von Chinin nur in dem absteigenden Teile der Temperaturkurve erniedrigt, wenn die Hyperthermie schon an und für sich die Tendenz zum Abklingen aufweist. Chinin wirkt also weit weniger auf die Wärmeregulation als Antipyrin (*Gottlieb*[1]). Demgemäß setzt es auch die Körperwärme des Gesunden in nichtvergiftenden Gaben kaum herab und wird erst bei der labileren Wärmeregulation, im Fieber, wirksam.

Entfieberung durch Chinin.

Der Temperaturabfall erfolgt wie bei der normalen Entfieberung durch Steigerung der Wärmeabgabe und durch Verminderung der Wärmebildung. Das Chinin unterstützt also durch seine gelinde Wirkung auf die wärmeregulierenden Centren die spontane Entfieberung und führt dadurch indirekt zur Steigerung der Wärmeabgabe. Dadurch verwischt sich praktisch der Gegensatz seines Verhaltens zu dem des Antipyrins. Doch kommt bei der Entfieberung auch die direkte Einschränkung der Wärmebildung durch die Stoffwechselwirkung des Chinins zur Geltung[2], und da das Chinin in erster Linie den Eiweißstoffwechsel beschränkt, so spart der Organismus sein wertvollstes Material.

Man kann jedoch keineswegs alle Fieber mit mäßigen Chiningaben bekämpfen. Die ausgeprägtere Chininwirkung bei bestimmten Infektionsfiebern, z. B. Typhus[3], ist vielleicht gegen die Fieberursache gerichtet, ähnlich wie die specifische Wirkung bei Malaria (vgl. ätiotrope Mittel S. 512).

Salicylsäure.

Das salicylsaure Natron scheint eine Mittelstellung zwischen dem Chinin und der Antipyringruppe einzunehmen. Mit dem Chinin hat es gemeinsam, daß wir beim akuten Gelenkrheumatismus und bei manchen anderen Infektionen eine Wirkung des Mittels auf die Fieberursache annehmen können. Wie das Chinin wirkt auch die Salicylsäure nur wenig auf die Gehirnstichhyperthermie ein. Insofern steht sie also neben dem Chinin und in einem gewissen Gegensatze zu den rein symptomatisch wirkenden Antipyreticis. Hingegen nähert sich die Salicylsäure durch den Mechanismus der Entfieberung dem Antipyrin. Dort nämlich, wo sie als Antifebrile und nicht gegen die Krankheitsursache wirkt, ist von einer Einschränkung des Eiweißstoffwechsels keine Rede, vielmehr wird derselbe ganz erheblich gesteigert (*Kumagawa, Virchow, Salome*[4] u. a.). Die Entfieberung durch Salicylsäure erfolgt wie bei der Antipyringruppe auf dem Wege gesteigerter Wärmeabgabe, insbesondere auch unter Schweißbildung, und der Wiederanstieg der Eigenwärme kann manchmal sogar von Schüttelfrost begleitet sein. Tritt nach Ausschaltung der Wärmeregulation die Einwirkung des salicylsauren Natrons auf den Stoffwechsel rein und unbeeinflußt durch sekundäre Vorgänge zum Vorschein, so erweist es sich als ein die Wärmebildung in den Geweben direkt steigerndes Mittel (*Isenschmid*[5]).

---

[1] *Gottlieb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 26, S. 419.
[2] *R. Hirsch*, Ztschr. f. exp. Path. u. Therap. 1913, Bd. 13, S. 84.
[3] Vgl. *W. Erb*, Therapie der Gegenwart. Januar 1901.
[4] *Kumagawa*, *Virchows* Arch. 1888, Bd. 113; *C. Virchow*, Ztschr. f. physiol. Chemie. 1881, Bd. 6; *Salome*, Wiener med. Jahrbücher. 1885.
[5] *Isenschmid*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 75, S. 10.

Aspirin. Viel näher als die Salicylsäure selbst scheint die Acetylsalicylsäure, das von *Dreser*[1] in die Therapie eingeführte Aspirin, der Antipyringruppe zu stehen. Es setzt die Gehirnstichhyperthermie weit stärker herab und ist demgemäß als symptomatisches Antipyreticum wirksamer als salicylsaures Natron (*Bondi* und *Katz*[2]). Obgleich nach Einnahme von Aspirin nur Salicylsäure ausgeschieden wird, kann das Mittel doch als solches resorbiert werden, da der Acetylester im Darm nur langsam gespalten wird. Bevor die Acetylsalicylsäure dann durch fermentative Prozesse in den Geweben zu Salicylsäure wird, kann sie anderen Verteilungsgesetzen folgen und vermag andere Wirkungen zu entfalten als die Muttersubstanz.

Auch viele andere Substanzen wirken temperaturerniedrigend. Insbesondere ist die Herabsetzung der Temperatur eine allgemeine Eigenschaft vieler Benzolderivate, z. B. auch des Phenols, das gleichsam als Prototyp der aromatischen Antipyretica gelten kann (*Harnack*[3]). Während aber die antipyretische Wirksamkeit des Phenols seiner übrigen Giftwirkungen wegen therapeutisch nicht verwertbar ist, und während auch andere dem Phenol noch zu nahestehende Derivate, z. B. das Hydrochinon u. a., noch zu giftig, d. h. kollapserzeugend wirken, sind die säuresubstituierten Anilin- und Paramidophenolderivate verhältnismäßig ungiftige Substanzen dieser Gruppe.

Als Teilerscheinung allgemeiner Narkose beruhigen ferner viele Narkotica der Alkoholgruppe, namentlich auch der Alkohol selbst, die wärmeregulierenden Centren und lähmen sie in großen Gaben, so daß es zu tiefem Sinken der Körperwärme im Kollaps kommt.

Daß anderseits aber auch der erregende Campher in größeren Gaben die fieberhaft erhöhte Körpertemperatur erniedrigt, ist seit langer Zeit bekannt[4]. *Harnack* und seine Mitarbeiter[5] haben nun gefunden, daß auch andere Krampfgifte, wie namentlich Pikrotoxin und Santonin, unabhängig von etwa eintretenden Krämpfen die Körpertemperatur herabsetzen; von dem krampferregenden Anilin war dies schon früher bekannt (*Schuchardt*[6]). Die Kombination aber von Santonin oder Pikrotoxin mit den die Temperatur herabsetzenden Anaestheticis (Chloral, Amylenhydrat, Äther, Chloroform) bewirkt einen ganz enormen Temperaturabfall, der viel größer ist, als der Summe der von jedem jener Komponenten verursachten Wirkung entspricht. Beide Gruppen von antithermischen Stoffen haben selbstverständlich ihre Angriffspunkte im Wärmeregulationscentrum; die Angriffspunkte sind aber sicher verschieden, wie sich aus ihrem verschiedenen Verhalten gegenüber dem temperatursteigernden Cocain ergibt[7].

Anwendung der Antipyretica Noch vor wenigen Jahren glaubten die Ärzte bei jeder erheblichen fieberhaften Temperatursteigerung Fiebermittel geben zu müssen. Diese ausgedehnte Bekämpfung des Fiebers geschah auf Grund theoretischer Vorstellungen, indem man seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts mit *Liebermeister* annahm, daß die anatomischen Veränderungen parenchymatöser Organe nach schweren Infektionskrankheiten

---

[1] *Dreser*, *Pflügers* Arch. 1899, Bd. 76.
[2] *Bondi* u. *Katz*, Ztschr. f. klin. Med. 1910, Bd. 72, S. 177.
[3] *E. Harnack*, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 37.
[4] *Hoffmann*, Inaug.-Diss. Dorpat. 1866.
[5] Zeitschrift für klinische Medizin. 1896, Bd. 24 u. 25; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890—1893, Bd. 38, 39, 45 u. 49.
[6] *Schuchardt*, Arch. der Pharmazie. 1861.
[7] *Harnack* u. *Schwedmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 40, S. 151.

als Folgeerscheinung länger andauernder hoher Körpertemperatur anzusehen seien[1]. Daher die Furcht vor dem Fieber. Die Einführung der modernen Antipyretica, welche die Fiebertemperatur ohne schädliche Nebenwirkungen prompt herabsetzen, kam diesem Bestreben der Fieberbekämpfung entgegen. Bei ihrer Anwendung gelingt es z. B., den Typhus völlig fieberlos verlaufen zu lassen. Gerade diese energische Durchführung der Antipyrese lehrte aber zugleich, daß keineswegs alle vermeintlichen Gefahren des Fiebers der Temperatursteigerung als solcher zukommen.

Man weiß jetzt auf Grund experimenteller Untersuchungen von *Naunyn*[2], *Pflüger*[3], *Finkler*[4], *Unverricht*[5] u. a., daß diese Veränderungen nicht die Folge der Temperatursteigerung sind, sondern ein koordiniertes Symptom, welches gleich der Veränderung der Wärmeregulation von der Intoxikation mit Fiebergiften abhängt.

weniger zur Bekämpfung der Temperatursteigerung

Die Temperatursteigerung ist eine Reaktion des Centralnervensystems auf das Eindringen der Fiebergifte und somit ein Symptom, von dem wir nicht wissen, ob es eine für den Organismus schädliche oder nützliche Erscheinung darstellt. In neuerer Zeit ist man davon überzeugt, daß das Fieber als solches unschädlich ist, und die übrigens schon Jahrhunderte alte Auffassung hat immer mehr an Boden gewonnen, daß der Temperatursteigerung ein Heilbestreben der Natur zu grunde liegt, d. h. daß sie als Abwehrreaktion dem erkrankten Organismus im Kampfe mit der fiebererzeugenden Ursache als ein Schutzmittel dient. Neuere Untersuchungen stützen vielfach diese Anschauung, da Steigerung der Körpertemperatur durch Überhitzung oder Wärmestich den Verlauf der experimentellen Infektionen günstig zu beeinflussen scheint. Von künstlich überwärmten Tieren (*Walther*[6], *Filehne*[7], *Rovighi*[8]) sowie von Tieren mit Gehirnstichhyperthermie (*Loewy* und *Richter*[9]) wurden Infektionen mit Pneumokokken, Erysipel etc. besser vertragen als von Kontrolltieren. In welcher Weise solche hohe Körpertemperaturen günstig einwirken, ist nicht völlig aufgeklärt; es ist weniger wahrscheinlich, daß es sich dabei um eine direkte Beeinflussung von Wachstum und Virulenz der Bakterien handelt, als um einen Einfluß der bei erhöhter Körpertemperatur gesteigerten Verbrennungsvorgänge und um eine lebhaftere Bildung von Schutzkörpern gegen die Infektionsgifte[10]. So ließ sich z. B. nachweisen, daß der Antikörpergehalt des Blutes von infizierten Kaninchen, die sich im Stadium abklingender Antikörperproduktion befinden,

[1] Vgl. über die Bedeutung des Fiebers *Krehl*, Patholog. Physiologie. Leipzig 1906, S. 493.

[2] *Naunyn*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1884, Bd. 18, S. 49.

[3] *Pflüger* in *Pflügers* Arch. 1877, Bd. 14, S. 502.

[4] *Finkler*, *Pflügers* Arch. 1882, Bd. 29, S. 235.

[5] *Unverricht*, besonders in *Volkmanns* Vorträgen. N. F. Nr. 159.

[6] *Walther*, Zbl. f. Bakteriologie. 1891, S. 178 (Referat aus Wratsch. 1890, Nr. 37—40).

[7] *Filehne*, Journal of Physiol. 1894, Bd. 17, S. 21.

[8] *Rovighi*, Prager med. Wochenschr. 1892.

[9] *Loewy* u. *Richter*, *Virchows* Arch. 1896, Bd. 145, S. 49.

[10] Vgl. *Kast*, Kongr. f. inn. Med. 1896, S. 37; *Krehl* in *Lubarsch-Ostertag*, Ergebnisse der allg. Path. 1896, Bd. 3, S. 407; *Rolly* u. *Meltzer*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 94; *Lüdke*, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909, Bd. 94.

wieder ansteigt, wenn ihre Körpertemperatur durch Gehirnstich gesteigert wird[1].

als zur Beruhigung im Fieber.

Nicht also die Temperatursteigerung als solche ist zu bekämpfen, sondern nur gewisse Begleiterscheinungen derselben. Von diesen Erscheinungen sind z. B. die beschleunigte Herzaktion, Wärmedyspnöe, sowie ein Teil der Steigerung des Stoffumsatzes sicher als Folgen der Überwärmung anzusehen; sie werden in den Fällen exzessiver Temperatursteigerung geradezu gefährlich. Das Übermaß einer an sich wahrscheinlich zweckmäßigen Reaktion muß also durch Antipyretica bekämpft werden. Auch Begleiterscheinungen der Infektion, vor allem die Unruhe der Fiebernden, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit u. s. w., werden durch die beruhigende Wirkung der Antipyretica günstig beeinflußt. Deshalb verfolgt man mit der Anwendung der Antipyretica mehr die Absicht, beruhigend zu wirken, als die Temperatursteigerung zu unterdrücken, so wie man heute auch bei der Hydrotherapie des Fiebers nicht so sehr die Herabsetzung der Temperatur, als vielmehr günstige Wirkungen auf das Sensorium, die Circulation und Respiration im Auge hat. Bei der Anwendung der Antipyretica ist also ihre pharmakologische Eigenschaft, als Fiebernarkotica zu wirken, entscheidend. Daneben mögen allerdings auch noch andere, uns noch unbekannte Wirkungen der Antipyretica mit im Spiele sein, die den Nachlaß der Infektionssymptome verständlich machen würden.

Als schwache Narkotica bei Schmerzen.

Bei der Anwendung gegen neuralgische Schmerzen der verschiedensten Art kommt die narkotische, schwach morphinähnliche Wirkung auf die schmerzempfindenden Centren zur Geltung. Vielleicht darf auch an günstige Folgen der verstärkten Durchblutung der Körperperipherie (Erweiterung der Hautgefäße) gedacht werden, um die fast specifische Wirkung der Mittel dieser Gruppe gegen Neuralgien zu erklären. Bei ihrer Anwendung gegen Kopfschmerzen kann auch die beruhigende Wirkung auf Gefäßkrämpfe im Gebiete der Hirnarterien eine Rolle spielen, da *Wiechowski*[2] gezeigt hat, daß die überwiegende Mehrzahl der Analgetica dieser Gruppe wie die Hautgefäße auch die Hirngefäße erweitern; diese befinden sich bei manchen pathologischen Zuständen, die mit Kopfschmerzen einhergehen, z. B. bei der Urämie, in einem Krampfzustande, und es ist nicht unwahrscheinlich, daß die Lösung des Gefäßkrampfes durch Antipyretica in solchen Fällen die Kopfschmerzen beseitigt.

Übersicht über die Antipyretica.

Chininpräparate.

Chinarinde.

Cortex Chinae stammt von verschiedenen Chinchonaarten, die in den Kordilleren Südamerikas, in Peru und Bolivien auf einer Höhe von 2000 bis 3000 *m* einheimisch sind. Seit langer Zeit wurde die Rinde von den Eingeborenen als Mittel gegen die endemischen Malariaerkrankungen verwendet; nach der Entdeckung

[1] *Aronsohn* u. *Citron*, Ztschr. f. exp. Path. u. Therap. 1910, Bd. 8.

[2] *Wiechowski*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48, S. 376, u. 1905, Bd. 52, S. 389.

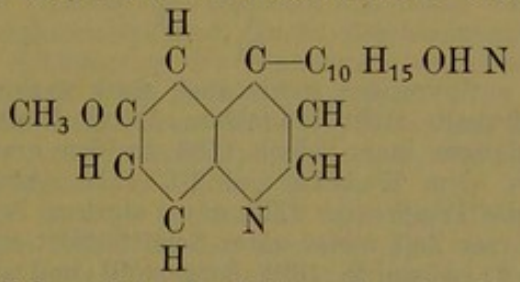
Südamerikas wurde sie zuerst als Geheimmittel (Jesuitenpulver) in Spanien und Frankreich gebraucht und gegen Ende des XVII. Jahrhunderts in der ärztlichen Welt bekannt.

Während in früherer Zeit Stamm-, Ast- und Zweigrinden von verschiedenen wildwachsenden Varietäten der schönen, immergrünen Chinabäume aus Südamerika importiert wurden, ist jetzt nur die Stamm- und Zweigrinde einer zwergartigen Varietät Chinchona succirubra offizinell, die in Java und Ostindien in großem Maßstab kultiviert wird.

Chinin. Die Chinarinde enthält eine sehr große Anzahl (über 20) Alkaloide, sog. Chinabasen; neben dem Chinin seien nur Chinidin, Cinchonin und Chinchonidin genannt. Das Arzneibuch verlangt einen Alkaloidgehalt der Rinde von 5%.

Die Rinde wird in Form der Extrakte und Tinkturen sehr viel als Bittermittel (vgl. Verdauung S. 166, 179) und sog. „Tonicum" (vgl. Stoffwechsel S. 388) gebraucht. Als Fiebermittel ist sie vollständig von dem von *Pelletier* und *Caventou* (1820) zuerst dargestellten Chinin verdrängt.

Das Chinin $C_{20}H_{24}N_2O_2$ kommt in der Rinde an Chinasäure und Chinagerbsäure gebunden vor. Die Strukturformel des kompliziert gebauten Moleküls kann heute als im wesentlichen erforscht gelten:



Von den wasserlöslichen, intensiv bitter schmeckenden Chininsalzen wird das Chininum hydrochloricum am besten vom Magen vertragen (in 30 T. Wasser löslich; durch Zusatz von Harnstoff, Urethan oder Antipyrin kann die Löslichkeit bis 1 : 1 T. Wasser gesteigert werden). Gaben für Erwachsene 0·5 bis 1 *g* (bis 3·0); bei Kindern soviel Dezigramme als das Kind Jahre zählt. Chininum sulfuricum ist erst in 800 T. Wasser löslich, Gaben wie oben. Chininum bisulfuricum in 12 T. Wasser löslich, reagiert sauer. Chininum tannicum, fast geschmacklos, deshalb bei Kindern (0·1—0·5 *g* p. d.) angewendet, wird aber langsam resorbiert. Euchinin, der Kohlensäureäthylester des Chinins $CO\begin{<}O\,.\,C_2H_5 \\ O\,.\,C_{20}H_{23}N_2O\end{>}$, in Wasser unlöslich und geschmacklos, wird in der Kinderpraxis besonders bei Keuchhusten neuerdings gerühmt (Gaben zu 0·5 *g*). Aristochin $CO\begin{<}O\;C_{20}H_{23}N_2O \\ O\;C_{20}H_{23}N_2O\end{>}$, der neutrale Kohlensäureester des Chinins, ist gleichfalls in Wasser unlöslich und geschmacklos; zu 0·25—0·5 *g* wie Euchinin in der Kinderpraxis.

Anwendung. Das Chinin ist als specifisches Mittel bei Malaria unerreicht, auch bei Neuralgie und Keuchhusten wird es gebraucht. Als Fiebermittel bei anderen Infektionskrankheiten besitzt es nur dort Vorzüge, wo man mit mehr oder weniger Berechtigung specifische Wirkungen annimmt (Typhus, septische Erkrankungen, Influenza) oder wo sich bei lang dauerndem Gebrauche die schonende Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel geltend machen kann. Diesen Vorzügen steht aber der Nachteil der schwächeren Antipyrese gegenüber und die Nebenwirkungen größerer Gaben auf andere Teile des Nervensystems. Schon nach 1·0 *g* kann sich der sogenannte „Chininrausch" einstellen: Ohrensausen, Schwerhörigkeit, Schwindel, Kopfschmerz und Erbrechen. Weitere Nebenwirkungen beziehen sich auf den

Nebenwirkungen.

Magendarmkanal; man beobachtet nach längerem Gebrauche auch kleiner Gaben Magenkatarrh mit allen Folgeerscheinungen. Auch Hautexantheme sind nach Chiningebrauch nicht selten. Nach toxischen Gaben kommt es zu mehr oder weniger lang andauernder Taubheit und zu schweren Sehstörungen, endlich zu Schlafsucht, Betäubung und Kollaps durch Lähmung des Nervensystems und des Herzens.

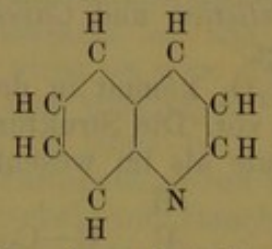
Das Chinin wird zum Teil unverändert in den Harn ausgeschieden; derselbe gibt dann die für Chininlösungen charakteristische Thalleiochinreaktion (smaragdgrüne Färbung mit Chlorwasser und Ammoniak). Zum großen Teil wird das Chinin im Organismus zerstört[1].

Antipyringruppe.

Synthetische Antipyretica.

In dem Bestreben, Ersatzmittel des Chinins zu schaffen, ging man davon aus, den wirksamen Kern des Chinins zu finden.

Das bei seiner Spaltung entstehende Chinolin:



wirkt in der Tat antipyretisch sowie auch stark narkotisch, erzeugt aber leicht Kollaps und war deshalb nicht brauchbar. Durch Einführung von Seitengruppen in das Chinolin gelangte man jedoch 1883 zu den ersten brauchbaren synthetischen Antipyreticis, dem Kairin und Thallin. Aber auch diese Substanzen wirken zu brüsk; die Temperatur fällt unter starkem Schweiß ab und steigt nach verhältnismäßig kurzer Zeit meist unter Schüttelfrost wieder an.

Das Antipyrin wurde 1884 dargestellt und als Antipyreticum erkannt, die Konstitution des neuen Körpers durch den Entdecker *Knorr* als die eines Pyrazolonderivats aufgeklärt.

Die therapeutische Wirkung des Acetanilids (Antifebrin) wurde 1887 gefunden. Die antipyretische Wirkung der Muttersubstanz, des Anilins, war schon in den Sechzigerjahren bekannt gewesen (*Schuchardt*[2]), war aber unbeachtet geblieben. Das Anilin selbst ist ein heftiges Gift; die Entdeckung des Antifebrins lehrte nunmehr, daß sich auch unter den Derivaten des Anilins und des ihm nahestehenden Paramidophenols relativ ungiftige und prompt wirkende Antipyretica finden.

Wir können sonach die zur pharmakologischen Gruppe des Antipyrins gehörigen Antipyretica nach ihrer chemischen Abstammung in zwei Gruppen teilen, in die Anilin- und Paramidophenolderivate und in die Substanzen der Pyrazolongruppe.

I. Anilin- und Paramidophenolderivate.

Anilin- und Paramidophenolderivate.

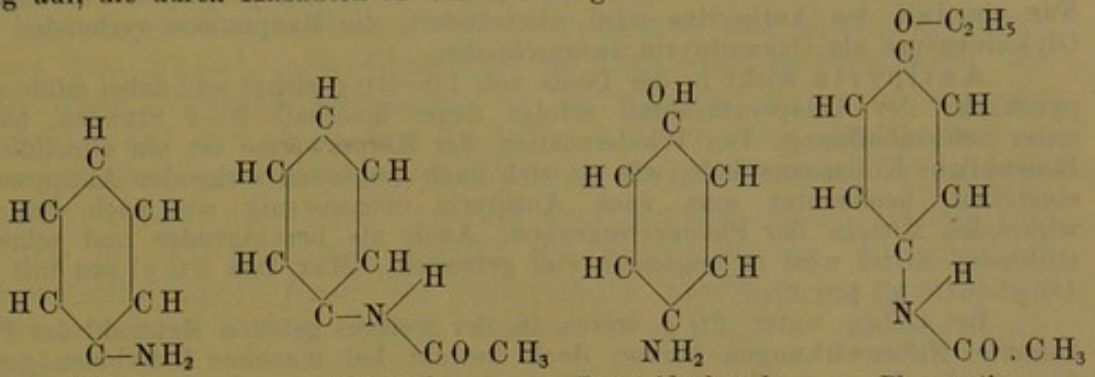
Die Muttersubstanzen sind heftige Nervengifte und rufen in größeren Dosen Methämoglobinbildung im Blute hervor. Durch Einführung von Seitengruppen wird die Giftigkeit abgeschwächt. Das Paramidophenol ist weniger giftig und wirkt stark antipyretisch, die Ortho- und Metaverbindung sind weniger antipyretisch und dabei stärker methämoglobinbildend.

---

[1] Vgl. *Nishi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 312. Daselbst Literatur.

[2] *Schuchardt*, Arch. d. Pharm. 1861.

Der Harn nimmt nach dem Gebrauche größerer Dosen häufig eine dunklere Färbung an. Infolge der Entstehung von Paramidophenol zeigt er die Indophenolreaktion; versetzt man den Harn mit Salzsäure und Natriumnitrit, dann mit alkalischer Lösung von β-Naphthol und endlich mit Natronlauge, so tritt eine rote Färbung auf, die durch Ansäuern in Violett übergeht.



Anilin. Acetanilid. Paramidophenol. Phenacetin.

Acetanilid. Acetanilid (Antifebrin), in 230 T. Wasser lösliche Krystallplättchen, entsteht aus Anilin durch Ersatz eines Wasserstoffatoms der Amidogruppe durch die Acetylgruppe. Es ist ein prompt und rasch wirkendes Antipyreticum und schmerzstillendes Mittel (Gaben 0·25—0·5 *g*! pro dosi, 1·5 *g*! pro die). Durch Überschreitung der erlaubten Dosen sind besonders in früheren Jahren zahlreiche Vergiftungsfälle vorgekommen, die durch Cyanose des Gesichts und blaue Verfärbung der Hände und der Fingernägel charakterisiert sind. Diese Erscheinungen beruhen auf Methämoglobinbildung und Schädigung der Blutkörperchen (*Müller*[1]). In schweren Fällen kommen zur Blausucht auch Kollapssymptome.

Acetanilid wird im Organismus durch Oxydation am Benzolkern verändert und zum großen Teil als Acetylparamidophenol an Schwefelsäure und Glykuronsäure gebunden ausgeschiedan (*Fr. Müller*, *Mörner*[2]).

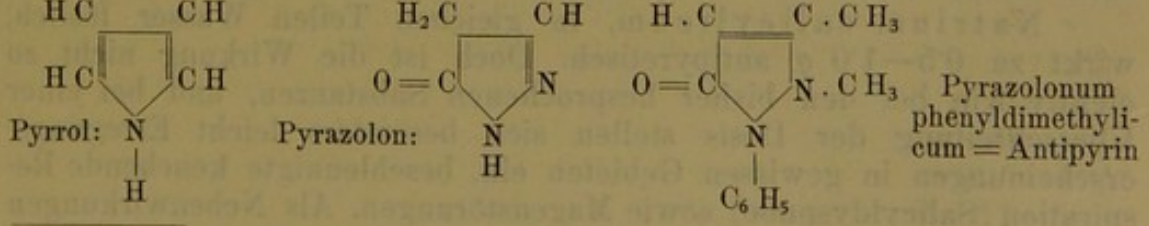
Phenacetin. Das Phenacetin, Acetphenetidin, ist ein Paramidophenol, das an der Hydroxylgruppe mit einem Äthyl, an der Amidogruppe mit einem Acetyl besetzt ist. Es kann also als Oxyäthylacetanilid bezeichnet werden. Es ist ein geschmackloses, in Wasser schwer lösliches Krystallpulver, wirksamer und weniger giftig als Acetanilid. Bei 0·25 *g* beginnen die antipyretischen Gaben; nach 0·5—0·75 tritt die antipyretische Wirkung nach einer halben Stunde ein und dauert 6—8 Stunden ohne Nebenwirkungen an. Als schmerzlinderndes und beruhigendes Mittel ist es zu 0·75—1·0 *g* gut wirksam.

Nach größeren Gaben (1·0 *g*! pro dosi, 3·0 *g*! pro die) hat man ähnlich wie nach Acetanilid Blausucht beobachtet, doch treten niemals schwere Kollapserscheinungen ein.

Lactophenin. Lactophenin, Lactylphenetidin, ist ein Phenacetin, in dem die Acetylgruppe durch den Milchsäurerest ersetzt ist. Es ist leichter löslich als Phenacetin, hat sich als Antipyreticum gut bewährt und entfaltet neben der temperaturerniedrigenden eine stark beruhigende Wirkung (Gaben bis 0·5 *g*! pro dosi, bis 3·0 *g*! pro die).

II. Pyrazolonderivate.

Antipyrin. Antipyrinum, Pyrazolonum phenyldimethylicum, ist ein Derivat des Pyrazolons, das den Pyrazolring zur Grundlage hat.



[1] *Fr. Müller*, Deutsche medizinische Wochenschrift. 1887, Nr. 2.

[2] *Mörner*, Ztschr. f. physiol. Chemie, Bd. 13, S. 12; vgl. auch *Jaffe* und *Hilbert*, Ztschr. f. physiol. Chemie, 1888. Bd. 12, S. 295.

Es ist ein farbloses, neutral reagierendes Krystallpulver von ganz schwach bitterem Geschmack, das sich in Wasser sehr leicht 1:1 löst. Eisenchlorid erzeugt selbst in ganz verdünnten Lösungen blutrote Färbung; mit salpetrigsaurem Natron entsteht intensive Grünfärbung (Nitrosoantipyrin). Der Harn nach Antipyrin ist meist dunkel und nimmt bei Zusatz von Eisenchlorid eine purpurrote Färbung an. Nur ein Teil des Antipyrins wird unverändert, die Hauptmasse verbunden mit Glykuronsäure als Oxyantipyrin ausgeschieden.

seine Anwendung.

Antipyrin wirkt in der Dosis von 1·0—2·0 *g* sicher und dabei milde antipyretisch; der Temperaturabfall erfolgt meist innerhalb 3—4 Stunden, häufig unter Schweißbildung. Der Wiederanstieg der Körperwärme ist ein allmählicher. Bedenkliche Kollapszustände, wie sie sich nach den brüsk wirkenden Antipyreticis einstellen, beobachtet man nach Antipyrin ebensowenig wie nach den gut wirkenden Mitteln der Phenacetingruppe. Auch als beruhigendes und schmerzstillendes Mittel wird es ungemein viel gebraucht. (Max.-Dos. 2·0 *g*! pro dosi und 4·0 *g*! [6·0* *g*!] pro die.)

Bei Gaben unter 2·0 *g* treten in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle keinerlei Nebenwirkungen hervor, doch besteht bei manchen Individuen gerade dem Antipyrin gegenüber eine auffallende Idiosynkrasie. Die häufigste Nebenwirkung ist das Antipyrinexanthem; es ist lästig, aber ungefährlich. Nur bei Idiosynkrasie kommen schwere Hauterscheinungen, entzündliche Schwellung der Gesichtshaut, auch der Haut an den Genitalien, vor sowie Reizungserscheinungen an den Schleimhäuten (Conjunctivitis, Nasen-, Rachen- und Kehlkopfkatarrhe u. s. w.); heftige Magenbeschwerden kommen dazu (Zusammenstellung über Nebenwirkungen vgl. *Falk*[1]).

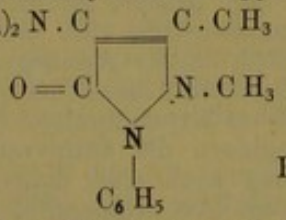
Das sog. Migränin ist keine chemisch reine Substanz, sondern eine Mischung aus 85% Antipyrin, 9% Coffein und 6% Citronensäure.

Salipyrin.

Salipyrin, Pyrazolonum phenyldimethylicum salicylicum, ist eine Antipyrinsalicylsäure, ein in Wasser schwer lösliches, grob krystallinisches Pulver (Gaben 0·5—1·0 *g*, Max.-Dos. 2·0 *g*! pro dosi und 6·0 *g*! pro die).

Pyramidon.

Das Pyramidon ist Dimethylamidoantipyrin, in Wasser löslich, nahezu



Pyramidon

geschmacklos, von den gleichen Wirkungen wie Antipyrin, wirkt aber 3—4mal so stark, so daß die Dosis (0·25—0·3 *g*) dementsprechend kleiner genommen werden kann. (Max.-Dos. 0·5 *g*! pro dosi und 1·5 *g*! pro die.) Im Harn tritt nach Pyramidon Antipyrylharnstoff und ein roter Farbstoff, die Rubazonsäure, auf (*Jaffe*[2]).

Das neueste Antipyreticum dieser Gruppe, das Melubrin, enthält an Stelle der $-N.(CH_3)_2$-Gruppe des Pyramidons die Gruppe $-NH.CH_2.SO_2ONa$. Es ist ein im Wasser leicht lösliches Pulver, das in Gaben von 1·0 *g* wie Pyramidon ohne Nebenerscheinungen gut zu wirken scheint.

III. Salicylsäuregruppe.

Salicylsäurepräparate.

Während die freie Salicylsäure antiseptisch und lokal stark reizend wirkt, fehlen dem salicylsauren Natron diese Eigenschaften.

Natrium salicylicum, in gleichen Teilen Wasser löslich, wirkt zu 0·5—1·0 *g* antipyretisch. Doch ist die Wirkung nicht so elektiv wie bei den bisher besprochenen Substanzen, und bei einer Überschreitung der Dosis stellen sich besonders leicht Erregungserscheinungen in gewissen Gebieten ein, beschleunigte keuchende Respiration (Salicyldyspnöe) sowie Magenstörungen. Als Nebenwirkungen

[1] *Falk*, Therapeutische Monatshefte. 1890, S. 97.

[2] *Jaffe*, Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 34. Jahrg. 1901, S. 2737.

beobachtet man ferner, ähnlich wie beim Chinin, Schwerhörigkeit, Ohrensausen, Schwindel, Kopfschmerz und Benommenheit, und insbesondere treten beim Sinken der Temperatur verhältnismäßig leicht Kollapszustände ein.

Diejenigen Verbindungen der Salicylsäure, aus denen dieselbe, wie aus dem Salol, erst allmählich im Darm abgespalten wird, erzeugen diese Nebenerscheinungen in geringerem Maß, da weniger Salicylsäure auf einmal in den Kreislauf kommt; dies gilt auch von dem an Stelle des salicylsauren Natrons vielgebrauchten Aspirin, der Acetylsalicylsäure, Acidum acetylo-salicylicum (Gaben von 0·25—0·5 bis 1·0 *g*). Auch scheint die antipyretische Wirksamkeit der Acetylsalicylsäure jener der Salicylsäure überlegen zu sein; beim Abdominaltyphus wirken schon Gaben von 0·25 *g* prompt antipyretisch[1]. *Salol.* *Aspirin.*

Das Lithiumsalz der Acetylsalicylsäure wird als Hydropyrin bezeichnet und besitzt den Vorzug guter Wasserlöslichkeit. Das gleiche gilt von dem Calciumsalz der Acetylsalicylsäure, dem Kalmopyrin.

Neben der Acetylsalicylsäure sind neuerdings noch andere Säureester der Salicylsäure in die Therapie eingeführt worden: das Diaspirin, der Bernsteinsäureester, und das Novaspirin, der Citronensäureester. Eine Art Doppelester der Salicylsäure ist das Diplosal, in dem die Carboxylgruppe eines Salicylsäuremoleküls mit der Phenolgruppe eines anderen verestert ist. *Andere Salicylsäureester.*

Zur percutanen Anwendung der Salicylsäure dienen die öligen Ester der Salicylsäure: das Glykosal, der Glycerinester, und das Spirosal, der Glykolester.

[1] Vgl. *Bondi*, Zeitschrift für klinische Medizin. 1911, Bd. 72, S. 171.

Pharmakologie der Entzündungsvorgänge.

Bedeutung der Entzündung.

In seiner biologischen Bedeutung, d. h. nach seinen biologischen Folgen betrachten wir den Entzündungsvorgang als Reaktion geschädigter Gewebe zur Abgrenzung und Entfernung der Schädlichkeit und der vernichteten Gewebsbestandteile, sowie zum Ersatz des Verlorenen. Die wesentliche Ursache zur Einleitung dieser Reaktion finden wir in einer Funktionsstörung der Blutgefäßwand, sowohl in den kleinsten arteriellen und venösen Gefäßen als auch in den dazwischengelegenen Capillaren des von einer Schädlichkeit betroffenen Gebietes: die Gefäße erweitern sich, verlieren teilweise oder ganz ihre Kontraktilität und werden durchlässiger für transsudierendes Blutplasma, wie auch für die weißen und roten Blutkörperchen[1].

Vorgänge bei der Entzündung.

Es entsteht so erstlich die entzündliche aktive Hyperämie (Rubor und Calor), zweitens eine vermehrte Absonderung von Transsudatflüssigkeit in die perivaskulären und interstitiellen Lymphräume, d. h. das entzündliche Ödem (Tumor). Das Ödem führt zu erhöhter Gewebsspannung und damit einerseits zur Kompression der abführenden Venen, zur Blutstockung, Stase, anderseits zur Dehnung und Zerrung von Nervenelementen unter Steigerung der Schmerzempfindung (Dolor). Endlich treten aus den pathologisch veränderten, durchlässigen Gefäßen reichlich Leukocyten und auch Erythrocyten aus, es beginnt die Zellinfiltration des Gewebes, die Eiterbildung und die Phagocytose und cytolytische Tätigkeit der Eiterzellen mit ihren weiteren Folgen, der Einschmelzung und der Regeneration von Gewebe. Näher auf diese verwickelten Vorgänge einzugehen, ist hier nicht erforderlich; es muß nur betont werden, daß die entzündliche Reaktion mit ihren Folgen zwar im allgemeinen einen für die Heilung des Erkrankten und für den Ersatz der verlorengegangenen Teile notwendigen und nützlichen Vorgang darstellt, daß sie aber an sich den Organismus auch schädigen kann, nicht nur durch Erregung heftiger Schmerzen, sondern auch durch funktionelle vorübergehende oder bleibende Störungen, wie z. B. die Bildung großer Exsudatmassen, übermäßige Einschmelzung gesunden Gewebes, Narbenbildungen u. a. m.

Daraus ergibt sich ohneweiters das Bedürfnis, die Entzündungsprozesse beherrschen und je nach Bedarf anregen oder einschränken zu können, d. h. das Bedürfnis nach 1. entzündungsanregenden und nach 2. entzündungshemmenden Mitteln.

[1] Vgl. die zusammenfassende Darstellung *Klemensiewitz'*, Jena 1908.

I. Entzündungserregung.

Übersicht und Allgemeines.

Die die Entzündung bedingende und einleitende primäre Gefäßalteration kann mittelbar oder unmittelbar hervorgerufen werden, nämlich mittelbar durch Nerveneinflüsse, unmittelbar durch Einwirkung chemischer Agenzien auf die Gefäßendothelien und Wandungen.

Entzündungserregung durch Nerveneinfluß.

1. Daß Nerveneinfluß zur entzündlichen Gefäßveränderung mit allen ihren Folgen führen kann, beweist das Auftreten der verschiedenen Formen der Gürtelrose (Herpes zoster simplex, bullosus, haemorrhagicus etc.) als Folge von Erkrankungen der Intervertebralganglien der entsprechenden Rückenmarkssegmente; ebenso die auf suggestivem Wege entstehenden Stigmata (circumscripte Hautrötung, Blasenbildung) bei hysterischen Personen u. a. m.[1] Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich dabei immer um eine primäre eigenartige Erregung der Vasodilatatoren, die zuerst zur aktiven Hyperämie und dann zu gesteigerter Durchlässigkeit der Gefäße, zur Transsudation u. s. w. führt.

Es ist schwer, dabei nicht auch besondere, nur auf adäquate Erregung ansprechende trophische Funktionen der Gefäßnerven oder specifisch trophische Gefäßnerven selbst anzunehmen, da Entzündung in der Regel nicht durch einfache Gefäßerweiterung hervorgerufen werden kann, z. B. durch direkte experimentelle Erregung gefäßerweiternder Hautnerven[2] oder durch die Aktivitätshyperämie arbeitender Organe.

Vasodilatation durch sensible Nerven.

In diesem Zusammenhang ist es von besonderem Interesse, daß die Vasodilatatoren, welche die spinalen, zum Teil auch die cerebrospinalen Nerven, wie den Nervus trigeminus, begleiten, allem Anschein nach mit den sensiblen im Spinalganglion synaptisch unterbrochenen centripetalen Nerven identisch sind (*Bayliss*[3]).

Wenn dem so ist, so vermitteln die sensiblen Nerven nicht nur zentripetale, sondern auch „in antidromer Richtung“ (*Bayliss*) zentrifugale, d. h. vasodilatatorische Erregungen. Man wird sich daher ihre Enden dichotomisch vorzustellen haben, mit einem Zweig an die Hautsinneskörperchen, mit dem andern an die kleinsten Gefäße herantretend. Dann aber liegt auch die Annahme eines kurzen Erregungsüberganges von den Schmerzpunkten zu den kleinen Gefäßen nach Analogie eines Axonreflexes sehr nahe und würde es verständlich machen, daß jeder schmerzhafte Hautreiz fast unmittelbar örtliche aktive Hyperämie und die ersten Anfänge der Entzündung verursacht, und daß umgekehrt da, wo die Schmerzreize beseitigt werden — sei es durch analgetische Mittel, sei es durch Kälte — auch die Hyperämie ausbleibt oder verringert wird und mit ihr in vielen Fällen auch jede weitere Entzündungserscheinung (*Spieß*[4]).

Hyperämie durch schmerzhaften Hautreiz.

[1] Vgl. u. a. *Heller* u. *Schultz*, Hypnotisch erzeugte Blasenbildung. Münchner med. Wochenschr. 1909, Nr. 41.

[2] Jedoch verursacht beim Hunde die Reizung des peripheren Stumpfes des Nervus lingualis außer der Hyperämie auch Oedem der entsprechenden Zungenhälfte; vgl. *Klemensiewitz*, Pathologie der Lymphströmung; *Krehl-Marchand's* Hdb. 1912, S. 406.

[3] *Bayliss*, Journ. of Physiology. 1900. Bd. 26, S. 173.

[4] *Spieß*, Münchner med. Wochenschr. 1906.

Durch die Untersuchung von *A. N. Bruce*[1] gewinnt diese Annahme große Wahrscheinlichkeit: ihr Ergebnis ist, daß, wenn es sich um einen Reflex bei der Entzündung durch Hautreize handelt, dieser Reflex unabhängig vom Centralnervensystem, d. h. auch nach Trennung von demselben, in peripheren Nerven verläuft. Werden die sensiblen Nervenenden durch Cocain, Alypin oder ähnlich wirkende Mittel betäubt, so bleibt, solange die Anästhesie anhält, der Entzündungsreiz (Senföl an der Conjunctiva des Kaninchenauges) unwirksam; und bleibt es dauernd, wenn die sensiblen Nervenenden durch Degeneration (ca. 8 Tage nach Durchschneidung der betreffenden sensiblen Nerven) zerstört sind.

Hautreizmittel als indirekte Entzündungserreger.

Danach fassen wir alle die Agenzien, welche an der Applikationsstelle zu allererst mehr oder minder heftigen Schmerz mit darauffolgender Rötung und Entzündung verursachen, als indirekte Irritantien in eine Gruppe zusammen: sie entsprechen den sonst als Hautreizmittel oder als Rubefacientia bezeichneten Mitteln. Dahin gehören außer der Hitzeeinwirkung (Verbrennung ersten Grades) zahlreiche, namentlich flüchtige und leicht durch die Epidermis eindringende Stoffe, u. a. Senföl, Terpentinöl, Chloroform, Säuren, Ammoniak, Campher, Jod. Es ist aber sogleich zu bemerken, daß alle diese Agenzien, die Verbrennung mit eingeschlossen, bei längerer und stärkerer Einwirkung auch außer den sensiblen Nervenendigungen andere Gewebsteile schädigen und entweder selbst die Gefäße entzündlich verändern oder andere Gewebszellen zum Absterben bringen; dadurch nähern sie sich der folgenden Gruppe, den

Specifische Gefäßgifte.

2. unmittelbar chemisch-entzündungserregenden Stoffen.

a) Unter ihnen gibt es solche, welche zunächst ganz ohne Gewebszerstörung oder Nekrose nur die Gefäße verändern, sie durchlässiger machen und erweitern: specifische Gefäßgifte (vielleicht mit entsprechender Mitbeteiligung der Lymphgefäße). Dahin sind zu stellen einige, vielleicht eiweißartigen Gifte, die zur Gruppe der sog. Toxine gehören, das Tuberkulin (*Pirquet*[2]), das Diphtherietoxin (*Bingel*[3]), das Abrin und Ricin, das Gift der Gramineenpollen, Heufiebergift[4], einige Schlangengifte sowie ferner das krystallinische Cantharidin[5], die Gifte von Rhus toxicodendron[6] und von Daphne Mezereum, das Primelgift[7], das Bienengift[8], das Kalahari-Pfeilgift[9] u. a. m. Diese Gifte bewirken eine starke Hyperämie und seröse Durchtränkung des betroffenen Gewebes; an der äußeren Haut, sofern sie sie durchdringen können, rufen sie Papeln oder Blasenbildungen mit Austritt weißer und öfters auch sehr zahlreicher roter Blutkörperchen hervor.

---

[1] *Alex. N. Bruce*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 424; vgl. dazu die Erörterung *v. Recklinghausens* in seinem Hdb. d. allg. Pathol. Stuttgart 1883. S. 218 ff.

[2] Vgl. *v. Pirquet*, Ergebn. d. inn. Med. 1908, Bd. 1, S. 420, daselbst Literatur.

[3] *Bingel*, Münchner med. Wochenschr. 1909, Nr. 26.

[4] Vgl. *Wolf-Eisner*, Das Heufieber. München 1906.

[5] Vgl. *Ellinger*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58.

[6] *Ford*, The Journ. of Infect. Diseases. IV. Chicago 1907, S. 541; vgl. auch *Pfaff*, Journ. of exp. Med. 1889; das wirksame Prinzip ist nach *Pfaff* ein Glucosid.

[7] Vgl. *Nestler*, Hautreizende Primeln. Berlin 1904.

[8] *Langer*, Das Gift der Honigbiene. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 381, und Arch. intern. de Pharmacodyn. 1899, Bd. 6, S. 181.

[9] *Starcke*, Wirk. d. Giftes der Larven von Diamphidia locusta. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 428.

Verschiedene Disposition gegen diese Gifte.

Die specifischen Gefäßgifte haben das Gemeinsame, daß sie nicht bei allen Individuen, noch viel weniger bei allen Tierklassen ihre Wirkung überhaupt oder in gleicher Stärke entfalten; die Wirkung ist geknüpft an eine entsprechende Disposition, deren Wesen uns zum großen Teil noch unbekannt ist; u. zw. kann es sich um Disposition im positiven oder auch im negativen Sinne handeln, d. h. um specifische Empfindlichkeit oder um specifische Unempfindlichkeit des Organismus gegenüber einem dieser Gifte. In vielen Fällen ist diese Disposition veränderlich, in manchen aber nicht.

Auf Tuberkulin reagiert deutlich nur die Haut von tuberkulös infizierten Menschen; und die örtlich tuberkulös veränderten Gewebe (Lupusknoten u. s. w.) reagieren erheblich stärker als die nicht sichtlich tuberkulös veränderten. Ähnliches gilt von der Reaktion auf andere Toxine und auf artfremdes Serum (*Pirquet*[1]).

Auch das Cantharidin greift tuberkulös erkranktes Gewebe viel heftiger an als normales. Die Gewebe mancher Tierarten dagegen (Igel, Hühner, Frösche) sind gegen Cantharidin in hohem Maße immun. Schlangengift, Abrin, Ricin, Rhus toxicodendron sind für die Haut der Kaltblüter unschädlich; beim Menschen wirken sie sehr heftig, Schlangengift nach Verletzung des Epithels, Abrin und Ricin auch auf der unverletzten Schleimhaut, die Drüsenhaare der Primula obconica und die Harzemulsion, welche aus verletzten Teilen von Rhus[2] hervortritt, auf der gesunden Epidermis; doch kann nach wiederholten schwachen Vergiftungen Immunität eintreten, allerdings eine Immunität, die mit der angeborenen der Kaltblüter wahrscheinlich nichts zu tun hat[3].

Ätzmittel und nekrotisierende Gifte.

b) Eine sehr große Reihe anderer Substanzen vereinigt sich in der Eigenschaft, lebendes Protoplasma, u. zw. jedes ohne Unterschied zu töten: entweder momentan grob zerstörend (Trauma, Glühhitze, Ätzgifte aller Art, wie starke Säuren und Alkalien) oder durch feinere molekulare, aber nicht reversible und deshalb anhaltend wirkende Störungen, die den Tod der Gewebe allmählich herbeiführen: nekrotisierende Gifte, wie z. B. die Arsenverbindungen. Der rasche oder langsame Tod von Gewebszellen veranlaßt unter allen Umständen einen Zerfall von Protoplasma und die Entstehung von Zerfallprodukten, ebenso wie bei der fermentativen Autolyse toter Organteile. Diese Zerfallprodukte wirken aller Erfahrung nach in hohem Grade „entzündungserregend", d. h. sie bewirken die dazu erforderliche Alteration der Gefäße und die chemotaktische Ansammlung von Leukocyten, sie scheinen direkt die schmerzvermittelnden Nerven zu erregen oder erregbarer zu machen und vielleicht auch einen Wachstumsreiz für das sich regenerierende Gewebe zu bilden.

Die Steigerung der Schmerzempfindlichkeit durch Entzündungsprodukte ist besonders auffällig am Peritoneum viscerale, dessen schmerzvermittelnde Apparate in der Norm nur auf starken Dehnungsreiz ansprechen, bei bestehender Peritonitis aber auf jeden geringsten mechanischen und vermutlich auch chemischen Reiz.

---

[1] *v. Pirquet*, l. c.

[2] Gegen die Hautentzündung durch Rhus toxicodendron hat sich eine gesättigte Lösung von Bleiacetat in 70% Alkohol als sicheres Heilmittel erwiesen. Vgl. *Rost* u. *Gilg*, Ber. d. deutschen Pharmaz. Ges. XXII, 1912, S. 296; *Rost*, Mediz. Klinik. 1914, Nr. 3—5, daselbst Literatur.

[3] Über aktive und passive Immunisierung gegen Rhus. Vgl. *W. Ford*, Science N. S., XXVII, 1908. S. 652.

Einteilung. Wir hätten sonach drei allerdings nicht scharf voneinander gesonderte Gruppen entzündungserregender Stoffe. 1. Schmerzerzeugende Hautreizmittel: Rubefacientia. 2. Gefäßgifte, auf der Haut Blasen ziehend: Vesicantia; auf Schleimhäuten Hyperämie, Ödem und Eiter erzeugend: Suppurantia. 3. zelltötende Gifte: ätzende (Caustica) und nekrotisierende Gifte.

***Anwendung** der Entzündungsreize.* Die ältere Medizin hat alle diese Mittel, sofern sie auf die äußere Haut rötend und entzündungserregend oder ätzend einwirken, als Derivantia, ableitende, oder als Epispastica, heranziehende Mittel bezeichnet, wobei man sich vorstellte, daß eine in der Tiefe eines Körperteiles bestehende Entzündung durch die Hautreizung nach außen abgeleitet oder herausgezogen werden könne; man suchte sich die Erfahrung zu erklären, daß die Hautreize als „Gegenreize" den Schmerz und die Entzündung in tieferen Teilen tatsächlich oft sehr wirksam vermindern. Der Vorgang ist heute nicht mehr ganz unverständlich: *Ihre Erklärung.* man weiß seit *Biers*[1] Untersuchungen, daß die passive, d. h. durch primäre Gefäßerweiterung bedingte Hyperämie eines Organes ein wesentlicher und notwendiger Faktor ist zur Beseitigung schädigender Agenzien (Mikroben, Toxine u. dgl.) sowie auch der Folgen ihrer schädigenden Wirkung, namentlich des Schmerzes. Die Beobachtung hat nun weiter gezeigt, daß eine starke Hautreizung nicht nur an der Oberfläche selbst eine Hyperämie verursacht, sondern auch je nach der Stärke des Reizes weitgehend in der Tiefe, also in mehr oder weniger von der Reizstelle selbst entfernten Organen; ja, es können Organe durch entsprechende Hautreize hyperämisiert werden, die in gar keinem direkten Zusammenhang mit der Haut stehen, wie z. B. die Brust- und Baucheingeweide oder die Hirnhäute. Hier handelt es sich also nicht um unmittelbare Fortleitung eines chemischen Agens in die Tiefe, sondern um eine Reflexwirkung. Seit *Heads*[2] Untersuchungen ist es bekannt, daß entzündliche Erkrankungen der Eingeweide an bestimmten Bezirken der Hautoberfläche eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit verursachen, u. zw. in denjenigen Hautzonen, welche dem gleichen Rückenmarkssegment wie die betreffenden Eingeweide ihre sensiblen Nerven zusenden. Es besteht demnach eine segmentär begrenzte reflektorische Sympathie zwischen inneren Organen und Hautoberfläche, und es ist verständlich, daß ein „Gegenreiz" wie von innen nach außen, so auch umgekehrt von außen nach innen wirkt. Nach innen manifestiert sich dieser Reiz als Hyperämie und läßt sich als solche auch experimentell erweisen.

Die „Derivantia" leiten demnach nicht ab von den entzündeten Organen, sondern sie leiten Blut zu ihnen hin und begünstigen unter Umständen dadurch ihre Heilung.

Allgemeine reflektorische Wirkung. Im übrigen wirken sensible Reize überhaupt, d. h. ohne segmentäre Beschränkung durch Vermittlung der Reflexbahnen des Rückenmarkes auf die Atmung und den Kreislauf je nach ihrer Stärke

---

[1] *Bier,* Hyperämie als Heilmittel. Leipzig 1906.

[2] *Head,* Die Sensibilitätsstörungen der Haut bei Visceralerkrankungen, deutsch von *Seiffer;* Berlin 1898.

anregend oder hemmend ein: so wird die Atmung erregt durch mechanische oder chemische Reizung des Trigeminus in der Nasenschleimhaut, durch kalte Übergießungen über Brust und Nacken u. dgl.[1]

Sehr heftige sensible Reize wie Senf- und Blasenpflaster vermindern den respiratorischen Stoffwechsel des Kaninchens; beim Menschen liegen darüber keine ausreichenden Versuche vor[2].

Schwache Hautreize scheinen umgekehrt sowohl die Atemgröße als auch den respiratorischen Stoffwechsel zu steigern (*Rubner, Winternitz, Loewy* u. *Müller, Matthes*[3]).

Die Vasoconstrictorencentren werden schon durch schwache, die Vasodilatatorencentren und auch die Vaguscentren durch starke sensible Reize erregt. Es ist hier nicht der Ort, auf diese physiologisch wie therapeutisch wichtigen Reflexvorgänge weiter einzugehen: von ihnen macht die physikalische Heilmethode, namentlich die Hydrotherapie[4] und auch die Elektrotherapie ausgiebigen Gebrauch.

1. Hautreizmittel.

Hautreizmittel.

Sensible Reize und Rötung der Haut rufen fast alle flüchtigen lipoidlöslichen Stoffe hervor; sie durchdringen leicht die Fettschicht der Haut und gelangen an die sensiblen Endapparate in und unter der Epidermis.

Kohlendioxyd, Alkohol, Chloroform.

In dieser Weise wirkt Kohlendioxyd in den sog. Kohlensäurebädern, ebenso, jedoch schon stärker, verdünnter Alkohol (Branntweineinreibung mit ca. 20—40% Alkohol) und Chloroform (zu gleichen Teilen mit Olivenöl gemischt).

Terpentinöl.

Ein viel gebrauchtes Hautreizmittel ist ferner das Terpentinöl, Ol. terebinthinae, Destillat des aus verschiedenen Koniferen gewonnenen Terpentinharzes, welches selbst zur Herstellung hautreizender Pflaster und Salben dient. (Ung. terebinthinae, Ung. basilicum; Empl. lithargyri, Diachylon comp.; Gummipflaster; Empl. fuscum camphor., Empl. minii, enthält Campher; Empl. saponatum, Bleipflaster mit Seife und Campher.)

Das Terpentinöl ist ein Gemisch von Pinen $C_{10}H_{16}$ mit kleinen Mengen anderer Terpene und mit Spuren von organischen Säuren. Schwachgelblich gefärbt; durch Behandeln mit Kalk und Destillieren wird das Ol. tereb. rectificatum gewonnen.

Nach kurzdauernder Einwirkung verursacht Terpentinöl auf der Haut Brennen und Rötung, nach langdauernder, in die Tiefe dringender Wirkung auch die Bildung von Blasen und Eiterpusteln. Die Schleimhaut des Magens und Darms wird von Terpentinöl nur schwach angegriffen, so daß innerlich 1·0 *g* und mehr wiederholt täglich ohne Schaden vertragen werden. Das Terpentinöl wird resorbiert und durch die Niere teils unverändert, teils als Terpenalkohol $C_{10}H_{16}O$ mit Glykuronsäure gepaart ausgeschieden; dem Harn erteilen die beige-

[1] Vgl. dazu S. 323.

[2] Vgl. *L. Mayer*, Trav. Solvay. 1901, Bd. 4, S. 73 ff.

[3] *Rubner*, Arch. f. Hyg. 1903, Bd. 46; *Winternitz*, Habil.-Schrift, Halle 1902; *Loewy* u. *Müller*, *Pflügers* Arch. 1904, Bd. 103; gesamte Literatur bei *Matthes* in *v. Noordens* Handb. d. Path. d. Stoffw. 1907, Bd. 2.

[4] Über die vasomotorischen Wirkungen kalter und heißer Wasserapplikation s. *O. Müller*, Med. Klinik 1909, Nr. 15; ältere Literatur bei *Matthes*, Lehrbuch der klin. Hydrotherapie. Jena 1903.

mengten Terpene einen an Veilchen erinnernden Geruch und antiseptische Kraft. Das letztere gilt namentlich von den Terpenen und *Balsamica.* den Harzsäuren des Copaivabalsams, der Cubebenfrüchte und des Sandelholzöles, Ol. santali. Die im Harn auftretenden Harzsäuren fällen außerdem Eiweiß und wirken daher adstringierend (*Vieth*[1]). Wegen dieser desinfizierenden wie auch adstringierenden Eigenschaft, die dem Harn schon bei seiner Entstehung in der Niere durch die genannten „Balsamica" erteilt wird, wendet man letztere mit Erfolg bei entzündlichen und bakteriellen Erkrankungen der unteren Harnwege an.

Um die örtliche Reizung im Magen und Darm zu vermeiden, bedient man sich zweckmäßig der nicht flüchtigen und nahezu reizlosen Säureester von Terpenalkoholen wie des Salicylsäure-Santalolesters, der unter dem Namen Santyl als Harndesinfiziens empfohlen wird.

Auch die Nierengefäße werden wie die Hautcapillaren durch die durchtretenden ätherischen Öle entzündlich verändert, d. h. erweitert und durchlässiger, es kommt daher zu gesteigerter Diurese, aber auch gelegentlich zu Durchtritt von Eiweiß und Blutkörperchen.

Öl von Juniperus Sabina, In besonders hohem Grade reizend und wie es scheint auch nekrotisierend wirkt das ätherische Öl von Juniperus Sabina, das aus dem Alkohol Sabinol und verschiedenen Terpenen besteht; es ruft, innerlich genommen, Gastroenteritis, Hämaturie und starke Hyperämie der Beckenorgane, unter Umständen Abortus hervor. Äußerlich ist es in Form von Sabinasalbe als langsam wirkendes Zerstörungsmittel bei polypösen Wucherungen, spitzen Kondylomen u. dgl. benutzt worden.

Ein kleiner Teil des resorbierten Terpentinöles wird mit der Atemluft in die Lungen ausgeschieden und kann hier bei putrider Bronchitis oder Lungengangrän desodorierend und desinfizierend wirken. Ferner vermindert das Terpentinöl — zumal wenn seine Dämpfe eingeatmet werden — die Schleimabsonderung der Luftwege und wird deshalb mit Vorteil bei Bronchorrhoe verwendet.

Campher. Auch der Campher $C_{10}H_{16}O$, in alkoholischer Lösung — Campherspiritus — oder als Campheröl, kann als schwachwirkendes Hautreizmittel verwendet werden.

Arnica. Als Volksmittel dient die Arnicatinktur, aus den Blüten von Arnica montana hergestellt, sie enthält u. a. einen hautreizenden Stoff, das Arnicin.

Essigsäure, Ameisensäure. Weitere Mittel zu gleichen Zwecken sind verdünnte Säuren, verdünnte Essigsäure, Acetum, Essig (mit 6% Essigsäure) oder Acet. aromaticum (ca. 8% Essig mit arom. Ölen und Spiritus) und verdünnte Ameisensäure in Form von Ameisenspiritus (ca. 4% A. in verdünntem Weingeist).

Ammoniak. Ferner Ammoniak in Form von Linimenten mit anderen Hautreizmitteln gemischt, z. B. Linim. ammoniato-camphoratum (1 T. Liqu. Ammon. caust. u. 3 T. Campheröl und Ol. papaveris), Linim. ammoniatum, Linim. saponato-camphoratum etc. Wässerige Ammoniaklösung oder Ammoniak enthaltendes Salzgemisch (Riechsalz, Ammon. carbonat.) können als Riechmittel zur reflektorischen Reizung der Atmung und der Vasomotoren dienen.

[1] *Vieth,* Med. Klin. 1905, Nr. 50.

Konzentriertes Ammoniak ruft beim Einatmen sofort brennenden Schmerz, Glottiskrampf und Ödem hervor und heftige Reizung der Larynx- und Trachealschleimhaut mit starker Schwellung und Exsudatbildung. Auf der Epidermis verursacht konzentrierte wässerige Ammoniaklösung schon nach viertelstündiger Einwirkung heftiges Brennen, Rötung und Blasenbildung.

Verdünnte Alkalien.

Ebenso wirken verdünnte Alkalien, Pottasche und Sodalösungen, alkalihaltige Seifen, namentlich die weiche Kaliseife Sapo kalinus, rein oder als Seifenspiritus. Wässerige Lösungen von Alkalicarbonaten und Seifen emulgieren die Hautfette und machen sie so leicht abwaschbar; bei längerer Einwirkung lockern sie die oberflächliche Epidermisschicht und reizen die sensiblen Nerven der Haut.

Schwefelalkalien

Schwefelalkalien reizen viel heftiger, weil sie die Keratine der epidermoidalen Gebilde erweichen und lösen und dadurch in die Tiefe dringen. Auch Schwefel selbst wirkt in Salben und Pasten gleichartig, wenn auch sehr viel schwächer: er wird durch Berührung mit dem Epithel allmählich in Schwefelalkali übergeführt (vgl. S. 200).

als Enthaarungsmittel.

Wird ein Brei von Schwefelcalcium, bereitet durch Einleiten von H_2S in Kalkmilch, auf eine behaarte Stelle gerieben, so werden die Haare alsbald in eine leicht abwaschbare Masse verwandelt. Im Orient wird Schwefelcalciumpaste als Rasiermittel benutzt.

Lipoidunlösliche Stoffe.

Indifferente, nicht lipoidlösliche Stoffe, wie die meisten neutralen Salze, dringen nicht merklich durch die Epidermis hindurch, es sei denn, daß sie mechanisch in die mit lebendigem Epithel versehenen Talgdrüsen der Haut gelangen[1], oder daß die Epidermis durch anhaltende Quellung in feuchter Wärme (protrahierte warme Bäder, Kataplasmen) wesentlich gelockert wird. Vorangehende Entfettung der Haut durch Behandeln mit Äther, Alkohol oder Chloroform erleichtert das Eindringen der Salze (*Winternitz*[2]).

Salben.

Aus Salben werden lipoidunlösliche Stoffe (Salze u. dgl.) demnach nur dann von der Haut resorbiert, wenn sie gründlich in die Haut eingerieben, nicht nur aufgestrichen werden.

Die Beschaffenheit der Salbengrundlage — ob Fett, Wollfett oder Vaselin (Paraffin) — ist auch von Einfluß auf die Resorption der darin enthaltenen medikamentösen Stoffe; doch lassen sich allgemeine Regeln darüber nicht aufstellen[3].

Salze, Seebäder.

Aus salzhaltigen Bädern (Seebädern etc.) werden von der Haut keine Bestandteile unmittelbar aufgenommen; es bleibt aber stets von dem Salzgehalt auch nach dem Abtrocknen oder Abspülen mit süßem Wasser eine beträchtliche Spur an der Haut haften, wovon man sich noch tage-, mitunter wochenlang nach dem Gebrauch der Salzbäder durch den Geschmack der Haut leicht überzeugen kann. Diese von der Haut oberflächlich adsorbierten Salzmengen reiben sich von selbst allmählich in die Hautdrüsen und zwischen die Epithelien ein und bewirken so eine gelinde, aber nachhaltige Reizung der Haut, Wärmegefühl und Röte, wie sie zur reflektorischen Anregung des Nervensystems und Stoffwechsels erwünscht ist.

---

[1] Auch für die lipoidlöslichen Stoffe bilden die Talgdrüsen die Eingangspforte (*Oppenheim*, Wiener med. Woch. 1908, Bd. 8).

[2] *Winternitz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891. Bd. 28.

[3] *Sauerland*, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 40, S. 56.

Jod. Sehr wirksam und für scharfbegrenzte und leicht abstufbare Reizung geeignet ist das Jod; es wird zu 10% in Weingeist (Tinct. Jodi) oder zu 1% mit Jodkalium in Wasser gelöst (*Lugol*sche Lösung) verwendet.

Das Jod verdunstet bei gewöhnlicher Temperatur; es haftet daher auf der offenen Hautoberfläche nicht lange und die anfangs tiefbraune Färbung schwindet bald zu einem lichten Gelb. Nach dem Aufpinseln von Jodtinktur entsteht ein Gefühl von Wärme und Stechen, die Haut rötet sich, und bei langanhaltender und oft wiederholter Jodapplikation können sich große seröse Blasen bilden. Hyperämie und seröse Durchtränkung können sich bis in beträchtliche Tiefe unter den mit Jod behandelten Stellen erstrecken und daselbst cytolytische Einschmelzung und Resorption von erkrankten Geweben sowie von pathogenen Stoffen bewirken. Daher wird Jod mit Vorliebe zur Beseitigung von entzündlichen Tumoren und Drüsenschwellungen, Gelenkentzündungen etc. angewendet. Auch kann Jodlösung in entleerte Cysten, Hydrocelesäcke u. dgl. injiziert werden, um eine adhäsive Entzündung und Verklebung der Wände zu veranlassen; wenn es aber in zu großer Menge injiziert wird, kann schwere Vergiftung durch das resorbierte und in den Darmtractus und durch die Nieren sich ausscheidende Jod entstehen: heftige Gastroenteritis mit anhaltendem Erbrechen, serösen Ergüssen in die Pleurahöhle, Nierenentzündung, schweres Koma (*Rose*[1]). Dasselbe kann aber auch geschehen nach zu ausgedehnter Aufpinselung von Jod auf die äußere Haut zum Zwecke chirurgischer Desinfektion, als worauf hier ausdrücklich hingewiesen wird. Bei drohender oder schon eingetretener Jodvergiftung soll Natriumthiosulfat in reichlichen Mengen (5% in Wasser) subcutan oder intravenös gegeben werden.

Jodvergiftung.

Gegenmittel.

Auf Schleimhäuten ist die Wirkung der Jodlösung begreiflicherweise intensiver als auf der Epidermis: die oberflächlichen Epithelschichten lösen sich in Fetzen ab und hinterlassen einen stark hyperämisierten Grund. Die sensiblen Nervenenden werden nach kurzer Reizung betäubt und getötet, so daß die bepinselten Stellen eine Zeitlang stumpf und nahezu unempfindlich werden. Im Magen wird diese Jodanästhesie zur Bekämpfung von hartnäckigem reflektorischem Erbrechen verwertet.

Senföl. Endlich ist in dieser Gruppe der Hautreizmittel das Senföl anzuführen, das Ol. sinapis aethereum.

Es entsteht durch fermentative Spaltung aus dem in dem Samen von Brassica nigra enthaltenen myronsauren Kalium (Sinigrin) $C_{10}H_{16}NS_2KO_9$, welches dabei unter Wasseraufnahme in Senföl (Isosulfocyanallyl $CS.N.C_3H_5$), Traubenzucker und Kaliumbisulfat zerfällt. Das wirksame Ferment Myrosin ist im Senfsamen selbst enthalten und tritt in Wirksamkeit, wenn der zerstoßene Samen — das Senfmehl — mit Wasser befeuchtet wird.

Das Senföl hat einen äußerst stechenden Geruch und ruft auf der Haut heftiges Brennen und Rötung, bei starker Einwirkung auch Blasenbildung hervor. Es wird entweder in Form des Senfpflasters, Senfteiges verwendet, wobei es allmählich sich entwickelt und eine sich langsam steigernde Reizung unterhält, oder als Einreibung in Form des Senfspiritus (2 : 100 Spir.).

[1] *Rose, Virchows* Arch. 1866 Bd. 35.

Weiter als bis zur starken Rötung soll man es nicht kommen lassen, weil erfahrungsgemäß die durch Senföl erzeugten Blasen nur langsam heilen. Gleichzeitige Einreibung mit ammoniakhaltigen Präparaten ist zu vermeiden, weil Ammoniak mit Senföl leicht zu Thiosinamin zusammentritt.

$$CS{-}NC_3H_5 + NH_3 = CS\begin{matrix}NHC_3H_5\\NH_2\end{matrix}$$

Fibrolysin.

Das Thiosinamin (Allylthio-Harnstoff), neuerdings auch in Verbindung mit Natriumsalicylat als Fibrolysin bezeichnet, hat, auf die äußere Haut gebracht, gar keine Wirkung; subcutan injiziert (nach *Hebra* am besten in alkoholischer Lösung zu 15%, das Fibrolysin in wässeriger Lösung) ruft es nicht sehr erhebliche Schmerzen und Rötung hervor; es wird resorbiert und entfaltet angeblich eine erweichende Wirkung auf das fibröse Gewebe von Narben und sonstigen Bindegewebswucherungen. Die Wirkung beruht wahrscheinlich auf der durch Thiosinamin und übrigens auch durch andere Allylverbindungen beförderten Umwandlung von Collagen in den löslichen Leim[1]. Es wird zur Erweichung von narbigen Contracturen an den Extremitäten und von Strikturen, z. B. im Ösophagus sowie von Myositis ossificans[2] empfohlen; auch an Neoplasmen (Mäusekarzinom) ist die einschmelzende Wirkung der Allylverbindungen beobachtet worden[3]. Aber auch frische Verklebungen, z. B. nach Bauchoperationen, Fisteloperationen u. a. m. sollen sich leicht lockern und daher durch Thiosinamininjektion gefährdet sein (*Teleky*[4]). Wiederholt sind nach Thiosinamininjektionen Vergiftungssymptome, Fieber, Erbrechen, Muskelschwäche beobachtet worden[5].

2. Blasen und Eiterung bewirkende Mittel, Vesicantia und Suppurantia.

Vesicantia und Suppurantia.

a) Als Vesicantia kommen von den in der Einleitung hier zusammengefaßten Substanzen für den medizinischen Gebrauch nur die spanischen Fliegen (Cantharidien) und als Volksmittel der Seidelbast (Daphne mezer.) und die Früchte von Anacardium occident. (Elefantenläuse) in Betracht.

Cantharidien.

Die spanischen Fliegen sind weder spanisch noch sind es Fliegen, sondern 2—3 *cm* lange, smaragdgrüne Käfer der Species Lytta vesicatoria, die in ganz Mittel- und Südeuropa und in Asien verbreitet ist. Sie enthalten in ihren Weichteilen das in Wasser unlösliche, in Fetten, Äther, Alkohol lösliche Säurelacton Cantharidin $C_{10}H_{12}O_4$, welches den wirksamen Bestandteil darstellt. Auch andere Käferarten der Gattungen Lytta, Meloë, Zonabris enthalten Cantharidin.

Die Cantharidien werden in Form von Pflaster (Empl. canth. ordin. und perpet.), als Ung. canthar. und Collodium cantharidatum auf die Haut appliziert, um entweder eine Rötung zu bewirken (Empl. canth. perpet.) oder Blasen zu ziehen: bald nach Auflegen des Präparates rötet sich unter ihm die Haut und wird schmerzhaft; nach einigen Stunden hebt sich die Epidermis vom Corium und bildet eine von gelblich-seröser leukocytenhaltiger Flüssigkeit erfüllte Blase; der Schmerz und die Rötung sind dann geschwunden, das Corium blaß. Nach der Entleerung des Blase pflegt rasch Neubildung der Epidermis

[1] *Starkenstein*, Therapeutische Monatshefte. Februar 1910, XXIV.
[2] Vgl. *Mendel*, Deutsche Z. f. Chir. 1911, Bd. 113, S. 407.
[3] *Königsfeld* u. *Prausnitz*, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 50.
[4] *Teleky*, Zentralbl. f. d. Gr. d. Med. u. Chir. 1901, Bd. 4, daselbst Literatur.
[5] Vgl. *Charteris*, The Glasgow Med. Journ., Sept. 1910.

und Heilung einzutreten. Wenn aber das entblößte Corium von neuem mit Cantharidin behandelt wird, so kann heftige purulente Entzündung folgen.

Gelangen kleine Mengen von Canthariden, z. B. 1·0 der Tinktur (0·5! pro dosi, 1·5! pro die), in den Magen, so entsteht nur ein Gefühl von Wärme im Leibe; nach großen Gaben kann heftige Gastroenteritis, Schwellung der Submaxillardrüsen, starker Speichelfluß eintreten. Aber auch nach der Eingabe wiederholter kleiner, örtlich wenig reizender Mengen von Canthariden, wie auch nach wiederholter Applikation von Cantharidenpflaster auf die Haut tritt leicht durch resorbiertes Cantharidin eine schwere Glomerulonephritis ein und unter Umständen eine heftige Reizung des Urogenitaltractus: Harndrang, schmerzhafte Harnentleerung sowie Hyperämie und sensible Erregung der Genitalorgane. Der letztere Umstand erklärt den früher nicht seltenen Mißbrauch der Canthariden als Abortivmittel und als Aphrodisiacum.

Die Nierenschädigung ist wesentlich abhängig von der Reaktion des Harns: an Kaninchen ruft nach *Ellinger*[1] das Cantharidin bei alkalischem Harn eine kaum nennenswerte Albuminurie, bei saurem Harn aber leicht eine sehr heftige hämorrhagische Nephritis hervor, die zum Tode führt. Bei der Gefahr einer Cantharidinvergiftung am Menschen wird man demnach für starke Alkalisierung des Harns durch Zufuhr von Alkali (Magnesia usta, citronensaures Natron etc.) zu sorgen haben.

Das Lacton Cantharidin verbindet sich in Wasser mit Alkalien zu wasserlöslichen cantharidinsauren Salzen. Cantharidinsaures Natron ist auf *Liebreichs*[2] Empfehlung in sehr verdünnter Lösung (1 : 10.000) in subcutaner Injektion angewendet worden, um die Durchlässigkeit der kleinen Blutgefäße allgemein zu steigern und so an Stellen mit bereits bestehender entzündlicher Gefäßveränderung eine stärkere seröse Durchtränkung mit ihren oft heilsamen Folgen herbeizuführen. Tatsächlich sind damit auffallende Heilerfolge, u. a. bei Lupus der Haut erzielt, oft jedoch auch zugleich Nierenreizungen verursacht worden, so daß die Anwendung hat aufgegeben werden müssen.

Seidelbastrinde. Daphne mezereum liefert die Seidelbastrinde, die zur Erzeugung von Blasen und zur Unterhaltung langdauernder Eiterungen als Volksmittel gebraucht wird.

Cardol. Mit Hilfe des ölartigen Cardols, des heftig hautreizenden Giftes von Anacardium occidentale, wird ein Blasentaffet hergestellt, der ebenfalls zu Heilzwecken dient.

b) Die übrigen in der Übersicht hier zusammengestellten vesicatorischen und suppurativen Gifte dringen fast alle nicht in die unversehrte Epidermis, sondern entfalten ihre schädigende Wirkung auf die Gefäße nur an offenen Wunden und Schleimhäuten oder nach der Resorption vom subcutanen Zellgewebe oder vom Darmkanal aus (sog. Arzneiexantheme).

Abrin. Praktisch kommt von ihnen nur das Abrin in Betracht, die giftige, vielleicht albuminoide Substanz der Samen von Abrus praecatorius, die auf der Schleimhaut eine mehr oder minder heftige eiterige Entzündung hervorruft und in der Augenheilkunde Verwen-
Tuberkulin. dung findet (vgl. S. 155); sowie ferner das Tuberkulin (vgl. S. 530). (In betreff der „Serumkrankheit" vgl. *v. Pirquet,* Allergie, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1908, Bd. 1.)

[1] *Ellinger,* Münchner med. Wochenschr. 1905, Nr. 8.
[2] *Liebreich,* Therap. Monatsh. 1891, Bd. 5, S. 169.

3. Zelltötende — kaustische und nekrotisierende — Gifte.

Zelltötende Gifte.

Die Stoffe dieser Gruppe dienen nicht dazu, eine Entzündung zu Heilzwecken herbeizuführen, sondern um krankhafte Gewebe zu zerstören. Fast momentan geschieht das durch die Einwirkung von chemisch stark eingreifenden Substanzen, wie Ätzalkalien, konzentrierten Säuren und einigen Schwermetallsalzen.

Ätzalkalien.

Die Ätzalkalien (Kalium causticum fusum, Stangen von Kaliumhydroxyd) schmelzen Eiweiß- und Hornsubstanzen unter Zersetzung zu einer sulzigen wasserlöslichen Masse ein: durch die zerstörte Zellmasse sickert das Ätzmittel weiter, so daß die schmerzhafte Ätzung weder zeitlich noch örtlich scharf begrenzt bleibt. Durch Mischen von Ätzkali mit dem wenig löslichen Ätzkalk (Wiener Ätzpasta) kann dem Weitergreifen der Ätzung einigermaßen vorgebeugt werden.

Säuren.

Von den Säuren löst Milchsäure ebenfalls Eiweiß und Horngewebe, die Ätzung mit ihr ist daher unscharf und anhaltend schmerzhaft; gesunde Zellen sind ihr gegenüber jedoch sehr widerstandsfähig, so daß sie dazu benutzt werden kann, elektiv krankhafte Gewebe (Neubildungen) zu zerstören.

Von den anderen Säuren werden als Ätzmittel vorzugsweise benutzt die rauchende Salpetersäure, Acid. nitricum fumans, und die Trichloressigsäure, Acid. trichloraceticum. Beide bilden mit dem zerstörten Gewebe einen festen lederartigen Schorf und ermöglichen deshalb eine scharfbegrenzte und nur kurze Zeit schmerzhafte Ätzung. Die Salpetersäure hinterläßt einen citronengelben Schorf von nitriertem Eiweiß (Xanthoprotein). Die konzentrierte wässerige Lösung der Trichloressigsäure macht weißliche Schorfe.

Die Chromsäure CrO_3, rote, an der Luft zerfließliche, leicht in Wasser lösliche Krystallmasse, ist als sehr kräftiges Ätzmittel verwendet, wegen seiner hochgradigen Giftigkeit aber wieder aufgegeben worden.

Metallsalze.

Ähnlich wie die freien Säuren, wenn auch schwächer, ätzen die z. T. hydrolytisch dissoziierten Salze der schweren Metalle: sie fällen das Eiweiß unter Bildung von Säurealbuminat und von Metallalbuminat und zerstören so alles Protoplasma.

Sie werden verwendet entweder in Substanz als Ätzgifte (Argentum nitricum fusum, Höllenstein, Lapis infernalis; mit Kalisalpeter zusammengeschmolzen als Lapis mitigatus; Cuprum sulfuricum; Alumen; Cuprum aluminatum) oder in konzentrierter wässeriger Lösung oder in Pastenform (z. B. Chlorzinkpasta, mit Stärke gemischtes Chlorzink).

Werden nicht alle Bestandteile des Protoplasmas zugleich von einer Substanz chemisch angegriffen, sondern nur einzelne ihrer Elemente, so wird die Zelle nicht ohneweiters zerstört, sondern nur geschädigt und unter Umständen zum Absterben gebracht. So kann z. B. schon die Störung des osmotischen Zustandes einer Zelle, d. h. ihres Wasser- und Salzgehaltes, zumal wenn sie ohnehin nur noch wenig lebensfähig ist, sie zum Sterben und Zerfallen bringen; und in dieser Weise mag reines Wasser durch Minderung, konzentrierte Salzlösungen, reines Glycerin u. a. m. durch Steigerung der osmotischen Spannung die oberflächlichen Zellen der Magenschleimhaut töten und damit die Regeneration neuer Schleimhautzellen begünstigen.

Arsenik. Unfehlbar wirksam zum langsamen Töten der Zellen ist der Arsenik, Arsentrioxyd $As_2 O_3$, ein weißes, in Wasser schwer lösliches, geschmackloses Pulver. Er ruft weder auf Wunden noch Schleimhäuten unmittelbar eine sensible oder sonst entzündliche Reizung hervor; die von gelöstem Arsenik betroffenen Zellen sterben aber ab und zerfallen nach einigen Tagen nekrotisch; es können so tiefgehende Substanzverluste und Zerstörungen von Geweben herbeigeführt werden. Arsenik wird von Zahnärzten mit gutem Erfolg benutzt, um in hohlen Zähnen und ihren Wurzelkanälen die Zahnnerven langsam und in der Regel ohne erheblichen Schmerz zu töten und zum Zerfall zu bringen.

Antimonoxyd. Ganz ähnlich wie Arsenik macht auch Antimonoxyd Zellnekrose; die medizinisch wie technisch wichtigste Antimonverbindung ist der Brechweinstein, Tartarus stibiatus; in ihm ist aber nicht das Antimon-Ion Sb''', sondern das Ion Antimonyl $(Sb O)'$ enthalten, welches anscheinend keine unmittelbare Giftwirkung hat. Durch Säuren wird das Salz zerlegt unter Bildung der orthoantimonigen Säure $Sb(OH)_3$, bzw. Antimonoxyd $Sb_2 O_3$. Daher wirkt der Brechweinstein in Salben oder Pasten auf die Haut gebracht nur an den Stellen nekrotisierend, wo er durch saures Sekret zerlegt und in wirksame Form gebracht wird, d. h. an den Mündungen und in den Follikeln der Hautdrüsen: es bilden sich dann kleine nekrotische Herde in Form von Pusteln, ähnlich wie bei der Variola; daher der Name Pockensalbe für Ung. tartari stibiati.

Enzyme. Auch verdauende Enzyme (Trypsin; Papayotin, aus der Carica Papaya gewonnenes eiweißverdauendes Ferment) hat man zur langsamen Zerstörung von pathologischen Gebilden verwendet.

II. Entzündungshemmung.

Da, wie wir gesehen haben, der Entzündungsvorgang durch sensible Reize reflektorisch ausgelöst oder doch wesentlich gesteigert wird, so werden zunächst alle Mittel, welche am Ort der Entzündung die sensiblen Reize herabmindern oder beseitigen, auch die Entzündung schwächen. Weiter werden aber alle Mittel, welche die abnorme Weite und Durchlässigkeit der Gefäße sowie auch solche, die die Beweglichkeit der Eiterzellen, d. i. der Leukocyten herabsetzen, ebenfalls entzündungswidrig wirken. Endlich wird der Entzündungsvorgang ätiotrop bekämpft werden können durch Entfernung oder Unschädlichmachen pathogener Entzündungserreger.

Danach können wir die folgenden Gruppen entzündungswidriger Mittel aufstellen: 1. Analgetische Mittel, 2. Adstringentia, 3. ätiotrope Mittel; die ätiotropen werden an anderem Orte, S. 484, besprochen werden.

1. Analgetische Mittel.

Analgetische Mittel. *Kälte.* Eines der am häufigsten angewandten Mittel ist die Kälte, Auflegen von Eisbeuteln etc. Selbstverständlich kommt dabei auch die circulationsverlangsamende, gefäßverengende und die Leukocyten lähmende Wirkung der Kälte mit hinzu.

Auf die Entzündungshemmung durch Analgetica hat namentlich *Spieß*[1] aufmerksam gemacht. Die dabei in Betracht kommenden örtlich wirkenden[2] Mittel sollen aus begreiflichen Gründen längere Zeit hindurch analgesieren, dürfen also nicht durch Lösung und Resorption rasch vom Applikationsort verschwinden. Es werden mithin nur die schwerlöslichen, z. B. Anästhesin (s. S. 129), geeignet sein, oder sie müssen, wie z. B. bei dem Alkoholverband der Panaritien in überschüssiger Menge appliziert werden, falls sie dafür genügend ungiftig sind. Ohne Zweifel besteht auch bei den vielgebrauchten chemisch indifferenten Deck- und Schutzmitteln, den Mucilaginosis (Gummi arab., Stärkeschleim, Pflanzenschleim), den indifferenten Salben (Ung. cereum, simplex, Paraffini, leniens etc.) und Pflastern (Collemplastra etc.) und den Streupulvern (Talcum, Magnesiumsilicat; Amylum tritici, Weizenstärke; Amyl. oryzae, Reisstärke) die entzündungsmildernde Wirkung wesentlich mit auf dem Abhalten chemischer oder mechanischer sensibler Reize.

Anästhesin.

Schutzmittel, Salben etc.

Überraschenderweise hemmen aber auch die Entzündung, soweit es sich nach der entzündlich-chemotischen Senfölreaktion an der Conjunctiva des Auges beurteilen läßt, bei subcutaner Injektion viele Substanzen, die sich als centralanalgetisch erwiesen haben, so namentlich Atophan (Chinolincarbonsäure[3]), weniger stark Salicylate, Antipyrin, Chinin und Morphin[4]. Der Zusammenhang ist noch nicht aufgeklärt, doch stimmt die experimentelle Beobachtung gut zu der alten ärztlichen Erfahrung, daß durch den Gebrauch dieser Mittel rheumatische und katarrhalische Entzündungen, wie Angina, Laryngitis, Bronchitis, Pleuritis, nicht nur symptomatisch an Schmerzen, Schluckbeschwerden, Hustenreiz etc. erleichtert, sondern selbst wirklich eingeschränkt und abgekürzt werden.

Nach *Januschke* (l. c.) wäre die Wirkung unabhängig von der centralen Narkose. Beim Chinin spielt dabei wohl seine lokalanästhesierende Wirkung[5] mit, vielleicht aber auch seine Fähigkeit, die Leukocyten zu betäuben und somit ihre Auswanderung aus den Blutgefäßen zu erschweren. Von *Binz* und seinen Mitarbeitern ist dies am entzündeten Froschmesenterium nachgewiesen worden. Es ist danach nicht ausgeschlossen, daß drohende Eiterungen durch innerliche Gaben von Chinin verhindert oder bestehende eingedämmt werden können (*Binz*[6]). Bei eiterigen Katarrhen der Luftwege (eiterigem Schnupfen) hemmen große Chiningaben erfahrungsgemäß den Entzündungsprozeß (Chinin, Chinidin sind Bestandteile verschiedener „Katarrhpillen"). Nach *Winternitz*[7] haben auch ätherische Öle, die ins Blut resorbiert worden sind, die Eigenschaft, an entzündeten Stellen die Bildung von Exsudaten einzuschränken und ihre Aufsaugung zu befördern.

2. Adstringentia.

Adstringentia.

Wie schon auf Seite 202 angegeben, schaffen die Adstringentien an Wundflächen oder Schleimhäuten eine mehr oder minder feste und dichte Lage koagulierter oberflächlicher Zellschichten; die dem Adstringens zugänglichen Drüsen und Lymphspalten werden da-

Theorie ihrer Wirkung.

[1] *Spieß*, Münchner med. Woch. 1906.
[2] Vgl. *Bruce*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 424.
[3] *Starkenstein* u. *Wiechowski*, Münchner med. Woch. 1913, Nr. 2.
[4] *Januschke*, Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 22.
[5] *Schepelmann*, Ther. d. Gegenw. 1911, S. 545.
[6] *Binz*, *Virchows* Arch., Bd. 46.
[7] *Winternitz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46.

durch zum Teil verstopft, die Drüsenzellen selbst aber auch verändert und sekretionsunfähig (*Schütz*[1]), so daß die behandelte Stelle trocken wird. Sie wird aber auch blaß und schrumpft, weil die kleinsten Gefäße zur Contraction gebracht und in ihren Wandungen verdichtet werden. Damit wird das Hauptelement der Entzündung, die seröse Gewebsdurchtränkung durch Transsudation und ebenso die Emigration der Blutzellen aus den Gefäßen, eingeschränkt oder ganz aufgehoben (*Heinz*[2]).

Endlich darf nicht übersehen werden, daß die Adstringentien auch ätiotrop wirken, daß nämlich durch sie auch die Entzündungserreger betroffen, d. h. pathogene Mikroben getötet und, was wahrscheinlich noch wichtiger ist, die entzündlichen cytolytischen Fermente und die bei jeder Zellnekrose entstehenden phlogogenen Stoffe gefällt oder zerstört werden. Mit der Beseitigung dieser Substanzen nimmt dann auch die Erregung der sensiblen Nervenenden, der Schmerz, ab: die Adstringentien wirken auf diese Weise auch schmerzlindernd.

An diesem Punkte berühren sich, wie man sieht, die Adstringentien nahe mit den erst später zu besprechenden ätiotropen Antisepticis.

Die Mittel dieser Gruppe sind die Gerbstoffe, die Salze der schweren Metalle und des Aluminiums sowie das Calciumhydroxyd.

Pikrinsäure. Es braucht kaum gesagt zu werden, daß zahllose organische Stoffe, die Eiweiß fällen und härten, wie z. B. das Trinitrophenol (Pikrinsäure), adstringierend wirken, jedoch wegen ihrer sonstigen Eigenschaften (Giftigkeit, Flüchtigkeit etc.) dazu praktisch sich nicht eignen. Von ihnen sei hier der Formaldehyd erwähnt, *Formaldehyd.* der in verdünnter Lösung (1—10%) zur Gerbung der Haut und örtlichen Beseitigung übermäßiger Schweißsekretion dienen kann.

Gerbstoffe und Metallsalze. Über die Gerbstoffe ist das Erforderliche bereits S. 203 ff. gesagt worden; dort ist auch von den Metallsalzen das Bismutum subnitricum und subgallicum (Dermatol) sowie der Bleizucker, Plumb. aceticum, der Höllenstein, Argentum nitricum, und das Kalkwasser, Aqua calcis, erwähnt.

Alle vorher besprochenen Ätzmittel, welche einen festen und lederartigen Schorf bilden, sind in starker Verdünnung Adstringentien, so daß selbst bei einer Ätzung, z. B. mit dem Höllensteinstift, die unter dem Ätzschorf gelegenen Teile von den geringen Spuren des durchgedrungenen gelösten Höllensteins adstringiert werden; und auf dieser, je nach der Anwendung variabeln Kombination von Gewebszerstörung und Entzündungsbeschränkung, d. h. Gewebserhaltung, beruht der Heilwert von vielen dieser Mittel.

Hieher gehören namentlich Argentum nitricum, Cuprum sulfuricum und aceticum, Zincum sulfuricum und aceticum, Alumen, Liquor ferri sesquichlorati. Letzterer dient auch zur Blutstillung bei Capillarblutungen, weil er das Blut leicht gerinnen macht.

Bilden die gewebszerstörenden Gifte keine festen, sondern lockere, weiche oder gar wasserlösliche Ätzprodukte, wie z. B. die Quecksilbersalze und insbesondere die Arsen- und Antimonverbindungen, so fehlt ihnen die adstringierende Wirkung. Um-

[1] *Schütz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27.
[2] *Heinz*, *Virchows* Arch. 1889, Bd. 116.

gekehrt ist die Ätzwirkung bei denjenigen Verbindungen gering oder ganz fehlend, die wegen ihrer geringen Wasserlöslichkeit oder ihres geringen Diffusionsvermögens nur eine schwache und äußerst oberflächliche chemische Wirkung entfalten können: dazu gehören, abgesehen von den Gerbstoffen als Adstringentien im engsten Sinne, die folgenden Oxyde und Salze: Zinkoxyd, Zincum oxydatum, weißes Pulver, in Pulver oder als Ung. Zinci (1 : 10 adeps suill.), Zinkpflaster u. dgl.; Plumbum oxydatum, Lithargyrum, Bleiglätte in Form der im Bleipflaster, Empl. Lithargyri-Diachylon simpl., enthaltenen Bleiseifen; Plumbum carbonicum, Cerussa, Bleiweiß im Empl. cerussae, Bleiweißpflaster; Liquor Plumbi subacetici, basisches Bleiacetat, im Bleiwasser, Aqua Plumbi, verdünnt (1 : 50 Wasser), trübt sich an der Luft durch Bildung von Bleicarbonat; Bismutum subnitricum, Magisterium Bismuti, basisches Wismutnitrat (s. S. 205), Bismutum subgallicum (Dermatol) und subsalicylicum.

Zinkoxyd, Bleiglätte etc.

Wismutsalze.

Diese beide letzten Verbindungen haben vor dem Nitrat nur den einen Vorzug, daß bei internem Gebrauch eine Nitritvergiftung nicht vorkommen kann; weder die Gallussäure noch die Salicylsäure wirken adstringierend, stehen darin vielmehr der Salpetersäure nach.

Die basischen, in Wasser unlöslichen Wismutsalze werden von Schleimhäuten, selbst katarrhalisch stark erkrankten, nicht merklich resorbiert, ebensowenig von granulierenden Wundflächen. Wo sie aber mit frischen Wunden in Berührung kommen, werden sie ohne Ausnahme in lösliche Form — unbekannt welche — gebracht, resorbiert und können dann eine schwere Wismutvergiftung herbeiführen, bei der, ganz ähnlich wie bei der subakuten Quecksilbervergiftung, in der Mundhöhle, namentlich an erodierten Stellen der Zunge und des Zahnfleisches, schmutzig dunkelgefärbte Geschwüre, und im Dickdarm abwärts von der Ileocoecalklappe ausgedehnte Nekrosen auf der Höhe der schwarzgefärbten Schleimhautfalten sich bilden, und in der Niere eine Glomerulusnephritis entsteht (*Kocher*, *Mahne*[1]). Die Geschwürbildung im Mund- und Dickdarm hängt ebenfalls wie bei der Quecksilbervergiftung (*J. Almkvist*[2]) von der intrazellulären und intravasculären Fällung des Metalloxyds durch Schwefelwasserstoff ab (*H. Meyer* und *Steinfeld*[3]).

Auch alle übrigen Wismutverbindungen, wie das Xeroform (Tribromphenolwismut), das Orphol (β-Naphtholwismut), das Airol (Wismutoxyjodidgallat) u. s. w., können giftig wirken, und es ist durchaus verwerflich, irgend eine Wismutverbindung als „absolut ungiftig“ zu bezeichnen, wie es oft genug geschehen ist.

Die letztere Bemerkung gilt ebenso für die Tonerdesalze; denn auch sie sind giftig, wenn sie zur Resorption kommen[4]. Als Adstringens — gleichzeitig als Antisepticum — wird die basisch-essigsaure Tonerde, Liqu. Aluminii subacetici, *Burow*sche Flüssigkeit, angewendet sowie verdünnte Lösungen von Alaun, von Aluminium sulfuricum, Aluminium acetico-tartaricum (Alsol) und Aluminium naphtholsulfonicum (Alumnol) u. a. m.

Essigsaure Tonerde.

[1] *Kocher, Volkmanns* klin. Vortr. 1882, 224; *Mahne*, Berliner klin. Woch. 1905, Nr. 42.

[2] *J. Almkvist*, Dermatolog. Ztschr. 1906, Bd. 13, S. 827.

[3] *H. Meyer* u. *Steinfeld*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1885, Bd. 20.

[4] *Siem*, Diss. Dorpat 1886.

Kalkwasser und Chlorcalcium.

In welcher Weise das Kalkwasser örtlich adstringiert, ist S. 206 besprochen worden, ebenso der Vorzug, den es zugleich als schleimlösendes Alkali vor allen anderen, sauer reagierenden oder unlöslichen Adstringentien besitzt; letzterer Umstand kommt u. a. bei der Behandlung der diphtheritischen, mit Bildung dicker, mucinverklebter Pseudomembranen einhergehenden Rachenentzündung zur besonderen Geltung[1]. Aber auch das neutrale Calciumchlorid darf in gewisser Richtung als Adstringens, u. zw. als fernwirkendes Adstringens bezeichnet werden. Bei Tieren, die durch subcutane Injektion von Chlorcalcium mit Kalk angereichert sind, treten die Erscheinungen der Entzündung überhaupt nicht oder nur abgeschwächt auf:

Die Conjunctiva reagiert auf Senföl- oder Abrineinträufelung nicht wie sonst mit starker Hyperämie, Chemosis und Eiterung, die Pleura- und Perikardergüsse, die durch manche Infektionen und Vergiftungen sonst erzeugt werden, bleiben aus[2], die Entstehung von Hautexanthemen und Ekzemen wird verhindert oder doch erschwert[3]. Es scheint somit, daß der resorbierte Kalk die kleinsten Blut- und vielleicht auch Lymphgefäße abdichtet und weniger permeabel macht für Plasma und Blutkörperchen.

Die Wirkung tritt am sichersten ein nach subcutaner Injektion und hält dann etwa 24 Stunden[4] lang an. Aber auch vom Darmkanal aus kommt die Allgemeinwirkung zu stande, jedoch langsamer und in geringerem Grade. Innerlich können beim Menschen 100 cm^3 2%ige Chlorcalciumlösung ohne Schaden oder Calciumlactat kaffeelöffelweise (3·0 pro dosi, 10·0 pro die) gegeben werden. Bei katarrhalischer Rhinitis, Jodschnupfen und Asthma ist durch zwei- bis dreitägige Kalkbehandlung in der Regel eine wesentliche Besserung zu erreichen[5].

Zur subcutanen Injektion wären auch nur dünne 1—2%ige Lösungen zu nehmen, weil sonst an der Injektionsstelle Verschorfung entstehen kann. Auch muß betont werden, daß Calciumsalze keineswegs ungiftig sind: Tiere, denen 0·3—0·4 *g* Ca Cl_2 pro Kilo subcutan injiziert worden, gehen in einigen Tagen unter centraler Lähmung zu grunde.

Suprarenin. In anderer Weise, aber mit ähnlichem entzündungswidrigen Erfolg wirkt auch das Suprarenin (Adrenalin). Es ist bekannt, daß subcutan oder intravenös beigebrachtes Suprarenin die Resorption von chemischen Stoffen aus serösen Höhlen und aus dem Unterhautzellgewebe stark verzögert, wahrscheinlich durch lang anhaltenden Krampf der contractilen Elemente der Blut- und Lymphcapillaren[6]: diese Gefäßverschließung hemmt nun auch die entzündliche Transsudation, wie neuere Versuche von *A. Fröhlich* gezeigt haben, in denen durch intravenöse Injektion des andauernder wirkenden und weniger allgemein giftigen Rechts-Suprarenin beim Kaninchen die Senfölentzündung der Conjunctiva ähnlich wie durch Ca Cl_2-Behandlung verhindert werden konnte[7].

Colloide. Gewissermaßen als fernwirkende Adstringentien dürfen wahrscheinlich auch indifferente Kolloide betrachtet werden; in Versuchen über die Reaktionsempfindlichkeit der Haut gegen entzündungs-

---

[1] *Harnack,* Berliner klin. Woch. 1888, Nr. 18.

[2] *Chiari* u. *Januschke,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 120.

[3] *A. F. Wright,* Lancet 1896, I., S. 153, 1905, II., S. 1096; *Luithlen,* Wiener klin. Woch. 1911, Nr. 20.

[4] *Leo,* Deutsche med. Woch. 1911, Nr. 1, daselbst Literatur.

[5] *Januschke,* Ztschr. f. Balneol. VI., 1913, Nr. 9, daselbst Literatur.

[6] *Meltzer* u. *Auer,* Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 1903/04, Vol. I., S. 38; *A. Exner,* Ztschr. f. Heilk. 1903, Nr. 12.

[7] *A. Fröhlich,* Zbl. f. Physiol. 1911, Bd. 25, Nr. 1; über örtliche Adrenalinapplikation, Inhalieren bei Entzündung der Luftwege vgl. *Zülzer,* Berliner klin. Woch. 1911, Nr. 7; vgl. auch *Januschke,* Wiener klin. Woch. 1913, Nr. 22 u. 28.

erregende Reize (z. B. Crotonöl) hat *Luithlen*[1] gefunden, daß die subcutane oder intravenöse Vorbehandlung mit artfremdem oder arteignem Serum oder Plasma, mit Wittepepton, Gelatine, Kieselsäure oder Stärke sogleich oder schon in wenigen Tagen bewirkt, daß die Haut auf Entzündungsreize viel schwächer als sonst reagiert; auch wiederholte Aderlässe haben den gleichen „antiphlogistischen" Erfolg wegen des kompensatorischen Eintritts von Gewebsspaltenplasma ins Blut. Es ist festgestellt[2], daß der Grund dieser Entzündunghemmung nicht etwa in beschleunigter Blutgerinnung zu suchen ist, sondern höchstwahrscheinlich in verminderter Durchlässigkeit der Blutcapillaren, wodurch Exsudation und Transsudation gehemmt werden. Dies erklärt teilweise die klinischen Beobachtungen des heilenden Einflusses von Serum- und Blutinjektionen und von Aderlässen auf exsudative Hautaffektionen (Urticaria, Ekzem, Pruritus etc.).

Ödem.

Wenn in den Lymphspalten des Haut- und Unterhautbindegewebes die Flüssigkeit sich abnorm reichlich ansammelt, so entsteht ein Ödem. Die Ursache kann in zu starker Transsudation aus den Blutcapillaren bei unzureichender Rücktranssudation in die Venen gesucht werden[3], u. zw. infolge einerseits einer erhöhten Durchlässigkeit der Capillarwand, anderseits einer Kompression oder Stauung der abführenden Venen. Diese erhöhte Durchlässigkeit der Capillaren[4] und somit ein Odem wird — besonders leicht im Bereich des Gesichts und der unteren Extremitäten — durch viele Gifte hervorgerufen, unter denen einige, wie das Gift der Vipern, Bienen, das Krebsmuskelgift, Erdbeerengift, hervorgehoben seien[5]. Auch artfremdes Serum ruft in genügender Menge subcutan injiziert Ödeme („Serumkrankheit") hervor, in geringer hemmt es, wie oben erwähnt, die Transsudation; nur an „anaphylaktisch" sensibilisierten Individuen steigern auch schon ganz kleine Mengen die Transsudation und verursachen Urticaria und Ödem.

Die in den Gewebsspalten blind, d. h. geschlossen entspringenden Lymphcapillaren entnehmen denselben, durch ihre auswählende Endothelmembran hindurch, die Lymphe, welche dann durch die sammelnden Lymphgefäße und filtrierenden Lymphdrüsen der Blutbahn zufließt. Dieser Lymphfluß wird qualitativ und quantitativ wesentlich bestimmt durch die von den Gewebszellen in die Gewebsspalten abgesonderten Substanzen, d. i. durch ihre specifischen Stoffwechselprodukte[6], aber auch durch manche von außen in die Blutbahn gebrachten Stoffe sog. „Lymphagoga", nämlich durch Pepton, allerlei Gewebsextrakte und bakterielle Toxine, sowie durch Neutralsalze, Zucker und andere Krystalloide (*Heidenhain* und andere). *Lymphagoga.*

---

[1] *Luithlen*, Wiener klin. Woch. 1913, Nr. 17.

[2] *Luithlen*, Med. Klinik. 1913, Nr. 42.

[3] Vgl. *Klemensiewicz*, Pathologie der Lymphströmung in *Krehl-Marchands* Hdb. 1912, Bd. 2.

[4] Über die Contractilität und variable Durchlässigkeit der Capillarendothelien, auch in Abhängigkeit vom Nervensystem, gibt eine übersichtliche Zusammenstellung *Meltzer*, „Edema", American Medicine, VIII, 1904; im übrigen siehe *Klemensiewicz*, l. c.

[5] Nach *Eppinger* ruft auch subcutane Injektion von Histamin allgemeine Urticaria hervor; *Eppinger* fand Histamin, ein Spaltprodukt des Histidins, im Stuhl von Darmkranken. Wiener med. Woch. 1913, Nr. 23, u. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 78 Heft 5/6.

[6] *Klemensiewicz*, l. c., *Asher*, Ztschr. f. Biol. 1897—1911; Literaturang. *Asher*, Bioch. Zentralbl. 1905, Bd. 4.

Pharmakologische Beeinflussung von Krankheitsursachen.

Begriff der ätiotropen Arzneimittel.

Sofern die Arzneimittel Organfunktionen verändern, sich also an die Organe wenden, kann man sie als organotrope bezeichnen. Ihnen steht eine Gruppe von Arzneimitteln gegenüber, mit denen wir Krankheitsursachen beeinflussen können, ohne die Organfunktionen wesentlich zu ändern. Man kann sie als ätiotrope Arzneimittel bezeichnen. Die Krankheitsursachen, gegen die sie ihre Wirksamkeit richten, können lebend oder unbelebt sein, nämlich Parasiten, Bakterien, Protozoen oder auch Gifte (z. B. Toxine).

Um die Bakterien außerhalb des Organismus zu vernichten, bedient man sich — neben physikalischer Hilfsmittel (Sterilisation) — der Desinficientia. Auf Wunden und Schleimhäuten etc. bekämpfen wir die Bakterien durch Antiseptica. Gegen tierische Parasiten des Darmkanals verwendet man die Antiparasitica. In den genannten Fällen treffen die ätiotropen Arzneimittel die Krankheitserreger an der Oberfläche des höheren Organismus, nicht innerhalb seiner eigenen Gewebe. In anderen Fällen gelingt es aber auch, durch ätiotrope Arzneimittel die Krankheitserreger — Protozoen und Bakterien — in den Geweben selbst zu vernichten, ohne dabei die Organfunktionen des Wirtskörpers zu stören: specifisch-antiseptische Therapie.

Wenn in den Magen aufgenommene Gifte durch Gegengifte unschädlich gemacht werden — z. B. Phosphor durch Kupfersulfat oder Arsenik durch Magnesia usta — so richtet sich das Arzneimittel ebenso gegen eine Krankheitsursache im Darm wie das Bandwurmmittel gegen den Parasiten. Auch können unbelebte Krankheitsursachen in den Geweben Angriffspunkt einer antidotarischen Therapie sein: so werden Blausäure und blausäureartige Verbindungen noch nach der Aufnahme in die Circulation durch Natriumthiosulfat in ungiftige Verbindungen umgewandelt. Diese Antidote, die schon an anderen Stellen berührt sind, werden wir aber hier außer Betracht lassen und von den unbelebten Krankheitsursachen an dieser Stelle nur die Toxine besprechen, die zu den lebenden Krankheitserregern in nächster Beziehung stehen: Antitoxintherapie.

Allgemeine Antiseptica.

Entwicklungshemmung und Desinfektion.

In verdünnten Lösungen töten die Antiseptica die Bakterien nicht ab, sondern heben nur ihr Wachstum und ihre Vermehrung auf; die nächststärkere Konzentration wirkt desinfizierend, d. h. abtötend auf die

vegetativen Formen der Bakterien, vermag aber ihre Sporen noch nicht zu vernichten. Erst durch die stärksten Giftwirkungen der Antiseptica werden auch die Sporen getötet. Antiseptische und desinfizierende Wirkungen gehen also ineinander über.

Zur Prüfung auf Entwicklungshemmung setzt man die zu untersuchende Substanz flüssigen Nährböden in verschiedenen Verdünnungen zu und stellt die geringste Konzentration fest, die das Wachstum der Bakterien oder das Auskeimen der Sporen verhindert. Zur Untersuchung des Desinfektionswertes, d. h. der abtötenden Wirkung, beschickt man Seidenfäden, Glasstücke, Granaten u. dgl. mit einer möglichst gleichen Zahl von Bakterien oder Sporen und bringt diese Testobjekte verschieden lange Zeit in die bei einer bestimmten Temperatur gehaltene desinfizierende Lösung. Nach der Einwirkung des Desinfektionsmittels müssen die Bakterien wieder möglichst vollständig von ihm befreit werden, damit nicht ein Teil des Desinficiens, etwa mit dem Seidenfaden, in den neuen Nährboden mit übertragen wird, denn selbst sehr geringe Mengen der Desinficientia wirken schon wachstumshemmend und würden eine Abtötung vortäuschen. So macht man z. B. nach einem Vorschlage *Gepperts*[1], der auf diese Fehlerquellen zuerst hingewiesen hat, Quecksilberverbindungen durch Ausfällung mit Schwefelammon unschädlich. In bezug auf die Methodik der Desinfektionsversuche muß im übrigen auf die Lehrbücher der Bakteriologie verwiesen werden.

Lebenswichtige Bestandteile der Bakterienzelle.

Wie in allen lebenden Zellen ist auch in der Bakterienzelle ein Gemenge von gequollenen Kolloiden, u. zw. vornehmlich von Eiweißstoffen und von Lipoiden, großenteils noch unbekannten Stoffen von fettähnlichen Lösungsverhältnissen, Träger der Lebensfunktion. In diesem Gemenge von bestimmter Struktur, dem Protoplasma, spielen sich die Fermentwirkungen und Leistungen der Zelle — Assimilation, Wachstum und Fortpflanzung — bei einer für die verschiedenen Organismen verschieden abgestimmten Konzentration von Salzen in wässeriger Lösung ab. Eine Veränderung des Salzgehaltes im Milieu hemmt die Lebenstätigkeit und führt bei den Bakterienzellen wie bei anderen Pflanzenzellen zur Plasmolyse (*A. Fischer*[2]); Austrocknung macht das Leben der Bakterien „latent", tötet aber erst nach sehr langdauernder oder sehr vollständiger Wasserentziehung.

Jede Veränderung in der chemischen Zusammensetzung des Protoplasmas führt zu einer Schädigung der Bakterienzellen. Wie fein dieselben auf Änderungen des chemischen Milieus reagieren, zeigt das Beispiel anaerober Mikroorganismen, deren Lebensbedingungen auf eine sehr niedrige Sauerstoffspannung derart abgestimmt sind, daß der Eintritt höherer Sauerstoffkonzentration bei einer höheren Spannung im Milieu zur Vergiftung der Zellen führt.

Ihre Veränderung ist Ursache der Giftwirkungen.

Insbesondere wird das Protoplasma durch eine Veränderung der Kolloide oder Lipoide geschädigt. Deshalb muß eine jede Fremdsubstanz als Bakteriengift wirken, wenn sie in die Bakterienzellen einzudringen vermag und mit einem seiner lebenswichtigen Bestandteile in chemische oder physikalisch-chemische Reaktion tritt. Da nun die wesentlichen Bestandteile des Protoplasmas in allen tierischen und pflanzlichen Zellen die gleichen sind, und da sich die Bakterienzellen auch in ihrer Permeabilität nicht wesentlich von anderen Zellen unterscheiden, so sind alle allgemeinen Zellgifte auch allgemeine Bakteriengifte.

[1] *Geppert*, Berl. klin. Woch. 1890, Nr. 11.

[2] *A. Fischer*, Sitzungsber. d. kgl. Sächs. Ges. d. Wiss. 1891; Ztschr. f. Hyg. 1900, Bd. 35.

Allgemeine Zellgifte als Bakteriengifte.

Auf welchen Reaktionen die abtötende Wirkung der allgemeinen Antiseptica beruht, ist im einzelnen nicht näher bekannt. Die Giftwirkung der Schwermetallsalze, der Säuren und Laugen werden wir auf Veränderungen in den Eiweißsubstanzen des Protoplasmas zurückführen, da ihr Desinfektionswert der Reaktion mit Eiweißkörpern parallel geht. Bei der Aufnahme von Giften, welche zu fettartigen Substanzen Affinität besitzen, werden wir die Ursache der Giftwirkung auch in einer Störung der Beziehungen der Lipoide der Zelle zu den anderen Bestandteilen suchen. Ebenso verständlich ist die Veränderung des Protoplasmas durch starke Oxydationsmittel, die als Antiseptica wirken. Dagegen vergiftet die Blausäure die Zellen durch Hemmung der Oxydationen, wahrscheinlich der Oxydationsfermente. Der Angriff der Zellen kann also ein sehr verschiedenartiger sein.

Da die Desinficientia allgemeine Zellgifte sind, so haben wir höchstens quantitative Verschiedenheiten in der Empfindlichkeit der Bakterien und der tierischen Zellen zu erwarten. Sie können zunächst in einer verschiedenen Permeabilität begründet sein.

Verschiedenheiten der Permeabilität

Die Grenzschicht des Protoplasmas (Protoplasmahaut), die in den Pflanzenzellen der Innenseite der Zellmembran anliegt, verhält sich bei vielen Bakterien nicht wesentlich anders als bei anderen tierischen und pflanzlichen Zellen; sie ist für Wasser und lipoidlösliche Stoffe leicht durchgängig, für Salze aber schwer. Solche Bakterienzellen unterliegen deshalb der Plasmolyse. Bei anderen Arten ist die Grenzschicht auch für Salze leicht durchgängig. Ein Wahlvermögen der Grenzschicht gewährt demnach dem Protoplasma der Bakterien im allgemeinen keinen ausreichenderen Schutz als anderen Zellen.

Von größerer Bedeutung ist das Verhalten der äußeren Zellmembran. Die Cellulosezellhaut ist bei den übrigen Pflanzenzellen allerdings für alle Stoffe leicht durchgängig. Erst an der Grenzschicht des Protoplasmas entsteht deshalb bei der Einwirkung schwer permeabler Substanzen die osmotische Druckdifferenz, die zur Plasmolyse führt. Die Zellhaut der Bakterien besteht aber nicht wie die der anderen Pflanzenzellen aus reiner Cellulose, sondern enthält auch Stickstoff (Pilzcellulose), ihre Permeabilität ist nicht ohneweiters der anderer Pflanzenzellen gleichzusetzen. Sie stellt eine Barriere dar, die dem Eindringen einen Widerstand entgegensetzt. Dies kann man an der Wirkung von Giften beobachten, welche nach dem Passieren der Cellulosemembran die Bestandteile der Plasmahaut verändern. So werden z. B. andere Pflanzenzellen durch $^1/_5$ molekulare Kochsalzlösung, die mit Jod gesättigt ist, so schnell abgetötet, daß es nicht zur Plasmolyse kommt; das Jod reagiert sogleich mit der Grenzschicht des Protoplasmas und hebt seine Semipermeabilität für das Salz auf. Bakterien dagegen kann man mit der gleichen Lösung plasmolysieren (*A. Fischer*[1]). Das Jod dringt hier durch die äußere Bakterienmembran langsamer durch. Ähnliches zeigen die Metallsalzlösungen.

als Ursache verschiedener Widerstandsfähigkeit.

Einen weit wirksameren Schutz als die Bakterienmembran gewährt die Sporenmembran ihrem Zellinhalt. Weder konzentrierte Kochsalzlösung noch destilliertes Wasser noch konzentrierter Alkohol schädigen Sporen. Wasser dringt selbst nach monatelanger Einwirkung sehr schwer ein. Auch die Ursache der erstaunlich hohen Resistenz der Sporen gegen gewisse Antiseptica ist wahrscheinlich in ihrer geringen Permeabilität zu suchen. So widerstehen die Sporen besonders lange der Giftwirkung von Phenol und anderer lipoidlöslicher Des-

[1] *Fischer*, a. a. O.

inficientia, welche in die vegetativen Bakterienformen leicht eindringen. Milzbrandsporen werden erst durch tagelange Einwirkung von 4% Phenol abgetötet, Milzbrandbacillen schon durch 1%ige Lösungen in 2—10 Minuten. Auch gegen Sublimat sind die Sporen weit resistenter; 0·1% Sublimat tötet Milzbrandbacillen in 10 Minuten, Sporen erst nach 2 Stunden ab. Die derbe Sporenhaut ist demnach den Schalen der Pflanzensamen als Schutzorgan zu vergleichen.

Giftspeicherung.

Bei der Aufnahme der Desinficientien in die Zellen spielen Lösungsvorgänge in den Grenzschichten, im Protoplasma und im Kern, Adsorption und chemische Bindung eine Rolle. So kommt als Ursache der verschiedenen Empfindlichkeit von Zellen verschiedener Art auch eine feste Speicherung der eingedrungenen Stoffe in einzelnen Protoplasmen in Betracht. Wenn die Fremdsubstanzen durchgelassen werden, so diffundieren sie im allgemeinen so lange, bis sich ein Gleichgewicht auf beiden Seiten der Grenzschicht hergestellt hat. Wenn die aufgenommene Fremdsubstanz jedoch innerhalb der Zelle Umwandlungen erleidet, so kann es zu einem solchen Gleichgewicht nicht kommen. Die Zellen können dann selbst aus sehr verdünnten Lösungen beträchtliche Substanzmengen aufnehmen und in Form der Umwandlungsprodukte festlegen. So speichern die Meeresalgen das Jod offenbar in einer für sie ungiftigen Form. So vermögen einzelne Pflanzen aus zinkreichem Boden bis 13% Zinksalze aufzunehmen[1]. In anderen Fällen kann das Umwandlungsprodukt aber auch giftig für die Zelle sein und die Speicherung führt zu allmählicher Vergiftung. Das bekannteste Beispiel derartiger Vorgänge sind die sog. oligodynamischen Wirkungen von Metallsalzlösungen, welche *Nägeli* an Pflanzenzellen (Algen) beobachtet hat[2].

Nur aus Glas in Glas destilliertes Wasser erwies sich für die Algen als ungiftig; war das Wasser dagegen mit Kupfer, Silber, Blei etc. in Berührung gekommen, so war es für die Algen giftig, obleich die vom Wasser aufgenommenen Metallverbindungen in dieser Verdünnung chemisch gar nicht nachweisbar waren. Daß die Giftwirkung auf einer allmählichen Anreicherung in den Pflanzenzellen beruht, bei der die Algen das metallische Gift aus der unendlich verdünnten Lösung in sich aufsammeln, geht daraus hervor, daß man durch größere Mengen von Algen die Lösungen für später eingebrachte ungiftig machen kann.

Eindringen der Gifte durch Lipoidlöslichkeit

Für die Schnelligkeit des Eindringens der Antiseptica in den Bakterienleib entscheidet in erster Linie ihre Löslichkeit in der Grenzschicht des Protoplasmas. Das Lösungsvermögen derselben für viele Stoffe verhält sich nun ähnlich dem Lösungsvermögen von Fetten. Alle Stoffe, die sich in Fetten leicht lösen, werden im allgemeinen rasch und ohne Widerstand, gleichsam „passiv" in das Zellinnere aufgenommen. Wenn die Fremdsubstanzen aus den Gewebsflüssigkeiten, also aus einem wässerigen Medium, in die Zellen eindringen, so hängt ihre Aufnahme von dem Teilungskoeffizienten ihrer Löslichkeit einerseits in Wasser und anderseits in fettartigen Lösungsmitteln ab. Nach diesem zuerst von *Overton*[3] aufgestellten Gesetze müssen lipoidlösliche

[1] Vgl. *Czapek*, Biochem. der Pflanzen. S. 857.

[2] Vgl. darüber *Bokorny*, *Pflügers* Archiv. 1896, Bd. 64, S. 262, und 1905, Bd. 108, S. 216.

[3] *Overton*, Vierteljahrsschr. d. Naturforscher-Ges. in Zürich 1899; *Herzog* und *Betzel*, Ztschr. f. physiol. Chemie, 1910, Bd. 67, S. 309, u. 1911, Bd. 74, S. 221; *Reichel*, Biochem. Ztschr., 1909, Bd. 22, S. 149, 177, 201; *Schellens*, Inaug.-Diss. Straßburg 1905.

Substanzen auch in die Bakterien leicht und rasch aufgenommen werden. Dies sichert einer Reihe von organischen Antisepticis, den Phenolen, Kresolen, dem Alkohol u. a., gewisse Vorzüge vor den anorganischen. Von diesem sind nur wenige lipoidlöslich, wie das Sublimat, das Jod und die Osmiumsäure.

oder durch Destruktion der Außenschichten.

Die meisten Salze sowie die Alkalien und anorganischen Säuren, kurz die meisten Lösungen starker Elektrolyte sind dagegen in Fetten kaum löslich, sie werden durch die unveränderte Plasmahaut nicht aufgenommen. Nur wenn sie als eiweißfällende oder eiweißlösende Substanzen die Außenschichten der Bakterien destruieren, indem sie, wie z. B. Metallsalze, starke Säuren und Laugen, die reaktionsfähigen Bestandteile des Protoplasmas angreifen, dringen sie auch in das Zellinnere ein.

Danach Unterscheidung von zwei Gruppen.

Danach kann man die allgemeinen Antiseptica in zwei Gruppen einteilen. Die lipoidlöslichen werden durch ihre Lösungsaffinität zu den lipoiden Grenzschichten aufgenommen, die nicht lipoidlöslichen aber dringen durch ihren Angriff auf die eiweißartigen Bestandteile in das Zellinnere ein. Die lipoidlöslichen und gleichzeitig eiweißfällenden Desinficientia gehören beiden Gruppen zugleich an.

Der in beiden Fällen verschiedene Mechanismus der Aufnahme ist auch von praktischer Bedeutung. Für die Wirksamkeit der lipoidlöslichen Antiseptica entscheidet der Teilungskoeffizient ihrer Löslichkeit in den Zellen und in den umgebenden Medien. Deshalb besitzt Phenol, in öliger Lösung angewandt, gar keine desinfizierende Wirkung (*Koch*[1]), es wird durch seine Lösungsaffinität im Öl festgehalten und gelangt nicht in die Zellen. Auch aus eiweißreichen Medien dringt Phenol schwerer in die Bakterien ein als aus Wasser, da dabei seine Affinität zum Eiweiß mit der Lösungsaffinität zum Bakterienleib in Konkurrenz tritt.

Nach ihrer Aufnahme in die Zellen werden die Substanzen der Phenolgruppe nur locker an die Zellbestandteile gebunden; die Beziehungen dieser desinfizierenden Mittel zu den Bakterien und zu dem umgebenden Milieu werden im wesentlichen wieder durch das Verhältnis ihrer Lösungsaffinitäten zu den Substanzen des Bakterienleibes und seiner Umgebung beherrscht. Im Gegensatz zu dieser lockeren physikalisch-chemischen Bindung des Phenols an Eiweiß gehen die Desinficientia der zweiten Gruppe mit den Eiweißkörpern festere Verbindungen ein. Die desinfizierende Wirkung der Metallsalze wird deshalb durch ein eiweißreiches Milieu noch stärker beeinträchtigt.

Ionenwirkung von Desinfizienzien.

Die Reaktionen der Schwermetallsalze, Säuren und Alkalien mit dem Eiweiß der Bakterien sind Ionenreaktionen. Es geht dies daraus hervor, daß die Desinfektionskraft z. B. der Quecksilbersalze nicht, wie man früher glaubte, einfach von dem Gehalte an löslichem Quecksilber abhängt, sondern dem Dissoziationsgrad der Lösungen, d. h. ihrem Gehalte an Hg-Ionen parallel geht. Wenn der Gesamt-Hg-Gehalt entscheidend wäre, so müßten äquimolekulare Lösungen verschiedener Hg-Salze gleich stark desinfizieren. Tatsächlich

[1] *Koch*, Mitteilungen aus dem kais. Gesundheitsamt, 1886, Bd. 1.

zeigt aber der Vergleich verschieden stark dissoziierter Quecksilbersalze den Zusammenhang der Giftwirkung mit der Dissoziation (*Paul* und *Krönig, Spiro* und *Scheurlen*[1]). So ordnen sich z. B. die drei Hg-Salze: Mercurichlorid $HgCl_2$, Mercuribromid $HgBr_2$ und Mercuricyanid $HgCy_2$ nach dem Grade der Dissoziation ihrer Lösungen in der genannten Reihenfolge. In bezug auf ihre Desinfektionskraft zeigen sie die gleiche Ordnung (vgl. die Tabelle[2]). Dasselbe ließ sich für das Verhalten anderer Metallsalze, z. B. der Silber- und Goldsalze, nachweisen. *Metallsalze.*

Desinfizierende Wirkung auf Milzbrandsporen.

Konzentration der Lösung	Es kommen zur Entwicklung nach Zeit der Einwirkung nach 20 Minuten	nach 85 Minuten
$HgCl_2$ 1 Mol. : 64 *l*	7	0
$HgBr_2$ 1 „ : 64 *l*	34	0
$HgCy_2$ 1 „ : 16 *l*	∞	33

Der Parallelismus zwischen Desinfektionswert und Dissoziation der Hg-Salzlösungen weist aber eine bemerkenswerte Ausnahme auf. Vergleicht man nämlich das Chlorid mit dem Nitrat, Sulfat und Acetat des Quecksilbers, deren Lösungen noch viel stärker dissoziiert sind, so zeigt sich dennoch das Chlorid an Desinfektionskraft bedeutend überlegen.

Desinfizierende Wirkung auf Milzbrandsporen.

Konzentration der Lösung	Es kommen zur Entwicklung nach Zeit der Einwirkung nach 6 Minuten	nach 30 Minuten
1 Mol. : 16 *l* $HgCl_2$	43	0
1 „ : 16 *l* $Hg(NO_3)_2 + HNO_3$	2000	560
1 „ : 16 *l* $HgSO_4 + 4\,H_2SO_4$	1800	592
1 „ : 16 *l* $Hg(C_2H_3O_2) + C_2H_4O_2$	2737	1294

Diese Ausnahmestellung des Sublimats ist auf seine Lipoidlöslichkeit zurückzuführen, die den anderen stärker dissoziierten Salzen fehlt. Es vermag dadurch rascher in die Bakterien einzudringen und seine desinfizierende Wirkung ist deshalb zeitlich der der anderen Salze überlegen. Bei einer lang dauernden Einwirkung, die z. B. für die Entwicklungshemmung von Sporen durch verdünnte Lösung in Betracht kommt, verwischen sich diese Unterschiede.

Geringere Giftwirkung schwach dissoziierter Metallsalze.

Auch den Gewebszellen gegenüber ist die Giftwirkung schwach dissoziierter Quecksilberverbindungen eine geringere. Deshalb zeigen die sog. komplexen Verbindungen der Metallsalze eine weit mildere Wirkung im Organismus. *Dreser*[3] zeigte, daß Lösungen des Doppelsalzes Kaliumquecksilberthiosulfat zur Entfaltung ihrer Giftwirkungen auf Hefezellen, Frösche und Fische einer sehr viel längeren Zeit bedürfen als Lösungen anderer Quecksilbersalze, welche die gleiche Gesamtmenge Quecksilber, aber in stärker ionisierter Form enthalten. Das Kaliumquecksilberthiosulfat ist ein komplexes Salz, das als Kalium-

[1] *Paul* u. *Krönig*, Ztschr. f. physik. Chem. 1896, Bd. 12, Münchner med. Woch. 1897, Ztschr. f. Hyg. 1897, Bd. 25; *Spiro* u. *Scheurlen*, Münchner med. Woch. 1897; *Scheurlen*, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 37, S. 74; *Reichel*, Biochem. Zeitschrift, 1909, Bd. 22, S. 149, 177, 201.

[2] Nach *Höber*, Physikalische Chemie der Zelle und des Gewebes. 3. Aufl. Leipzig 1911, S. 389.

[3] *Dreser*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 32.

salz einer quecksilberunterschwefligen Säure zu betrachten ist. In wässeriger Lösung zerfällt es in K-Ionen und die Ionen $Hg(S_2O_3)_2$. Erst durch sog. sekundäre Dissoziation der komplexen Hg-Ionen entstehen freie Hg-Ionen. Daraus erklärt sich die Ungiftigkeit des Doppelsalzes für Kaltblüter, während es für Warmblüter annähernd so giftig ist wie die ionisierten Quecksilberverbindungen, da das komplexe Ion im Warmblüterorganismus rasch unter Bildung von Hg-Ionen zersetzt wird. In gleicher Weise fehlen auch anderen metallorganischen Verbindungen die charakteristischen chemischen Reaktionen der Metallionen und ihre physiologische Wirkung, wenn das Metall nicht als solches, sondern als komplexes Ion dissoziiert ist. So gibt das gelbe Blutlaugensalz $K_4 Fe Cy_6$ weder unmittelbar die chemischen Reaktionen noch besitzt es die physiologischen Wirkungen des Eisens, da es in K- und $Fe Cy_6$-Ionen gespalten wird.

Für die Giftwirkung der Schwermetalle ist demnach die Dissoziation ihrer Salzlösungen entscheidend. Vergleicht man aber die Desinfektionskraft der Salze verschiedener Schwermetalle untereinander, so zeigt es sich, daß immer auch quantitative Unterschiede in dem specifisch-desinfizierenden Vermögen der verschiedenen Metallionen in Betracht kommen. Die Wirkung der Quecksilberionen ist im allgemeinen am stärksten, die der Silber-, Zink- und Kupferionen kommt ihr am nächsten.

Säuren. Auch die Desinfektionskraft der Säuren entspricht im allgemeinen ihrem Dissoziationsgrade. Sie hängt in erster Linie von der Konzentration der H-Ionen ab. Die stark dissoziierten anorganischen Säuren: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und Schwefelsäure desinfizieren stark, weit weniger die Phosphorsäure. Borsäure und die organischen Säuren: Ameisensäure, Essigsäure u. a., desinfizieren aber weit stärker als ihrem Dissoziationsgrad entspricht. Wie *Overton*[1] festgestellt hat, sind die undissoziierten Moleküle dieser ätherlöslichen Säuren in den Lipoiden löslich und dringen dadurch leichter in die Zellen ein als die nicht lipoidlöslichen anorganischen Säuren. Neben der H-Ionenkonzentration spielt also auch die Natur der nicht dissoziierten Moleküle eine Rolle.

Alkalien. Ganz ähnlich zeigt der Vergleich von Kalilauge, Natronlauge und Ammoniak sowie der Hydroxyde von Li, Ca, Sr und Ba, daß der Desinfektionswert der Alkalien im allgemeinen auf dem Gehalte der Lösungen an freien OH-Ionen beruht. Das lipoidlösliche Ammoniumhydroxyd bildet aber wiederum eine Ausnahme, indem es trotz schwächerer Dissoziation stärker wirkt, als es seinem Gehalt an OH-Ionen entspräche.

Phenol wirkt als ungespaltenes Molekül. Das Phenol ist schwach ionisiert, seine antiseptische Wirkung ist nicht an das Ion C_6H_5O, sondern an die ungespaltenen Moleküle gebunden. Mit dieser Verschiedenheit hängt der entgegengesetzte Einfluß zusammen, den der Salzzusatz auf die desinfizierende Wirkung der Schwermetallsalze und des Phenols ausübt. Man kann den Dissoziationsgrad der in großer Verdünnung fast völlig dissoziierten Salze, Säuren und Basen in den Lösungen vieler Elektrolyte durch Zusatz eines zweiten Elektrolyten, der mit dem ersten ein Ion gemeinsam hat, zurückdrängen. So wird ein Teil der freien Hg-Ionen in $HgCl_2$-Lösungen durch Zusatz von NaCl in unzerlegte Moleküle zurückgeführt, und dadurch der Dissoziationsgrad und die desinfizierende Wirkung verringert.

Verhalten bei Salzzusatz.

[1] *Overton, Pflügers* Arch. 1902, Bd. 92, S. 115.

Desinfektionsversuche mit Milzbrandsporen.

$HgCl_2$	Konzentration	Es kommen zur Entwicklung nach 6 Minuten
$HgCl_2$	1 Mol.: 16 *l*	8
„ + NaCl	„	32
„ + 2 NaCl	„	124
„ + 4 NaCl	„	382
„ + 10 NaCl	„	1087

(Nach *Paul* und *Krönig*.)

Das entgegengesetzte Verhalten zeigt die desinfizierende Wirkung einer Phenollösung bei Salzzusatz (*Scheurlen*[1]). Die Desinfektionskraft des Phenols, der Kresole etc. wird durch den Zusatz von Salzen sehr erheblich gesteigert, u. zw. wirken alle Salze — nicht bloß das Kochsalz — in diesem Sinne. Die Verstärkung der desinfizierenden Wirkung geht dem Aussalzungsvermögen der Salze parallel. Durch das Aussalzen wird die Löslichkeit des Phenols in Wasser verringert, und der Teilungskoeffizient zwischen dem Medium und den Zellen wird für diese ein günstigerer; das Phenol dringt dann reichlicher in die Bakterien ein (*Spiro* und *Bruns*[2]).

Desinfektionsversuche mit Milzbrandsporen.

Lösung	Zahl der Kolonien nach		
	1 Tag	3 Tagen	5 Tagen
1% Phenol	1520	1950	1650
1% Phenol + 24% NaCl	96	0	0
2% Phenol + 20% NaCl	1560	120	0
3% Phenol	1200	1120	1010
3% Phenol + 12% NaCl	0	0	0

Einfluß des chemischen Milieus auf die Desinfektionskraft.

Die Wirkung der Antiseptica ist nach dem Gesagten die Folge ihrer chemischen und physikalisch-chemischen Affinität zu Bestandteilen des Bakterienleibes. Wenn diese Affinitäten in dem kompliziert zusammengesetzten chemischen Milieu der organischen Nährböden gleichfalls Angriffspunkte finden, so kommt es zu einer Konkurrenz zwischen den reaktionsfähigen Bestandteilen der Bakterien und denen des Nährbodens. Deshalb ist die Wirksamkeit der Antiseptica nicht allein von ihrer Konzentration und von der Dauer ihrer Einwirkung, sondern auch von dem chemischen Milieu abhängig. Ihre volle Wirksamkeit entfalten sie nur in wässerigen

[1] *Scheurlen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 37, S. 74.
[2] *Spiro* u. *Bruns*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41, S. 355.

Lösungen. Schon in Nährböden, die reich sind an organischen Stoffen, insbesondere an Eiweiß, ist die Wirkung viel schwächer, am geringsten im lebenden Gewebe. Darin liegt die schwer überwindliche Schranke einer Desinfektion im lebenden Körper.

Behring hat z. B. gezeigt, daß, um Sporen abzutöten, im Blutserum eine zwei- bis viermal höhere Konzentration von Sublimat erforderlich ist wie in destilliertem Wasser. Milzbrandbacillen werden in wässerigem Medium schon durch 1 : 500.000 Sublimat abgetötet, in Bouillon erst durch 1 : 40.000, in Blutserum reicht bei der gleichen Zeit des Kontaktes selbst 1 : 2000 schon nicht mehr aus.

Je nach dem Wirkungsmechanismus der Antiseptica macht sich der Einfluß des Milieus in verschiedener Weise geltend. Die Affinität der Metallionen wird besonders durch die Eiweißkörper des Wundsekrets und der Gewebszellen von den Bakterien abgelenkt, und da die Albuminate mit den Metallsalzen feste Verbindungen eingehen, so wird die durch das Medium gebundene Menge der antiseptischen Wirkung dauernd entzogen. Aus den gleichen Gründen ist Jod, das in eiweißarmer Nährlösung stark desinfizierend wirkt, im eiweißreichen Substrat wenig wirksam. Dagegen wird die Zuverlässigkeit der Carbolsäure als Desinfektionsmittel durch die Gegenwart der Eiweißkörper weit weniger beeinträchtigt, weil das Phenol nur locker an Eiweiß gebunden wird[1].

Übersicht der Antiseptica.

Desinfektion außerhalb des Organismus.

Wir begnügen uns mit der Aufzählung der wichtigeren Antiseptica und erörtern ihre Wirkung an einigen typischen Vertretern der verschiedenen Gruppen. Die Wahl des Antisepticums richtet sich danach, ob man die Abtötung von Mikroorganismen außerhalb des Körpers bezweckt oder eine Entwicklungshemmung in Wunden und auf Schleimhäuten erreichen will.

Chlor.

Das energischeste Desinfektionsmittel, das aber auch sonst alles Organische zerstört, ist das Chlor. Das gelbgrüne, stechend riechende und die Schleimhäute heftig reizende Gas desinfiziert, wenn Wasserdampf zugegen ist, äußerst energisch; die meisten Bakterien und Sporen werden bei einem Gehalte von 3‰ Chlorgas in der Luft getötet. Brom wirkt weniger stark, Jod noch schwächer (*Geppert, Paul* und *Krönig*[2]).

Die Anwendung des Chlors zur Desinfektion von Gegenständen, Wohnräumen u. s. w. wird durch seine zerstörende Wirkung beschränkt. Wo diese nicht in Betracht kommt, d. i. bei der groben Desinfektion, wird der Chlorkalk (Calcaria chlorata, Calcium hypochlorosum) gebraucht, ein Gemisch von unterchlorigsaurem Calcium, Chlorcalcium und unverändertem Kalk, das bei Behandlung mit Säuren (Zusatz von Salzsäure) freies Chlor abgibt. Ebenso entwickelt eine frisch bereitete Lösung von Kaliumpermanganat bei Zusatz 0·9%iger Salzsäure einen Strom von Chlor, der zur Händedesinfektion gebraucht werden kann (*Paul* u. *Krönig*[3]).

---

[1] Über die Beeinflussung der antiseptischen Wirkung durch Blutserum vgl. *Schiemann* u. *Ishiwara*, Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten. 1914. Bd. 77, S. 49.

[2] *Geppert*, Berl. kl. Woch. 1890; *Paul* u. *Krönig*, Ztschr. f. Hyg. 1897, Bd. 25.

[3] *Paul* u. *Krönig*, l. c.

Das Chlorwasser (Aqua chlorata), eine gelbgrüne, stechend riechende und stark reizende Flüssigkeit mit einem Gehalte von 0·4% Chlor, wird als Ätzmittel und Desinfektionsmittel an Wunden und Schleimhäuten benützt und war früher auch als Darmantisepticum in Gebrauch.

Das Chlor wirkt bei Gegenwart von Wasser auf alle organischen Stoffe als Oxydationsmittel. Es entzieht durch seine hohe Affinität zu Wasserstoff diesen dem Wasser und macht Sauerstoff in statu nascendi frei.

Schon äußerst geringe Mengen Chlorgas in der Luft reizen die Schleimhäute des Auges und der Nase. Enthält die Einatmungsluft etwas größere Mengen, so entstehen die bekannten Sperr-Reflexe: Erstickungsgefühl, exspiratorische Dyspnöe und Husten. Bronchitis und Pneumonie sind die Folgen der Einatmung von nur 0·001% Chlorgas während einiger Stunden. Die Anwendung von Ammoniakdämpfen vermag die Reizwirkung zu mildern.

Die schweflige Säure H_2SO_3, deren gasförmiges Anhydrid SO_2, Schwefeldioxyd bei Verbrennung des Schwefels entsteht, wird derzeit kaum noch zur Desinfektion von Wohnräumen angewandt. Sie ist ein heftiges Reduktionsmittel und entfaltet demgemäß eine energische gärungswidrige Wirkung (Schwefeln der Fässer). Insbesondere ist sie ein heftiges Gift für Schimmelpilze.

Ätzkalk, rohe Säuren und Eisenvitriol.

Als billiges Mittel zur Massendesinfektion verwendet man ferner den Ätzkalk CaO, der durch Wasserentziehung und nach der Aufnahme von Wasser als gelöschter Kalk, Calciumhydrat Ca (OH_2), durch seine starke Alkalescenz bactericid wirkt. Die feinpulverige Masse, mit Wasser aufgeschwemmt, bildet die 20%ige Kalkmilch, die klare, etwa 0·17% Calciumhydroxyd enthaltende Lösung: das Kalkwasser. Zur groben Desinfektion sind ferner rohe Mineralsäuren geeignet. Rohes Eisenvitriol wirkt hauptsächlich desodorisierend, indem es Schwefelwasserstoff und Schwefelammon bindet.

Formaldehyd.

Ein ausgezeichnetes Mittel zur Desinfektion von leblosen Gegenständen ist ferner der Formaldehyd (Aldehyd der Ameisensäure), ein farbloses, die Augen- und Nasenschleimhaut stark reizendes Gas, das in wässeriger Lösung sehr stark entwicklungshemmend, aber auch genügend bactericid wirkt. Milzbrandbacillen werden von einer Verdünnung 1 : 2000, Milzbrandsporen durch 1 : 1000 innerhalb einer Stunde vernichtet. Der Formaldehyd dringt leicht in die Bakterien ein und reagiert mit zahlreichen organischen Stoffen, insbesondere koaguliert er Eiweiß (Härtungsmittel für Gewebe). Auf Schleimhäuten und Wunden wirkt er heftig reizend und ist daher nur in sehr verdünnten ($^1/_2$—1% Formaldehyd enthaltenden) Lösungen zu antiseptischen Spülungen anwendbar. Zur Desinfektion der Mundhöhle bei Angina werden Pastillen empfohlen, die 0·01 *g* Formaldehyd enthalten. Nach der Resorption ist der Formaldehyd für das Centralnervensystem relativ ungiftig, da er zum größten Teile verbrannt, zum kleineren Teile als Ameisensäure ausgeschieden wird. Ein weiterer geringer Anteil wird vermutlich unverändert ausgeschieden, da der Harn nach Aufnahme von Formaldehyd schwach antiseptisch wirkt. Die Haut wird durch Formaldehyd verändert, „gegerbt", die Schweißsekretion infolgedessen durch Formaldehydwaschungen verringert.

Formaldehyd wird in $^1/_2$—1%iger wässeriger Lösung (Formalin oder Formol ist eine 40 Volumprozent Formaldehyd enthaltende Lösung) zur Desinfektion von Schleimhäuten, namentlich aber in gasförmigem Zustand zur Wohnungsdesinfektion benützt. Gleichzeitig mit

Wasserdämpfen entwickelt, entfaltet der Formaldehyd in hermetisch geschlossenen Räumen eine sichere Oberflächendesinfektion, indem er als Gas die gesamte Oberfläche der zu desinfizierenden Gegenstände erreicht und sich, in den feinsten Wassertröpfchen gelöst, auf ihnen niederschlägt. Eine größere Tiefenwirkung fehlt allerdings diesem Desinfektionsverfahren[1]. Zur Beseitigung des erstickenden Formaldehyds dient die Entwicklung von Ammoniakdämpfen, die den Formaldehyd unter Bildung des nichtflüchtigen Hexamethylentetramins binden.

Desinfektion der Haut,

Zur Desinfektion der Haut, sowohl der Hände des Operateurs als auch der Haut über dem Operationsfeld, wird derzeit auf eine energische mechanische Reinigung das Hauptgewicht gelegt. Eine chemische Desinfektion hat dann erst nachzufolgen, um die in den Poren und Drüsenkanälen der Haut verborgenen Keime möglichst zu verringern. Eine völlige Keimfreiheit ist aber nur sehr schwer und keineswegs in allen Fällen zu erreichen. Alkohol und Sublimat haben sich bei den bakteriologischen Untersuchungen über Händedesinfektion als geeignete Mittel erwiesen (*Paul* u. *Sarwey*[2]); ebenso das Chlorkresol in 70% Alkohol gelöst (*Laubenheimer*[3]). Der Äthylalkohol entfaltet schon in einer Konzentration von 5—10% entwicklungshemmende Wirkungen. Der Desinfektionswert steigt aber mit der Konzentration nur bis zu etwa 70%[4], und absoluter Alkohol desinfiziert sehr wenig. Für die Händedesinfektion ist neben seiner bactericiden Wirkung auch das Lösungsvermögen des Alkohols für das fettige Hautsekret und sein Eindringungsvermögen von Bedeutung, durch das er die Bakterien auch in tieferen Hautschichten angreifen und anderen nachfolgenden Desinfizientien den Weg in die Tiefe bahnen kann[5].

von Instrumenten etc.

Zur Desinfektion von Gebrauchsgegenständen, insbesondere solchen, die mit Wunden in Berührung kommen, sind 3—4%ige Phenollösung, Lysol oder andere aromatische Antiseptica sowie 1‰ige Sublimatlösungen (diese nur nicht zur Desinfektion von Metallinstrumenten, die amalgamiert werden) in Gebrauch. Die gleichen Substanzen in geringerer Konzentration werden als Wundantiseptica verwendet.

Desinfektion von Schleimhäuten und Wunden.

Die Desinfektion von Schleimhäuten und von infizierten Wunden hat das Gemeinsame, daß hier die unvermeidliche Schädigung der Gewebe durch die allgemeinen Zellgifte und die Gefahren der resorptiven Allgemeinwirkungen die Anwendung höherer Konzentrationen der stärkeren Desinficientia ausschließen. Die eigentlich ätzenden Konzentrationen der Antiseptica liegen allerdings höher als die entwicklungshemmenden; allgemeine Zellgifte sind sie jedoch auch in den schwächsten Lösungen, eine Schädigung der Lebenseigenschaften der Gewebe beraubt diese aber ihrer natürlichen Schutzstoffe und bereitet einen günstigen Nährboden für die Bakterien. Deshalb be-

---

[1] In bezug auf die Technik vgl. *Flügge*, Ztschr. f. Hyg. 1898, Bd. 29; *v. Brunn*, Ebenda, 1899, Bd. 30.

[2] *Paul* u. *Sarwey*, Münchner med. Woch. 1899, Nr. 51, und 1901, Nr. 36.

[3] *Laubenheimer*, Therapeutische Monatshefte. 1914, Heft 2.

[4] Vgl. *E. Frey*, Deutsche med. Wochenschrift 1912, S. 1633.

[5] Über Händedesinfektion durch Alkohol vgl. *Fürbringer*, D. med. Woch. 1899, Nr. 49; *Ahlfeld*, Monatschr. f. Geb. u. Gyn. 1899, Bd. 10; *Mikulicz*, D. med. Woch. 1899, Nr. 24.

vorzugt die heutige Chirurgie das aseptische Verfahren und verzichtet mit Recht auf die Anwendung der Antiseptica bei der Wundbehandlung. Aber auch bei der Reinigung bereits infizierter Wunden ist man von den früher geübten Methoden vermeintlich energischer Desinfektion zurückgekommen und verwendet an Stelle der 1‰igen Sublimat-, 3% igen Phenol- oder Lysollösungen weit schwächere Lösungen oder mildere Antiseptica, wie Wasserstoffsuperoxyd, essigsaure Tonerde oder Borsäure zur Reinigung der Wunden von oberflächlich liegenden Keimen.

Diese schwachen Konzentrationen wirken kaum entwicklungshemmend und spielen bei der Wundbehandlung vielleicht nur die Rolle einer sterilen Spülflüssigkeit. Aber bei der raschen Vermehrung pathogener Keime würde eine radikale Reinigung der Wunde auch durch stärkere Konzentrationen nicht gelingen[1], die Schädigungen der Gewebszellen aber jene Vorgänge bei der Wundheilung gefährden, welche die eingedrungenen Bakterien in der Regel von sich aus zu vernichten vermögen. Eine Vernichtung der Bakterien innerhalb der Gewebe des menschlichen Körpers durch allgemeine, d. h. nicht specifische Antiseptica ist nur dort möglich, wo man die Aufopferung regenerationsfähiger und daher minder wertvoller Gewebszellen mit in den Kauf nehmen kann, wenn z. B. die Haut mit Jodtinktur behandelt wird, um einen Hautschnitt in sicher bakterienfreiem Gewebe zu führen, oder wenn bei der lokalen Ätzbehandlung der Diphtherie die Bacillen durch Ätzung des Gewebes vernichtet werden.

Die Anwendung der Antiseptica auf Wunden und Schleimhäuten ist weiterhin durch die Gefahren der resorptiven Fernwirkung beschränkt. Es kommt darauf an, daß die Entgiftung — Ausscheidung und Umwandlung des angewandten Antisepticums — mit der Resorption Schritt halten und so die Erreichung eines toxischen Schwellenwertes im Blute verhindern kann. Das Wasserstoffsuperoxyd, das bei seinem Kontakte mit dem Gewebe sofort in Wasser und Sauerstoff zerfällt, kommt theoretisch dieser Forderung am nächsten; seine desinfizierende Wirkung am Orte ist aber durch die rasche Umwandlung gleichfalls verringert. Auch von Formaldehyd und Kaliumpermanganat sind nur lokale Gewebsschädigungen, aber keine resorptiven Gefahren zu fürchten. Gerade die sichersten Antiseptica — Sublimat, Phenol etc. — werden dagegen infolge ihrer Lipoidlöslichkeit rasch resorbiert. Vielleicht wäre es zu versuchen, sie ähnlich wie das Cocain durch Adrenalinzusatz länger am Orte der Applikation festzuhalten und die Resorption dadurch bei genügender lokaler Konzentration zu verzögern.

Kommt es zur Resorption toxischer Mengen der allgemeinen Zellgifte, so reagiert im allgemeinen das Centralnervensystem am empfindlichsten. Nächst ihm werden die Ausscheidungsorgane gefährdet, in deren Zellen sich die Gifte noch in stärkerer Konzentration anhäufen, ehe sie den Organismus verlassen.

Borsäure.

Ein sehr mildes Antisepticum ist die Borsäure, Acidum boricum H_3BO_3. 1—3% ige Lösungen (Löslichkeit bis 4% in kaltem Wasser) sind nur entwicklungshemmend, noch nicht bactericid. Da die schwach dissoziierte Säure kaum ätzend wirkt, schädigt sie das Gewebe nicht

[1] Vgl. *Schimmelbusch*, Fortschr. d. Med. 1895.

und kann an Wundflächen und auch an empfindlichen Schleimhäuten (Mund- und Augenwässer) sowie zur Spülung des Magens, der Blase, des Uterus u. s. w. angewendet werden. Doch ist die Borsäure keineswegs ungiftig. In größeren Gaben verursacht sie Magen- und Darmreizung und hat durch das Zurückbleiben größerer Mengen von Spülflüssigkeit in Körperhöhlen schon mehrfach zu tödlicher Vergiftung geführt.

Borax. Borax, Natrium boracicum $Na_2B_4O_7 + 10H_2O$, wirkt als schwaches Alkali etwas antiseptisch, ist insbesondere gegen Schimmelpilze und Sproßpilze wirksam und wird deshalb insbesondere bei Soor angewandt.

Borsäure und Borax als Konservierungsmittel. Infolge ihrer relativen Ungiftigkeit hat die Borsäure eine bedeutsame Rolle als Konservierungsmittel für Fleisch, Wurst, Konserven u. s. w. gespielt. Borax wird als Konservierungsmittel der Milch angewandt, erschwert aber wie alle alkalischen Salze die Koagulation des Caseins. Der Zusatz von Borsäure oder Borax verrät sich weder durch Geschmack noch Geruch, muß aber, um den Nahrungsmitteln einen wirksamen Schutz zu verleihen, 0·5 bis 3% betragen. Bei der ungemein ausgedehnten Verwendung zur Konservierung der wichtigsten Nahrungsmittel können die in ihnen aufgenommenen Mengen deshalb mehrere Gramme pro Tag betragen. Solche Gaben sind bei fortdauernder Einführung keineswegs unschädlich, insbesondere weil die Borsäure langsam ausgeschieden wird und sich im Organismus anhäufen kann. Nach den Untersuchungen von *Rost*[1], *Rubner* u. a. verringern schon Tagesgaben von 0·5 bis 1 *g* die Ausnutzung der Nahrung und steigern die Zersetzung der Nahrungsmittel, namentlich die Verbrennung von stickstofffreiem Material (Fett). Bei fortdauernder Zufuhr von 0·3 *g* täglich treten auch an gesunden Versuchspersonen nach 5 bis 12 Tagen beträchtliche Gewichtsverluste ein. Bei Nierenkranken, d. h. bei behinderter Ausscheidung, muß die Schädigung eine noch bedeutendere sein. Diese Feststellungen rechtfertigen das Verbot der Anwendung zu Konservierungszwecken.

Auch die schwefligsauren Salze, insbesondere das Natriumsulfit, werden als Konservesalz, Präservesalz u. s. w. vielfach zur Konservierung von Fleischwaren verwendet. Der Zusatz beträgt oft 0·4—2·0%. Obgleich nach großen Gaben schwefligsaurer Salze Allgemeinwirkungen nicht fehlen[2], ist es bei der raschen und fast vollständigen Umwandlung der Sulfite in die ungiftigen Sulfate[3] doch als sicher anzunehmen, daß die zur Konservierung ausreichenden Mengen direkt keine schädlichen Wirkungen hervorrufen können.

Durch die Abgabe von Sauerstoff in aktiver Form wirken die Oxydationsmittel antiseptisch, im Prinzip also in gleicher Weise wie das oben erwähnte Chlor. Die stärkste Wirksamkeit kommt in dieser Beziehung dem Wasserstoffsuperoxyd H_2O_2 zu, das außerordentlich leicht in Wasser und Sauerstoff zerfällt. Ein in allen

Wasserstoffsuperoxyd.

[1] *Rost*, Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamt. 1902, Bd. 19; Deutsche med. Wochenschr. 1903, Nr. 7, u. Archives intern. de Pharmacodynamie. 1905, Bd. 15.

[2] *Pfeiffer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 261, vgl. auch *Rost*, Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamt. 1904, Bd. 21.

[3] *Franz* u. *Sonntag*, Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamt. 1908, Bd. 28, S. 225; *Rost*, ebenda 1910, Bd. 34, S. 305; *Rost* u. *Franz*, ebenda 1913, Bd. 43, S. 187.

Zellen enthaltenes Ferment, die Katalase, und ebenso auch viele anorganische in feinster Verteilung als Fermente wirkende Substanzen spalten H_2O_2 in wässeriger Lösung unter lebhaftester Sauerstoffentwicklung.

Der nascierende Sauerstoff wirkt antiseptisch. Da die Wirkung aber nur auf die kurze Zeit der Gasentwicklung beschränkt ist, so ist sie nur vorübergehend und oberflächlich.

Als Mund- und Gurgelwasser sowie zum Wundverbande ist Wasserstoffsuperoxydlösung (Hydrogenium peroxydatum solutum 3% H_2O_2 enthaltend) ein geeignetes Mittel, da der Sauerstoff in statu nascendi nicht bloß die Bakterien vernichtet, sondern auch übelriechende und toxische Zerfallsprodukte des Gewebes durch Oxydation wegschafft. Da Wasserstoffsuperoxyd in verdünnter Lösung ohne Säurezusatz nicht haltbar ist (0·02% genügt), so stellt man sich die Lösung zweckmäßig aus stärkeren Lösungen frisch dar. Das Perhydrol ist eine solche 30%ige Lösung. Superoxyde, die beim Lösen in Wasser H_2O_2 entwickeln, stellen Wasserstoffsuperoxyd in fester Form dar (Pergenol, Magnesiumpergenol).

Bei der Injektion in geschlossene Hohlräume, z. B. in die Peritonealhöhle, vermag das Wasserstoffsuperoxyd ungespalten ins Blut einzudringen und durch Entwicklung von gasförmigem Sauerstoff im Blute plötzlichen Tod durch Embolie herbeizuführen.

Auch Fermente werden durch Wasserstoffsuperoxyd rasch zerstört, seine Verwendung zur Konservierung der Milch schützt dieselbe zwar vor dem Sauerwerden, zerstört aber auch die in der Milch enthaltenen Enzyme und Schutzstoffe.

Kaliumpermanganat.

Als Oxydationsmittel wirkt auch das Kaliumpermanganat $KMnO_4$. Es wird von Eiweiß sowie von allen anderen unbeständigen organischen Stoffen sehr leicht reduziert; das entstehende Manganoxyd scheidet sich als brauner Niederschlag (braune Flecken auf der Haut) aus. Wundflächen und Schleimhäute werden schon durch 1%ige Lösungen geätzt, aber schon 0·1%ige Lösungen wirken schwach antiseptisch und desodorierend durch Oxydation übelriechender Fäulnisprodukte und werden daher zur Ausspülung von Wunden und Schleimhäuten, als Mundwasser u. s. w. benutzt.

Hierher gehört auch die Anwendung des Kaliumpermanganats als Antidot bei Phosphorvergiftung, Morphinvergiftung und gegen andere Gifte, die durch Aufnahme von Sauerstoff leicht zu ungiftigen Produkten oxydiert werden. Ein Nutzen ist aber nur zu erwarten, wenn sich diese Gifte noch im Magen befinden. Auch Cyankalium wird durch Kaliumpermanganat zu dem ungiftigeren cyansauren Kalium umgewandelt.

Chlorsaure Salze.

Das chlorsaure Kalium $KClO_3$ verdankt seine, übrigens recht schwachen antiseptischen Wirkungen der Abgabe von Sauerstoff. Bei Erhitzung oxydiert es so energisch, daß Gemische mit leicht verbrennbaren Substanzen schon bei geringer Erwärmung (Verreiben im Mörser) zur Explosion kommen. Im Organismus gibt Kali chloricum seinen Sauerstoff aber nur langsam ab und wird größtenteils unverändert im Harn ausgeschieden (ca. 90%). Selbst durch starke Konzentrationen wird das Wachstum der Bakterien kaum verhindert. Es ist deshalb fraglich, ob es als Gurgelwasser besser wirkt als indifferente Salzlösungen. Der resorptiven Wirkung hat man früher bei Diphtheritis Heilerfolge zugeschrieben und gibt auch jetzt noch das chlorsaure

Kalium in Gaben von 4 bis 6 *g* pro die innerlich bei Pyelitis und Cystitis, um durch die Ausscheidung des Mittels dem Harn antiseptische Eigenschaften zu verleihen.

Die innerliche Anwendung des Kalium chloricum in Gaben über 8 *g* pro die ist unter allen Umständen mit großen Gefahren verbunden, bei herabgesetzter Nierenfunktion werden aber auch schon kleinere Gaben gefährlich (*Quincke*[1]).

Das resorbierte Salz dringt in die roten Blutkörperchen relativ leicht ein und verwandelt das Hämoglobin in Methämoglobin. Das Blut nimmt einen bräunlichen bis schokoladebraunen Ton an, und die spektroskopische Untersuchung zeigt den für Methämoglobin charakteristischen schmalen Streifen im Rot. Alle Erscheinungen der Methämoglobinvergiftung (vgl. S. 435) sind die Folgen. In ganz akuten Fällen kommt es innerhalb weniger Stunden zu innerer Erstickung und Tod unter Cyanose. In etwas protrahierteren Fällen entstehen Blutungen, Durchfälle, Erbrechen schwarzgrüner Massen und alle Folgen des Zerfalls der durch die Methämoglobinbildung veränderten Blutkörperchen. Sie verkleben miteinander und verursachen Thromben, Infarkte und Blutaustritte; die Trümmer werden an den normalen Stätten der Zerstörung von Blutkörperchen, in der Leber und Milz verarbeitet, es kommt zur Schwellung dieser Organe, zu Ikterus u. s. w.

Der Harn nimmt eine rotbraune bis schwärzliche Färbung an und enthält Eiweiß, Blutkörperchenschollen, Methämoglobin und Hämatin. Durch Verstopfung der Nierenkanälchen kommt es schließlich zur Anurie und zum Tod unter urämischen Erscheinungen. Schon Gaben über 10 *g* können schwere Vergiftungssymptome hervorrufen; 15—20 *g* wirken meist letal. Die Behandlung kann nur in der Einleitung von Diurese zur Ausscheidung des Giftes bestehen. Auch Aderlaß und Salzwasserinfusion sind empfohlen.

Da die Resistenz der roten Blutkörperchen gegen das Eindringen der Salze in verschiedenen Infektionskrankheiten verringert ist, so ist die innerliche Anwendung in solchen Zuständen wie auch bei Nephritis kontraindiziert. Aber auch der Verbrauch großer Mengen von Kali chloricum-Lösung als Gurgelwasser führt durch das unvermeidliche Verschlucken, insbesondere bei Kindern, häufig zu schwerer Vergiftung.

Quecksilbersalze.

Die Desinfektionskraft der löslichen und dissoziierten Quecksilberverbindungen ist eine sehr bedeutende, wird aber durch die Eiweißkörper des Wundsekrets stark beeinträchtigt. Das Sublimat, Hydrargyrum bichloratum, Mercurichlorid $HgCl_2$, bis 1 : 17 in kaltem Wasser löslich, und die anderen löslichen Quecksilbersalze schädigen die Gewebszellen schon in jenen geringen Konzentrationen, die entwicklungshemmend wirken. Weiterhin wird aber die Anwendung selbst verdünnter Lösungen in größeren Mengen durch die Resorptionsgefahr beschränkt, die namentlich bei Ausspülung größerer Wundhöhlen, Schleimhautflächen etc. entsteht. Das Sublimat bildet mit dem Eiweiß der Sekrete Albuminate, die im Überschuß von Eiweiß und Kochsalz löslich sind (Doppelsalze aus Hg-Albuminat und Na Cl). Die anfänglich entstandenen Gerinnsel gelangen alsbald zur Lösung und Resorption. Insbesondere nach Ausspülung des Uterus post partum sind dadurch zahlreiche akute und subakute Quecksilbervergiftungen zu stande gekommen.

Zur Verhütung des Ausfallens der Quecksilberalbuminate setzt man den Sublimatlösungen Kochsalz zu (Sublimatpastillen, Pastilli Hydrargyri bichlorati 0·5 oder 1·0 *g* Sublimat, Kochsalz und roten Farb-

[1] *Quincke*, D. Arch. f. klin. Med. 1904, Bd. 79, S. 290.

stoff enthaltend), obgleich die desinfizierende Wirkung durch diesen Zusatz verringert wird. Neuerdings wird an Stelle des Sublimats eine Verbindung des Quecksilbersulfats mit Äthylendiamin unter dem Namen Sublamin empfohlen, die als komplexes Quecksilbersalz nicht unmittelbar eiweißfällend und gewebsreizend wirkt. Auf den gleichen Quecksilbergehalt berechnet, steht es dem Sublimat an Desinfektionskraft nach, kann aber z. B. zur Händedesinfektion in stärkeren Lösungen angewandt werden als dieses. Eine andere Quecksilberverbindung, das oxyquecksilber-o-toluylsaure Natron oder Afridol, hat den Vorzug, daß seine desinfizierende Wirkung durch Seife nicht beeinträchtigt wird. Es wird als 4%ige Afridolseife verwendet.

Quecksilbervergiftung.

Werden große Quecksilbermengen rasch resorbiert, so betreffen die resorptiven Wirkungen das Centralnervensystem und die Ausscheidungsorgane, also hauptsächlich den Dickdarm und die Nieren. Durch die relative Anhäufung in den ausscheidenden Zellen gehen dieselben nekrotisch zu grunde; Kolitis (Leibschmerzen, Tenesmus, blutige Durchfälle, Abstoßung von Membranen und Schleimhautelementen) und Nephritis sind die Folgen. Die Vergiftung des Centralnervensystems führt zu Benommenheit, Apathie und endlich zum Kollaps, in dem die Kranken unter Temperaturabfall, meist erst nach 5—10 Tagen, zu grunde gehen. Bei der Sektion findet man hämorrhagisch diphtherische Entzündung des Coecums und Kolons und parenchymatöse Nephritis, meist auch sog. Kalkinfarkte in den Nieren: Ablagerung von Calciumphosphat und Carbonat in den nekrotischen Nierenepithelien. 0·1 *g* rasch resorbiert kann bereits tödlich sein. (Maximaldosis der löslichen Hg-Salze 0·02 *g* pro dosi, 0·06 pro die.)

In weniger akuten Fällen beginnen die Erscheinungen mit Stomatitis mercurialis (Metallgeschmack, Foetor ex ore, Rötung und Schwellung des Zahnfleisches und der Zunge) und mit Salivation, und erst nach einigen Tagen setzen die Darm- und Nierenstörungen ein. Über die Anhäufung des Hg bei länger dauernder Zufuhr und über die chronische Vergiftung vgl. S. 399, bzw. 525.

Silbersalze.

Die dissoziierten löslichen Silbersalze wirken gleichfalls sehr stark antiseptisch, selbst im Blutserum noch in der Verdünnung von 1:80.000 entwicklungshemmend. Argentum lacticum (Actol) und Argentum citricum (Itrol) werden von einzelnen Chirurgen dem Sublimat vorgezogen.

Argentum nitricum dient in sehr verschiedenen Konzentrationen zur Desinfektion von Schleimhäuten, z. B. in 2%iger Lösung zur Verhütung der Blennorrhöe zur Desinfektion der Augen Neugeborener, und in 2—4%iger Lösung zur Behandlung der Gonorrhöe. Doch bleibt die Wirkung auf die Oberfläche der Schleimhaut beschränkt, da das Silber von Eiweiß und Kochsalz gebunden wird. Die organischen Silberverbindungen[1], welche nicht unmittelbar mit Eiweiß und Kochsalz reagieren, z. B. das Argentamin (Äthylendiaminsilberphosphat), das Protargol, eine 8·3%ige Silbereiweißlösung, das Argonin (Silbercasein) und andere Silbereiweißverbindungen besitzen deshalb eine größere Tiefenwirkung. Argentum colloidale, Collargol, wirkt nur oberflächlich[2].

Resorptive Silbervergiftung kommt am Menschen nicht vor, nur eine grauschwarze Verfärbung der Haut und mancher inneren Organe entsteht nach jahrelangem Gebrauche von Silberverbindungen durch Ablagerung unlöslichen Silbers (Argyrie).

Andere Metallsalze.

Die Kupfer-, Zink- und Bleisalze wirken im wesentlichen als Ätzmittel und Adstringenzien. Das Aluminiumacetat (Liqu. alu-

[1] Über den Wirkungsmechanismus organischer Silberverbindungen vgl. *Gros*, Münchner med. Wochenschr. 1911 S. 2659 und 1912, Nr. 8.

[2] Collargol ist colloidales Silbermetall, eine schwarzblaue Masse, die sich in Wasser colloidal löst; wird äußerlich und intravenös angewendet. Ebenso Electrasgol. Vgl. *Gehm*, Diss. München 1913.

minii acetici, essigsaure Tonerde) steht an der Grenze zwischen adstringierenden und antiseptischen Mitteln und wird zu einer milden, antiseptischen Wundbehandlung neuerdings wieder häufiger benutzt.

Antiseptica der aromatischen Reihe.

Zahlreiche aromatische Substanzen, welche eine genügende Wasserlöslichkeit besitzen, um an die Zellen zu gelangen, und eine genügende Lipoidlöslichkeit, um leicht in sie einzudringen, wirken antiseptisch, töten aber in stärkerer Konzentration auch die Gewebszellen und sind nach ihrer Resorption typische Nervengifte. Die stärkste Wirksamkeit kommt den Phenolen und ihren Äthern zu[1]. Die aromatischen Kohlenwasserstoffe wirken schwächer als die Phenole; so das Benzol schwächer als die Carbolsäure, das Toluol schwächer als die Kresole, Naphthalin als die Naphthole u. s. w. Es hängt dies wahrscheinlich mit der geringeren Wasserlöslichkeit der Kohlenwasserstoffe zusammen. Mit der Zahl der Hydroxylgruppen nimmt die Giftigkeit der Phenole nicht weiter zu; die zweiwertigen Phenole, Brenzcatechin, Hydrochinon und Resorcin sind ungiftiger als das Carbol. Der Ersatz der OH-Gruppe durch Säuregruppen, wie die Kuppelung der aromatischen Moleküle an Säuregruppen überhaupt, schwächt ihre Wirkung stark ab. Zwar wirken die freien aromatischen Säuren (Benzoesäure, Salicylsäure etc.) noch antiseptisch und zelltötend, nicht aber ihre neutralen Salze, denen die Lipoidlöslichkeit und die Fähigkeit raschen Eindringens in die Zellen fehlen.

Das Schicksal der aromatischen Verbindungen im Organismus unterscheidet sie von den Substanzen der Fettreihe, da der Benzolring in den meisten Fällen intakt bleibt. Im allgemeinen werden die aromatischen Verbindungen zunächst durch Oxydation oder Abspaltung von Seitengruppen verändert und unterliegen sodann verschiedenen Synthesen mit Produkten des intermediären Stoffwechsels, denen das Gemeinsame zukommt, daß sie zur Bildung ungiftiger Umwandlungsprodukte führen. So werden die Phenole in der Leber zu gepaarten Schwefelsäuren und Glykuronsäuren, die aromatischen Säuren treten in der Niere mit Glykokoll zusammen, die halogensubstituierten Benzole werden zu Mercaptursäuren u. s. w.

Phenol.

Typisch für die Wirkung der ganzen Gruppe ist das Phenol C_6H_5OH, Carbol oder Carbolsäure: farblose, an der Luft rötlich sich färbende, in Wasser bis 5% lösliche Krystalle von durchdringendem Geruch. Phenol schmilzt bei 40°, ist flüchtig und lipoidlöslich, so daß es alle Gewebe leicht durchdringt und sich in ihnen verbreitet. Den meisten Bakterien gegenüber wirkt es in 0·5—3%igen Lösungen, Sporen sind aber gegen Phenol äußerst resistent. Durch *Lister* (1867) zur Einführung der antiseptischen Methode benutzt, hat das Phenol in der antiseptischen Ära eine weit größere Rolle gespielt als jetzt, da die Carbolsäure durch verwandte Antiseptica zum Teil verdrängt, der Gebrauch der chemischen Desinfektionsmittel bei der Wundbehandlung aber überhaupt eingeschränkt ist.

Konzentrierte Lösungen wirken ätzend; auf der Haut entsteht ein weißer Schorf, der späterhin eine rote und dann braune Farbe annimmt und ohne Eiterung abgestoßen wird. Schon 5%ige Lösungen erzeugen Brennen und Schmerz und nachfolgende Anästhesie. Auch verdünnte Lösungen reizen die Haut (Carbolekzem) und nekrotisieren die Zellen bei längerer Einwirkung. Da Phenol die Haut leicht durch-

[1] Vgl. darüber *Laubenheimer*, Phenol und seine Derivate als Desinfektionsmittel. Wien und Berlin 1909.

dringt, so können Umschläge mit 2—3%iger Carbolsäure bei langdauerndem Kontakt zu trockener Gangrän von Fingern und Zehen führen.

Toxikologie des Phenols.

Die Carbolsäure wird von allen Applikationsstellen, auch von der Haut aus, sehr rasch resorbiert, ihre Fernwirkung ist gegen das Centralnervensystem gerichtet. Bei Tieren überwiegen anfänglich Erregungserscheinungen an den Centren der Medulla oblongata und des Rückenmarks, beim Menschen kommt es nach der Resorption toxischer Mengen meist ohne vorangehende Krämpfe zur Lähmung des Centralnervensystems. Schon 1—2 *g* können toxisch wirken (0·1 dos. max. für den innerlichen Gebrauch), 3—10 *g* sind meistens letal.

Durch Verschlucken größerer Mengen konzentrierter Lösungen (Selbstmord, Verwechslung des zur Herstellung antiseptischer Verdünnungen bestimmten Acidum carbolicum liquefactum, d. i. von Phenol, das 10% Wasser aufgenommen hat) werden die Schleimhäute ähnlich wie durch konzentrierte Mineralsäuren verätzt, doch treten infolge der ungemein raschen Resorption des Giftes die Lokalsymptome (Schmerzen und Erbrechen) gerade nach größeren Mengen ganz in den Hintergrund, und sehr bald entsteht völlige Bewußtlosigkeit und tiefer Kollaps, meist schon nach wenigen Minuten.

Bei der Resorption vom Mastdarm aus sowie bei unvorsichtiger Anwendung zur Uterusspülung post partum rufen schon geringere Mengen das gleiche schwere Vergiftungsbild hervor als vom Magen aus, weil das Phenol in diesen Fällen mit Umgehung der Leber in den Kreislauf gerät. Aus dem gleichen Grunde ist das Phenol von der Haut aus bedeutend giftiger.

Der in früheren Zeiten oft beobachtete Carbolismus nach chirurgischen Operationen beginnt mit Schwindel, Kopfschmerz, rauschartiger Benommenheit und Erbrechen. In schweren Fällen kommt es nach wenigen Stunden unter kaltem Schweiß, Cyanose, bei kleinem frequentem Puls zu Kollaps und starkem Sinken der Körperwärme.

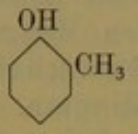
In solchen Fällen versagen die Entgiftungsvorgänge, die bei allmählicher Resorption selbst größere Phenolmengen durch Umwandlung in gepaarte Schwefel- und Glykuronsäuren unschädlich machen. Da ein Teil des Phenols im Organismus zu Dioxybenzolen oxydiert und hauptsächlich als Hydrochinonschwefelsäure ausgeschieden wird, die dann als ein sehr unbeständiger Körper leicht im Harn wieder zerlegt und zu bräunlich-grünen bis schwarzen Umwandlungsprodukten oxydiert wird, so nimmt der Harn nach reichlichem Carbolgebrauch eine dunkle Färbung an oder wird schon mit grünlicher Farbe entleert. Nach reichlicher Resorption werden das Phenol und die Dioxybenzole auch ungepaart ausgeschieden und rufen Albuminurie und Nephritis hervor.

Zur Behandlung ist bei der Vergiftung vom Magen aus möglichst rasch die Magenausspülung vorzunehmen. Wenn sie rasch genug nach der Aufnahme erfolgt, so kann die Verätzung im Gegensatz zu konzentrierten Säuren, Laugen etc. ohne schwere Folgen ausheilen. Außerdem hat man Zuckerkalk als Antidot empfohlen, um das Gift als unlösliches Phenolat auszufällen. Der Versuch, die entgiftende Synthese zu Ätherschwefelsäure durch die Darreichung von Glaubersalz zu begünstigen, ist nach den Ergebnissen des Tierversuchs[1] von zweifelhaftem Werte.

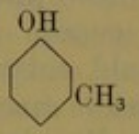
[1] Vgl. *Tauber*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 36, S. 197; *Marfori*, Archivio di Farmacol. e Terapia. 1894, Bd. 2.

Sozojodolsäure. Löst man Phenol in konzentrierter Schwefelsäure, so erhält man Phenolsulfosäuren, die viel weniger wirksam sind als das Phenol selbst. Die jodierte Parasulfosäure ist unter dem Namen Sozojodolsäure im Handel und wird als Zinksalz gegen Gonorrhöe und als Quecksilbersalz bei Lues gebraucht; doch dürften diese Verbindungen vor anderen Zink- und Hg-Salzen keinerlei Vorzüge besitzen.

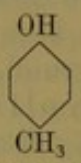
Kresole. Neben dem Phenol spielen die Kresole unter den aromatischen Substanzen die wichtigste Rolle als Desinfektionsmittel. Zur groben Desinfektion wandte man schon lange an Stelle der teuren Carbolsäure die sog. „rohe Carbolsäure" an, die nach der Gewinnung des reinen Phenols aus dem Steinkohlenteer zurückbleibt. In diesem Gemenge sind neben anderen Produkten der trockenen Destillation der Steinkohlen, z. B. Naphthalin, Pyridinen u. a., die Kresole enthalten, drei isomere Toluolphenole, Homologe des Carbols, die man sich durch Eintritt der Methylgruppe in Ortho-, Meta- und Parastellung aus dem Phenol entstanden denken kann.



Orthokresol



Metakresol



Parakresol

Man erkannte bald ihre starke Desinfektionskraft, aber ihre Schwerlöslichkeit stand der Verwertung dieser billigen Substanzen im Wege. Das reine Orthokresol (Cresolum crystallisatum) löst sich bis $2-2^1/_2\%$ im Wasser. Als Cresolum crudum oder Trikresol bezeichnet man eine unreine Mischung der drei Isomeren. Eine in ihrer Zusammensetzung wechselnde Emulsion von Kresolen und Kohlenwasserstoffen mittels Harzseifen ist das Kreolin. Insbesondere haben aber die Lösungen der Kresole in Alkaliseifen ausgedehnte Anwendung gefunden: das Lysol und der Liqu. cresoli saponatus, die etwa 50% Kresol enthalten. Die Seife macht die Lösungen schlüpfrig. Ähnlich zusammengesetzte Präparate sind Solutol, Solveol und Sapocarbol. Zur groben Desinfektion wird unter dem Namen Saprol ein Gemisch von 80 Teilen roher Carbolsäure und 20 Teilen Mineralöl angewandt, das durch die Beimengung der leichten Kohlenwasserstoffe auf den zu desinfizierenden Massen schwimmt und von der deckenden Schicht aus allmählich in sie eindringt.

Die Kresole wurden früher als weniger giftig als Carbol bezeichnet, sind aber nach ihrer Resorption keineswegs ungiftiger, aber untereinander von ungleicher Giftigkeit; das Metakresol wirkt am schwächsten, das Parakresol für manche Tierarten fast doppelt so giftig, die Orthoverbindung steht in der Mitte[1]. Die antiseptische Wirksamkeit der Kresole soll die des Phenols übertreffen. Praktisch bedeutsamer jedoch als die im Verhältnis zur Desinfektionskraft demnach geringere relative Giftigkeit nach der Resorption ist die geringere Resorbierbarkeit, welche die Kresole vor dem Phenol voraushaben.

[1] Vgl. *Wandel*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 56, S. 161, und *Tollens*, Ebenda. 1905, Bd. 52, S. 220. Vgl. auch *Rost*, Arbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamt. 1914, Bd. 47, S. 240.

Im übrigen gleichen die Wirkungen der Kresole nach ihrer Resorption völlig denen der Phenolvergiftung[1]. Die in den letzten Jahren besonders zahlreichen Selbstmordvergiftungen durch Lysol führen ebenso zu Bewußtlosigkeit und Kollaps, nur scheinen Krämpfe häufiger vorzukommen als bei der Phenolvergiftung. Für die Behandlung der Lysolvergiftung gilt das beim Phenol Gesagte.

Der Harn wird wie bei der Phenolvergiftung dunkel gefärbt[2]. Die Niere wird durch die Ausscheidung geschädigt (Nephritis); auch in die Galle gehen die Kresole über[3] und erzeugen parenchymatöse Hepatitis.

Wird ein weiteres H-Atom des Phenols durch Halogen substituiert, so entstehen Körper von der Formel

$$C_6H_3\begin{cases}\text{Alkyl}\\ \text{OH}\\ \text{Halogen,}\end{cases}$$

denen eine besonders starke Desinfektionskraft zukommt. Nach *Bechhold* und *Ehrlich*[4] wächst ihre Desinfektionsstärke mit der Zahl der eingeführten Halogen-Atome. Das Chlor-m-Kresol aus der Reihe dieser Körper ist neuerdings als Desinficiens eingeführt worden. Es ist noch schwerer löslich als Kresol; durch ricinolsaures Kali in Lösung gebracht, kommt es unter dem Namen Phobrol in den Handel. *Laubenheimer*[5] fand die keimtötende Kraft des Phobrols außerordentlich groß. 1%ige Lösung (0·5% Chlor-m-Kresol entsprechend) tötet Staphylokokken schon in einer Minute. Dabei ist das Chlor-m-Kresol im Phobrol nur sehr langsam resorbierbar und deshalb praktisch — insbesondere bei der Applikation vom Magen aus — sehr ungiftig, weit ungiftiger als z. B. Kresolsaponat (*Zahn*[6]); nach der Resorption ist die Giftwirkung des Chlor-m-Kresols dagegen keineswegs geringer.

Thymol.

Von den höheren Homologen des Phenols ist das Thymol, Methylisopropylphenol, der Thymiancampher aus dem ätherischen Öl von Thymus vulgaris, stärker antiseptisch als das Phenol und die Kresole. Es ist schwer in Wasser löslich (1 : 1100) und schwer resorbierbar, daher als antiseptisches Spülmittel relativ ungiftig. Von

Resorcin.

den zweiwertigen Phenolen wird das Metadioxybenzol, Resorcin, bei Hautkrankheiten und zu antiseptischen Injektionen angewandt und hat eine Zeitlang auch innerliche Verwendung gefunden. Das Trioxybenzol, Pyrogallol, Acidum pyrogallicum, ist ein heftiges Reduktionsmittel; es wird bei Psoriasis und anderen parasitären Hautkrankheiten benutzt, wirkt aber reizend, resp. ätzend und färbt die Haut schwarz. Es wird leicht resorbiert und wirkt dann als heftiges

Pyrogallol.

---

[1] Vgl. *Kochmann*, Archives intern. de Pharmacodynamie. 1905, Bd. 14, S. 401.
[2] Vgl. *Matter, Hofmeisters* Beiträge zur chem. Physiol. 1907, Bd. 10, S. 251.
[3] Vgl. *Wandel*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 56; *Bial*, Ebenda. 1907, Bd. 56, S. 416.
[4] Vgl. *Bechhold* u. *Ehrlich*, Zeitschrift f. physiol. Chemie. 1906, Bd. 47, S. 194.
[5] Vgl. *Laubenheimer*, Phenol und seine Derivate als Desinfektionsmittel. Wien 1909.
[6] Vgl. *Zahn*, Med. Klinik. 1912, Nr. 47.

Desinfektionsmittel für die Haut. Blutgift methämoglobinbildend. Bei Hautkrankheiten finden ferner Chrysarobin, Naphthalin und β-Naphthol Anwendung; ebenso die durch Destillation des Holzes gewonnenen Teerarten (Pix liquida), welche Phenol und Phenolester neben Terpenen und Harzsäuren enthalten, oder der gereinigte Teer (Anthrasol), endlich auch das Ichthyol, ein 10% Schwefel enthaltender übelriechender Teer, der durch Destillation des bituminösen, fossile Fischreste enthaltenden Schiefers aus Seefeld in Tirol gewonnen wird.

Perubalsam. Ein antiseptisches Mittel, welches die Gewebe wenig reizt, ist der Perubalsam, ein angenehm riechendes Gemenge von 40—60% Zimtsäurebenzylester und 10% freier Zimtsäure mit Harzen. Aber selbst bei diesem relativ ungiftigen Antisepticum ist, wie bei allen früher genannten, die Gefahr für die Nieren bei reichlicher Resorption im Auge zu behalten.

Salicylsäure. Endlich ist auch die Salicylsäure, Orthooxybenzoesäure, als starkes Antisepticum zu nennen. Sie steht in ihrer Wirksamkeit dem Phenol kaum nach, ist aber beinahe unlöslich in Wasser. Auf der Haut wirkt sie epithelauflösend (Hühneraugenpflaster) und sekretionsbeschränkend (Pulvis salicylicus cum talco, 3% Salicylsäure enthaltend, als Streupulver). Auf Schleimhäuten wirkt die freie Säure ätzend. Die salicylsauren Salze sind nur schwach antiseptisch und ätzen nicht.

Jodoform. Während die Anwendung antiseptischer Lösungen zur Wundbehandlung immer mehr eingeschränkt wird, hat man an der Verwendung des Jodoforms als antiseptisches Streupulver festgehalten, obgleich auch dieses heute viel sparsamer gebraucht wird. Der Vorzug des Jodoforms liegt darin, daß es in unverändertem Zustand nur sehr schwer löslich ist und ein für die Gewebszellen unschädliches Depot darstellt, aus dem sich nach Maßgabe der Vorgänge in der Wunde selbst die eigentlich wirksame Substanz allmählich abspaltet. Das gelbe, in Wasser beinahe unlösliche, in Fetten und Äther leicht lösliche Krystallpulver von charakteristischem durchdringendem Geruch wird zur Tamponade und Drainage eiternder Wundhöhlen und Geschwürflächen, u. zw. mit besonders gutem Erfolge bei tuberkulösen Prozessen verwendet. Im Reagensglas wirkt das Jodoform nur sehr schwach bactericid. Auch Tuberkelbacillen bleiben, wie die meisten Bakterien, selbst durch die Einwirkung von Jodoform in Dampfform wochenlang unbeeinflußt. Choleravibrionen werden dagegen rasch abgetötet[1]. Das Jodoform selbst ist also nur sehr wenig antiseptisch. In Lösungen ist es jedoch ein unbeständiger Körper. Auf Wundflächen wird es durch die Sekrete teilweise gelöst und aus der Lösung wird beständig, aber langsam Jod freigemacht, das entwicklungshemmend und desodorierend etc. auf das Wundsekret wirken kann. Als ungemein reaktionsfähiger Körper verändert das abgespaltene Jod alle labilen organischen Substanzen des Sekretes, vernichtet dadurch Fäulnisprodukte und entgiftet vermutlich auch

[1] Vgl. *Baumgarten*, Berliner klin. Woch. 1887, Nr. 20, *Troje* und *Panke*, Ebenda. 1891, Nr. 20.

Toxine[1]. Die gelinde Jodwirkung, die durch die langsame Abspaltung zu stande kommt, ist ein milder Reiz für die Granulationsbildung bei tuberkulösen Prozessen etc.

Toxikologie des Jodoforms.

Das aus dem Jodoform entstehende Jod wird als Albuminat oder in anderer organischer Bindung, zum Teil aber auch als Jodalkali resorbiert. Es erscheint zum Teil als Jodsalz im Harn und zum Teil in noch unbekannter organischer Bindung. Demgemäß ruft Jodoform wie Jodalkali allgemeine Jodwirkungen hervor; es entsteht Jodschnupfen und Jodacne[2]. Außerdem wird aber auch ungespaltenes Jodoform resorbiert, denn die akute Jodoformvergiftung, die nach allzu reichlicher Aufnahme entsteht, unterscheidet sich wesentlich von der toxischen Wirkung anorganischer Jodverbindungen. Die Vergiftung kommt langsam zu stande; nachdem nur unbestimmte Störungen des Centralnervensystems vorangegangen sind, treten nach mehreren Tagen psychische Erregungszustände, Halluzinationen, Delirien auf, die mit Benommenheit und Stupor abwechseln. In anderen Fällen verläuft die Vergiftung mehr unter dem Bilde einer reinen Narkose. Diese Symptome erklären sich durch die Aufnahme des Jodoforms in Form einer neurotropen Jodverbindung; *Loeb*[3] konnte nach Jodoform und anderen lipoidlöslichen organischen Jodverbindungen (Jodanilin und Jodäthyl) Jod im Gehirn nachweisen, während nach der Zufuhr selbst großer Mengen von Jodsalzen das Centralnervensystem immer jodfrei bleibt. Das in das Gehirn aufgenommene Jodoform wirkt nach dem Typus anderer lipoidlöslicher indifferenter Stoffe narkotisch. Doch erfolgt seine Aufnahme sowie insbesondere auch seine Ausscheidung weit langsamer als bei dem verwandten Chloroform, und die Vergiftung dauert deshalb oft tage- und wochenlang. Ähnlich wie nach Chloroform finden sich Verfettungen parenchymatöser Organe. Die Behandlung der Jodoformvergiftung kann nur in sofortiger Entfernung des Jodoforms von den Resorptionsstätten bestehen. Doch läßt sich bei der festen Bindung des Gifts im Nervensystem dadurch der ungünstige Verlauf nicht immer abwenden.

Jodoformersatzmittel.

Der unangenehme Geruch des Jodoforms hat zur Einführung zahlreicher Ersatzpräparate geführt, insbesondere hat man jodierte aromatische Verbindungen versucht, welche schon als solche antiseptisch wirken und gleichzeitig Jod im Gewebe abspalten sollen. Doch konnte keines dieser Ersatzmittel das Jodoform an Wirksamkeit erreichen. Es scheint, daß die im Kern jodierten Benzolderivate, wie z. B. das Loretin (Jodoxychinolinsulfonsäure) oder das Nosophen (Tetrajodphenolphthalein), das Losophan (Trijodmetakresol), das Sozojodol (Jodparaphenolsulfosäure) u. a. im Organismus kein Jod abspalten und nur als aromatische Desinficientia wirken, während aus dem im Kern jodierten Pyrrolderivat, Tetrajodpyrrol oder Jodol Jod frei wird und ebenso — besonders leicht bei saurer Reaktion — aus dem Novojodin, einem ca. 60% Jod enthaltenden Additionsprodukt von Hexamethylentetramin und Jod. Neuerdings scheint sich das Isoform (Parajodanisol) zu bewähren. Von den in der Seitenkette jodierten Benzolderivaten ist das Aristol (Dithymoljodid) und das Europhen (Diisobutylorthokresoljodid) zu nennen. In ähnlicher Art wie das Jodoform werden auch Wismutpräparate, das Xeroform (Tribromphenolwismut) und das Airol (Wismutoxyjodidgallat) sowie auch Formaldehydverbindungen verwendet.

[1] Vgl. *Behring*, Deutsche med. Woch. 1887, Nr. 20, und 1888, S. 653; nach *Heile*, Arch. f. klin. Chirurgie, 1903, Bd. 71, S. 781, entstehen andere lösliche jodhaltige Zersetzungsprodukte, die antiseptisch wirken.

[2] Vgl. Pharmakologie des Stoffwechsels, S. 385.

[3] *Oswald Loeb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 56.

Über die Desinfektion der Harnwege[1] durch Substanzen, welche in antiseptisch wirksamer Form in den Harn übergehen, vgl. S. 352.

Darmdesinfektionsmittel.

Eine ausgiebige Desinfektion des Darms gelingt nicht, es läßt sich nicht einmal eine Einschränkung des Bakterienwachstums mit Sicherheit nachweisen. Allerdings bereitet auch der Nachweis einer Herabsetzung des Wachstums und der Tätigkeit der Bakterien im Darm große Schwierigkeiten[2].

Vielfach hat man die Menge der im Harn ausgeschiedenen gepaarten aromatischen Verbindungen, die aus der Eiweißfäulnis im Darm stammen, als Maßstab benutzt. Aber abgesehen davon, daß aus ihr nur auf die Intensität der Eiweißfäulnis, aber nicht auf die Tätigkeit anderer, z. B. die Kohlenhydrate zersetzender Bakterien geschlossen werden kann, hängt die Menge der im Harn auftretenden Umwandlungsprodukte auch von ihrer Resorption und von dem weiteren Schicksal der Spaltungsprodukte ab. Es ist deshalb begreiflich, daß diese Methode sehr schwankende Resultate erzielt. Man hat weiterhin versucht, die Bakterien in den Faeces vor und nach der Einwirkung von Darmantisepticis zu zählen, sowie die Lebensfähigkeit künstlich eingeführter nichtpathogener Bakterien (Bacillus prodigiosus) nach der Passage durch den Darm festzustellen. Diese Methoden geben aber nur Aufschluß über die Lebensbedingungen der Bakterien in den untersten Darmabschnitten, während es für die Darmdesinfektion gerade auf das Verhalten im Dünndarm ankommt. Die sichersten Aufschlüsse haben deshalb die Untersuchungen an Dünndarmfisteln ergeben.

Als Darmdesinficientia sind naturgemäß nur solche Substanzen brauchbar, deren Resorption nicht schon in den obersten Darmabschnitten erfolgt, und die infolge ihrer geringen Resorbierbarkeit relativ ungiftig sind. In diesem Sinne hat man das schwer lösliche Salol vielfach angewandt, das bei seiner Spaltung im Darme seine antiseptischen Komponenten, Phenol- und Salicylsäure, in Freiheit setzt. Auch die Salicylsäure selbst sowie Menthol, Naphthalin, β-Naphthol und namentlich Thymol hat man in einzelnen Versuchen wirksam gefunden. Das wirksamste Darmdesinfiziens ist jedoch Kalomel, dessen Wirksamkeit aber wohl mehr auf die Entleerung des Nährbodens für die Bakterien als auf die Entstehung und antiseptische Wirkung löslicher Quecksilberverbindungen zurückzuführen ist.

Anthelmintica.

Wirkungsweise.

An die Antiseptica des Darms schließen sich Mittel an, die man zur Beseitigung tierischer Parasiten, der Bandwürmer Taenia solium, Taenia mediocannelata und Bothriocephalus latus, des Spulwurms Ascaris lumbricoides, und der Oxyuren verwendet: Anthelmintica. Es sind dies empirisch gefundene Substanzen, welche mit den Darmantisepticis die Eigenschaft gemein haben müssen, daß sie bis in die tiefen Darmabschnitte gelangen, ohne vorher resorbiert zu werden. Ihre Giftwirkung ist keine streng specifische, denn die schwer resorbierbaren Substanzen treffen die Parasiten im Darm in stärkerer Konzentration als die Gewebszellen des Wirtes nach ihrer Resorption. Wenn sie reichlich resorbiert werden, sind sie immer auch giftig für den Wirt.

[1] Vgl. darüber auch *Stern*, Ztschr. f. Hygiene u. Infekt. 1908, Bd. 59, S. 129.
[2] Vgl. *Stern*, Ztschr. f. Hygiene u. Infekt. 1892, Bd. 12, S. 88.

Die Anthelmintica töten die Parasiten nicht immer, sondern betäuben sie nur, so daß sich die Würmer mit ihren Saugnäpfen nicht mehr an der Darmschleimhaut festhalten können und dann leicht mit dem Darminhalt entfernt werden. Man muß zu diesem Zwecke, falls das Bandwurmmittel nicht selbst abführend wirkt, nach einiger Zeit ein Abführmittel nachfolgen lassen. Dadurch wird zugleich der noch unresorbierte Rest des Giftes entfernt.

Zur Vorbereitung der Kur ist es notwendig, den Darm vorher durch ein gelindes Abführmittel zu entleeren, damit nicht reichlicher Darminhalt die Einwirkung des Giftes auf den Parasiten verringert. Den Darm aber durch eine vorhergehende Hungerkur völlig leer zu machen, erhöht die Gefahr der Resorption und der Vergiftung.

Rhizoma Filicis.

Das jetzt am meisten gebrauchte Bandwurmmittel ist Rhizoma Filicis, Farnkrautwurzel von Aspidium filix mas, das in Form des frisch bereiteten ätherischen Extrakts gebraucht wird. In dem dunkelgrünen, dickflüssigen, fetten Öl der Wurzel ist eine Reihe wirksamer Bestandteile enthalten, die erst in den letzten Jahren rein dargestellt worden sind (*Poulsson, Böhm*[1]).

Es sind dies stickstofffreie Säuren, vor allem die Filixsäure (Filicin), die in einer krystallinischen unwirksamen, im frischen Extrakt aber in einer amorphen wirksamen Form enthalten ist, ferner Flavaspidsäure, Albaspidin und Aspidinol u. a. sowie eine amorphe, Filmaron genannte Substanz (*Kraft*[2]). In anderen Farnen kommen ganz ähnliche Substanzen vor, und alle diese Körper sind einander nahestehende Verbindungen der Buttersäure und Isobuttersäure mit dem dreiwertigen Phenol Phloroglucin und seinen Homologen.

Diese wirksamen Substanzen sind gleichzeitig Nerven- und Muskelgifte. *Straub*[3] hat ihre Wirkung auf wirbellose Tiere studiert und konnte zeigen, daß deren glatte Muskulatur gegen Filixsäure sehr empfindlich ist. Es wird dadurch wahrscheinlich, daß die Wirkung der Farnwurzel auf einer Lähmung der Muskulatur der Tänien beruht.

Bei Säugetieren wirkt die Filixsäure erregend auf das Centralnervensystem, es kommt zu Muskelzuckungen und sogar zu tetanischen Krämpfen, endlich tritt Muskellähmung, Herzlähmung und Kollaps ein. Auch beim Menschen hat man nach zu großen Gaben oder ihrer unzweckmäßigen Anwendung (vorhergehende Hungerkur!) oft Vergiftungen beobachtet. Zunächst traten dabei Symptome einer Magendarmreizung auf, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle. Weiterhin kann es auch zu Benommenheit und Ohnmacht sowie zu Krämpfen kommen. Auch Herzschwäche und Atmungsstörungen werden beobachtet sowie vorübergehende Sehschwäche und sogar bleibende Blindheit mit Opticusatrophie. Die meisten Vergiftungsfälle sind durch die Überschreitung der erlaubten Dosis von höchstens 8—10 *g* (10·0 *g*! Dosis max. pro dosi sowie auch pro die, D. A. 1911) oder durch Wiederholung einer mißlungenen Kur schon am folgenden Tage zu stande gekommen.

In den üblichen Dosen bis 8 *g* bei nicht ganz leerem Magen und bei gründlicher Wiederentfernung des Giftes nach 1—2 Stunden durch Kalomel oder Infusum Sennae wird Filixextrakt in der größten

[1] *Poulsson*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 29; *Böhm*, Ebenda. 1897. Bd. 38, S. 35, und Annalen der Chemie. 1902, Bd. 318, S. 230.

[2] *Kraft*, Arch. d. Pharmacie. 1904, Bd. 242, S. 489.

[3] *Straub*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48.

Mehrzahl der Fälle gut ertragen. Die relative Ungiftigkeit der Filixsäure dem Wirtskörper gegenüber beruht dabei zum Teil auch auf der von *Straub* beobachteten Zerstörung des Giftes im höheren Organismus.

Flores Koso. In den Flores Koso, den weiblichen Blütenständen von Hagenia abessynica, die gleichfalls seit langer Zeit als Bandwurmmittel im Gebrauch sind, kommen Substanzen vor, die bemerkenswerterweise wie die wirksamen Bestandteile der Farnarten Verbindungen der Buttersäure mit Phenolen der Phloroglucinreihe darstellen, vor allem das amorphe Kosotoxin[1]. Auch das Kosotoxin ist ein ausgesprochenes Muskelgift für niedere Tiere und schließt sich in dieser Beziehung der Filixsäure an. 15—25 *g* der Droge sind wirksam, ohne daß ernstere Vergiftungssymptome vorkommen. Doch sind nur die frischen Blüten von sicherer Wirkung.

Kamala. Weiterhin hat man die roten Fruchtdrüsen von Rottlera tinctoria, Kamala zu 6—12 *g* als mildes Bandwurmmittel angewandt. Da das Mittel selbst abführend wirkt, braucht man kein Laxans nachfolgen zu lassen. Der wirksame Bestandteil dieser Droge, das harzartige Rottlerin, ist gleichfalls ein Phloroglucinderivat[2].

Cortex Granati. Die wirksamen Bestandteile der Cortex Granati sowie der Semina Arecae sind dagegen Alkaloide. Die Rinde des Granatapfelbaumes Punica granatum enthält neben sehr bedeutenden Mengen von Gerbsäuren mehrere Alkaloide, von denen das Pelletierin und Isopelletierin für die Bandwürmer sehr giftig sind. 0·3—0·4 *g* Pelletierinum sulfuricum oder Pelletierinum tannicum (am besten mit Zugabe von 0·5—1 *g* Acidum tannicum, um das Alkaloid als schwerlösliches gerbsaures Salz im Darm festzuhalten) wirken meist zuverlässig, ohne daß schwerere Vergiftungserscheinungen bei der Kur beobachtet werden. Diese bestehen in Schwindel, Schwächegefühl und Paresen, selten sind auch schwerere Sehstörungen beobachtet worden. Die Droge selbst ist nur frisch von sicherer Wirkung, ihr hoher Gerbsäuregehalt (bis 22%) ist, da 50—60 *g* innerhalb einer Stunde genommen werden müssen, der Anwendung sehr hinderlich, erzeugt Übelkeit und Erbrechen, kann aber durch Behandeln des Dekokts mit Kreide oder Kalkmilch beseitigt werden.

An höheren Tieren wirkt das Pelletierin als centralerregendes Gift (*W. von Schröder*[3]), außerdem aber auch als Muskelgift ähnlich dem Veratrin. Seine relativ hohe Giftigkeit für die Würmer hängt vielleicht mit dieser Muskelwirkung zusammen.

Die Arecanüsse oder Betelnüsse von Areca catechu werden besonders in der Tiermedizin gegen Bandwürmer gebraucht. Das in ihnen enthaltene Alkaloid Arecolin schließt sich in seinen Wirkungen der Muscarin- und Pilocarpingruppe an und ist wegen seiner allzu leichten Resorbierbarkeit als Bandwurmmittel zu gefährlich.

Flores Cinae. Als Mittel gegen Spulwürmer kommen nur die Flores Cinae von Artemisia Cina und das in ihnen enthaltene Säureanhydrid *Santonin.* Santonin in Betracht. Nach den Untersuchungen *v. Schröders*[4] tötet

[1] Vgl. *Lobbeck,* Arch. d. Pharm. 1901, Bd. 239.
[2] *Semper,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 10.
[3] *W. v. Schröder,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1884, Bd. 18, S. 381.
[4] *v. Schröder,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1885, Bd. 19, S. 304.

das Santonin die Askariden nicht, sondern treibt sie nur in den Dickdarm, aus dem sie durch ein Abführmittel leicht entfernt werden können. Das Santonin ist schwer resorbierbar und wird zum größten Teil in den Faeces ausgeschieden, ein anderer Anteil wird jedoch resorbiert und kann zu Vergiftungen Anlaß geben. Es ist ein Krampfgift, das Tiere unter epileptiformen Krämpfen und starker Erniedrigung der Körpertemperatur tötet. Auch am Menschen sind Krämpfe neben Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen beobachtet worden. Von besonderem Interesse ist jedoch eine Nebenwirkung des Santonins, die schon nach arzneilichen Gaben öfters eintritt: vorübergehendes Violettsehen und späterhin starkes Gelbsehen, Xantopsie. Auch Geruchs- und Geschmacksstörungen können auftreten. Im Harn findet sich ein Umwandlungsprodukt des Santonins, das Santogenin[1], das bei alkalischer Reaktion den Harn kirschrot färbt. Praktische Anwendung findet fast nur das Santonin in der Dosis von 0·02 *g* (bis 0·1 Maximaldosis pro dosi) oder in der Form der Pastilli Satonini à 0·025 *g* Santonin.

Gegen den weit gefährlicheren Parasiten Anchylostomum duodenale wird neben den Bandwurmmitteln das schwer lösliche und schwer resorbierbare Thymol als Antiparasiticum angewandt. Es werden große Dosen 8—10 *g* empfohlen. Meist wurden nur ungefährliche Nebenwirkungen beobachtet (ein Todesfall nach 6 *g* bei einem anämischen Individuum mahnt vielleicht zur Vorsicht!). Neuerdings ist als noch wirksamer das Oleum chenopodii empfohlen worden[2].

Specifisch desinfizierende Mittel.

„Innere Desinfektion".

Die allgemeinen Antiseptica töten das Protoplasma aller Mikroorganismen wie auch das der Gewebszellen. Doch bestehen in der Empfindlichkeit der verschiedenen pathogenen und nichtpathogenen Arten sehr erhebliche Unterschiede. Die höhere Empfindlichkeit einzelner Arten bildet den Übergang zu den ausgeprägt specifischen Beziehungen, die zwischen bestimmten Krankheitserregern und einzelnen Zellgiften bestehen, und auf denen die Möglichkeit beruht, die betreffenden Parasiten in den Geweben des Wirtskörpers zu vernichten, ohne diesen selbst zu schädigen.

Wo solche specifische Beziehungen nicht bestehen, ist eine „innere Desinfektion" dem Wesen der Sache nach ausgeschlossen. Die Desinfektion durch allgemeine Zellgifte ist schon auf Wunden und Schleimhäuten nicht ohne schwere Schädigung der Gewebszellen zu erreichen. Durch allgemeine Zellgifte die Mikroorganismen im Blute und im Inneren der Gewebe zu bekämpfen, ist erst recht unmöglich, weil bei der Verteilung im Tierkörper die Giftempfindlichkeit des Centralnervensystems von vornherein der Anwendung höherer Konzentrationen eine Grenze setzt, und weil anderseits die auf Wundflächen z. B. noch ausreichende Konzentration in Blut und Geweben

[1] Vgl. *Jaffe*, Ztschr. f. physiol. Chemie. 1897, Bd. 22.

[2] *Schüffner* u. *Vervoort*, Das Ol. chenop. gegen Ankylostomiasis und eine neue Methode der Wertbestimmung von Wurmmitteln. Münchener med. Wochenschr. 1913, S. 129.

versagt. Denn noch weit stärker als im Wundsekret werden die Affinitäten des Desinfiziens im allgemeinen Kreislauf durch Bestandteile des höheren Organismus von den Krankheitserregern abgelenkt.

Ein schlagendes Beispiel für das Mißverhältnis der Desinfektionskraft im Reagensglas und im Organismus geben Beobachtungen von *Bechhold* u. *Ehrlich*[1] an Verbindungen der Phenolgruppe. Sie fanden in dem Tetrabrom-o-Kresol und im Hexabromdioxy-Diphenylcarbinol zwei Substanzen von außerordentlicher Desinfektionskraft außerhalb des Körpers und von relativ geringer Giftigkeit. Es war somit möglich, dem Tierkörper Gaben dieser Antiseptica einzuverleiben, von denen schon weniger als der hundertste Teil genügt haben würde, die Weiterentwicklung pathogener Bakterien (Diphtherie) im Reagensglas zu verhindern, wenn sie im Tierkörper so stark wirksam wären wie im Reagensglas. Dennoch versagten die Mittel bei der inneren Desinfektion vollständig. Der Widerspruch wird dadurch verständlich, daß auch Blutserum die Desinfektion schon sehr erheblich verringert; im allgemeinen Stoffwechsel wird das Verteilungsverhältnis für die Aufnahme des Desinfiziens durch die Bakterien offenbar noch ein viel ungünstigeres.

So erklärt es sich, daß die innere Desinfektion, soweit es sich nicht um specifisch wirkende Mittel handelt, versagt, so z. B. auch intravenöse Sublimatinjektionen, die in verschiedenen Tierkrankheiten versucht wurden. Anderseits ist es begreiflich, daß die Versuche, eine innere Desinfektion zu erreichen, nie aufgehört haben, da man in der Chininwirkung gegen Malaria und in der Quecksilberwirkung gegen Lues sichere Beweise für die Möglichkeit einer specifischen Therapie besitzt. Insbesondere gegen die Tuberkulose sind immer wieder Specifica — freilich auf Grund ungenügender Untersuchungen — empfohlen worden.

Kreosottherapie.

Große Hoffnungen hatte man eine Zeitlang in der Tuberkulosetherapie an das Kreosot geknüpft. Der Buchenholzteer ist eines der am längsten bekannten Antiseptica. Durch Destillation gewinnt man aus ihm eine dunkelgelbe Flüssigkeit von Rauchgeruch und brennendem Geschmack, das Kreosot. Es besteht zum größten Teile aus Guajacol, dem Methyläther des Brenzcatechins, das in reinem Zustande farblose Krystalle, als Handelspräparat meist eine Flüssigkeit darstellt, die sich vom Kreosot durch den weniger unangenehmen Geruch unterscheidet. Das Guajacol wirkt stark antiseptisch. Ob es diese Wirkung auch nach der Resorption entfalten kann oder in Form unwirksamer Verbindungen kreist, ist noch nicht festgestellt; im Harn erscheint es als Ätherschwefelsäure.

Im Munde erzeugen Kreosot und Guajacol Brennen und in konzentrierter Lösung heftige Reizung der Schleimhäute, Erbrechen und Durchfall. Während sich das Guajacol in diesen lokalen Wirkungen dem verwandten Phenol anschließt, ist es nach der Resorption weniger giftig. Bei rascher Resorption, z. B. nach subcutaner Einführung, wird die Körperwärme wie durch andere aromatische Substanzen erniedrigt.

In Frankreich schon früher viel angewandt, wurde das Kreosot in Deutschland insbesondere durch *Sommerbrodt* 1887 eingeführt, aber bald durch das reinere und weniger ätzende Guajacol ersetzt. Zahlreiche Beobachter haben bei langdauernder Einführung in steigender Dosis (bis 1 *g* pro die) Besserung des Appetits und des Ernährungszustandes, Zunahme des Körpergewichtes gesehen, auch Husten und Auswurf sollen günstig beeinflußt werden. Vielleicht wird ein geringer quantitativ kaum bestimmbarer Anteil durch die Lungen ausgeschieden'

[1] *Bechhold* u. *Ehrlich*, Ztschr. f. physiol. Chem. 1906, Bd. 47.

Es erscheint ausgeschlossen, daß ohne allgemeine Intoxikation eine Konzentration des Guajacols in Blut und Geweben erreicht wird, die nach *Guttmann*[1] zur Tötung der Tuberkelbacillen ausreichen könnte[2]. Selbst eine Wachstumshemmung ist unwahrscheinlich, da das Guajacol wie andere Phenole im Organismus rasch in die antiseptisch nicht wirksame gepaarte Schwefelsäure übergeführt wird. Falls dem Kreosot und Guajacol also in der Tat günstige Wirkungen zukommen, müssen sie auf indirektem Wege erklärt werden, vielleicht dadurch, daß die Mittel nach Art der Bittermittel die Magen- und Darmverdauung begünstigen, vielleicht auch im Darm antiseptisch wirken. Von diesen Gesichtspunkten aus erscheint aber nur eine milde Behandlung durch diese Mittel rationell, nicht aber die sog. „intensive Behandlung", bei der man durch Kombination der internen Einführung mit der Resorption durch die Haut und mit Inhalation eine möglichste Sättigung des Organismus mit Guajacol zu erreichen strebte. Die Einführung größerer Dosen in den Magen führt überdies oft genug zu Verdauungsstörungen. Deshalb bevorzugt man derzeit Guajacolpräparate, die unlöslich sind und deshalb die Magenschleimhaut nicht reizen, aber im Darm allmählich gespalten werden, wie die Kohlensäureester des Kreosots und Guajacols, das Creosotum carbonicum (Kreosotal) und Guajacolum carbonicum (Duotal). Von ähnlichen Präparaten werden ferner die ölartigen Valeriansäureester des Kreosots (Eosot) und des Guajacols (Geosot), das guajacolsulfosaure Kalium (Thiokol, Pulver in der Gabe von 2—5 *g* täglich) und seine Sirolin genannte Lösung (teelöffelweise) u. a. gebraucht. Eine specifische antituberkulöse Wirkung hat aber weder das Kreosot noch seine Derivate.

Sichere specifisch ätiotrope Wirkungen sind gegen Protozoenkrankheiten festgestellt worden; das Chinin wirkt gegen die Erreger der Malaria, das Emetin gegen die Dysenterieamöben (*Rogers*[3]), gewisse Arsen- und Antimonverbindungen gegen die Trypanosomeninfektionen und gegen die Syphiliserreger. Hierher gehört auch die Wirkung des Quecksilbers gegen Lues.

Die neuesten Forschungen zeigen jedoch, daß auch gegen Bakterieninfektionen eine specifisch ätiotrope Therapie möglich ist. Eindeutige Ergebnisse erhielt man in dieser Beziehung bei der Behandlung des Milzbrandes mit Salvarsan, das in vitro Milzbrandbacillen schon in außerordentlich geringer Konzentration abtötet (*Roos, Hänssler*[4]), sonst sehr milzbrandempfängliche Tiere zu retten vermag (*Laubenheimer, Schuster*[5]) und sich auch bei der Behandlung von Milzbranderkrankungen des Menschen bewährt hat (*Becker, Bettmann*[6]).

---

[1] *Guttmann*, Ztschr. f. kl. Med. 1888, Bd. 13.

[2] Vgl. *Cornet, Nothnagels* Handb. d. Path. u. Ther. Bd. 14, S. 536.

[3] *Rogers*, British medic. Journal. 1912, Juli; vgl. auch *Baermann* u. *Heinemann*, Münchner med. Wochenschrift. 1913, Nr. 21.

[4] *Roos*, Zeitschr. für Immunitätsforschung u. exp. Therapie. 1913, Bd. 15, Heft 6; *Hänssler*, Inaug.-Dissertation. Heidelberg 1914.

[5] *Laubenheimer*, Deutsche med. Wochenschrift. 1912, Nr. 8; *Schuster*, Münchner med. Wochenschrift. 1912, Nr. 7.

[6] *Becker*, Med. Klinik. 1912, Nr. 44; *Bettmann* u. *Laubenheimer*, Deutsche med. Wochenschrift. 1912, Nr. 8.

Im Tierexperimente hat man neuerdings auch die Pneumokokkeninfektion wirksam bekämpfen können; *Morgenroth* und *Levy*[1] fanden in einem Chininderivat, dem Äthylhydrocuprein, ein specifisch ätiotrop wirksames Mittel. Sowohl das Salvarsan als das Äthylhydrocuprein sind äußerst elektiv wirksame Antiseptica; Salvarsan wirkt nur auf Milzbrand-, Rotlauf- und Rotzbacillen schon in der hohen Verdünnung von 1:500.000 bis 1:1,000.000, Äthylhydrocuprein nur auf Pneumokokken in solcher Verdünnung ein, auf andere Arten ist ihre Wirkung 100—1000mal schwächer[2]). Die Wirksamkeit dieser specifisch ätiotropen Mittel im lebenden Tierkörper geht der Wirkung in vitro parallel.

Höchstwahrscheinlich bekämpft auch die Salicylsäure die noch unbekannte Krankheitsursache des Gelenkrheumatismus als ätiotropes Heilmittel.

Chinin gegen Malaria.

Chinin als specifisches Gift.

Durch seine Wirkung auf die Wärmeregulation und den Stoffwechsel wird Chinin zu einem Antipyreticum, welches das Symptom der Temperatursteigerung bei Infektionskrankheiten mehr oder weniger gut bekämpft. Der fast niemals versagende Heilerfolg des Chinins bei Malaria hat einen ganz anderen Charakter: hier werden alle Symptome der Krankheit bekämpft, nicht bloß die Fieberanfälle. Wir haben es hier mit einem typischen Falle specifisch ätiotroper Therapie zu tun: das Chinin schädigt und vernichtet schon in den für den Menschen unschädlichen Gaben die meisten Formen der Malariaparasiten im Blute.

gegen einzelne niedere Protoplasmen.

Bis in die Siebzigerjahre des vorigen Jahrhunderts hat man allgemein angenommen, das Chinin wirke bei Malaria vom Nervensystem aus; erst *Binz*[3] hat 1867 den Nachweis der großen Empfindlichkeit gewisser niedriger tierischer Protoplasmen für das Gift erbracht und darauf die Hypothese gegründet, das Chinin heile das Malariafieber durch direkte Einwirkung auf dessen Ursache, die wahrscheinlich in einem niedersten Organismus zu suchen sei; für die gesunden Zellen des Menschen sei das Chinin ein viel unschädlicheres Gift als für diese hypothetische Ursache der Malaria.

Binz hatte zunächst die Paramäcien der Heujauche als Untersuchungsobjekt benutzt. Sie werden schon von einer Lösung 1:400 sofort getötet, noch in einer Verdünnung von 1:20.000 zeigen sie nach fünf Minuten eine Verringerung ihrer Beweglichkeit und werden nach zwei Stunden bewegungslos. Die gleichen Infusorien sind gegen andere Alkaloide weit resistenter, so gegen Morphin, Strychnin, Santonin u. a. Die gleiche auffallende Empfindlichkeit gegen Chinin konnte *Binz* bei den Süßwasseramöben feststellen sowie auch bei den Leukocyten des Blutes[4]. Sie stellen schon in einer Verdünnung von 1:50 000 ihre Bewegungen ein, ballen sich zusammen und werden grob granuliert. Dagegen sind andere Amöben weit resistenter, z. B. die Euglena des Salinenwassers. Auch gegen Bakterien ist Chinin ein sehr wenig wirksames Gift. *Binz* schloß daraus mit Recht auf specifische Beziehungen.

---

[1] *Morgenroth* u. *Levy*, Berliner klinische Wochenschrift. 1911, Nr. 34 u. 44, und *Rosenthal*, Zeitschrift für Chemotherapie. 1913, Bd. 1, S. 1149.

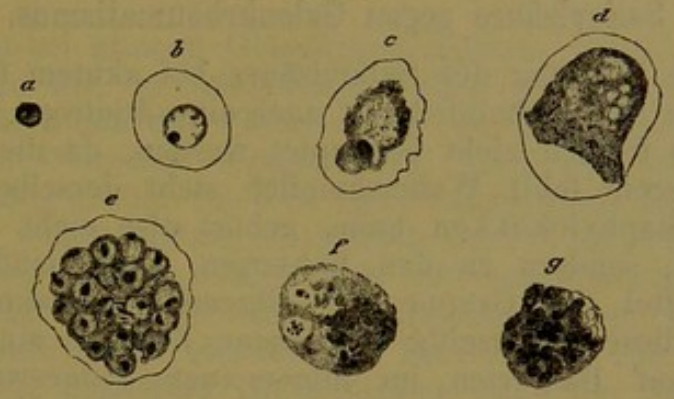
[2] *Schiemann* u. *Ishiwara*, Zeitschr. für Hygiene u. Infektionskr. 1914, Bd. 77, S. 49.

[3] *Binz*, Zbl. f. med. Wissen. 1867, S. 310.

[4] *Binz*, Arch. f. mikrosk. Anat. 1867, Bd. 3, S. 383.

Der Beweis für diese Auffassung der Chininwirkung konnte allerdings erst erbracht werden, als *Laveran* 1880 die Malariaplasmodien als Ursache der Krankheit erkannt hatte, und diese Entdeckung durch zahlreiche Untersucher bestätigt wurde. Der Zusatz von Chininlösung tötet die Malariaamöben auch außerhalb des Organismus rasch ab. Die Blutuntersuchungen an Malariakranken haben übereinstimmend ergeben, daß die Parasiten während des Chiningebrauches aus dem Blute verschwinden, und daß sie nur bei den perniziösen Fällen darin nachweisbar bleiben, die durch Chinin nicht geheilt werden. *gegen die Malariaamöben.*

Fig. 63.



Malaria, Tertianaparasiten.
a—e normal; f Chininform, koaguliert, zerrissen; g Sporulation unter Chinin.
(Nach Mannaberg, 1893.)

Der Fieberanfall entsteht dadurch, daß die durch den Stich von Moskitos in das Blut gelangten jüngsten Entwicklungsstufen der Sporozoen, die sog. Sporozoiten, die in rote Blutkörperchen eingedrungen sind und sich in ihnen entwickelt haben, nach einer für die verschiedenen Parasitenarten verschiedenen Zeit in Sporen zerfallen, die aus den Blutkörperchen ausschwärmen und in neue Blutkörperchen eindringen. Das Chinin ist am wirksamsten gegen diese frei im Blute schwärmenden Gymnosporen. Einige Stunden vor dem Anfall gegeben, vernichtet es dieselben und verhindert den Anfall. Am leichtesten werden die Parasiten der Tertiana-, schwerer die der Quartanaform, am schwersten die des perniziösen Fiebers angegriffen, die ihre Sporen fast nur in den inneren Organen bilden. Gegen die nur noch der geschlechtlichen Entwicklung in der Anophelesmücke fähigen sog. Gameten der schweren Formen soll das Chinin unwirksam sein.

Man gibt das Chininum muriaticum gewöhnlich 3—5 Stunden vor dem erwarteten Anfall in Gaben von 0·5 *g* und läßt diese Dosis auch nach Ausbleiben der Anfälle längere Zeit fortnehmen. In schweren Fällen gibt man auch mehrmals täglich 1 *g*, neuerdings ist es aber auch empfohlen worden, das Chinin in refracta dosi, z. B. in fünf Teilgaben à 0·2 *g* zu verabreichen, um dadurch einen möglichst gleichmäßigen Strom von Chinin und eine Dauerwirkung im Blute zu erzielen. *Anwendungsweise.*

Das Chinin wird langsam resorbiert und kreist jedenfalls zum Teil unverändert im Blute, da ein Drittel bis ein Viertel der eingegebenen Dosis innerhalb 24 Stunden unverändert wieder ausge-

schieden wird (*Giemsa* u. *Schaumann, Nishi*[1]). Der Rest wird im Stoffwechsel zerstört. Die relativ langsame Ausscheidung erlaubt es, auch bei nicht zu hoch bemessenen Dosen einen dauernden Gehalt des Blutes an Chinin zu erreichen, der gegen die mit dem Stich der Moskitos eindringenden Sporozoiten prophylaktischen Schutz verleiht. Außer den auf S. 461 erwähnten Nebenerscheinungen der Chinintherapie (Ohrensausen, Kopfdruck, Appetitstörung) beansprucht nur die nach großen Dosen mitunter auftretende Hämaturie ernstliche Beachtung, die gerade bei schweren Malariakranken als sog. Schwarzwasserfieber auftreten kann.

Salicylsäure gegen Gelenkrheumatismus.

Salicylsäure ein allgemeines Bakteriengift,

Auch die Wirkung der Salicylsäure bei akutem Gelenkrheumatismus ist aller Wahrscheinlichkeit nach eine ätiotrope. Mit Bestimmtheit kann dies freilich nicht behauptet werden, da die Kenntnis des Krankheitserregers fehlt. Wahrscheinlich steht derselbe den Streptokokken und Staphylokokken nahe, gehört also nicht in die Gruppe der Protozoen, sondern zu den Bakterien. Demgemäß ist auch das specifische Mittel der Gruppe der allgemeinen Bakteriengifte entnommen. Da diese gleichzeitig allgemeine Zellgifte sind, und da die Salicylsäure auf Bakterien im allgemeinen keineswegs sehr viel stärker wirkt als auf die giftempfindlichen Gewebe des Wirtskörpers, so muß ihre Brauchbarkeit als inneres Desinfiziens mit besonderen Bedingungen zusammenhängen, durch welche die Vergiftung des Centralnervensystems vermieden und die Giftwirkung gegen die Krankheitserreger gerichtet wird.

salicylsaure Salze sind es nicht.

Die freie Salicylsäure ist gegen Bakterien kaum weniger wirksam als Phenol und ist zugleich ein heftiges Gewebsgift. Das salicylsaure Natron dagegen ist nur sehr wenig antiseptisch und kaum ätzend; die Salicylsäure kreist also im Blute in einer für den Wirtskörper, aber auch für die Bakterien wenig schädlichen Form. Durch eine höhere Kohlensäurespannung wird jedoch, wie *Binz*[2] gezeigt hat, aus dem salicylsauren Salz die wirksame Säure freigemacht. Die

Freiwerden von Salicylsäure in entzündeten Geweben.

Kohlensäurespannung normaler Gewebe (ca. 6%) genügt dazu nicht, wohl aber die CO_2-Spannung in entzündeten Geweben, die bis 17·5% betragen kann (*Ewald*[3]). Auch schon im Erstickungsblut mit etwa 12% CO_2-Spannung wird Salicylsäure aus dem Salz in merklichen Mengen freigemacht. So kann es in den entzündeten Gelenken zu einer lokalen antiseptischen Wirkung kommen, u. zw. bei einer für die übrigen Gewebe und insbesondere für das Nervensystem noch unschädlichen Konzentration des salicylsauren Salzes.

Verteilung der Salicylsäure.

Bei ihrer Verteilung im Organismus wird die Salicylsäure auffallend reichlich und lange im Blute festgehalten (*Jacoby* und *Bondi*[4]); die Knochen enthalten wenig, die Muskulatur, besonders aber die

---

[1] *Giemsa* u. *Schaumann*, Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1907, Bd. 11, und *Nishi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60, S. 312.

[2] *Binz*, Berliner klin. Woch. 1876, Nr. 27, und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1879, Bd. 10, S. 147.

[3] *Ewald, Dubois'* Arch. 1876, S. 422.

[4] *Jacoby* u. *Bondi*, *Hofmeisters* Beitr. z. physiol. Chemie. 1906, Bd. 7, S. 514.

Gelenke, enthalten viel mehr. Auch dieser Befund ist geeignet, das Verständnis einer vorzugsweise in den Gelenken lokalisierten Wirkung zu erleichtern. Weiterhin fanden *Jacoby* und *Bondi*, daß mit Staphylococcus aureus infizierte Kaninchen, im Vergleiche mit normalen, eine bedeutende Zunahme der relativen Salicylsäurespeicherung in den Gelenken zeigten. Diese veränderte Verteilung weist auf eine Anziehung durch die in den Gelenken lokalisierten Erreger oder durch ihre im erkrankten Gewebe auftretenden Produkte hin. Vielleicht spielt auch hier eine höhere CO_2-Spannung eine Rolle, die aus dem salicylsauren Salze die Säure freimacht, welche dann infolge ihrer Lipoidlöslichkeit in die Zellen eindringen und in ihnen fixiert werden kann.

Anwendungsweise.

Man gibt bei akutem Gelenkrheumatismus etwa 3—5 *g* Natrium salicylicum pro die, in schwereren Fällen anfangs 6—10 *g*, später weniger. Nicht allein das Fieber, auch die Schmerzen und Schwellungen in den Gelenken verschwinden. Doch sind störende Nebenwirkungen häufig genug. Die freie Salicylsäure selbst ist ihrer ätzenden Eigenschaften wegen verlassen; da auch aus den Salicylaten im Magen Salicylsäure frei wird, so fehlen nach salicylsaurem Natron gastrische Symptome nicht immer (Aufstoßen, Appetitlosigkeit, belegte Zunge) und werden auch durch gleichzeitige Darreichung von Natriumbicarbonat nur wenig gemildert. Die neutralen Ester der Salicylsäure, die erst unter dem Einfluß der Darmfermente zerlegt werden, sind dagegen ohne Reizwirkung auf die Magenschleimhaut. Darin liegt ein wesentlicher Vorzug des Salols, Aspirins und anderer Salicylsäureester.

Nebenwirkungen.

Neben den Magenstörungen ist Ohrensausen die häufigste Nebenwirkung der Salicylsäurepräparate. Auch Albuminurie und Cylindrurie rufen schon therapeutische Dosen von salicylsaurem Natron hervor, doch verschwindet die Nierenreizung nach dem Aussetzen des Mittels (*Läthje*[1]). Bei schwereren Vergiftungen kommt es außerdem zu Erbrechen, Aufregung, Schwindel, Sehstörungen und Delirien sowie zu Dyspnöe (*Quincke*[2]); endlich können größere Dosen bedrohliche Verlangsamung des Pulses und der Atmung sowie Kollaps und Herzlähmung bedingen.

In leichten Fällen der Vergiftung genügt das Aussetzen des Mittels, in schwereren bietet nach *Ehrmann*[3] die Darreichung größerer Gaben von Natriumbicarbonat die Möglichkeit, die Salicylsäure zu rascherer Ausscheidung zu bringen.

Ester der Salicylsäure.

Die resorptiven Nebenwirkungen der Salicylsäure hängen davon ab, daß eine zu große Menge auf einmal zur Resorption kommt. Nach der Aufnahme der schwer löslichen Ester, z. B. des Salols, des Phenolesters der Salicylsäure, erfolgt die Resorption sehr allmählich, denn sie gelangen ungespalten in die tieferen Darmabschnitte — von größeren Salolgaben kommt sogar ein Teil in die Faeces — und lassen nur nach Maßgabe ihrer allmählichen Spaltung Salicylsäure frei werden. Dadurch wird ein gleichmäßiger Strom von Salicylsäure durch den Organismus geleitet. Der Heilerfolg ist deshalb milder, tritt aber auch langsamer ein. Von Salol wird meistens 5—6mal täglich 1 *g* gegeben.

[1] *Läthje*, D. Arch. f. klin. Med. 1902, Bd. 74.
[2] *Quincke*, Berliner klin. Woch. 1882.
[3] *Ehrmann*, Münchner med. Woch. 1907, Nr. 52.

Nach demselben Prinzip lassen sich bei der Anwendung der Acetylsalicylsäure, des Aspirins (3—5mal 1 *g*), des Salophens (Acetylparamidophenolester der Salicylsäure) und des Diplosals (Salicylsäuresalicylester) in der gleichen Dosis das Ohrensausen und die anderen Nebenwirkungen der Salicylsäure leichter vermeiden.

Salicylsäuremethylester und andere flüssige Ester werden zu epidermatischer Aufnahme eingerieben.

Ebenso wie Acetylsalicylsäure soll auch die homologe Verbindung Acetyl-p-Kresotinsäure „Ervasin" wirksam gegen Rheumatismus sein und in Dosen von mehreren Gramm gut vertragen werden[1]. Dasselbe wird vom Atophan, einer Phenylchinolincarbonsäure, angegeben[2].

Die Wirkung von Arsen- und Antimonverbindungen gegen Protozoen.

Arsen gegen Trypanosomen.

Die Erfahrungen über die ätiotrope Chininwirkung bei Malaria haben gezeigt, daß wenigstens bei einzelnen Krankheitserregern, die zur Klasse der Protozoen gehören, die Empfindlichkeit specifischen Giften gegenüber größer sein kann als die der Zellen des höheren Organismus, so daß durch solche specifische Antiseptica ohne Schädigung des Wirts eine innere Desinfektion möglich ist. Als besonders fruchtbringend für die weitere Erkenntnis specifisch ätiotroper Beziehungen dieser Klasse von Krankheitserregern hat sich das Studium der experimentellen Beeinflußbarkeit von Trypanosomenerkrankungen durch chemische Substanzen erwiesen. Die Erreger dieser Krankheiten, zu denen die Schlafkrankheit in Afrika und zahlreiche Tierseuchen und Krankheiten der heißen Länder gehören, lassen sich leicht auf Versuchstiere, z. B. Mäuse, übertragen. Man findet dann massenhaft Trypanosomen in ihrem Blute. *Laveran* und *Mesnil*[3] fanden nun 1902, daß nach subcutaner Injektion von 0·1 *mg* arseniger Säure die Erreger aus dem Blute verschwinden, und daß danach Tiere, die sonst nach 3—4 Tagen der Infektion erliegen würden, zunächst am Leben bleiben. Nach einiger Zeit treten allerdings neue Parasiten im Blute auf; durch erneute Arsenbehandlung kann man sie wieder zum Verschwinden bringen, doch erliegen die Tiere der fortgesetzten Giftzufuhr. Das Heilmittel ist im Vergleich zu seiner Wirksamkeit gegen die Krankheitserreger zu giftig für die Wirtstiere.

Organische Arsenverbindungen.

Der weitere Ausbau der ätiotropen Arsentherapie, die *Ehrlich* in letzter Linie zur Auffindung eines neuen Heilmittels gegen Syphilis geführt hat, beruht auf den Erfahrungen der Pharmakologie über die Wirkungsweise von Komplexverbindungen. Wie auf S. 489 auseinandergesetzt ist, besitzen organische Metall- und ebenso auch Arsenverbindungen, welche das giftige Element nicht in ionisierter Form enthalten, nicht mehr die unmittelbaren Giftwirkungen der Metalle, des Arsens, Antimons etc. So zeigt auch das Ferrocyankalium, in dessen Lösungen K-Ionen und $FeCy_6$-Ionen, nicht aber Fe- und Cy-Ionen auftreten, nicht die unmittelbaren Giftwirkungen des Eisens und Cyans; in der Komplexverbindung sind sie nicht mehr unmittelbar

[1] *Rautenberg*, Med. Klinik. 1912, Nr. 14.
[2] *P. Neukirch*, Therap. Monatshefte, 1912, Sept.; *Oeller*, Med. Klin. 1912, Nr. 50.
[3] *Laveran* u. *Mesnil*, Annal. de l'Institut Pasteur 1902.

wirksam, sondern gleichsam in maskierter Form enthalten. Solange die Komplexverbindungen nicht einer Spaltung unterliegen, entfalten sie im Organismus ihre eigenartigen Wirkungen; wenn sie gespalten werden und die Metalle in Ionenform auftreten, kommen diese nachträglich als solche zur Wirkung. Das Ferrocyankalium selbst ist sehr wenig giftig, und da es den Körper ungespalten durchwandert, lassen sich auch keine sekundären Wirkungen von Spaltungsprodukten beobachten. Werden die Komplexverbindungen dagegen im Tierkörper verändert, so kommen die Giftwirkungen der ionisierten Metalle früher oder später zum Vorschein, aber in der Regel in einer anderen Lokalisation und in anderer Intensität als nach direkter Einführung der einfachen ionisierten Verbindungen. Dies aber ist gerade für ihre pharmakologische Verwertbarkeit entscheidend.

Komplexverbindungen.

Die Angriffspunkte der Komplexverbindungen und damit die Kombination und Reihenfolge ihrer Wirkungen hängen von den physikalisch-chemischen Eigenschaften der betreffenden Substanz ab; diese sind dafür maßgebend, ob die Komplexverbindung zu Organen und Zellen des tierischen Körpers zu dringen vermag, zu denen die einfachen Verbindungen des Metallions entweder überhaupt nicht oder nur in sehr chronischem Verlaufe der Vergiftung — wahrscheinlich ebenfalls erst in Form allmählich sich im Tierkörper bildender Komplexverbindungen — gelangen können. In diesem Umstand ist auch der nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Unterschied zwischen akuten und chronischen Metallvergiftungen begründet.

Die akute Bleivergiftung des Menschen z. B. bietet im wesentlichen nur die Symptome der Gastroenteritis und nachträglich der Kolik dar, und erst nach wochen- und monatelanger Vergiftung treten die bekannten Wirkungen am Nerven- und Muskelsystem ein; das gleiche gilt von der experimentellen Vergiftung mit einfachen Bleisalzen. Wird aber, wie in den Versuchen von *Harnack*[1], eine maskierte, d. h. komplexe Bleiverbindung wie das Bleitriäthyl zur Vergiftung verwendet, so ist das Resultat ein ganz anderes: vermöge seiner physikalisch-chemischen Beschaffenheit dringt das Bleitriäthyl in kürzester Zeit in die Nerven- und Muskelzellen ein und ruft in ihnen — nach rasch vorübergehender eigener molekularer Wirkung — alsbald die Nerven- und Muskelwirkungen des Bleis hervor. Die Komplexverbindung hat es also ermöglicht, daß in ihr enthaltene, durch die Abspaltung frei werdende Metallionen sich im Körper ganz anders verteilen und verbreiten können als die in den einfachen Salzen enthaltenen Ionen.

So entfaltet auch das Quecksilberdiäthyl $Hg(C_2H_5)_2$ zunächst als sehr feste Komplexverbindung nur sehr heftige und eigenartige Giftwirkungen auf das Nervensystem und die gewöhnliche Hg-Wirkung folgt erst sehr spät nach (*Hepp*[2]).

Komplexverbindungen des Arsens.

Dies gilt ebenso von den organischen, d. h. Komplexverbindungen des Arsens; sie können je nach ihrer besonderen Verteilung im Organismus Veränderungen an solchen Stoffen verursachen, zu denen einfache Arsenverbindungen sonst überhaupt nicht gelangen.

[1] *Harnack*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1878, Bd. 9, S. 158.
[2] *Hepp*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 23, S. 91.

Dieser Gesichtspunkt ist maßgebend für ihren Wert als Mittel zur mehr oder weniger elektiven Vergiftung von Infektionserregern.

Von den Komplexverbindungen des Arsens war die Kakodylsäure viel zu therapeutischen Zwecken, z. B. gegen Phthise, gebraucht, insbesondere wurde sie seit 1896 in Frankreich (*Gautier*) wie auch andere organische Arsenverbindungen gegen Syphilis empfohlen; sie ist aber zu schwer spaltbar[1] und deshalb nicht geeignet, die ätiotropen Wirkungen des Arsens hervortreten zu lassen. Es galt organische Arsenverbindungen aufzufinden, die als Komplexverbindungen gleichfalls ungiftig genug wären, zunächst auch als solche resorbiert und im Organismus transportiert werden könnten, um in die Parasiten einzudringen, die aber dann irgendwie, wahrscheinlich in den Zellen selbst, in unmittelbar giftige Produkte umgewandelt würden. Am wertvollsten für eine ätiotrope Therapie müßten solche organischen Verbindungen sein, die von den tierischen Zellen schwer aufgenommen oder von ihnen nur schwer angegriffen werden, die aber in die Parasiten entweder leichter eindringen oder von ihnen leichter in die unmittelbar giftigen Produkte übergeführt werden.

Atoxyl.

Ausgedehnte Versuche zur ätiotropen Arsentherapie wurden zunächst mit der Arsanilsäure, dem Atoxyl, angestellt, das 1902 von *Blumenthal*[2] in die Therapie eingeführt wurde. Als ätiotropes Heilmittel von *Thomas*[3] 1905 bei Trypanosomenkrankheiten zuerst versucht, bewährte sich das Atoxyl *Robert Koch*[4] bei seinen ausgedehnten Versuchen zur Bekämpfung der Schlafkrankheit. Das Atoxyl bleibt im Organismus zum großen Teile unverändert, circuliert lange Zeit im Blute, doch wird auch ein genügender Anteil in den Zellen fixiert und verändert (vgl. darüber *Igersheimer* u. *Rothmann*[5]). Ein bei den einzelnen Versuchstieren wechselnder Anteil der Arsanilsäure wird unverändert durch den Harn ausgeschieden[6]; der Rest unterliegt im Organismus Umwandlungen, die zur Bildung heftigerer Gifte führen.

Giftwirkungen des Atoxyls.

Mit der Bindung des Atoxyls oder seiner Umwandlungsprodukte an die Organe geht die Entwicklung specifischer Giftwirkungen einher, die sich bei anorganischen Arsenvergiftungen nicht finden. So beobachtet man an der Katze namentlich Störungen des Centralnervensystems, Ataxie, Spasmen und Paresen, beim Hunde dagegen Hämorrhagien in der Niere und Veränderungen in anderen inneren Organen (*Igersheimer*[7]). Dementsprechend läßt sich auch bei der Katze im Centralnervensystem, beim Hunde dagegen vornehmlich in den inneren Organen Arsen nach Atoxyleinführung nachweisen[5].

In Übereinstimmung mit den angeführten Tierexperimenten erzeugt das Atoxyl auch am Menschen oft genug schwere Giftwirkungen: Magendarmstörungen und Nephritis, insbesondere aber Giftwirkungen auf das Nervensystem und auf das Auge. Unaufhaltsam fortschreitende Sehstörungen und dauernde Erblindung können nach Atoxylgebrauch

[1] Vgl. *Heffter*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 42, S. 230.
[2] *Blumenthal*, Med. Klinik. 1907, Nr. 12.
[3] *Thomas*, British Medical Journal. 1905.
[4] *R. Koch*, Deutsche med. Woch. 1907, Nr. 33.
[5] *Igersheimer* u. *Rothmann*, Ztschr. f. physiol. Chemie. 1909, Bd. 59, S. 256.
[6] Vgl. auch *Muto*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 494.
[7] *Igersheimer*, *Schmiedeberg*-Festschrift, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908.

als Folge von Opticusatrophie eintreten. Es ist deshalb von Interesse, daß sich nach Atoxyl auch in den Augen vergifteter Tiere Arsen nachweisen läßt, nicht aber nach der Vergiftung mit anorganischem Arsen, bei der man auch nicht Erblindung beobachtet[1]. Diese Giftwirkungen des Atoxyls (Maximaldosis D. A. 1911 pro dosi und pro die: 0·2 *g*!) sind wahrscheinlich seinen Umwandlungsprodukten zuzuschreiben; sie treten in gleicher Weise auch nach Einführung anderer, dem Atoxyl nahestehender Substanzen, z. B. der Acetylarsanilsäure, auf.

Ein Teil des Atoxyls muß bei chronischer Zuführung auch in anorganische Arsenverbindungen übergehen, da man bei dauernder Zufuhr die für Arsenvergiftung charakteristischen Symptome von Conjunctivitis, Rhinitis, trophische Störungen der Haut u. s. w. auftreten sieht.

Atoxylderivate.

Die Konstitution des Atoxyls als Natriumsalz der Paraminophenylarsinsäure (Arsanilsäure) wurde von *Ehrlich* und *Bertheim*[2] aufgeklärt. Diese Erkenntnis wurde für *Ehrlich* zum Ausgangspunkte ausgedehnter Versuche über eine große Reihe verwandter Verbindungen, die er aus dem Atoxyl durch Veränderung seines Moleküls (durch Reduktion zu Verbindungen des 3wertigen Arsens) und durch Einführung verschiedener Seitengruppen erhielt. Als Prüfstein für den Heilwert dieser Verbindungen gegen Protozoeninfektionen diente *Ehrlich* der Versuch an mit Trypanosomen infizierten Tieren.

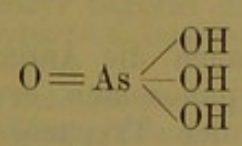
Bei dem Vergleiche der Wirksamkeit der Substanzen dieser Gruppe ergaben sich Beziehungen zwischen ihrer Konstitution und Wirkungsstärke[3]. So erwies sich die durch Acetylierung des Atoxyls erhaltene Verbindung, das Acetarsanilat oder Arsacetin, als noch wirksamer wie Atoxyl (Maximaldosis D. A. 1911 pro dosi und pro die 0·2 *g*!).

Wirksamkeit des 3wertigen Arsenrests.

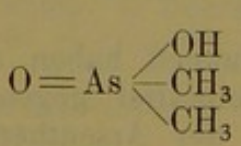
Im Reagensglas töten aber weder die Arsanilsäure noch das Arsacetin die Trypanosomen. Dagegen sind die arsenige Säure und solche organischen Arsenpräparate unmittelbar wirksam, welche analog der arsenigen Säure As_2O_3 den 3wertigen Arsenrest enthalten, während den der Arsensäure As_2O_5 analogen Verbindungen mit 5wertigem Arsenrest eine direkte Wirkung auf die Trypanosomen fehlt.

Dies steht in Übereinstimmung mit älteren Erfahrungen über die Arsenwirkung, denn die Arsensäure, d. h. das 5wertige As-Ion, ist für tierische und pflanzliche Organismen weit ungiftiger, so daß man zur Annahme gelangte[4], daß es als solches ungiftig sei und nur in dem Maße giftig wird, als es sich in das 3wertige Ion umwandelt. Das Verhalten des Antimons ist ein analoges.

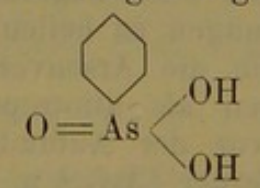
Zu den 5wertigen Verbindungen gehören auch das Atoxyl und Arsacetin. Diese Beobachtungen machen es sehr wahrscheinlich, daß die Heilwirkung des Atoxyls und der anderen 5wertigen organischen



Arsensäure.

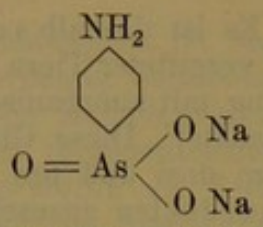


Kakodylsäure,

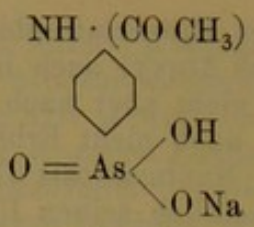


Phenylarsensäure.

[1] *Igersheimer* u. *Rothmann*, Ztschr. f. physiol. Chemie. 1909, Bd. 59, S. 256.
[2] *Ehrlich* u. *Bertheim*, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch. 1907, Bd. 40, S. 32.
[3] Vgl. *Ehrlich*, Verhandl. d. Deutschen dermatolog. Gesellschaft. 1908, und Berichte d. Deutschen chemischen Gesellschaft. 1909, Bd. 42.
[4] Vgl. *Husemann*, Deutsche med. Woch. 1892, S. 1137; *O. Loew*, *Pflügers* Archiv 1887, Bd. 40, S. 437.



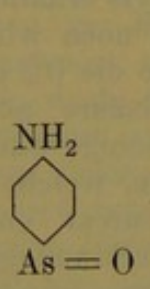
Atoxyl, Natriumsalz der Paramidophenylarsinsäure (Arsanilsäure).



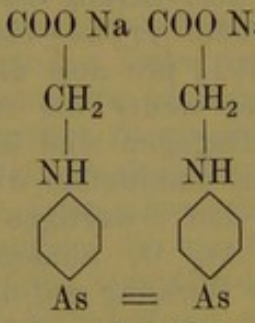
Arsacetin.

Arsenverbindungen auf einer Umwandlung in 3wertige, für die Protozoen direkt giftige Produkte beruht[1], wie auch die Arsensäure nach den Untersuchungen von *Binz* und *Schulz*[2] im Organismus durch Reduktion zum Teil in arsenige Säure übergeht. *Ehrlich* hat in dem p-Aminophenylarsenoxyd ein derartiges auf Trypanosomen unmittelbar wirksames Reduktionsprodukt des Atoxyls dargestellt. Während man nach intravenöser Injektion selbst größerer Mengen von Atoxyl am Kaninchen die Giftwirkungen niemals unmittelbar beobachtet, sondern erst nach längerer Latenzzeit auftreten sieht, besitzt das Reduktionsprodukt unmittelbare Giftwirkungen im Sinne der arsenigen Säure.

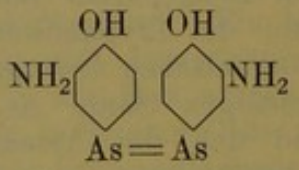
Alle Verbindungen des 3wertigen Arsens sind demnach auch für den höheren Organismus weit giftiger. Doch gelingt es durch Einführung von Seitengruppen organische Verbindungen des 3wertigen



p.-Aminophenylarsenoxyd



Arsenophenylglycin



Dioxydiamidoarsenobenzol.

Arsens so weit zu entgiften, daß sie bei erhaltener direkter Wirksamkeit gegen die Protozoen von den Versuchstieren besser ertragen werden. So vermochten *Ehrlich* u. *Röhl*[3] mit dem Arsenophenylglycin im Tierexperimente durch einmalige Injektion einer für den Tierkörper noch ungefährlichen Dosis selbst schwerere Trypanosomenerkrankungen zu heilen.

Andere Trypanosomengifte.

Wie die Arsenverbindungen haben sich auch die Antimonverbindungen als ätiotrope Heilmittel gegen Trypanosomen erwiesen. Schon vor der Auffindung der Arsentherapie der Trypanosomiasis hatten ferner *Ehrlich* u. *Shiga*[4] in einem Farbstoff der Benzopurpurinreihe, dem Trypanrot, ein sehr wirksames Mittel gegen die Protozoen

[1] *Röhl*, Berliner klin. Woch. 1909, Nr. 11; vgl. auch *Friedberger*, Berliner klin. Woch. 1908, Nr. 38.

[2] *Binz* u. *Schulz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1879, Bd. 11, S. 200.

[3] *Röhl*, Ztschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Ther. 1909, Bd. 1.

[4] *Ehrlich* u. *Shiga*, Berliner klin. Woch. 1904, Nr. 13.

gefunden. Dem haben sich seither Derivate des Rosanilins, das Parafuchsin und Tryparosan, angeschlossen (*Röhl*[1]), durch die es auch bei der Einführung in den Magen gelingt, die Tiere zu heilen (*Marks*[2]).

Treten Trypanosomen im Blute der Versuchstiere nach dem Abklingen der Heilwirkung von organischen Arsenpräparaten wieder auf, so werden sie durch eine erneute Injektion zum Verschwinden gebracht. Nach einiger Zeit finden sie sich aber wieder im Blute, und die aus einem derart mehrfach behandelten Versuchstier auf andere Mäuse übergeimpften Parasiten sind dann auch in dem neuen Versuchstier gegen das Heilmittel resistent[3]. Die gegen Arsanilsäure giftfest gewordenen Parasitenstämme zeigen auch eine höhere Resistenz gegen andere Arsenverbindungen und Antimonverbindungen, nicht aber gegen die specifisch wirksamen Antiseptica der Benzopurpurinreihe und der Fuchsinreihe[4].

Arsenverbindungen gegen Syphilis.

Der von *Schaudinn* und *Hoffmann* entdeckte Erreger der Syphilis, die Spirochaete pallida, gehört gleichfalls zu den Protozoen. Die nahen biologischen Beziehungen, die nach Ansicht *Schaudinns* zwischen Trypanosomen und Spirochaeten bestehen, legten den Gedanken nahe, die organischen Arsenverbindungen auch als ätiotrope Heilmittel gegen Syphilis zu verwenden[5]. Die ersten Heilerfolge wurden in klinischen Versuchen am Menschen durch große Gaben von Atoxyl erreicht (*Salmon* 1907, *Lassar* u. a.). Der experimentelle Nachweis der Wirksamkeit des Atoxyls gelang dann *Uhlenhut*[6] und seinen Mitarbeitern zunächst an einer anderen Spirochaetenerkrankung, bei der Spirillose der Hühner. Bald darauf konnten sie auch Heilerfolge des Atoxyls bei experimenteller Syphilis feststellen. Doch scheint die specifisch-ätiotrope Wirkung des Atoxyls gegen die Syphiliserreger im Verhältnis zu seiner Giftigkeit nur gering zu sein; bei der Syphilis des Menschen sind nur große und durch ihre Giftigkeit gefährliche Gaben wirksam.

Salvarsan.

Den viel stärkeren therapeutischen Effekt des Dioxydiamidoarsenobenzols (Salvarsan) bezieht *Ehrlich* auf den 3wertigen Arsenrest, dessen Bedeutung auch aus den Trypanosomenstudien hervorging, sowie auf die Einführung der Hydroxylgruppen in Parastellung in das Molekül, in dem die Amidogruppen in Orthostellung zu den Hydroxylen stehen.

Mit dieser Verbindung — wie auch mit anderen Arsenophenolverbindungen, welche die Hydroxylgruppen in Parastellung enthalten — konnte *Hata*[7] ausgesprochene Schutzwirkung und Heilwirkung bei zahlreichen Spirillosen erzielen. Das Dioxydiamidoarsenobenzol bringt die Recurrensspirillen im Blute rasch zum Verschwinden; es erweist sich bei Hühnerspirillose als sehr stark ätiotrop wirksam. In diesem Falle betrug in den Versuchen *Hatas* die curativ wirksame Dosis nur den 58. Teil der von den Versuchstieren noch ertragenen größten Gabe, beim Atoxyl dagegen nur die Hälfte. In Heilversuchen an Kaninchen gelang es durch subcutane Injektionen von $^1/_7$—$^1/_{10}$ der ertragbaren Dosis experimentell

[1] *Röhl*, Ztschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Ther. 1909, Bd. 1.

[2] *Marks*, Ebenda 1909, Bd. 2.

[3] Über die analoge Resistenzsteigerung von Infusorien vgl. *Neuhaus*, Archiv. intern. de Pharmacodynamie et de Thérap. 1910, Bd. 20, S. 393.

[4] *Ehrlich*, Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft. 1909, Bd. 42.

[5] Vgl. für das Folgende *Ehrlich*, Ztschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therap. 1911, Bd. 3, S. 1123.

[6] *Uhlenhut* u. *Manteufel*, Ztschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therap. 1908, Bd. 1; vgl. auch *Uhlenhut*, Med. Klinik, 1911, Nr. 5, und Deutsche med. Woch. 1907, Nr. 4.

[7] *Ehrlich* u. *Hata*, Die exp. Chemotherapie der Spirillosen. Berlin 1910.

übertragene Primäraffekte am Scrotum so zu beeinflussen, daß die Spirillen schon am nächsten Tage verschwanden (*Hata, Tomaszewski*[1]).

Das Verhältnis der ätiotropen Wirkungsstärke und der Giftigkeit des Dioxydiamidoarsenobenzols ist weit günstiger als bei allen anderen bisher geprüften organischen Arsenverbindungen, namentlich auch günstiger als beim Atoxyl. Damit stimmen auch die bisherigen Erfahrungen am Menschen überein. Insbesondere fehlt dem Salvarsan die Giftwirkung des Atoxyls auf das Auge (*Igersheimer*[2]). Auch im Tierexperimente ruft es nicht mehr die für das Atoxyl und ihm nahestehende Verbindungen charakteristischen Symptome hervor[2].

In luetisch infizierten Hornhäuten von Kaninchen konnte *Igersheimer*[2] nach Salvarsaninjektionen Arsen nachweisen, nicht aber im übrigen Bulbus oder in normalen Augen. Dieser Befund spricht dafür, daß die wirksame Arsenverbindung vornehmlich von syphilitischem Gewebe oder von den in ihm befindlichen Spirochaeten und ihren Reaktionsprodukten gebunden wird, wie dies neuerdings von *Ullmann*[3] sehr wahrscheinlich gemacht worden ist.

Anwendung am Menschen.

Das Dioxydiaminoarsenobenzol ist in Wasser unlöslich. Die Lösung des salzsauren Salzes, des Salvarsans, reagiert stark sauer, die Lösung in Natronlauge alkalisch. Bei der Neutralisation der sauren Lösung fällt das freie Dioxydiaminoarsenobenzol aus. Solche Suspensionen werden zur intramusculären Injektion verwendet, die Lösung in Natronlauge zur intravenösen Injektion. Das an Stelle des Salvarsans derzeit viel angewandte Neosalvarsan ist das Kondensationsprodukt des Salvarsans mit formaldehydsulfoxylsaurem Natron $CH_2(OH).O.SO.Na$; es hat den Vorzug, neutrale Lösungen zu geben.

Die intravenöse Injektion wirkt am raschesten und intensivsten auf die Symptome der Frühstadien; bei der subcutanen Injektion bleibt das Mittel am längsten an Ort und Stelle liegen, bei der intramusculären wird es etwas rascher resorbiert. In beiden Fällen erfolgt die Resorption ungeregelt aus einem Depot, von dem aus der Körper in mehr oder weniger regelmäßigem Nachschub versorgt wird. Dabei entstehen jedoch durch die Reizwirkung der Substanz bei ihrem langdauernden Kontakt mit dem Gewebe Infiltrate und Nekrosen. *Ehrlich* empfiehlt deshalb neuerdings ausschließlich den Weg der intravenösen Zuführung, als Dosis 0·4 *g* in alkalischer Lösung.

Die Desinfektion des Organismus scheint durch die einmalige oder mehrmals wiederholte intravenöse Injektion sicherer zu gelingen als bei der länger andauernden Resorption von einem subcutan oder intramusculär angelegten Depot aus. Dies stimmt mit der Erfahrung im Tierexperimente überein, daß die Parasiten, die dem ersten Angriff widerstanden haben, eine Resistenz gegen das Heilmittel erlangen.

Abgesehen von Temperatursteigerungen, die in zahlreichen Fällen im Anschluß an die Injektion eintreten und wahrscheinlich als ein durch akuten Zerfall von Krankheitsprodukten bedingtes „Zellzerfallfieber" zu deuten sind (*Luithlen* u. *Mucha*[4]), kommen auch Gehirnerscheinungen als Nebenwirkung des Salvarsans vor, von den leichtesten Formen bis zu jenen schwersten Allgemeinerscheinungen

[1] *Hata* a. a. O.; *Tomaszewski*, Berliner klin. Woch. 1910, Nr. 33.
[2] *Igersheimer*, Münchner med. Woch. 1910, Nr. 51.
[3] *Ullmann*, Wiener klin. Woch. 1913, Nr. 5.
[4] *Luithlen* u. *Mucha*, Wiener klin. Woch. 1913, Nr. 23.

— Bewußtseinstrübung, Krämpfe, Pupillenstarre, Kollaps und Tod —, die auf akuter haemorrhagischer Encephalitis beruhen, da sich Oedem und Blutungen im Gehirn nachweisen lassen. Nach den tierexperimentellen Untersuchungen von *Luithlen*[1] sind diese schweren Erscheinungen als Folgen einer besonderen Überempfindlichkeit zu deuten, welche durch bestehende Gefäßschädigungen, besonders durch Veränderung der Capillaren bedingt wird. Dosen von Salvarsan, die sonst gut vertragen werden, wirken an Tieren tödlich, an denen vorher Gefäßschädigungen oder Nierenschädigungen gesetzt worden sind (*Luithlen*). Alle gefährlichen Nebenwirkungen des Salvarsans scheinen auf Schädigungen des Herzens oder der Gefäße zu beruhen (*Hoke* u. *Riehl, Alwens*[2] u. a.). Schwere Vergiftungen, die auch bisher bei der Anwendung des Mittels nur selten vorkamen, dürften sich daher vermeiden lassen, wenn man die schon von *Ehrlich* aufgestellte Kontraindikation bestehender Herz- und Gefäßerkrankungen beachtet[3].

Die Ausscheidung des Salvarsans erfolgt nach intravenöser Zuführung ziemlich rasch; während Hühner nach intramusculärer Injektion 30—40 Tage lang gegen Spirillose immun bleiben, erlischt die Schutzwirkung der intravenösen Injektion schon nach 3—4 Tagen (*Hata*). Nach subcutaner Einführung beginnt die Ausscheidung im Harn beim Menschen sehr rasch, dauert aber etwa 14 Tage lang an, nach intramusculärer Injektion noch etwas länger (*Greven*[4]).

Daß es sich bei der Behandlung der menschlichen Syphilis mit Salvarsan um ätiotrope Wirkung handelt, wird zunächst durch das rasche Verschwinden der Spirochaeten nach der Injektion erwiesen. Weiterhin spricht auch die Entstehung specifischer Antikörper dafür, die aus der Heilwirkung des Blutserums mit Salvarsan behandelter Fälle gegen hereditäre Syphilis von Kindern zu erschließen ist (*Scholtz*[5] u. a.). Das Auftreten dieser Antikörper im Blute beruht nach *Ehrlich* auf dem Zugrundegehen der durch das ätiotrope Arzneimittel abgetöteten Parasiten. Ihr Zerfall löst im Organismus die zur Antikörperbildung führenden Reaktionen aus. Nach *Friedberger*[6] erfahren aber auch die Vorgänge der Antikörperbildung selbst durch Salvarsan eine bedeutende Steigerung.

Auch gegen eine Reihe anderer Spirochaetenerkrankungen des Menschen hat sich das Salvarsan als ein wirksames ätiotropes Heilmittel bewährt, so namentlich gegen das Rekurrensfieber (*Iversen*[7]).

Auf eine Abgrenzung der Salvarsantherapie gegenüber der Quecksilbertherapie der Lues einzugehen, ist hier nicht der Ort. Eine kombinierte oder alternierende Behandlung würde mit den Erfahrungen zu begründen sein, die man im Tierexperimente mit der Kombinations-

[1] *Luithlen*, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 13.

[2] Vgl. *Alwens*, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 72, S. 177. Daselbst Literatur.

[3] Vgl. die kritische Zusammenstellung aller Nebenwirkungen des Salvarsans bei *Luithlen*, Therap. Monatsh., Januar 1914.

[4] *Greven*, Münchner med. Woch. 1910. Nr. 40.

[5] *Scholtz*, Deutsche med. Woch. 1910, Nr. 41.

[6] *Friedberger*, Therap. Monatsh. 1911, Mai.

[7] *Iversen*, in *Ehrlich-Hata*, Die exp. Therapie der Spirillosen. Berlin 1910.

therapie der Trypanosomen- und Spirochaeteninfektion gemacht hat[1]. Es hat sich herausgestellt, daß die Kombination mehrerer ätiotroper Substanzen eine energischere Wirkung und einen sichereren Heilerfolg erzielt als dem arithmetischen Mittel der Wirkung der einzelnen Komponenten entspricht. Die alternierende Behandlung mit Arsen- und Quecksilberpräparaten kann sich darauf berufen, daß die gegen eine Gruppe ätiotroper Heilmittel erlangte Resistenz der Protozoenstämme sich nicht gleichzeitig auf andersartige Mittel erstreckt; somit ist Aussicht vorhanden, die gegen ein Mittel resistent gewordenen Erreger der Rezidive durch ein andersartiges zu vernichten.

Antimonverbindungen. Entsprechend ihrer weitgehenden pharmakologischen Verwandtschaft mit den Arsenverbindungen besitzen auch die Antimonverbindungen ätiotrope Wirkungen gegenüber Trypanosomen und Spirillosen. Nur diejenigen Verbindungen sind wirksam, aus denen im Organismus Antimon in Ionenform entsteht (*Thomson* u. *Cushny*[2]). Wie die Giftigkeit des dreiwertigen Antimons auch im Tierkörper die des fünfwertigen bedeutend übertrifft (*Cloetta* u. *Brunner*, sowie *Kolle*, *Hartoch* etc.[3]), so sind auch nur die Verbindungen des dreiwertigen Antimons gegen Trypanosomen wirksam. Mit dem wasserunlöslichen und deshalb für den höheren Organismus wenig giftigen Antimontrioxyd Sb_2O_3 gelingt es schon durch ein- bis zweimalige intramusculäre oder intravenöse Zuführung feinverteilter Suspensionen mit Trypanosomen infizierte Tiere dauernd zu heilen (*Kolle*[3]).

Quecksilber gegen Lues.

Historisches. Seit langem gilt das Quecksilber als Specificum gegen die Sekundärsymptome der syphilitischen Infektion. Im Orient schon früher gebraucht, sind die Hg-Präparate, anfangs wohl von der äußerlichen Anwendung gegen luetische Geschwüre ausgehend, um das Jahr 1500 auch als wirksame interne Medikation zu allgemeiner Anerkennung gelangt. Man wandte das Quecksilber aber bis zum Eintritt schwerer Vergiftungssymptome (Salivation, Durchfälle) an, so daß die mit der Kur verbundenen Gefahren bald zu einer Reaktion gegen die Anwendung des Mittels führten, durch welche die Medizin des XVI. Jahrhunderts in die Lager der Merkurialisten und Antimerkurialisten gespalten wurde.

Erst als man gelernt hatte, das Quecksilber in rationeller Weise anzuwenden, verschwand allmählich die Gegnerschaft, die selbst noch im XIX. Jahrhundert einzelne Wortführer gefunden hat.

Ätiotrope Wirkung. Daß die Wirkung des Quecksilbers gegen die Krankheitsursache der Syphilis gerichtet ist, wird dadurch wahrscheinlich, daß die verschiedensten Symptome der Infektion in gleicher Weise beeinflußt werden, und daß nach der Hg-Behandlung latent syphilitischer Eltern gesunde Kinder zur Welt kommen können, während sie ohne vor-

[1] Vgl. darüber *Tsuzuki*, Ztschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1911, Bd. 68, S. 364.

[2] *Thomson* u. *Cushny*, Proceedings of the Royal Society. 1910, Bd. 82, S. 249.

[3] *Kolle*, *Hartoch*, *Rothermund* u. *Schürmann*, Ztschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therapie 1913, Bd. 19, S. 66.

herige Behandlung der hereditären Syphilis verfallen. Ob die Wirkung aber in strengem Sinne ätiotrop gegen die Spirochaeta pallida gerichtet ist, wie etwa die Wirkung des Chinins gegen die Malariaplasmodien, ist noch nicht mit Sicherheit erwiesen. Auch eine indirekte Wirkung durch Anregung der Antikörperbildung erscheint denkbar[1]. Wahrscheinlicher aber ist eine direkte Wirkung gegen die Erreger, weil der Heilerfolg im allgemeinen desto sicherer ist, je vollständiger und je dauernder es gelingt, den Körper unter Vermeidung von Intoxikation mit Quecksilber zu sättigen. Diese Erkenntnis hat bekanntlich zur Einführung einer chronisch-intermittierenden oder permanenten Quecksilberbehandlung geführt, bei welcher die Infizierten einer mehrjährigen dauernden Quecksilberwirkung unterworfen werden (*Neißer*[2]).

Hg-Ausscheidung im Harn

Einen Maßstab für die Menge des im Organismus kreisenden Quecksilbers und für die Dauer seiner Einwirkung gibt die Ausscheidungskurve im Harn ab. Das nach der Resorption in Form der Quecksilberalbuminatkochsalzverbindung circulierende Gift wird zwar zum größeren Teile in den Faeces und nur zum kleineren Teile im Harn ausgeschieden; der jeweils in der allgemeinen Circulation befindliche und die Nierengefäße passierende Anteil des Hg steht aber wohl in einem bestimmten Verhältnis zu der Ausscheidung im Harn. Je rascher das Quecksilber bei der betreffenden Applikationsart im Harn erscheint, desto intensiver und rascher setzen auch die Wirkungen ein, und je schneller die Quecksilberausscheidung im Harn aufhört, desto rascher geht die Wirkung auch wieder vorüber. Die Ausscheidung dauert immer monatelang an. Manchmal erfolgt auch unter Umständen wieder ein Nachschub, wenn der Harn bereits vorher Hg-frei geworden. Dies beweist die Aufspeicherung des Quecksilbers in verschiedenen Organen, die bei dauerndem Zurückbleiben der Ausscheidung hinter der Resorption zur Intoxikation führen muß.

als Maßstab der Hg-Wirkung

Zulässiger Grad der Hg-Sättigung.

Es muß das Ziel einer energischen antiluetischen Hg-Behandlung sein, den Hg-Gehalt des Organismus längere Zeit hindurch auf einer solchen Höhe zu halten, daß er zwar den Schwellenwert einer toxischen Einwirkung nicht erreicht, aber doch von dieser Schwelle nicht allzuweit entfernt ist. Eine gleichmäßige Ausscheidung des Quecksilbers während der Periode der Zuführung und ein allmähliches Sinken der Ausscheidungskurve nach dem Aussetzen können als Anzeichen dafür dienen, daß man dem Ziele einer solchen Hg-Sättigung nahe ist. Eine vorübergehende bedeutende Ausscheidungsgröße — entweder unmittelbar nach der Zuführung oder gar im Verlaufe der Kur — deutet auf Vergiftungsgefahren durch zu rasche Resorption.

Ausscheidungskurven

Die Feststellung der Ausscheidungskurven ist deshalb für die Beurteilung der verschiedenen Applikationsarten des Quecksilbers von Wichtigkeit[3].

bei der Inunktionskur,

Bei der Inunktionskur läßt sich schon vom ersten Tage ab Quecksilber im Harn nachweisen, die Ausscheidung nimmt allmählich zu, bleibt aber wochenlang sehr gleichmäßig, um nach dem Aufhören der Kur (30—40 Tage lang je 3—5 *g* Unguentum cinereum) sehr

[1] Vgl. *Finger*, Archiv für Dermatologie und Syphilis. 1912, Bd. 113, S. 285.
[2] Vgl. *Neißer*, Jahreskurse für ärztliche Fortbildung. 1911, Heft 4.
[3] Vgl. für das Folgende *Bürgi*, Arch. f. Dermat. u. Syphilis. 1906, Bd. 79.

langsam zu sinken. Die Aufnahme des Quecksilbers aus der grauen Salbe, einer 30%igen feinsten Verreibung metallischen Quecksilbers mit Fett, geschieht zum Teil durch allmähliche Auflösung des in die Ausführungsgänge der Hautdrüsen hineingepreßten Metalls in Form fettsaurer Quecksilberoxydsalze oder auch durch die Überführung in diese Verbindungen an der Luft unter dem Einfluß der Hautschmiere. Diese Umwandlung erfolgt sehr langsam, so daß lokale Reizerscheinungen meist ausbleiben. Zum Teil erfolgt die Aufnahme auch durch die Lungen, durch Einatmung des auf der Haut bei Körperwärme verdampfenden Metalls.

Metallisches Quecksilber verdampft auf der äußeren Haut in genügender Menge, um auch allein bei der Aufnahme durch die Lunge therapeutisch wirksam zu werden. Darauf beruht die Anwendung des Mercuramalgams (Mercuriol), eines grauen aus Aluminium- und Magnesiumamalgam bestehenden Pulvers, das 30—40 Tage lang in Säckchen auf der Haut getragen, zu milden Quecksilberkuren geeignet ist. Der Typus der Quecksilberausscheidung ist im wesentlichen der gleiche wie nach einer milden Schmierkur.

bei der Aufnahme per os,

Zu Quecksilberkuren per os werden die Oxydulverbindungen des Quecksilbers verwendet: Hydrargyrum chloratum, Kalomel Hg_2Cl_2 (zu 0·03—0·05 *g* 3mal täglich, eventuell mit Opium) und das Hydrargyrum jodatum flavum (bei Erwachsenen in den gleichen Gaben wie Kalomel, insbesondere auch bei Kindern viel gebraucht, bei Säuglingen zu 0·01 *g* pro die). Obgleich die Oxydulverbindungen im Reagensglas wasserunlöslich sind, gelangen sie doch zur Resorption, aber der Quecksilbergehalt des Harns ist bei der internen Zuführung sehr erheblichen Schwankungen unterworfen und zeigt bei den einzelnen Individuen je nach den wechselnden Lösungsbedingungen im Darm ein schwankendes Verhalten. Durch die mitunter plötzlich gesteigerte Resorption erklärt sich die größere Intoxikationsgefahr bei innerlichen Hg-Kuren. Stomatitis und Durchfälle werden relativ oft beobachtet.

bei Injektionskuren.

Zu den Injektionskuren verwendet man lösliche und unlösliche Quecksilberpräparate. Von den leicht löslichen wird Sublimat meist in täglichen kleinen Gaben von 0·01 *g* 20—40 Tage lang einverleibt. Die Ausscheidung durch den Harn beginnt sogleich und steigt bei täglicher Zuführung allmählich und gleichmäßig an, ähnlich wie bei der Inunktionskur. Nach dem Abbrechen der Behandlung sinkt die Harnausscheidung allmählich, die Ausscheidungskurve entspricht also einer allmählichen Sättigung. Doch verursachen die Injektionen in manchen Fällen Schmerzen und Infiltrate, auch wenn man durch Zusatz von Kochsalz das Ausfallen des Hg-Albuminats an der Injektionsstelle zu verhindern sucht.

Auch durch Anwendung organischer, in alkalischen Medien löslicher Quecksilbersalze, Quecksilberformamid, Glykokollquecksilber u. a., lassen sich diese lokalen Wirkungen nicht mit Sicherheit vermeiden[1].

Mit der intramusculären Injektion fein verteilter unlöslicher Quecksilberpräparate, wie Kalomel, Hydrargyrum thymolo-aceticum, Hydrargyrum salicylicum u. a. (zu 0·05—0·1 *g* in Paraffin oder Olivenöl

[1] Über die Eigenschaften und Wirkungen aromatischer Quecksilberverbb. vgl. die Untersuchungen von *Blumenthal* u. *Oppenheim*, Bioch. Ztschr., Bd. 32, 39 u. 57, 1911—1913.

suspendiert), beabsichtigt man in längeren Zwischenpausen (einmal wöchentlich) ein Depot von Quecksilber herzustellen, aus dem die Resorption nur allmählich vor sich gehen kann. Tatsächlich zeigt jedoch die Ausscheidungskurve nach der Injektion des beliebten Hydrargyrum salicylicum nicht den Typus einer gleichmäßigen, allmählichen Hg-Sättigung des Organismus, sondern die maximale Ausscheidung fällt jedesmal auf den Tag der Injektion und sinkt sofort wieder ab, um mit jeder neuen Injektion höher anzusteigen. Dieser Ausscheidungstypus stimmt mit der Erfahrung überein, daß diese Behandlung zwar sehr wirksam, aber mitunter auch gefährlich ist. Durch unberechenbare Resorption aus den durch reaktive Entzündung veränderten Hg-Depots kann es zu plötzlicher Vergiftung kommen.

Die Ausscheidungskurve nach intravenöser Injektion von Sublimat geht plötzlich in die Höhe und fällt sogleich wieder ab. Es werden dadurch mehr als 50% der eingeführten Menge rasch wieder aus dem Körper ausgeschieden, und es befindet sich eine Zeitlang so viel Quecksilber in Circulation, daß, abgesehen von der Gefahr der Thrombenbildung bei der Injektion, auch die Gefahr der Intoxikation eine große sein muß.

Intoxikationssymptome.

Nach dem Gesagten genügt die Inunktionskur immer noch am besten den Forderungen einer gleichmäßigen Mercurialisierung. Sie ist aber weniger energisch als die Injektionskuren. Das Kalomel ist schon wegen seines sehr hohen Hg-Gehaltes besonders wirksam und findet im Organismus trotz seiner Wasserunlöslichkeit auffallend rasch die Bedingungen zu ausgiebiger Resorption, die nach jeder Injektion schubweise Quecksilber in den allgemeinen Säftestrom bringt. Die subcutane Zufuhr einer 10%igen oder 40%igen Kalomelölsuspension (wöchentlich einmal einige Teilstriche bis höchstens 1 cm^3 pro Injektion) entfaltet demnach die intensivste Quecksilberwirkung. Durch die Injektion von Oleum cinereum, einer 30%igen bis 50%igen Verreibung von metallischem Quecksilber mit öligen Substanzen (wöchentlich einmal 7—10 Teilstriche einer Spritze), erreicht man eine Mercurialisierung von noch längerer Dauer und größerer Stetigkeit als durch Kalomel (*Zieler*[1]).

Von löslichen Quecksilbersalzen wird neuerdings das Asurol, das Doppelsalz des amino-oxyisobuttersauren Natriums und des Quecksilbersalicylats mit 40·2% Hg in 5%iger Lösung (1 cm^3 täglich) empfohlen. Es ist nicht eiweißfällend und verursacht deshalb keine schmerzhaften Infiltrate und wird rasch resorbiert (*Neißer*[2]).

Bei jeder Applikationsart können Intoxikationssymptome vorkommen. Sie beginnen mit Metallgeschmack, Stomatitis und Salivation (vgl. S. 399 u. 499), der man durch sorgfältige Reinhaltung der Mundhöhle vorzubeugen sucht. Auch Albuminurie und Nephritis kommen während der Quecksilberkuren vor. Die Nierenfunktion ist also sorgfältig zu beachten. Bei schweren Vergiftungen treten Durchfälle auf. In letalen Fällen endlich kommt es zu Herzlähmung, Sinken des Blutdruckes und Kollaps.

---

[1] *Zieler*, Münchner med. Wochenschrift, 1908, Nr. 46, und Archiv f. Dermatologie und Syphilis. 1907, Bd. 88.

[2] *Neißer*, Therapeutische Monatshefte, 1909, Heft 12.

Antitoxine.

Experimentelle Erforschung der erworbenen Immunität.

Die experimentelle Therapie der Infektionen beginnt mit der Bearbeitung des Immunitätsproblems[1]. *Pasteur* ging bei der Erforschung der erworbenen Immunität von der Beobachtung aus, daß viele Infektionskrankheiten dasselbe Individuum nur einmal befallen, und daß dabei auch eine ganz leichte Erkrankung, z. B. an Typhus oder Cholera, den gleichen Schutz zu verleihen vermag wie eine schwere Affektion. In planmäßigen Laboratoriumsversuchen suchte er nach Methoden der Vorbehandlung, die gleich den Vorgängen bei leichter Erkrankung auch im Experimente den immunisatorischen Effekt ohne schwere Schädigung erreichen. Er strebte damit das gleiche Ziel an, zu welchem *Jenner* empirisch durch Verwertung der zufälligen Beobachtung gelangt war, daß die harmlosen Kuhpocken vor den gefährlichen menschlichen schützen.

Es gelang *Pasteur* zuerst 1880 bei der sog. Hühnercholera und bald darauf beim Milzbrand durch Einimpfung von künstlich in ihrer Virulenz abgeschwächten Bakterien Tiere gegen die vollvirulenten Krankheitserreger zu immunisieren. Von besonderer Bedeutung für die späteren Erfolge *Pasteurs* bei der Hundswutimpfung war dann die Entdeckung, daß auch die Passage von Tier zu Tier die Virulenz der Mikroben ändert. Bald erkannte man weiter, daß nicht bloß abgeschwächte Bakterien zur Immunisierung verwendet werden können, sondern auch ihre löslichen Stoffwechselprodukte, welche wir heute Toxine nennen. Dieser Nachweis gelang zuerst 1885/86 den amerikanischen Forschern *Salmon* und *Smiths* an einer Schweineseuche. Die Immunisierung gegen Diphtherie- und Tetanusbacillen mit Hilfe von Kulturfiltraten durch *Roux* und durch *Brieger* und *Kitasato* folgten nach. In anderen Fällen gelingt die Immunisierung durch die Stoffwechselprodukte der lebenden Bacillen nicht. Tötet man aber die Bacillen ab, so kann man mit den in ihren toten Leibern enthaltenen Substanzen, mit den sog. Endotoxinen, immunisieren. Dies zeigte zuerst *Pfeiffer* für den Cholerabacillus.

Für die weitere Bearbeitung der Immunitätsprobleme wurde die Erkenntnis von entscheidender Bedeutung, daß man durch die allmählich ansteigende Vorbehandlung mit Bakterienstoffen (Kulturfiltraten) nicht bloß gegen die lebenden Krankheitserreger immunisieren, sondern die Tiere auch gegen große Mengen der zur Vorbehandlung verwendeten Gifte selbst zu schützen vermag. Damit wurden diese Probleme erst einer quantitativen Untersuchung zugänglich.

Daß man aber auch mit lebenden vollvirulenten Krankheitserregern immunisieren kann, hatte schon *Chauveau* bald nach *Pasteur*

---

[1] Wir beschränken uns in dieser Darstellung auf diejenigen Punkte der Immunitätslehre, welche zum Verständnis jetzt allgemein geübter Behandlungsmethoden erforderlich sind. Eine Immunitätslehre aber soll dieses Kapitel nicht sein. Vollständigere Zusammenstellungen finden sich, abgesehen von den Originalabhandlungen und von größeren Werken, in *Krehl* u. *Levy*, Kap. Infektion und Immunität in *Krehls* Pathol. Physiologie, 5. Aufl., Leipzig 1907; in *M. Jakoby*, Immunität und Disposition, Wiesbaden 1906; *Oppenheimer*, Toxine und Antitoxine, Jena 1904; *Th. Müller*, Infektion und Immunität, Jena 1904; *Dieudonné*, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie, 6. Aufl., Leipzig 1909.

(1881) festgestellt. Die natürlichen Schutzkräfte des Organismus behalten im Kampfe gegen die Bakterien das Übergewicht, wenn deren Zahl gering ist, oder die Bedingungen für ihre Vermehrung ungünstige sind. Überwindet er die Infektion oder überwindet er die Intoxikation (durch Toxine), so wird er „immun", u. zw. durch die Bildung von Antitoxinen und anderen Schutzstoffen, d. h. durch die Betätigung seiner eigenen reaktiven Kräfte. Und weil er dabei von sich aus immun wird, bezeichnet man diese Form der Immunität als „aktive Immunität". Die bei der aktiven Immunisierung gebildeten specifischen Schutzstoffe kreisen, wie man seit der Entdeckung der Antitoxine durch *Behring* weiß, im Blute. Durch Einführung dieser fertig gebildeten Schutzstoffe in einen anderen Organismus entsteht die „passive Immunität". Passiv nennt man sie, weil sie ohne Zutun des Behandelten durch Einverleibung von Schutzstoffen, die von anderen Individuen waren gebildet worden, entsteht. Während bei der aktiven Immunisierung immer ein Latenzstadium vor dem Eintritt der Immunität besteht, so daß der Schutz gegen eine krankmachende Dosis erst am 5. bis 10. Tage der Behandlung eintritt[1], wird die passive Immunität sogleich mit dem schützenden Serum übertragen. Dagegen hält die aktive Immunität sehr lange Zeit an, da jene Reaktionen der Zellen, die zur Schutzstoffbildung führen, lange Zeit fortdauern und den Organismus befähigen, einen Verlust von Schutzstoffen zu ersetzen. Die passive Immunität hat eine viel kürzere Dauer, denn die von dem aktiv immunisierten Organismus herrührenden Stoffe sind für das passiv immunisierte Tier körperfremd und werden daher ausgeschieden oder verbrannt, ihr Verlust aber wird nicht ergänzt.

Aktive Immunität.

Passive Immunität.

Abgesehen von der Schutzimpfung gegen Pocken sowie neuerdings auch gegen Typhus, findet die aktive Immunisierung vor allem bei der Behandlung der Lyssa Anwendung.

Die Infektion mit Lyssa ist besonders durch ihre lange Inkubationszeit ausgezeichnet. *Pasteur* fand, daß die Inkubationszeit bedeutend verkürzt wird, wenn man die virulente Substanz (Centralnervensystem wutkranker Tiere) direkt in das Centralnervensystem der Versuchstiere impft, anstatt an einem anderen Orte des Organismus. Es hängt dies, wie wir heute wissen, mit der Verbreitungsart des Giftes zusammen. Dasselbe erreicht von der Impf-, resp. von der Bißstelle den Angriffspunkt seiner Wirkung, das Centralnervensystem, auf dem Wege der peripheren Nerven, und die Erkrankung setzt erst ein, wenn das Gift bis an die Centren gelangt ist. Diese Feststellungen von *Babes* und von *de Vestea* und *Zagari*[2] ließen es noch offen, ob es sich um eine Wanderung der Krankheitserreger oder der von ihnen produzierten Gifte im Nerven handelt. Seitdem aber durch *H. Meyer* und *Ransom* die Verbreitung des Tetanusgiftes und des Diphtheriegiftes längs der Nerven festgestellt ist, dürfen wir auch annehmen, daß die Abkürzung der Inkubationszeit bei direkter Impfung des Wutgiftes ins Centralnervensystem auf dem Ausfall einer Wanderungszeit des

Lyssa-Behandlung.

[1] Vgl. *v. Dungern*, „Die Antikörper", Jena 1903.
[2] *de Vestea* u. *Zagari*, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1889, Bd. 3.

Giftes beruht. Je virulenter das Infektionsmaterial ist, desto rascher erfolgt die Giftproduktion und desto kürzer wird auch die Inkubationszeit. Aber auch für das virulenteste Gift behält die Wanderungszeit eine gewisse Dauer (*Pasteur*), die mit der Länge der Nervenstrecke zusammenhängt und bei Kaninchen 7—8 und beim Meerschweinchen 5—6 Tage beträgt.

Durch geeignete Tierpassagen oder durch verschieden lange trockene Erhitzung des Infektionsmaterials erhielt *Pasteur* Serien von Giften verschiedener Inkubationszeit bis zu jenem vollvirulenten Gift (Virus fixe). Durch Vorbehandlung mit den schwächeren Giften werden die Versuchstiere endlich auch gegen das stärkste Gift immun. Bei dieser aktiven Immunität finden sich Schutzstoffe im Blute, da das Serum der immunen Tiere bei der Übertragung auf andere auch diese zu schützen vermag (*Babes* u. *Lepp*[1]). Bei der mangelnden Kenntnis der Erreger ist es nicht zu entscheiden, ob sich die entstandenen Schutzstoffe gegen die Gifte der Lyssaerreger oder gegen diese selbst wenden[2]. Die Erfolge der Lyssabehandlung nach *Pasteur* sind jetzt unbestritten. Obgleich die Behandlung immer erst nach erfolgter Infektion einsetzt, müssen die bei der aktiven Immunisierung gebildeten Schutzstoffe das an der Bißstelle produzierte Gift doch noch vor seiner Wanderung und Fixierung im Nervensystem erreichen und entgiften. Dies ist bei frühzeitiger Behandlung möglich, wahrscheinlich weil die Vermehrung der Erreger und die Giftproduktion an der Infektionsstelle sehr langsam erfolgt.

Tuberkulin. Auch die Tuberkulinbehandlung[3] beruht auf aktiver Immunisierung. Die Tuberkuline[4] sind Endotoxine, die sich erst nach dem Tode der Bacillen aus ihnen extrahieren lassen. Die verschiedenen Präparate, die zur Verwendung kommen, enthalten wie das „Alttuberkulin" in Glycerin und Wasser lösliche Bestandteile abgetöteter Bacillenkulturen, oder sie bestehen wie das „Neutuberkulin" aus der Aufschwemmung einer feinsten Verreibung der getrockneten und pulverisierten Bacillenleiber selbst. Mit dem Neutuberkulin konnte *Koch* Versuchstiere gegen eine an sich tödliche Infektion mit Tuberkelbacillen immunisieren.

Die Einführung des Tuberkulins löst sowohl allgemeine Reaktionen des Organismus wie auch lokale an den tuberkulös erkrankten Geweben aus. Die verschiedene Intensität der durch das Tuberkulin an normalen Tieren und Menschen und an tuberkulösen ausgelösten Reaktion[5] begründet die große Bedeutung der Tuberkulinprobe in ihren verschiedenen Formen. Die tuberkulös erkrankten Gewebe zeigen zwar auch anderen Substanzen gegenüber (Cantharidin, Albumosen) eine ähnliche Überempfindlichkeit, doch bestehen hier quantitative Differenzen, welche die Tuberkulinreaktion als eine speci-

---

[1] *Babes* u. *Lepp*, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1889. Bd. 3.

[2] Vgl. darüber *Marx* in *Kolle-Wassermanns* Handbuch der Infektionskrankheiten. Bd. 4, S. 1264.

[3] Über die klinischen Fragen der Tuberkulinbehandlung vgl. *Sahli*, Die Tuberkulinbehandlung etc. Basel 1913.

[4] *R. Koch*, Deutsche med. Wochenschr. 1890 u. 1897.

[5] *R. Koch*, Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 3.

fische erscheinen lassen[1]. Diese specifisch veränderte Reaktionsfähigkeit tuberkulöser Gewebe (Allergie) wurde von *v. Pirquet* u. *Schick*[2] auf die Gegenwart eines gegen Tuberkulin specifischen Antikörpers zurückgeführt.

Nach *Wolff-Eisner*[3] entsteht durch Zuführung des Tuberkulins ein Lysin, ähnlich wie andere Bakteriolysine nach der Vorbehandlung mit dem betreffenden Bakterieneiweiß. Dieses für Tuberkulose specifische Lysin verbindet sich einerseits mit dem Tuberkulin zu einer toxischen Substanz, einem Tuberkulinolysin, welches entzündliche Erscheinungen an dem tuberkulösen Herde hervorruft und bei einer nicht allzu weitgehenden Reaktion günstige Bedingungen für die Heilung schafft; anderseits wirkt dieses Lysin durch einen weiteren Abbau des Tuberkulins über das Tuberkulinolysin hinaus entgiftend. Auf empirischem Wege und auf Grund theoretischer Erwägungen ist man in neuerer Zeit zur Anwendung nur kleiner Gaben von Tuberkulin gekommen, weil man von großen eine übermäßige Tuberkulinolysinbildung und von dieser Giftwirkungen zu erwarten hat[4].

Serumtherapie.

Auf der Übertragung von Schutzstoffen, die sich bei der aktiven Immunisierung in dem einen Organismus (eines Tieres) gebildet haben, auf einen zweiten (den Menschen) beruht die Serumtherapie. Bevor wir die Grundlagen der Serumbehandlung und die Grenzen ihrer Wirksamkeit erörtern, ist es zunächst unumgänglich, auf unsere derzeitigen Vorstellungen über das Wesen der Toxine und Antitoxine und ihre gegenseitigen Beziehungen einzugehen.

Toxine.

Der Begriff der Toxine ist entstanden, als man in pathogenen Mikroorganismen stark wirksame Substanzen fand, deren toxikologische Zusammengehörigkeit man erkannte. Zunächst fand man in den Filtraten von Bakterienkulturen lösliche Gifte, die die gleichen Symptome hervorriefen wie die Erreger selbst (*Roux* u. *Yersin, Brieger* u. *Fränkel*[5]). Später fand man in den Bakterienleibern selbst, weiterhin auch in gewissen Tiergiften und in einzelnen Pflanzensamen Substanzen des gleichen Wirkungscharakters. Man hielt sie anfänglich für echte Eiweißkörper, weil sie aus ihren eiweißreichen Fundstätten durch Eiweißfällungsmittel mit diesem ausfallen. Über ihre chemische Natur wissen wir aber nichts, da es noch nicht gelungen ist, Toxine in reinem Zustande darzustellen. Deshalb kann der Begriff der Toxine nur biologisch gefaßt werden.

Toxine sind Gifte, die im Organismus die Bildung ihrer specifischen Gegengifte (Antitoxine) hervorrufen[6]. Wir wissen von ihnen, daß sie schwer oder gar nicht diffundieren, also entweder selbst kolloidale Substanzen sind oder durch die Bindung

---

[1] Vgl. Pharmakologie der Entzündungsvorgänge.

[2] *v. Pirquet* u. *Schick*, Wiener klin. Wochenschr. 1903, Nr. 45, vgl. Näheres bei *Moro*, Experim. und klinische Überempfindlichkeit (Anaphylaxie). Wiesbaden 1910.

[3] *Wolff-Eisner*, Berliner klin. Woch. 1904, Nr. 42.

[4] Vgl. darüber *Sahli* l. c.

[5] *Roux* u. *Yersin*, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1888, Bd. 2, u. 1889, Bd. 3; *Brieger* u. *Fränkel*, Berl. klin. Woch. 1890.

[6] Der Ausdruck Toxine, den wir in diesem Sinne brauchen, hat mit Substanzen wie Digitoxin, Pikrotoxin u. s. w. nichts zu tun.

an eiweißartige Stoffe den Charakter von Kolloiden erhalten. Sie sind meist gegen Erwärmung, gegen Licht und Luft sehr empfindlich und überhaupt labiler chemischer Natur. Möglicherweise haben sie eiweißartigen Charakter, denn sie teilen gerade ihre charakteristische Eigenschaft, im Organismus die Bildung von Substanzen anzuregen, die mit ihnen specifisch reagieren, auch mit ungiftigen Eiweißkörpern, sofern diese unverändert ins Blut gelangen. Wie die Eiweißkörper werden auch die Toxine von den Enzymen angegriffen, wodurch sich — abgesehen von der geringen Resorbierbarkeit einzelner — ihre relative Unschädlichkeit bei der Aufnahme per os erklärt.

Die nächsten Analogien bieten die Toxine mit den Fermenten, von deren chemischer Natur wir ebensowenig wissen. Auch diese rufen im Organismus die Bildung specifischer Antifermente hervor und charakterisieren sich wie die Toxine durch den Angriff auf ein specifisches Substrat. Wie die Fermente sind vielleicht auch die Toxine protoplasmaartig, d. h. sie besitzen noch Eigenschaften des „lebendigen" Eiweißes.

Was wir von den Toxinen wissen, beschränkt sich somit auf ihre Giftwirkung und auf ihre Fähigkeit, im Organismus die specifische Antitoxinbildung anzuregen. Gifte dieser Art entstammen nun nicht bloß dem Stoffwechsel der Bakterien. Auch Tiergifte verhalten sich so, z. B. die Toxine des Krötengifts, der Spinnengifte, der Schlangengifte, die Gifte der Skorpionen, der Bienen und manche Fischgifte. Ferner kommen in einzelnen Pflanzen sog. Phytotoxine vor: das Ricin in den Ricinussamen, das Crotin in den Crotonsamen, das Abrin in den Jequiritybohnen von Abrus praecatorius.

Antitoxine. Die Entdeckung der Antitoxine verdankt die Heilkunde *Behring* und *Kitasato*[1]. Sie zeigten 1890, daß sich die Immunität von Versuchstieren, die gegen Tetanus und Diphtherie aktiv immunisiert waren, durch Injektion ihres Blutserums auf andere Tiere übertragen läßt. Bald darauf (1891) konnte *Ehrlich*[2] das gleiche Verhalten bei der Ricinvergiftung feststellen. Das Serum des blutspendenden Tieres enthält keine Spur von Gift, welches etwa auch in dem zweiten Tier „aktiv" Immunität erzeugen könnte. Es muß demnach bei der aktiven Immunisierung entweder aus dem Gift oder aus den Körperzellen oder aus beiden zusammen ein neues Agens entstanden sein, das mit jenem Toxin specifisch reagiert, welches zur aktiven Immunisierung gedient hat.

Was wissen wir nun von diesen Antitoxinen? Über ihre chemische Natur ist nichts bekannt, doch handelt es sich höchstwahrscheinlich um kolloide Substanzen, u. zw. um solche von bedeutend größerem Molekulargewicht als das der Toxine, wie dies *Arrhenius* und *Madsen* aus dem Vergleiche der Diffussionsgeschwindigkeit von Toxinen und Antitoxinen schließen. Auch die Antitoxine sind chemisch labile Substanzen, doch sind sie im allgemeinen widerstandsfähiger als die Toxine. Viele Antitoxine vertragen noch die Erwärmung auf 60° und werden erst bei einer Temperatur bis 80° — je nach dem Salzgehalt — vernichtet. Gegen Säuren und Alkalien sind sie resistenter

[1] *Behring* u. *Kitasato*, Deutsche med. Woch. 1890; Ztschr. f. Hyg. 1890.
[2] *Ehrlich*, Deutsche med. Woch. 1891.

als die Toxine und unterliegen auch einer spontanen Zersetzung durch Luft und Licht nicht so leicht wie jene.

Demnach lassen sich auch die Antitoxine nur biologisch charakterisieren. Sie sind Reaktionsprodukte des Organismus, die bei der Giftwirkung der Toxine entstehen und mit dem auslösenden Toxin reagieren. Diese Reaktion hebt die Giftwirkung der Toxine auf. Von anderen Wirkungen der Antitoxine auf den Organismus wissen wir nichts.

Ihre Specifität.

Zunächst ist die Specifität ihrer Schutzwirkung hervorzuheben. Das Blutserum eines gegen Diphtherie immunisierten Tieres vermag nur das Diphtherietoxin, nicht aber Tetanustoxin im Reagensglas unwirksam zu machen und schützt andere Versuchstiere nur vor der mehrfach letalen Dosis von Diphtherietoxin, nicht aber vor Tetanustoxin. Für die Deutung dieses Verhaltens war es zunächst denkbar, daß beide, sowohl Antitoxine als Toxine, auf die giftempfindlichen Körperzellen einwirkten, und daß die Antitoxine, wie dies z. B. noch von *Buchner* angenommen wurde, bei der vorhergehenden oder (im Mischungsversuch) bei der gleichzeitigen Injektion die Wirkung der Toxine durch einen physiologischen Antagonismus zu verhindern vermöchten. Wir wissen heute, daß die von *Ehrlich* und *Behring* vertretene Anschauung zutrifft, nach der das Antitoxin nicht die Körperzellen beeinflußt, sondern mit dem Toxin reagiert. Das Toxin wird dabei nicht etwa, wie man anfänglich glaubte, durch Antitoxin zerstört. Die Reaktion zwischen den beiden Substanzen besteht vielmehr in einer gegenseitigen Bindung, welche, wie die Versuche *Ehrlichs* mit Ricin und mit Diphtheriegift zuerst erwiesen haben, nach bestimmten Mengenverhältnissen erfolgt. Die Reaktion braucht eine gewisse Zeit und verläuft bei höherer Temperatur mit größerer Geschwindigkeit als bei niederer. Ob die Verbindung von Toxin und Antitoxin analog den Verbindungen zwischen schwachen Basen und schwachen Säuren aufzufassen ist, oder ob die Toxin-Antitoxinverbindung eine nur schwer oder nicht reversible ist, darüber besteht derzeit noch eine lebhafte Diskussion[1].

Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin.

Daß die Entgiftung der Toxine durch die Antitoxine in der Tat durch die Entstehung einer ungiftigen Verbindung beider erfolgt, ist dadurch erwiesen, daß es in einzelnen Fällen gelingt, das Gift aus der entstandenen Toxin-Antitoxinverbindung wieder abzutrennen. So konnten *Roux* und *Calmette*[2] das an und für sich unschädliche Gemisch von Schlangengift und Antitoxin wieder durch Kochhitze giftig machen, da das Antitoxin in diesem Falle leicht durch Kochen zerstört wird, während das Schlangengift hohe Temperatur besser erträgt. In anderer Weise ist es neuerdings *Morgenroth*[3] gelungen, das Diphtheriegift durch Säureeinwirkung von seiner Bindung mit dem Antitoxin wieder abzutrennen. Endlich diffundieren in einzelnen Fällen sowohl das freie Toxin als das freie Antitoxin durch gewisse Membranen, während die Mischung beider nicht hindurchzutreten vermag (*Martin* und *Cherry*[4]).

---

[1] Vgl. darüber *Arrhenius*, Immunochemie in Ergebn. der Physiologie. 1908. Bd. 7, S. 480.

[2] *Roux* u. *Calmette*, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895, S. 225.

[3] *Morgenroth*, *Virchows* Archiv. 1907, Bd. 190.

[4] *Martin* u. *Cherry*, Proc. of the Royal Soc. 1898 und Brit. med. Journ. 1898.

Entstehung der Antitoxine.

Die Entstehungsweise der Antitoxine ist noch völlig dunkel. Ihre Specifität ließ zunächst den Gedanken aufkommen, daß sie aus den Toxinen stammen[1], d. h. daß der Organismus befähigt sei, die Toxine in Antitoxine umzuwandeln, welche dann neu zugeführtes Gift unschädlich machen könnten. Dann wären jedoch quantitative Beziehungen zwischen der Menge des einverleibten Toxins und der daraus entstandenen Antikörper zu erwarten. Nun hat aber *Knorr*[2] gezeigt, daß der Organismus nach der Injektion einer gewissen Menge Tetanustoxin soviel Antitoxin produziert, daß die 100.000fache Menge des einverleibten Toxins dadurch neutralisiert werden könnte. Ferner haben *Roux* und *Vaillard*[3] durch wiederholte Aderlässe von gegen Tetanus immunisierten Pferden die gesamte ursprünglich in den Tieren enthaltene Blutmenge entfernen können, ohne daß die antitoxische Kraft des Blutserums dadurch wesentlich vermindert wurde. Auch von anderen dem Antitoxin verwandten Antikörpern wissen wir, daß sie, wie z. B. die diagnostisch wichtigen Agglutinine des Blutserums von Menschen, welche Typhus überstanden haben, monate- und jahrelang nachweisbar bleiben, obwohl das Schicksal der von außen fertig eingeführten Antikörper zeigt, daß sie durch Zerstörung oder Ausscheidung allmählich verschwinden. Bei der aktiven Immunisierung müssen sie demnach fortdauernd nachproduziert werden. Somit machen es das quantitative Mißverhältnis zwischen der Menge des entstehenden Antitoxins und des auslösenden Toxins und die Fortdauer der Antitoxinproduktion ohne weitere Zuführung von Toxin sehr wahrscheinlich, daß die Antitoxine Produkte des Zellstoffwechsels sind.

Die Antitoxine betrachtet man demnach als Produkte der — allerdings noch vollkommen unaufgeklärten — specifischen Reaktionsvorgänge, welche die Toxine in den Körperzellen auslösen. Sind diese Reaktionen einmal ausgelöst, so können sie den auslösenden Reiz lange Zeit überdauern; wie bei anderen Reizwirkungen braucht ein bestimmtes Verhältnis zwischen der eingeführten Menge des Toxins und den Produkten der ausgelösten Reaktion nicht zu bestehen.

Auch über die Stätten der Antitoxinbildung sind wir nur sehr unzureichend unterrichtet. Das Blut wird nur als der Ort ihrer Anhäufung, aber nicht als Stätte ihrer Bildung angesehen. Unter den Organen hat sich nur von dem lymphoiden Gewebe zeigen lassen, daß es im Beginn der aktiven Immunisation bereits Schutzstoffe enthält, noch bevor diese im Serum nachweisbar sind (*Pfeiffer* u. *Marx*, *Wassermann*, *Römer*[4]).

Antigen und Antikörper.

Der Vorgang der Antitoxinbildung ist nur ein spezieller Fall einer allgemein verbreiteten Reaktion auf die Einführung eiweißartiger Substanzen, welche unverändert in das Blut gelangen. Ganz allgemein bildet der Organismus nach ihrem Eindringen ins Blut Reaktionsprodukte, die mit den eingeführten Substanzen in specifischer Weise reagieren. So treten nach der parenteralen Ein-

---

[1] Vgl. *Buchner*, Münchner med. Woch. 1893, S. 449.

[2] *Knorr*, Fortschritte der Medizin. 1897, Bd. 15, und Habilitationsschrift. Marburg, 1895.

[3] *Roux* u. *Vaillard*, Annal. de l'Inst. Pasteur. 1893.

[4] *Pfeiffer* u. *Marx*, Ztschr. f. Hyg. 1898, Bd. 27, S. 272; *Wassermann*, Berliner klin. Woch. 1898, S. 209; *Römer*, Arch. f. Ophthal. 1901, Bd. 52, S. 72.

führung artfremder Eiweißkörper — gleichgiltig, ob sie toxisch wirken wie Bakterieneiweiße oder relativ ungiftig sind wie artfremdes Bluteiweiß, Milcheiweiß u. s. w. — Präcipitine im Blutserum auf, die in specifischer Reaktion mit den auslösenden Eiweißkörpern unlösliche Produkte geben. Nach der Injektion von Bakterien entstehen, wenn sie im Organismus zu grunde gehen, Bakteriolysine, nach der Injektion tierischer Zellen entstehen specifisch lösende Cytolysine oder die Fremdzellen verklebende Substanzen, Agglutinine. In diesen Fällen ist die Reaktion zwischen dem im Blute entstandenen Antikörper und den auslösenden Fremdstoffen, den Antigenen, direkt sichtbar. Andere Antikörper — wie man diese specifischen Reaktionsprodukte allgemein nennt —, z. B. die Antifermente, können im Serum nur dadurch erkannt werden, daß sie die Wirksamkeit der Antigene, ihre Fermentwirkung aufheben. In gleicher Weise ist die Gegenwart der Antitoxine nur daran erkennbar, daß das betreffende Serum die Toxinwirkung aufhebt.

Die Ehrlich-sche „Seitenketten-theorie".

Über das Wesen der Antikörperbildung wissen wir nichts. Nach der von *Ehrlich* vertretenen und von den meisten Immunitätsforschern angenommenen Auffassung sind die Antikörper in dem Protoplasma der sie produzierenden Zellen bereits als „Seitengruppen" präformiert: bestimmte Atomgruppen des Protoplasmas reagieren mit dem eingeführten Antigen, und die gleichen Atomgruppen werden nach der *Ehrlich*schen Theorie unter dem Einfluß der Reaktion in vermehrtem Maße neugebildet, um als lösliche Reaktionsprodukte ins Blut überzutreten und daselbst als Antikörper zu wirken. So lange sie im Verbande der Zellen sind, lenken die reaktionsfähigen Protoplasmagruppen die Antigene zu den Zellen, also auch die Toxine zum Angriffspunkte ihrer Giftwirkung hin; wenn sie sich dagegen als Antitoxine im Blute befinden, lenken sie die Toxine durch ihre Affinität von dem Angriffspunkte in den Zellen ab.

Für die weitere Entwicklung der Immunitätstheorien war das Verhalten von Umwandlungsprodukten wichtig, die sich leicht aus den Toxinen bilden, relativ ungiftig sind, aber dabei doch noch Antitoxin zu binden und im Organismus Antitoxinbildung auszulösen vermögen. *Ehrlich*[1] hat solche Umwandlungsprodukte (Toxoide) zuerst im Diphtheriegift gefunden. Nur bei frischen Diphtheriegiftlösungen fand er einen Parallelismus zwischen der Giftwirkung und dem Bindungsvermögen für Antitoxin. Bei der Aufbewahrung nimmt die Giftwirkung ab, die entstandenen Toxoide binden aber nach wie vor Antitoxin und rufen, in den Organismus eingeführt, Antitoxinbildung hervor. Um diese Tatsachen zu erklären, nimmt *Ehrlich* zweierlei Atomgruppen im Toxinmolekül an, eine bindende („haptophore") Gruppe, durch die sich das Toxin an das Zellprotoplasma verankert und mit der es das Antitoxin bindet, und eine „toxophore" Gruppe, mit deren Verlust das Toxinmolekül seine typische Giftwirkung verliert. Die toxophoren Gruppen fehlen den Toxoiden, während diese mittels ihrer haptophoren Gruppen noch in gleicher Weise an das Protoplasma der Zelle herantreten, die Antikörperbildung anregen und mit dem Antitoxin reagieren können wie das ganze ursprünglich giftige Toxinmolekül.

Dieser Parallelismus zwischen dem Bindungsvermögen für Antitoxin im Reagensglas und der Fähigkeit zur Antitoxinbildung hat *Ehrlich* zu der Hypothese geführt, daß es die gleichen Atomgruppen sind, die bei der Synthese des Toxins mit dem Antitoxin und bei seiner Bindung in den Zellen des Organismus in Reaktion treten. In der „festen" Bindung des Toxins an das Zellprotoplasma

[1] *Ehrlich*, Die Konstitution des Diphtheriegiftes. Deutsche med. Woch. 1898, Bd. 24, S. 38, und Die Wertbemessung des Diphtherieheilserums etc. Klin. Jahrb. 1897, Bd. 6, S. 299.

sieht die *Ehrlich*sche Theorie die Ursache der Antikörperbildung, während die typische Giftwirkung des Toxins damit nichts zu tun hat. So erklärt sie, daß die Antikörperproduktion auch durch „Toxoide" ausgelöst werden kann; durch Toxine kommt sie nur zu stande, wenn die Zellen durch die Giftwirkung nicht allzu sehr geschädigt sind. Demgemäß können auch solche Zellen zur Antitoxinbildung beitragen, die der specifischen Giftwirkung des Toxins gar nicht unterliegen, sofern dieses nur in ihrem Protoplasma gebunden wird.

Nach der Seitenkettentheorie *Ehrlichs*[1] sind die Antikörper also jene Atomgruppen des Protoplasmas, die mit den Antigenen (Toxinen) in den Zellen reagieren, dann aber im Überschuß gebildet und ins Blut abgegeben werden. Warum aber bei der Antikörperbildung eine überschüssige Neubildung und Abstoßung von „Seitengruppen" stattfindet, darüber kann auch die *Ehrlich*sche Theorie nichts aussagen. *Ehrlich* setzt die Vorgänge bei der Schädigung des Protoplasmas durch Aufnahme von Fremdsubstanzen in Analogie mit morphologischen Vorgängen bei Gewebsdefekten, bei denen man nicht bloß einen Ersatz der zugrundegegangenen Zellen, sondern regelmäßig auch deren Überproduktion beobachtet.

Antitoxische Sera.

Antitoxische Sera werden zur Behandlung der Diphtherie, des Tetanus, der Dysenterie sowie gegen Schlangengift verwendet. Praktisch kommt es bei ihrer Herstellung vor allem darauf an, durch eine geeignete Vorbehandlung der blutspendenden Tiere einen möglichst hohen Antitoxingehalt des Blutes zu erzielen. Daß sich in der Tat im Blute desto mehr Antitoxin ansammelt, je höher man die Tiere immunisiert, hat *Ehrlich*[2] durch den Mischungsversuch als Wertbestimmungsmethode für Antitoxine zuerst nachweisen können. Nach einem Latenzstadium steigt der Antitoxingehalt etwa vom fünften Tage ab; das Maximum wird bei Diphtherie nach 10 Tagen, bei Tetanus nach 17 Tagen erreicht. Dann pflegt die Kurve des Antitoxingehalts wieder zu sinken, um nach einigen Wochen wieder zu steigen und dann Konstanz zu erreichen.

Das mit dem Immunserum in einen zweiten Organismus eingeführte Antitoxin wird bei subcutaner Injektion langsam resorbiert, bleibt aber längere Zeit im Blute. *Knorr*[3] fand z. B. für das Tetanusantitoxin das Maximum des Gehaltes im Blute erst 24—48 Stunden nach der Einführung, dann sank der Gehalt allmählich, aber erst nach drei Wochen war kein Antitoxin mehr im Blute nachweisbar.

Die passive Immunität hat demnach nie eine so lange Dauer wie die aktive; immerhin gewährt aber auch eine einmalige Injektion von Diphtherie- oder Tetanusserum einen mehrere Wochen lang andauernden Schutz. Dieses verhältnismäßig lange Verbleiben der Antitoxine im Blute spricht dafür, daß sie chemisch den normalen Eiweißkörpern des Blutes nahestehen oder mit Eiweiß verbunden im Blute circulieren (*Römer*[4]). Von den Ausscheidungen enthält die Milch Antitoxin (*Ehrlich*[5]); es werden also Schutzstoffe von der Amme auf den Säugling übertragen.

---

[1] Vgl. dazu außer *Ehrlich*, Gesammelte Abhandlungen zur Immunitätslehre, Berlin 1904: *Aschoff*, Die Seitenkettentheorie. Jena 1902.

[2] *Ehrlich*, Deutsche med. Woch. 1891, Nr. 32.

[3] *Knorr*, Habilitationsschrift. Marburg, 1895.

[4] *Römer*, Beitr. z. exp. Therapie. 1905, Heft 9.

[5] *Ehrlich*, Ztschr. f. Hyg. 1892, Bd. 12, S. 183.

Grenzen ihrer Heilwirkung.

Die Antitoxine finden sich in allen Gewebsflüssigkeiten, wenn auch in geringerer Menge als im Blutserum. In die Zellen aber dringen sie wahrscheinlich nicht ein. Dies gilt wenigstens für eine Reihe der am besten untersuchten Antitoxine, z. B. für das Tetanusantitoxin, wahrscheinlich auch für das Diphtherieantitoxin[1]. Dieses Unvermögen der Antitoxine, die Toxine in den Zellen selbst aufzusuchen, bestimmt die Grenzen der Heilwirkung des Serums bei der Behandlung der schon ausgebrochenen Krankheit. Wahrscheinlich vermögen die Antitoxine die bereits bestehenden Schädigungen der giftempfindlichen Zellen überhaupt nicht zu heilen, sondern nur den weiteren Nachschub der Toxine abzufangen und dadurch eine weitere Steigerung der Gewebsschädigungen zu verhindern. Wie die Erfolge der Serumbehandlung unter diesen Bedingungen zu verstehen sind, soll an den Beispielen der Serumbehandlung des Tetanus und der Diphtherie näher erörtert werden.

Tetanusvergiftung.

Die Infektion mit den *Nicolaier*schen Tetanusbacillen verursacht die charakteristischen Symptome nicht durch die Ausbreitung der Erreger, sondern durch Verbreitung der in der Wunde produzierten löslichen Gifte. Die Erscheinungen nach der Intoxikation durch Einführung des Tetanusgiftes sind deshalb im Tierexperimente völlig die gleichen wie nach Einführung der Erreger selbst. Während die Ausbreitung der Krämpfe beim Menschen nicht so regelmäßig erfolgt wie im Tierexperimente, indem bestimmte Muskelgruppen vornehmlich befallen werden, gleichgiltig von welcher Stelle die Erreger eingedrungen sind, lassen sich im Tierexperimente drei Stadien unterscheiden: 1. der lokale Tetanus, eine tonische Starre der Muskulatur, die bei den meisten Tierarten an den der Injektionsstelle benachbarten Muskeln beginnt; 2. ein Stadium der Ausbreitung der Muskelcontractur von den zunächst befallenen Muskelgruppen auf ihre Nachbargebiete und endlich 3. ein Stadium allgemeiner reflektorisch auslösbarer Krämpfe, die im wesentlichen den Strychninkrämpfen gleichen. Die ersten Erscheinungen treten nach einer Inkubationszeit von 8 Stunden bis mehreren Tagen ein.

Lokaler Tetanus.

Was demnach die Wirkung des Tetanusgiftes von der des Strychnins unterscheidet, ist die lange Inkubationszeit und das Auftreten tonischer Starre, ganz besonders der lokale Tetanus.

Seine Entstehung hat zuerst den Gedanken nahegelegt, daß es sich beim Tetanus um eine pathologisch gesteigerte Erregbarkeit peripherer Elemente handeln könne. Dagegen spricht aber, daß Curarisierung und Nervendurchschneidung die Krämpfe anfänglich mit Sicherheit coupieren. Der lokale Tetanus hat vielmehr durch die eigentümliche Verbreitungsart des Giftes seine Aufklärung gefunden (*H. Meyer* und *Ransom*[2]). Das Tetanusgift hat eine eigenartige Verwandtschaft zur Nervensubstanz und wird ausschließlich von den peripheren Nervenendapparaten, nicht aber von der Blutbahn aus dem

[1] Dagegen scheint ein Antitoxin gegen Schlangengifte, das Antivenin, in die motorischen Nervenendapparate einzudringen, da es nach *Arthus*, Arch. intern. de Physiol. 1911, das daselbst bereits gebundene Toxin noch zu erreichen und zu entgiften vermag.

[2] *H. Meyer* u. *Ransom*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 49.

Centralnervensystem zugeführt. Durch diesen Nerventransport erklärt sich die eigentümliche Verbreitung der Krämpfe von Rückenmarksegment zu Rückenmarksegment.

Vom Magen aus wirkt das Tetanusgift nicht toxisch; es wird einerseits schwer resorbiert, vor allem aber durch die Verdauungssäfte, insbesondere durch die Wirkung der Galle mit dem Pankreassekret zusammen, rasch entgiftet (*Ransom, Carriere, Nencki, Sieber* und *Schumow-Simanowski*[1]). Nach intravenöser Injektion verschwindet das Gift schon nach wenigen Minuten aus dem Blute (*Decroly* und *Ronsse*[2]). Auch nach subcutaner Injektion wird es schnell resorbiert; Ratten, denen man das Toxin in den Schwanz injiziert hat, sind schon 2—3 Stunden danach durch Amputation des Schwanzes nicht mehr zu retten. Das Gift muß also von der Injektionsstelle rasch weggeführt werden, obwohl die Symptome nach der Aufnahme noch lange latent bleiben. In den peripheren Nerven der Injektionsstelle läßt sich das Toxin nachweisen: schon $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion in ein Bein findet man z. B. das Gift im Ischiadicus, aber nicht mehr in nachweisbarer Menge in den Muskeln und im Fettgewebe der Injektionsstelle (*H. Meyer* und *Ransom, Marie* und *Morax*[3]). Es wird also vom Nervengewebe elektiv aufgenommen. Die Aufnahme hängt von der Integrität des Achsenzylinders ab; ein vorher durchschnittener Nerv ist erst viel später (nach 24 Stunden) gifthaltig; der degenerierte Nerv nimmt überhaupt kein Gift mehr auf. Daraus geht hervor, daß die Nervenfibrillen selbst und nicht die Lymphbahnen des Nerven das Gift dem Centralnervensystem zuleiten.

Wanderung des Tetanusgiftes im Nervengewebe.

Das Tetanustoxin wird demnach durch seine große Affinität zum Nervengewebe zunächst von den intramusculären Endigungen der motorischen Nerven an der Injektionsstelle, resp. an der Stätte der Giftproduktion gebunden. In der Bahn des peripheren Nerven wird es sodann zu dem zugehörigen Rückenmarksabschnitt fortgeleitet und gelangt von da an die benachbarten Abschnitte, zunächst an der Impfseite. Aufsteigend werden dann im Rückenmark immer weitere Teile ergriffen, bis im letzten Stadium allgemeine Muskelstarre und allgemein gesteigerte Reflexerregbarkeit eintreten.

Ein anderer Teil des Tetanustoxins gelangt in die Lymph- und Blutbahnen. Aber auch von hier aus dringt das Gift nicht direkt in das Rückenmark ein, sondern wird von den Endapparaten anderer motorischer Nerven aufgenommen und gelangt von diesen — also nur indirekt vom Blute aus — zu den Centren.

Die direkte Aufnahme in die regionären peripheren Nerven überwiegt weitaus. Demgemäß schützt die Durchschneidung des Nervenstammes, z. B. des Ischiadicus bei der Injektion in ein Bein, die Tiere vor sonst tödlichen Toxindosen. So konnte *Hans Meyer* auch den endgiltigen Beweis für die Wanderung des Toxins im Nerven dadurch erbringen, daß er durch vorherige Antitoxininjektion in den Nerven selbst dem Toxin den Hauptweg für die Aufnahme absperrte. Es wird dann bei seiner Wanderung durch das Antitoxin entgiftet, und sonst tödliche Gaben bleiben unwirksam.

Das Antitoxin gelangt nicht in das Nervengewebe.

Die Aufnahme des Tetanustoxins in das Nervengewebe bestimmt die Grenzen der Heilungsmöglichkeit durch Antitoxin. Das centrale Nervensystem und die peripheren Nerven nehmen nämlich

[1] *Ransom*, Deutsche med. W. 1898, S. 117; *Carrière*, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899, Bd. 13, S. 435; *Nencki, Sieber* u. *Schumow-Simanowski*, Zbl. f. Bakt. 1898, Bd. 23, S. 480.

[2] *Decroly* u. *Ronsse*, Arch. de Pharmacodyn. 1899, Bd. 6, S. 211.

[3] *H. Meyer* u. *Ransom*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 49, S. 369. *Marie* u. *Morax*, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1902, Bd. 16, S. 818, und 1903, Bd. 17, S. 335.

das Antitoxin aus dem Blute nicht auf. Deshalb schützt selbst ein sehr hoher Antitoxingehalt des Blutes die Tiere nicht vor tödlicher Erkrankung, wenn man das Gift nicht wie gewöhnlich subcutan, sondern direkt in einen Nervenstamm injiziert. Daraus geht hervor, daß das Antitoxin auch nur jene Anteile des Tetanustoxins erreichen und entgiften kann, die am Orte der Injektion oder der Toxinproduktion noch unresorbiert geblieben, und jene anderen Anteile, die zwar schon in die Blutbahn übergegangen, aber noch nicht von den Nervenendigungen aufgenommen sind. Dadurch erklärt es sich, daß die „Schutzwirkung" des subcutan oder auch intravenös injizierten Antitoxins eine sichere ist, seine „Heilwirkung" aber sehr gering. Eine Heilung kann nur erfolgen, wenn nicht vor der Antitoxininjektion schon eine tödliche Dosis vom Nervensystem aufgenommen ist. Deshalb bestimmt das Zeitintervall zwischen Toxin- und Antitoxineinführung den Erfolg. Die gleiche Antitoxinmenge, die bei gleichzeitiger intravenöser Injektion die Versuchstiere mit Sicherheit vor einer vielfach letalen Dosis schützt, versagt schon, wenn sie wenige Minuten nach dem Toxin einverleibt wird; nach einer Stunde ist schon die 40fache Antitoxinmenge nötig, nach 5 Stunden versagt sogar die 600fache Dosis (*Dönitz*[1]). Ist bereits eine gefahrbringende Toxinmenge in den peripheren Nerven aufgenommen, so kann nur noch von einer direkten Injektion des Antitoxins in die zugehörigen Nerven erhofft werden, daß sie das weitere Vordringen des Giftes zu den Centren verhindert. Heilerfolge auf diesem Wege sind bereits mehrfach beobachtet. Sind die Centren einmal ergriffen, so bleiben bei subcutaner Injektion auch sehr große Antitoxinmengen wirkungslos.

Grenzen der Heilwirkung.

In Übereinstimmung mit diesen experimentellen Ergebnissen haben auch die Erfahrungen am Menschen gezeigt, daß es nach dem Ausbruch der tetanischen Symptome selbst durch kolossale Dosen von Immunserum nicht sicher gelingt, die Krankheit aufzuhalten oder zu heilen. Die sichere prophylaktische Wirkung des Tetanusserums erklärt sich dagegen aus der Massenwirkung des Antitoxins im Blute und in den Gewebsflüssigkeiten, durch die das Toxin von dem bedrohten Nervengewebe abgehalten wird.

Sichere prophylaktische Wirkung.

Durch die Erkenntnis der Verbreitung des Tetanusgiftes in den Nerven hat auch die Dauer der Inkubationszeit ihre Erklärung gefunden. Sie hängt mit der Länge der Nervenstrecke zusammen, die das Gift zu durchwandern hat, um zu seinem Angriffspunkte zu gelangen. Bei großen Tieren dauert die Inkubationszeit deshalb weit länger als bei kleinen: beim Pferd z. B. 5 Tage, beim Hund $1^1/_2$—2 Tage, beim Meerschweinchen 13—18, und bei der Maus 8—12 Stunden. Der größte Teil der Inkubationszeit beruht also auf Wanderungszeit. Nach direktem Einbringen des Giftes in das Rückenmark beträgt sie nur noch wenige Stunden. Diese Zeit braucht offenbar die Reaktion des Giftes mit dem giftempfindlichen Substrate des Rückenmarks. Denn ähnlich wie die Fermentreaktionen verlaufen auch manche Toxinwirkungen langsam. Auch brauchen sie eine gewisse Temperatur. Fledermäuse zeigen, so lange sie schlafen, in der Kälte eine sehr große Resistenz gegen Tetanusgift (*Meyer* und *Halsey*[2]). Bei Kaltblütern tritt die Giftwirkung des Tetanusgifts unter gewöhnlichen Umständen gar nicht ein; wie beim Warmblüter läßt sie sich aber nach einer bestimmten Latenzzeit beobachten, wenn man die Tiere bei 32° hält (*Courmont* und *Doyon*[3]). Daß das Gift auch bei gewöhnlicher

Inkubationszeit beim Tetanusgift.

[1] *Dönitz*, Deutsche med. Woch. 1897, S. 428.
[2] *Meyer* u. *Halsey*, *Jaffés* Festschrift. Braunschweig 1901.
[3] *Courmont* u. *Doyon*, Le Tétanus. Paris 1895.

Temperatur ins Centralnervensystem gelangt und der höheren Temperatur nur bedarf, um daselbst wirksam zu werden, geht aus Versuchen *Morgenroths*[1] hervor, nach denen Frösche, die in der Kälte nicht erkrankten, auch lange Zeit nach der Giftinjektion in die Wärme gebracht, alsbald in Tetanus verfielen.

Diphtherievergiftung.

Bei der Diphtherie liegen im allgemeinen ähnliche Verhältnisse vor, zum Teil jedoch bieten die vielseitigen Wirkungen des Diphtheriegiftes für die Gegenwirkung des Antitoxins günstigere Bedingungen. Vom Magen aus ist auch das Diphtheriegift unwirksam. Nach der Aufnahme ins Blut entspricht seine Wirkung der Allgemeinwirkung der Bacillen, doch handelt es sich dabei wahrscheinlich nicht um ein Gift, sondern um ein Gemisch verschiedener Diphtheriegifte. Ihr Angriffspunkt richtet sich erstlich gegen die Gewebe, mit denen sie in Kontakt kommen: auf Schleimhäuten entsteht eine diphtheritische Entzündung mit Pseudomembranbildung. Bei seiner Verbreitung im Organismus wirkt das Diphtheriegift auf die verschiedensten Gewebe ein, wie dies der toxische Eiweißzerfall, Veränderungen des Stoffwechsels und charakteristische Sektionsbefunde an verschiedenen Organen, insbesondere auch Hämorrhagien und Hyperämie in den Nebennieren, beweisen. Das Leben bedroht das Diphtheriegift durch seine Wirkung auf das Nervensystem als ein typisch lähmendes Gift für alle Centren desselben. Endlich finden sich nach Vergiftungen leichteren Grades auch bei Tieren Spätlähmungen in dem Gebiete der der Injektion benachbarten Nerven, die ihrem Wesen nach den postdiphtherischen Lähmungen beim Menschen entsprechen.

Aufnahme des Diphtheriegifts in das Nervensystem.

Das Diphtheriegift verschwindet sehr rasch aus dem Blute. Nach intravenöser Injektion zeigt das Blut nur innerhalb der ersten 4—7 Minuten noch toxische Eigenschaften, wenn man es aus der Ader des vergifteten Tieres in die Vene eines zweiten einführt. Dennoch wird die Vergiftung selbst nach mehrfach letalen Gaben erst nach vielen Stunden manifest. Die Versuchstiere sind dann nicht mehr im stande, ihre normale Körperlage zu bewahren, sie werden gelähmt. Nach vorübergehender Steigerung erfolgt ein fortschreitendes Sinken der Körperwärme, die Reflexe erlöschen, und durch Versagen aller Funktionen des Centralnervensystems tritt der Tod durch Atmungslähmung oft nach schwachen Krämpfen ein. Während der Vergiftung sinkt der Blutdruck treppenförmig ab, das Herz, das im Beginn der Blutdrucksenkung noch kräftig arbeitet, schlägt schwächer und schwächer, und nach einiger Zeit tritt der Herztod ein, auch wenn künstlich geatmet wird. Über den Angriffspunkt dieser Kreislaufwirkung (vgl. S. 299) hat sich ergeben, daß anfänglich mehr die Vasomotorenlähmung hervortritt, daß sich aber in den Endstadien auch eine direkte Giftwirkung auf das Herz hinzugesellt.

Daß das Diphtheriegift ähnlich wie das Tetanusgift auf dem Nervenwege zu den Centren gelangen kann, ist durch *Hans Meyer* und *Ransom*[2] erwiesen. Bei direkter Injektion in den Nerven bewirkt es rascher und in kleineren Dosen eine Lähmung der zugehörigen Centren. Auch wenn man die Wunde um die Injektionsstelle in den Nerven mit Antitoxin ausspült oder vor der intraneuralen Giftinjektion intravenös große Antitoxinmengen gibt, tritt die lokale Lähmung dennoch ein. Das Diphtherieantitoxin scheint also so wenig wie das Tetanusantitoxin das einmal in die Nerven aufgenommene Gift erreichen zu können. Wenn das Antitoxin überhaupt in das Nervensystem einzudringen vermag, so kann es das daselbst gebundene Toxin jedenfalls nur unschädlich machen, wenn es ihm möglichst bald nach-

[1] *Morgenroth*, Arch. intern. de Pharmacodynamie. 1900, Bd. 7.
[2] *Meyer* u. *Ransom*, Arch. de Pharmacodyn. 1905, Bd. 15.

folgt. Schon zwei Stunden nach der Toxininjektion sind, um den Heilerfolg zu erreichen, 10fach höhere Antitoxingaben notwendig wie innerhalb der ersten Stunde (*Berghaus, Marx*[1]).

Schutzwirkung des Diphtherieserums.

Danach wäre die Wirkung des Diphtherieserums nur als eine Schutzwirkung vor dem Nachschub neuen Giftes aus seinen Produktionsstätten, nicht aber als eigentliche Heilwirkung aufzufassen. Damit steht die Erfahrung in Übereinstimmung, daß bereits manifeste schwere Allgemeinerscheinungen von seiten der Centren (Kollaps nach sehr virulenten Infektionen) durch Serumbehandlung nicht immer rückgängig werden. Der oft erstaunliche Umschwung der Allgemeinerscheinungen, der bei minder schweren Infektionen und insbesondere bei frühzeitiger Serumbehandlung die Regel bildet, kann dagegen dadurch erklärt werden, daß neues Gift nicht mehr an das Nervensystem herantreten kann, das bereits gebundene aber noch überwunden wird.

Neuere Experimente von *Fritz Meyer*[2] zeigen jedoch, daß es durch intravenöse Injektion sehr großer Serumdosen selbst 6—8 Stunden nach subcutaner Toxineinführung noch gelingt, Heilung herbeizuführen. Danach ist es nicht ausgeschlossen, daß eine Massenwirkung des Antitoxins doch auch bereits gebundenes Toxin dem Nervensystem zu entreißen vermag. Dagegen spricht aber die Erfahrung der meisten Beobachter, daß die postdiphtherischen Lähmungen durch Serumbehandlung nicht beeinflußt werden. Doch sind neuerdings besonders hohe Serumgaben gegen Diphtherielähmung empfohlen worden[3].

Toxinneutralisation im Gewebe.

Sichergestellt ist demnach nur der Schutz des Nervensystems vor weiterer Giftaufnahme. Deshalb kommt alles auf eine möglichst frühzeitige Anwendung des Heilserums an. Durch intravenöse Zuführung würde die angewandte Dosis sogleich wirksam werden; nach subcutaner Injektion erfolgt die Resorption des Antitoxins dagegen nur sehr langsam[4]. Da die intravenöse Einverleibung stärkere Nebenwirkungen hervorzurufen scheint[5], so ist es vielleicht von praktischer Bedeutung, daß das Diphtherieantitoxin auch bei intramusculärer Injektion bedeutend rascher aufgenommen wird als bei subcutaner (*Morgenroth*[6]).

Neben dem Schutze des Nervensystems vor weiterer Giftzufuhr kommt für die Erklärung der Heilerfolge des Diphtherieserums auch die lokale Toxinneutralisation im Gewebe der Bacillenwucherung in Betracht. Die Diphtherieerreger rufen die lokalen Symptome (Pseudomembranbildung) mit Hilfe ihrer Toxine hervor, die das umgebende Gewebe schädigen und durch diese Schädigung wohl auch einen günstigen Nährboden für die Vermehrung der Bacillen schaffen. Wenn das Antitoxin die Toxine in der Gewebsflüssigkeit neutralisiert, so beraubt es die Erreger dieser Waffen. Dadurch ist der günstige Einfluß auf den lokalen Prozeß zu erklären, der nach den meisten Beobachtern im Anschluß an die Seruminjektion rasch zum Stillstand kommt, resp. mit Hilfe der natürlichen Heilungsvorgänge sich zurückbildet. Der Stillstand in der Vermehrung der Bacillen und ihrer Giftproduktion wird dann sekundär — ähnlich wie bei der Ätzbehandlung der

[1] *Marx*, Ztschr. f. Hyg. 1901, Bd. 38; *Berghaus*, Centralbl. f. Bakt. Bd. 48, S. 450 und Bd. 49, S. 281.
[2] *Fritz Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60.
[3] *Comby*, Arch. de méd. des enfants. 1904 und 1906.
[4] *Morgenroth*, Ther. Monatsh. 1909, Januar.
[5] *Tachau*, Ther. d. Gegenw. 1910, August.
[6] *Morgenroth*, Ther. Monatsh. 1909, Januar.

Diphtherie nach *Löffler* — auch für den Rückgang der Erscheinungen am Nervensystem, des Fiebers u. s. w. von Bedeutung sein.

Dosierung. Die Dosierung des Diphtherieserums sowie anderer Heilsera erfolgt nach Immunitätseinheiten. Als Einheit bezeichnet man diejenige Menge des betreffenden durch die Immunisierung von Pferden gewonnenen Serums, die beim Mischungsversuch in vitro, der jetzt fast allgemein angenommenen Methode der Wertbestimmung nach *Ehrlich*, eine bestimmte Menge eines „Standard-Toxins" für Meerschweinchen entgiftet. Das durch Phenol- oder Kresolzusatz konservierte Serum muß nach dem D. A. 1911 mindestens 350 I. E. in 1 cm^3 enthalten. Hochwertige Sera enthalten über 500 I. E. im cm^3. Die staatliche Prüfung bezieht sich auf den Antitoxingehalt, auf Keimfreiheit etc. Man pflegt 1000—6000 I. E. zu injizieren, in schweren Fällen auch mehr. Zur prophylaktischen Anwendung genügen 500 I. E. Auch ein Trockenantitoxin ist im Handel, das ohne antiseptischen Zusatz ist und mindestens 5000 I. E. in 1 g enthalten muß.

Bakteriolysine. Wenn man zur immunisierenden Vorbehandlung nicht bloß die löslichen Stoffwechselprodukte von Bakterien verwendet, sondern auch die abgeschwächten oder abgetöteten Bakterien selbst, so gewinnen die Immunsera noch dazu Wirkungen, die specifisch gegen die zur Vorbehandlung benutzten Bakterien gerichtet sind. Man kann auf diesem Wege sog. bakteriolytische Sera erhalten, wie dies Untersuchungen von *Pfeiffer*[1] über den Choleravibrio erwiesen haben.

Nach einer tödlichen Menge der *Koch*schen Vibrionen gehen Meerschweinchen unter Symptomen zu grunde, die mit dem Stadium algidum der Cholera viele Analogie haben. In der Peritonealhöhle der Tiere findet man äußerst bewegliche Vibrionen. Hat man dem Versuchstier jedoch vorher ein durch Vorbehandlung eines anderen Tieres mit nicht tödlichen Dosen gewonnenes Immunserum in richtig bemessener Dosis injiziert, so bleibt es am Leben, und die Peritonealflüssigkeit enthält Vibrionen, die geschrumpft, in ihrer Gestalt und in ihrem Tinktionsvermögen verändert sind, ja man kann direkt verfolgen, „wie ihre Substanz sich in der Exsudatflüssigkeit auflöst".

Im Reagensglas ließen sich die Bedingungen dieses Phänomens näher aufklären (*Metschnikoff*[2]). Die Bakteriolyse erfolgt im Reagensglas aber nur dann, wenn man ganz frisch gewonnenes Immunserum auf die Bakterien einwirken läßt. Durch längeres Stehen oder durch Erhitzen auf 60° verliert es seine Wirksamkeit, gewinnt sie aber wieder durch Zusatz von frischem Blutserum normaler Tiere. Daraus geht hervor, daß die Bakteriolyse durch das Zusammenwirken von zwei Substanzen entsteht, von denen die eine auch in dem normalen Blutserum nicht immunisierter Tiere enthalten, aber sehr unbeständig ist. Dagegen ist die specifische Komponente des Bakteriolysins, die nur im Serum immunisierter Tiere enthalten ist, haltbarer und gegen Erwärmung widerstandsfähiger.

Bactericide Sera. Bactericide Sera sind das Antistreptokokkenserum, Meningokokkenserum, Antipneumokokkenserum, das Typhus- und Choleraserum u. a. m. Ihre Anwendung befindet sich noch im Versuchsstadium.

Hämolyse. Das Studium der Bakteriolyse hat zur Aufklärung eines anderen biologisch wichtigen Phänomens, der Hämolyse, geführt. Wie der Organismus auf geeignete Vorbehandlung mit den Antigenen der Bakterienleiber durch Produktion von lösenden Antikörpern, „Bakteriolysinen" reagiert, so erhält das Serum durch Vorbehandlung mit anderen artfremden Blutzellen auch die Fähigkeit, diese anzugreifen

---

[1] *Pfeiffer*, Deutsche med. Woch. 1894 u. Ztschr. f. Hyg. 1894.
[2] *Metschnikoff*, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895.

und zu lösen. So bilden sich nach der Vorbehandlung mit artfremden roten Blutkörperchen die Hämolysine. Injiziert man z. B. Meerschweinchen Kaninchenblut, so gewinnt das Serum der Versuchstiere, welches die Blutkörperchen des Kaninchens sonst nicht aufzulösen vermag, hämolytische Fähigkeiten für Kaninchenblut. Durch Erwärmung auf 55—60° wird das hämolytische Serum unwirksam, kann aber durch geringe Mengen frischen normalen Kaninchen- oder Meerschweinchenserums wieder aktiviert werden. Wie *Bordet*[1] zuerst erkannte, beruht also auch die Hämolyse auf dem Zusammenwirken eines thermolabilen normalen Blutbestandteils mit einem thermostabilen Antikörper, der durch Vorbehandlung mit der betreffenden Blutart entstanden ist. Zahlreiche Tierarten enthalten in ihrem Serum auch normalerweise bereits derartige Hämolysine für einzelne fremde Blutarten, so daß sie deren Blutkörperchen auch ohne Vorbehandlung auflösen.

Die Hämolyse, d. h. der Austritt des Blutfarbstoffs kommt bei dieser Reaktion dadurch zu stande, daß das Hämolysin das zugehörige Antigen aus dem Gerüste der roten Blutkörperchen an sich reißt und dadurch das Gefüge dieser Zellen zerstört. Selbstverständlich kann die gleiche Erscheinung auch die Folge ganz andersartiger Giftwirkungen sein, sofern sie sich nur gegen integrierende Bestandteile des Zellgerüstes richten. Dahin gehört die Hämolyse durch Substanzen, welche die Lipoide aus dem Zellgerüste der Blutkörperchen lösen, wie z. B. das Saponin, oder die Hämolyse durch Chloroform, Äther u. s. w.; dahin gehört ferner die Hämolyse durch hypotonische Salzlösungen, welche den Zerfall des Zelleibs durch Quellung verursachen u. s. w.

Die thermolabile Substanz im Serum, deren Wirkung zur Hämolyse erforderlich ist, stammt wahrscheinlich aus den weißen Blutkörperchen und wird von diesen entweder secerniert oder erst nach ihrem Zerfall freigemacht. Wie das Zusammenwirken der beiden Komponenten bei der Bakteriolyse und bei der Hämolyse zu denken ist, darüber besteht noch keine Einhelligkeit. Nach *Bordet* wirken beide Substanzen direkt auf die Zellen ein; erst wenn die specifische bei der Immunisierung entstandene Substanz — substance sensibilatrice — nach Art einer Farbbeize auf die Zellen eingewirkt hat, kann die im normalen Serum enthaltene Substanz (Cytase) die Lösung der Zellen herbeiführen. *Ehrlich*[2] konnte dagegen zeigen, daß man den stabileren specifischen Anteil des Hämolysins mittels Blutkörperchen der betreffenden Tierart dem Serum entziehen, d. h. ihn an die Blutkörperchen binden kann, nicht aber die andere thermolabile Komponente, die von ihm als Komplement, von anderen als Alexin bezeichnet wird. *Ehrlich* nimmt deshalb an, daß die durch Immunisierung entstandene Substanz (von *Pfeiffer* als Immunkörper bezeichnet) zwar von den Blutkörperchen gebunden wird, aber für sich noch nicht lösend wirkt. Erst wenn sie mit dem Komplement zusammengetreten ist, bildet sich aus der Vereinigung ein Komplex, der nach seiner Bindung an das Blutkörperchen dieses löst. Da der Immunkörper nach dieser Auffassung einerseits mit der Zelle und anderseits mit dem Komplement reagiert, nennt ihn *Ehrlich* Amboceptor (Zwischenkörper).

Neuerdings hat *Arrhenius* das Zusammenwirken jener beiden Substanzen dahin erklärt, daß die wirksame Verbindung von Immunkörper und Komplement (Alexin) im Serum nicht beständig ist, sondern erst in den Blutkörperchen selbst entsteht, wenn beide Substanzen zugegen sind[3].

[1] *Bordet*, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895.

[2] *Ehrlich*, Gesammelte Abhandlungen zur Immunitätsforschung Berlin 1904, und *Sachs*, Die Hämolysine. Wiesbaden 1902.

[3] Vgl. *Arrhenius*, Ergebnisse der Physiologie. 1908, S. 539.

Agglutinine. Meist zeigen die antibakteriellen Immunsera noch eine zweite im allgemeinen specifische Einwirkung auf die entsprechenden Bakterien, indem sie dieselben agglutinieren. Diese von *Gruber* und *Durham*[1] entdeckten Agglutinine haben eine große praktische Bedeutung insbesondere für die Typhusdiagnose erlangt (*Widal*sche Reaktion).

Präcipitine. Eine weitere Eigenschaft vieler antibakterieller Immunsera ist eine Fällungsreaktion, welche sie mit Bestandteilen der abgestorbenen Bakterienleiber der zur Vorbehandlung benützten Art geben (*Kraus*[2]). Die dabei wirksamen Substanzen der Immunsera bezeichnet man als Präcipitine. Solche Präcipitine entstehen immer, wenn artfremdes Eiweiß in das Blut gelangt. So auch gegenüber Bluteiweiß, Milcheiweiß u. s. w. Da das durch Vorbehandlung entstandene Serum immer den stärksten Niederschlag, resp. den Niederschlag in höchster Verdünnung nur mit der zur Vorbehandlung benutzten Eiweißsubstanz, dem Präcipitinogen, gibt und desto schwächer reagiert, je entfernter die geprüfte Eiweißsubstanz mit dem Präcipitinogen verwandt ist, so hat diese biologische Reaktion als das feinste Hilfsmittel zur Unterscheidung der Eiweißarten, z. B. zur Unterscheidung von Menschen- und Tierblut, große Bedeutung erlangt.

Cytotoxine. Nicht nur gegen Blutzellen und Bakterienzellen, sondern gegen alle möglichen Zellarten vermag man wirksame Sera herzustellen. So gewann z. B. *Landsteiner*[3] durch Vorbehandlung mit Spermatozoen ein Serum, welches ihre Bewegungen lähmt, *v. Dungern*[4] durch Vorbehandlung mit Flimmerepithel ein Serum, das sich gegen diese Zellart richtet. Auch diese Cytotoxine[5] sind in gewissem Sinne specifisch, d. h. sie schädigen die zur Vorbehandlung der Versuchstiere benutzten Organzellen immer am stärksten. Wir erwähnen diese Forschungen, weil es durchaus berechtigt und aussichtsvoll erscheint, die cytotoxischen Sera zu einer specifischen Schädigung bestimmter Zellen, z. B. bei Neoplasmen, zu verwerten.

---

[1] *Gruber* u. *Durham*, Münchner med. Woch. 1896.
[2] *Kraus*, Wiener klin. Woch. 1897.
[3] *Landsteiner*, Zentralbl. f. Bakteriologie. 1899.
[4] *v. Dungern*, Münchner med. Woch. 1899.
[5] Vgl. *H. Sachs*, Biochem. Zentralbl. 1903, Bd. 1.

Bedingungen der Arzneiwirkung.

Löslichkeit.

Der alte Satz „Corpora non agunt nisi soluta“ ist richtig zu ergänzen durch „seu solubilia“; ungelöstes Zink wirkt auf wässerige Schwefelsäure, indem es sich in ihr löst, unlösliches Gold ist unwirksam. Das gilt für alle pharmakologischen Reaktionen. Ist eine Verbindung oder Substanz im Körper völlig unlöslich, wie z. B. schwefelsaures Barium oder Paraffin, so bleibt sie ohne Wirkung; ist sie von vornherein löslich oder wird sie es durch Wechselwirkung mit den Geweben, wie z. B. der Schwefel, so kann sie wirken.

Die meisten Gegenmittel bei Vergiftungen dienen dazu, die Gifte im Magen und Darm in unlösliche oder wenigstens schwer und langsam lösliche Verbindungen überzuführen und so ihre Wirkung aufzuheben oder doch zu verzögern.

Menge.

Die Löslichkeit ist also die erste Vorbedingung jeder Wirkung; die zweite ist die zureichende Menge, in der das Gift mit dem Organteil in Berührung tritt, auf den es wirken soll.

Die empfangenden Apparate der chemischen Sinnesnerven, des Geschmacks und Geruchs sprechen auf ganz außerordentlich kleine, unmittelbar nicht mehr meßbare Mengen wirkender Stoffe an, und ebenso die übrigen Organzellen auf die ihnen adäquaten, physiologisch-chemischen Reizstoffe — wir erinnern z. B. an den chemisch kaum mehr nachweisbaren und doch wirksamen Gehalt an Adrenalin im arteriellen Blut. Aber auch nicht adäquate, im engeren Sinne toxische Reagenzien können unter Umständen in fast unmeßbar geringer Quantität wirksam sein, wie die Spuren von Kupfer, die in dem aus einem Kupfergefäß destillierten Wasser nachweisbar enthalten sind und darin eingebrachte pflanzliche oder tierische Zellen schädigen.

In allen diesen und analogen Fällen von Wirkungen kleinster Mengen haben sich die unteren Grenzen und die Bedingungen überhaupt solcher Wirksamkeit experimentell feststellen und kontrollieren lassen; sie haben gar nichts zu tun mit den angeblichen Wirkungen der homöopathischen, bis zur 10. oder gar 100. Potenz gehenden Verdünnungen von Arzneistoffen. Die betreffenden Behauptungen der Homöopathie können sich auf keine experimentelle Prüfung berufen, sondern nur auf unkritische, unbeweisbare Hypothesen.

a) Bei unmittelbar örtlicher Einwirkung ist ohne weiteres die applizierte Menge und bei schon gelösten Stoffen die angewandte Konzentration maßgebend.

Fähigkeit einzudringen.

Für die Einwirkung auf die nicht ganz oberflächlichen Schichten des Körpers kommt dazu das Vermögen der Gifte, in die Tiefe zu dringen, wesentlich in Betracht; gewebszerstörende (ätzende) Stoffe dringen schwer ein, wenn die oberflächlichen Ätzprodukte zäh und fest, leichter, wenn sie locker oder flüssig sind (vgl. Ätzmittel S. 477); lipoidlösliche Stoffe dringen im allgemeinen leichter ein als

lipoidunlösliche und von diesen die leicht diffusiblen schneller als die schwer diffusiblen. Das letztere gilt selbstverständlich auch für die

b) Aufnahme von Giften in die vom Applikationsort entfernten Organzellen aus dem circulierenden Blut.

Konzentration im Blut.

Die Konzentration des Giftes im Blut, von der zunächst die quantitative Verteilung an die Organzellen bestimmt wird, ist abhängig von der Aufnahme (Resorption) und von der Ausscheidung des Giftes.

Am schnellsten und in der vollen angewandten Dosis gelangt ein Gift durch intravenöse Injektion und — sofern es sich um Gase handelt — durch Einatmen in die Blutbahn; nahezu ebenso rasch durch intramuskuläre, erheblich langsamer und fast nie ganz vollständig durch subcutane Injektion, weil ein Teil des Giftes vom Unterhautzellgewebe adsorbiert und je nach seiner Beschaffenheit mehr oder minder hartnäckig zurückgehalten wird. Die Absorption aus den Unterhautzellgewebsspalten in die Blutcapillaren und kleinsten Venen hängt von der Strömungsgeschwindigkeit in ihnen und von dem Zustand ihrer Wandungen ab; letzterer kann beeinflußt werden, z. B. durch Adrenalin, das die Wandungen verdichtet[1]. Am langsamsten und unvollständigsten gehen die Gifte von den Schleimhäuten aus ins Blut; die Schleimhaut des Magens und der Blase sind für fettunlösliche Stoffe nahezu undurchgängig. Von der Darmschleimhaut resorbierte Gifte gelangen zunächst in die Leber und finden in ihr ein erneutes Hindernis: manche Gifte werden von ihr chemisch verändert, andere adsorbiert und wenigstens zeitlich zurückgehalten.

Wird die Leber durch Anlegung einer *Eck*schen Fistel ausgeschaltet, so wird die Wirkung der per os eingeführten Gifte hochgradig gesteigert (vgl. S. 168).

Hält die Ausscheidung durch Niere, Darm, Lunge oder auch die Zerstörung des Giftes gleichen Schritt mit der Aufnahme, so kann die Giftkonzentration im Blut keinen hohen Grad erreichen und bleibt bei manchen Stoffen, z. B. Curare innerlich gegeben, unter der wirksamen Schwelle. Ist die in der Norm lebhafte Ausscheidung pathologisch gestört, z. B. bei Niereninsuffizienz, so kann eine unerwartet hohe Giftkonzentration im Blut entstehen und damit eine entsprechend starke Vergiftung erfolgen.

Verteilung.

Bei gegebenem Giftgehalt im Blut verteilt sich indes das Gift keineswegs gleichmäßig auf alle Organe und Organzellen, sondern wird, je nach ihrer besonderen Giftverwandtschaft — Lösungs-, Adsorptions- oder Bindungsvermögen — in verschieden hohem Grade und in verschiedener Schnelligkeit aufgenommen; daher hängt die endgiltige Verteilung des Giftes im Körper auch von dem Tempo ab, in dem es in den Kreislauf der Säfte eintritt: kommt die ganze Giftmenge auf einmal hinein, so wird die avidere Zelle *A* im Vergleich zur Zelle *B* verhältnismäßig mehr an sich reißen, als wenn das Gift nach und nach eintritt und somit länger, aber auch verdünnter im Kreislauf umgetrieben wird. Ist *A* die giftempfindliche, *B* die relativ indifferente Zelle (etwa Bindegewebszelle), so wird die Vergiftung

[1] *Exner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 50, S. 313; *Meltzer* u. *Auer*, Amer. Journ. Physiol. 1904, Bd. 19, und Amer. Journ. Med. Sc. 1905, S. 114.

durch die rasche, plötzliche Applikation der ganzen Dosis am stärksten hervorgerufen werden, im umgekehrten Falle aber durch kurz nacheinander wiederholte Teilgaben. Das läßt sich natürlich nicht immer voraussehen, sondern kann für jedes Medikament nur empirisch festgestellt werden[1].

Die in den giftempfindlichen Zellen zur Wirkung gelangende Menge bildet in der Regel nur einen unmeßbar kleinen Anteil der beigebrachten Arzneidosis, wenn wir von den örtlichen Wirkungen der Ätzmittel und Irritantien absehen. Nach der Resorption wird das Gift durch den Säftekreislauf im ganzen Körper verteilt und je nach seiner physikalisch-chemischen Beschaffenheit von den verschiedensten Zellen festgehalten und allmählich gespeichert, sei es mechanisch durch Adsorption, sei es durch Lösung oder chemische Bindung. Speicherung, d. h. relative Anreicherung und Festhalten des Giftes in gewissen Zellen und Zellkomplexen ermöglicht die elektive Wirkung auch sehr kleiner Giftgaben: 1 *mg* Digitoxin auf 70 *kg* verteilt gibt pro Gramm des Körpers 1 : 70,000.000. Diese Konzentration wäre nicht entfernt ausreichend, um am Herzmuskel irgend eine merkbare Wirkung hervorzubringen; das Gift wird aber vom Herzmuskel mehr als von anderen Zellen gespeichert und kann in ihm deshalb die wirksame Konzentration erreichen, ebenso wie etwa Algenzellen aus einer extrem verdünnten Lösung von Kupfersalz (1 *mg* in 100 *l*) das Metallsalz an sich ziehen und speichern (*Devoux*[2]).

Speicherung.

Die Aufnahme, bzw. die ausreichende Speicherung eines Giftes in einzelnen Zellen und Organen ist also die ganz selbstverständliche Voraussetzung seiner elektiven Giftwirkung, aber keineswegs ein Maß für dieselbe; viele Zellen „speichern" in beträchtlichem Grade, ohne durch die aufgenommene Substanz im geringsten geschädigt oder funktionell verändert zu werden[3]; so nehmen die kern- und kalkhaltigen Erythrocyten der Hühner kalkbindende Stoffe wie Oxalsäure auf, ohne vergiftet zu werden — so wenig wie die kern- und kalklosen Säugetiererythrocyten — während die Leukocyten dadurch getötet werden; bei letzteren ist der kalkhaltige Kern für die Lebensfähigkeit entscheidend, bei den ersteren nicht[4]. Andere Beispiele dafür bieten die vitalen Färbungen der Histologie und die forensisch wichtige Speicherung vieler Gifte in Leber, Niere, Knochenmark u. s. f.

Das bestätigt u. a., daß tierische Organzellen, ganz so wie die pflanzlichen, neben ihren funktionell organisierten, im eigentlichen Sinne lebenden Protoplasmabestandteilen auch andere, für die Lebensvorgänge indifferente Stoffe (organoide Bildungen[5]) enthalten, die unbeschadet der Zellfunktion sich mit fremden Stoffen verbinden und beladen können.

Verhältnis von Giftmenge und Wirkungsstärke.

Die schließlich zur Wirkung gelangende Menge ist nun bestimmend für die effektive Stärke der Wirkung; sie ist ihr aber keineswegs proportional, denn unterhalb einer gewissen

[1] cf. *F. Beinaschewitz,* Therap. Monatshefte, Oktober 1910.
[2] *Devoux,* C. r. Ac. Sc. 131, 717.
[3] Vgl. dazu *W. Straub,* Mechanismus der Alkaloidwirkung. Archivio di Fisiologia. 1903, Vol I, S. 55.
[4] *B. Hörhammer,* Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 39, Heft 3/4.
[5] *Wiesner,* Anatomie und Physiologie der Pflanzen, 1898.

Höhe der Giftdosis, der „Schwellenhöhe", bleibt überhaupt jede merkbare Wirkung aus, d. h. sehr geringe chemische Störungen werden von der lebenden Zelle ebenso unmerklich ertragen — vielleicht durch selbststeuernde Einrichtungen ausgeglichen — wie etwa die gewohnten täglichen und stündlichen Schwankungen der osmotischen Spannung, der Temperatur und der sonstigen Faktoren ihres normalen Milieus. Es muß daher der unwirksame oder eben erst wirksame Schwellenwert von den jeweils angewandten Dosen eines Medikaments in Abzug gebracht werden, um in dem Verhältnis der so erhaltenen Differenzen nun erst dasjenige der wirksamen Dosen zu finden.

Wird, wie es bei medizinaler Anwendung nicht anders geht, auch die gar nicht an die giftempfindlichen Organe gelangende, sondern sonst irgendwo festgehaltene Giftmenge in den „Schwellenwert" mit einbezogen, so wird die Differenz noch viel größer:

Beträgt z. B. für einen gesunden erwachsenen Menschen der empirische Schwellenwert von Digitoxin etwa 0·9 *mg*, d. h. die Dosis, die eine kaum merkliche Wirkung hat, so verhalten sich die wirksamen Mengen bei Applikation von 1·0 und von 2·0 *mg* wie 1·0—0·9 = 0·1 zu 2·0—0·9 = 1·1, das ist wie 1 zu 11. Nach 1 *mg* mag der Wirkungseffekt etwa gerade merklich sein, nach der scheinbar nur doppelt so starken Dosis von 2 *mg* aber zeigt er sich ganz unerwartet stark und vielleicht lebensgefährlich. Dieses Beispiel ist nicht erdacht, sondern das Ergebnis von Versuchen, die *Koppe* an sich selbst angestellt hat[1].

Fig. 64.

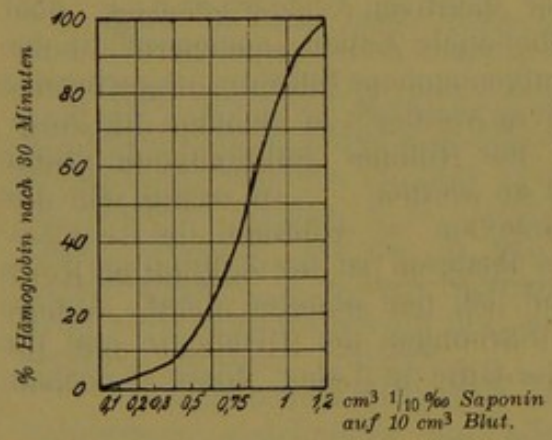
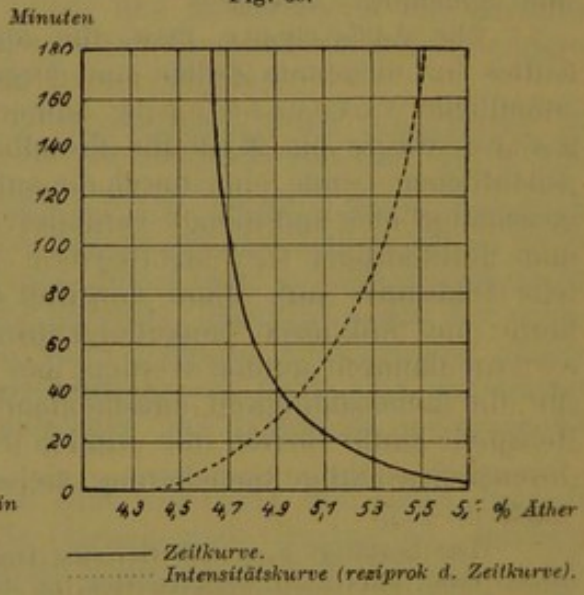


Fig. 65.



Messung der Wirkungsstärke.

Verschiedene Wirkungsintensitäten direkt messend zu vergleichen, haben wir übrigens kein Mittel, außer etwa bei der Vergiftung von roten Blutkörperchen, deren Vergiftungsgrad sich unmittelbar nach der Höhe ihres Farbstoffverlustes bemißt[2].

[1] Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1875, Bd. 3, S. 274.

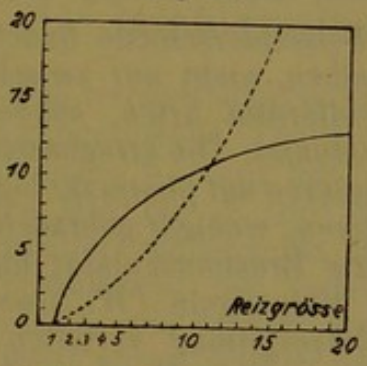
[2] Dies eigentlich nur unter der Voraussetzung, daß bei partieller Hämolyse jedes Blutkörperchen einen entsprechenden Teil seines Hämoglobins abgibt, d. h. partiell vergiftet wird. Nach Versuchen von *Handowski* ist die partielle Hämolyse aber der Ausdruck verschiedener Widerstandsfähigkeit der Blutkörperchen in einer gegebenen Blutmenge, u. zw. sind die jüngsten Blutkörperchen die resistentesten gegenüber den lipoidangreifenden und den Serum-Hämolysinen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 412.

Die prozentischen Endbeträge der Hämolyse gleicher Blutkörperchen-Aufschwemmungen durch verschiedene Mengen eines hämolytischen Giftes ergeben dann die funktionelle Beziehung zwischen Giftmenge und Wirkungsstärke.

Als indirektes Maß kann aber die Geschwindigkeit genommen werden, mit der ein bestimmter präzisierbarer Wirkungseffekt (etwa das Aufhören der Atmung bei Fischen oder die Abtötung von Bakterien) nach einer Giftdosis eintritt; der reziproke Wert der Vergiftungsgeschwindigkeit gibt dann das Maß der Giftwirkung selbst. Es hat sich nun gezeigt, daß die Intoxikationsgeschwindigkeiten in der Regel mit noch erheblich stärkerer Progression zunehmen als die entsprechenden, um den Schwellenwert verminderten Giftdosen.

Die erste Kurve Fig. 64 gibt die direkte Wirkungsintensität bei der Hämolyse, die zweite Fig. 65 die Zeitkurve der Vergiftung von Fischen durch wechselnde Ätherkonzentration und die reziproke, daraus konstruierte punktierte Intensitätskurve. Die Kurve der Hämolyse, ausgedrückt in Prozenten des ausgetretenen Hämoglobins aus einer bestimmten Blutkörperchenmenge bei steigenden Gaben von Saponin, sowie die Intensitätskurve der Äthernarkose zeigen das rapide Ansteigen der Giftwirkung. Die Form der anfangs konkaven Kurve deutet darauf hin, daß sie der additive Ausdruck von zwei Vorgängen ist, dem der Bindung, Adsorption von Saponin und dem der hämolytischen Wirkung eines Teils dieses gebundenen Saponins. Ebenso rapid steigt die Wirksamkeit der Desinfizientien mit ihrer Konzentration; die Zeiten bis zur Abtötung der Bakterien sind umgekehrt proportional einer bestimmten Potenz der Konzentrationen der Desinfektionsmittel[1].

Fig. 66.



——— *Empfindungsstärke.* ····· *Wirkungsstärke.*

Das bedeutet, daß die von einer gewissen Giftmenge getroffene und teilweise alterierte Zelle oder vielleicht ihr noch nicht alterierter, noch normal funktionierender Rest für die nächste zutretende Giftmenge weniger widerstandsfähig, „empfindlicher“ geworden ist und mit zunehmender Vergiftung immer „empfindlicher“ wird, bis zuletzt die minimalste Giftzugabe genügt, um den Effekt ad maximum zu treiben. Es ist also ziemlich genau das Gegenteil von dem Verhältnis der Empfindungsintensitäten zu wachsenden Reizen, wie es in dem *Weber-Fechner*schen Gesetz ausgedrückt ist. In Kurvenform läßt sich der Gegensatz etwa nach dem Schema Fig. 66 anschaulich machen.

In vielen Fällen ist der Effekt von sehr schwachen Giftwirkungen entgegengesetzt denen von stärkeren; die schwache Vergiftung steigert gewisse Lebensvorgänge, die stärkere hemmt sie, geradeso wie mäßige

[1] *Paul, Birstein* u. *Reuß*, Biochem. Zeitschrift 1910, Bd. 29, S. 202.

Erwärmung erregt, Überwärmung aber narkotisiert und zuletzt tötet[1]. In der tierischen Pharmakologie begegnen wir dieser „Umkehr" der Wirkung bei den „Narcoticis" des centralen und peripheren Nervensystems (vgl. Alkohol, Cocain) bei manchen „centralerregenden" (z. B. Strychnin, HCN, H_2S) und bei vielen „Stoffwechselgiften" (z. B. As, P etc.). Auch in der Pharmakologie der Pflanzen ist ähnliches bekannt: die Gärtätigkeit von Hefen läßt sich ganz allgemein nach *H. Schulz*[2] durch minimale Mengen verschiedener anorganischer Gifte erhöhen, ebenso weiß man es lange vom Wachstum von Bakterien und Schimmelpilzen.

Einfluß der Beschaffenheit der Organe.

Eine andere, noch viel größere Reihe von Bedingungen, die die Giftwirkung und das ganze Wirkungsbild bestimmen, liegt in der Beschaffenheit und dem jeweiligen Zustand der von dem Gift unmittelbar betroffenen Zellen und Organe selbst. Hier können sonst unmerkliche Verschiedenheiten sich in sehr auffälligen Wirkungsdifferenzen verraten und selbst bei den einfachsten Versuchen zu scheinbar widersprechenden Ergebnissen führen.

Ein bekanntes Beispiel dafür bietet die Coffeinvergiftung am Frosche: bei ihr beobachteten die einen lediglich einen strychninartigen Reflextetanus, die anderen dagegen eine vom Rückenmark ganz unabhängige Muskelerstarrung; und demgemäß fiel die Deutung der Coffeinwirkung ganz verschieden aus. Jene hatten aber, ohne es zu bemerken, nur rana esculenta, diese nur rana temporaria vergiftet, und bei näherem Zusehen ergab sich, daß beide Froscharten beiden Wirkungen gleichartig unterliegen, die eine aber viel leichter der Reflexsteigerung, die andere der Muskelerstarrung, so daß bei rascher und grob eintretender Vergiftung jeweils nur die eine Wirkung sich dem Blicke aufdrängt und die andere verdeckt[3].

Solche Empfindlichkeitsunterschiede findet man, um bei dem Beispiel der Muskeln zu bleiben, nicht nur zwischen Muskeln verwandter oder gar voneinander entfernter Arten, sondern auch zwischen den Muskeln desselben Individuums. Die erregbareren, im Leben stark beanspruchten Muskeln reagieren auf pharmakologische Agenzien schneller und stärker als die trägeren, weniger gebrauchten; so bleibt bei Laufvögeln die wenig benutzte Brustmuskulatur hinter der Beinmuskulatur zurück, umgekehrt bei Flugvögeln (*W. Neumann*, Diss. Bern 1883). Bei der chronischen Bleivergiftung verfallen die in der gewohnten Arbeit am meisten beanspruchten Hand- und Armmuskeln am leichtesten der Lähmung[4]. Noch größer können die Wirkungsunterschiede zwischen gesunden, in normalem Tonus befindlichen und pathologisch veränderten, abnorm erregbaren oder abnorm schlaffen Muskeln ausfallen: der trächtige Uterus, dessen Muskelfasern stärker als im nicht trächtigen Zustande gedehnt und deshalb für jeden Contractionsreiz empfänglicher sind, zieht sich in der Regel bei der Reizung des gemischten d. h. sowohl fördernde als hemmende Fasern führenden Nervus hypogastricus zusammen, der nicht trächtige Uterus dagegen erschlafft; und ebenso wie die elektrische Reizung des Nerven wirkt Pilocarpin und Adrenalin in dem einen Zustande des Uterus kontrahierend, im anderen erschlaffend (*Cushny*[5]).

---

[1] Vgl. *H. Meyer*, Münchner med. Wochenschr. 1909, Nr. 31.
[2] *Schulz*, *Pflügers* Arch. 1888, Bd. 42, S. 517.
[3] *J. Schmiedeberg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1873, Bd. 2.
[4] Vgl. *Teleky*, Deutsche Ztschr. f. Nervenheilk. 1909, Bd. 37, S. 284.
[5] *Cushny*, Journal of Phys. 1910, Bd. 41, S. 235.

Was hier von Muskelzellen gesagt ist, gilt in entsprechender Weise für alle übrigen Zellen des Organismus. Besonders deutlich tritt dies Verhältnis hervor an den Reflexapparaten des Centralnervensystems, z. B. dem Respirationscentrum, das im übererregbaren Zustand schon durch kleinste, sonst kaum wirksame Gaben von Morphin, oder dem Wärmeregulationscentrum, das vom fiebererregten Zustand durch kleine, am normalen ganz unwirksame Mengen antipyretischer Mittel zur Norm zurückgeführt wird. Von vornherein wird man annehmen dürfen, daß in allen lebenden Zellen die einstweilen nicht erklärbare Tendenz besteht, ihre normale funktionelle Mittellage festzuhalten und, wenn einmal nach der einen oder anderen Seite aus ihr abgedrängt, wieder zu ihr zurückzukehren. Auf diesem selbstregulierenden inhärenten Prinzip beruht die Beständigkeit des Individuums und der Arten und auch das Wesen der Vis medicatrix naturae. Ein einfaches sehr bezeichnendes und einleuchtendes Beispiel dafür bietet das Verhalten der Gewebszellen gegenüber wechselnden osmotischen Druckschwankungen: wird eine überlebende Leber mit hypotonischer Salzlösung durchspült, so schwillt sie unter Quellung ihrer Zellen langsam an; läßt man nun isotonische Lösung durchströmen, so nimmt sie ganz rapide wieder ihren normalen Quellungszustand und ihr Volumen an. Desgleichen schrumpft sie langsam durch hypertonische Lösungen, kehrt unter isotonischer Lösung aber schnellstens zur Norm zurück (*Demoor*[1]). Die osmotischen Reaktionen lebender, nicht abgetöteter Zellen in der Richtung zur Normallage treten also leichter ein als die, welche von ihr ablenken.

Ähnliches gilt von dem wechselnden Spannungszustand contractiler Organelemente, dem Erregungszustand (Tonus) der Nervencentren u. s. f. Es sei u. a. an die erschlaffende Wirkung des Papaverins auf die pathologisch „erregten“ glatten Muskeln (S. 185) oder an die regulierende Digitaliswirkung am irregulär schlagenden Herzen (S. 253) erinnert. Allerdings liegen die Verhältnisse bei vielen Organen und Organfunktionen nicht so einfach wie in den erwähnten Beispielen: die meisten von ihnen unterliegen normalerweise dauernd einer doppelten antagonistischen Beeinflussung antreibender und hemmender Impulse, die ihnen entweder durch Nervenerregungen oder durch chemische Stoffe (Hormone) zugehen.

Die Darmmuskulatur erhält antreibende Impulse durch den Nervus vagus, hemmende durch den N. sympathicus; ist der Darm völlig erschlafft, nur weil ihm gar keine Vagusimpulse zugehen, so wird ein vaguserregendes Gift ihn sehr wirksam und leicht in Contraction bringen, u. zw. um einen höheren Betrag, als wenn er schon vorher in einem mittleren Contractionszustand gewesen wäre; ist die anfängliche Darmmuskelschlaffheit aber durch starke hemmende Sympathicusimpulse bedingt, so leisten diese der Wirkung des vaguserregenden Giftes Widerstand und der Effekt wird nun geringer sein als am einfach ruhenden Darm.

---

[1] *Demoor*, Bull. de l'Ac. r. de Belg. Déc. 1906.

Dieser das gesamte vegetative Organsystem, die glatte Muskulatur, die Drüsen, die Kreislaufsorgane beherrschende physiologische Innervationsantagonismus muß demnach die Wirkung der an diesem System angreifenden Gifte jeweils moderieren; er bedingt und erklärt auch den gegenseitigen Antagonismus aller jener Gifte selbst, die eben diese entgegengesetzten Innervationsapparate in Bewegung setzen.

Selbst entgegengesetzte Wirkungen kleiner und großer Gaben desselben Giftes können auf physiologischem Innervationsantagonismus beruhen: nach *Schwarz*[1] erregen z. B. kleine Dosen Cholin die Hemmungscentren der Pankreassekretion, große Dosen dagegen die in der Drüse selbst gelegenen sekretionsfördernden Nervenapparate; umgekehrt das Atropin (*Wertheimer* u. *Lepage*[2]).

Von der antagonistischen Beeinflussung der Organe durch innere Sekrete, d. h. physiologisch gebildete Pharmaka ist nur einiges wenige tatsächlich festgestellt und noch kaum aufgeklärt. Hierher gehört das teilweise antagonistische Verhalten des Cholins gegenüber dem Adrenalin (cf. S. 158, 180). In anderen Fällen, wie in der wahrscheinlich gegensätzlichen Beeinflussung der Leberzellen durch das Pankreas-Hormon und durch das Adrenalin (vgl. S. 164, 401), ist der Vorgang noch ganz unklar und läßt sich auf das eben angedeutete Schema nicht bringen; von den Hormonwirkungen der Schilddrüse, der Hypophyse, der Genitaldrüsen ganz zu schweigen[3].

Der auf doppelter, u. zw. entgegengesetzter Organinnervation beruhende Antagonismus von Arzneistoffen und Giften — man könnte ihn „organischen Antagonismus" nennen — bietet dem Verständnis keine besondere Schwierigkeit: erregt ein Mittel die Vasodilatatoren, so wirkt es begreiflicherweise entgegen einem anderen, welches die Vasoconstrictoren erregt u. s. f.

Sehr viel weniger durchsichtig aber ist der antagonistische Vorgang, der sich unmittelbar am selben physiologischen Apparat, am gleichen Organelement abspielt, d. h. wenn ohne Vermittlung antagonistischer Vorrichtungen ein Stoff die Wirkung des anderen an einer Organzelle aufhebt; man muß dabei zwei grundsätzlich verschiedene Reihen von Erscheinungen unterscheiden.

Entgiftung. *a*) Antagonistisch erscheint die Wirkung eines Stoffes, der einen anderen wirksamen Stoff chemisch verändert oder ihn bindet, d. h. in seiner specifisch wirksamen Affinität sättigt: wir bezeichnen dies als chemische Entgiftung. Ein Beispiel für die erstere Art (chemische Veränderung) ist die Entgiftung der Cyanate und Nitrile durch Thiosulfat.

Cyanwasserstoff ebenso wie die Nitrile, d. i. die homologen Alkoholcyanüre, wie z. B. Malonitril, werden durch aktivierten Schwefel leicht in die wenig giftigen Rhodanverbindungen übergeführt; es gelingt so Tiere, die durch Nitril oder Cyanid tödlich vergiftet sind und bereits mit dem Tode ringen, durch subcutane, besser noch intravenöse Injektion einer Thiosulfatlösung wieder herzustellen. Bei der enorm schnell das Respirationscentrum lähmenden Cyanatvergiftung muß das Gegengift unmittelbar nach dem Gift gegeben oder aber die Folgen der Giftwirkung durch einige Minuten lange künstliche Atmung hintangehalten werden; bei den etwas langsamer wirkenden homologen Nitrilen gelingt die Entgiftung noch lange nachher.

---

[1] *Schwarz*, Zentralbl. f. Phys., Bd. 23.

[2] *Wertheimer* u. *Lepage*, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1901, S. 759.

[3] Vollständige Literatur und Kritik in *Biedl*, Innere Sekretion, 2. Auflage. Wien 1913.

Das Gegengift dringt hier also bis in oder unmittelbar an die bereits vergifteten Organzellen und zerstört das Gift in ihnen: das ist mit entscheidend.

Ein Beispiel für Entgiftung durch chemische Bindung bietet die Entgiftung von freien Säuren durch Alkalicarbonat oder der Oxalate durch Calciumsalz[1], ebenso auch die Entgiftung der Saponine[2] und des Krötengiftes[3] durch Cholestearin.

Ist die Verbindung des Giftes mit dem Zellprotoplasma, d. h. dem reagierenden Bestandteil desselben schwer oder gar nicht reversibel, z. B. wegen völliger Unlöslichkeit des Reaktionsproduktes (wie mancher Schwermetallverbindungen der Eiweißkörper, die deshalb zur Speicherung und zu „oligodynamischen Wirkungen" führen), so kann auch ein adäquates, giftbindendes Gegengift die Giftreaktion begreiflicherweise nicht rückgängig machen. Man kann aber das Protoplasma restituieren durch Ersatz des durch das Gift in Beschlag genommenen Bestandteiles. Das ist bei der erwähnten Calciumwirkung in der Tat der Fall. Ist die Verbindung dagegen leicht reversibel, wie z. B. bei der Chloral- oder Chloroformvergiftung, so wird eine Substanz, die ebenso große oder größere Avidität zum Gift besitzt als die Zellbestandteile, das Gift an sich ziehen und die Zelle entgiften können.

So soll es nach *Nerking*[4] gelingen, mit Lecithinemulsion, die in die Blutbahn injiziert wird, eine tiefe Chloroformnarkose abzuschwächen oder aufzuheben.

b) Eine ganz eigene Art von örtlichem echten Antagonismus, d. i. von Wett- oder Gegenstreit ist es aber, wenn z. B. Atropin die Wirkung des Muscarins aufhebt. Die beiden antagonistischen Gifte haben zueinander gar keine chemische Beziehung und wirken aufeinander nicht ein; sie beeinflussen aber das gleiche Organsubstrat in entgegengesetztem Sinne. *Antagonismus.*

Das einfachste Schema dieser Art von Antagonismus kennen wir aus den Untersuchungen von *P. Nasse*[5] über die Beeinflussung von Fermenten durch Gifte. *Nasse* fand, daß die Energie des Hefefermentes Invertin durch KCl gehemmt, durch NH_4Cl beschleunigt werde, und daß in bestimmten Mengenverhältnissen die Antagonisten ihre gleichzeitigen Wirkungen gegenseitig aufheben. Dasselbe Verhältnis fand er bei den Alkaloiden Chinin und Curarin; ersteres hemmt, letzteres fördert, beide zusammen in geeignetem Verhältnis ändern nichts an der ursprünglichen Kraft des Invertins. Also ein gegenseitiger, ein doppelter Antagonismus. Da weder Chlorkalium mit Chlorammonium noch Curare mit Chinin in irgend eine chemische Wechselwirkung treten, so wird ein Verständnis uns nur ermöglicht, wenn wir einen im Ferment vorhandenen, für beide Antagonisten gemeinsamen Angriffspunkt annehmen, der durch die Verbindung mit ihnen in entgegengesetzter Weise beeinflußt wird.

Ein grobes Gleichnis mag dies erläutern: Meerwasser hat eine gewisse Leitfähigkeit, physiologisch gedacht Erregbarkeit für den elektrischen Strom; setzt man Alaun zu, so steigt die Leitfähigkeit

---

[1] *Januschke*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 61, S. 363.
[2] *Ransom*, Deutsche med. Wochenschr. 1901, Nr. 13.
[3] *Fühner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 383.
[4] *Nerking*, Münchner med. Wochenschr. 1909, Bd. 29.
[5] *H. Baum*, Zur Lehre vom Antagonismus. Diss. Rostock 1892.

an, versetzt man das Wasser mit Alkohol, so sinkt sie erheblich, denn Alaun ist ein Elektrolyt, Alkohol ein Nichtleiter. Eines aber kann das andere aus dem Wasser verdrängen; durch Alkohol kann der Alaun zum Ausfallen, umgekehrt durch Alaun der Alkohol zur Abscheidung gebracht werden, so daß er über der Lösung schwimmt, und je nach den wirkenden Massen wird sich ein gewisses Gleichgewicht herstellen, mit entweder positiv oder negativ oder gar nicht geänderter Leitfähigkeit der Meerwasserlösung. Ein den wirklichen Lebensvorgängen schon näherstehender derartig antagonistischer Vorgang ist bei der Einwirkung von Salzlösungen auf Kolloide beobachtet worden: Salze von einwertigen und zweiwertigen Metallen hemmen sich gegenseitig in ihren kolloidfällenden Wirkungen, und je nach ihren wirksamen Massen können sie einander aus ihrer Wirkungssphäre verdrängen. Ein ganz ähnlicher Antagonismus der einwertigen und der mehrwertigen Metallionen ist bei der Einwirkung von Salzlösungen auf lebende Organismen, auf Funduluseier, auf Muskeln und contractile Organe überhaupt nachgewiesen worden[1]. Dies nötigt uns, für die betreffenden Antagonisten eine gleichartige reversible Reaktion, d. h. eine labile Verbindung irgend welcher Art mit dem gemeinsamen Substrat der lebenden Zelle anzunehmen, wobei je nach dem Vorwiegen des einen oder anderen Antagonisten in der Zellfunktion mehr die Hemmung oder mehr die Erregung hervortreten muß. Für einen so vorgestellten Vorgang haben wir tatsächlich ein genau untersuchtes Beispiel in dem Verhalten des Sauerstoffs und des Kohlenoxyds zu den roten Blutzellen. Der Sauerstoff bildet hier gleichsam das funktionsfördernde, das Kohlenoxyd das hemmende oder lähmende Gift. Aufeinander wirken sie nicht ein, haben aber beide eine gleichartige, quantitativ jedoch sehr verschiedene Affinität zum Hämoglobin und können sich gegenseitig, ihren wirksamen Massen entsprechend, verdrängen. Deshalb gelingt es, Blut, das mit Kohlenoxyd sogar gesättigt ist, durch Behandeln mit Sauerstoff wieder völlig zu restituieren, vorausgesetzt, daß die Vergiftung nicht schon so lange gedauert hat, daß die vergifteten Blutzellen abgestorben sind. Aber die Verdrängung des Kohlenoxyds geht schwer und langsam von statten, denn seine Anziehungskraft zum Hämoglobin ist 200mal stärker als die des Sauerstoffes; die schwache Kraft der Sauerstoffmolekülе muß daher durch ihre Zahl ersetzt werden, d. h. durch die größere Masse, die höhere Konzentration des Sauerstoffs. Deshalb gelingt die Rettung der durch Leuchtgas Vergifteten durch Sauerstoffinhalation keineswegs immer; der Prozeß dauert zu lange, und inzwischen ist Gehirn und Herz erstickt. Damit berühren wir einen Streitpunkt von prinzipieller Bedeutung, die Frage nämlich nach der Möglichkeit eines wechselseitigen Antagonismus. Diese Möglichkeit ist wiederholt geleugnet worden: es könne wohl

[1] Besonders erwähnt seien hier die Untersuchungen von *J. Loeb* (Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 31, S. 450, u. 1912, Bd. 32, S. 308, Bd. 33, S. 480, Bd. 36, S. 293) über den gegenseitigen Antagonismus der K'- und Na'-Ionen, die nach Versuchen an dem Seefisch Fundulus sich bei verschiedenen Konzentrationen kompensieren, wenn sie zueinander im Verhältnis von ca. 1 : 17 stehen; in jedem anderen davon erheblich abweichenden Verhältnis sind die Na'- und K'-Ionen giftig.

ein erregtes Organ gelähmt, nicht aber ein gelähmtes in Erregung versetzt werden; das lähmende Gift behalte unter allen Umständen die Oberhand.

Statisch betrachtet ist dies richtig; aber der statische Zustand einer Zellvergiftung gilt nur für die irreversiblen Giftwirkungen von Kolloiden, Toxinen und gewissen Metallionen, in fast allen anderen akuten Vergiftungen ist die Giftbindung lösbar, so daß schon durch die Umspülung mit giftfrei gewordenem Blute die Zelle wieder entgiftet, das Gift aus ihr ausgewaschen wird. Tritt dann an Stelle des indifferenten reinen Blutes ein mit Gegengift beladenes, d. h. mit einem Stoffe, der zu den ergriffenen Organbestandteilen die gleichartige Affinität hat, so muß das Gift verdrängt, die Entgiftung beschleunigt werden und die erregende antagonistische Wirkung des an die Stelle des lähmenden Stoffes getretenen Gegengiftes zur Geltung kommen. Ein sehr lehrreiches Beispiel eines solchen Konkurrenzantagonismus bietet die von *Meltzer* u. *Auer*[1] entdeckte Gegenwirkung von Calciumsalz gegenüber dem narkotisierenden Magnesiumsalz (vgl. S. 107). In allgemeinerer Form ist auch der gegenseitige Antagonismus aller vier Kationen Ca˙ Mg˙, Na˙ und K˙ in den Organismen angedeutet; denn nur bei richtigem Verhältnis derselben zueinander in den Geweben scheinen diese ihre normalen Eigenschaften, insbesondere ihre normale Erregbarkeit zu bewahren[2]. Bei der simultanen Einwirkung verschiedener Ionen auf eine Zelle entsteht ein Antagonismus bzw. Entgiftung allein schon durch die gegenseitige physikalische Behinderung des Eindringens in die Zelle; dies ist von *J. Loeb*[3] in Versuchen am Fundulus wahrscheinlich gemacht, in aller Schärfe aber, quantitativ chemisch von *Szücs*[4] an Pflanzenzellen (Keimwurzeln von Cucurbita pepo und an Spirogyrazellen) nachgewiesen worden. So ist es nun auch zu verstehen, daß die vorerwähnte Giftwirkung kleinster Kupfermengen im destillierten Wasser gegenüber niederen Tieren durch einen kleinen Zusatz von NaCl aufgehoben werden kann[5].

Ebenso läßt sich der reziproke Antagonismus begreifen, der zwischen Atropin und Pilocarpin und Muscarin tatsächlich festgestellt ist. Auch in diesen Fällen ist die Affinität des einen Giftes zum Zellprotoplasma, vielleicht auch seine Fähigkeit, zu ihm hinzudringen, größer als die des anderen, so wie wir es beim Kohlenoxyd und Sauerstoff kennen gelernt haben, und der antagonistische Effekt wird sich als eine Funktion der relativen Giftaffinitäten und Mengen sowie der Reaktionszeiten darstellen.

---

[1] *Meltzer* u. *Auer*, Amer. Journ. of Physiol. 1908, Bd. 21, S. 400.

[2] *J. Loeb*, Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906, S. 118 u. 139, und *Meltzer* u. *Auer*, Amer. Journ. of Physiol. 1908, Bd. 21, S. 400. Werden Tiere so gefüttert, daß ihr Basengleichgewicht dauernd gestört wird, z. B. Kaninchen ausschließlich mit Grünfutter, so erkranken sie und gehen zu grunde. Vgl. *Luithlen*, Wiener klin. Wochenschr. 1912, Nr. 18, ferner *Lötsch*, Zeitschr. f. Infektionskrankheiten d. Haustiere. 1912, XII, 205, über den sog. „Stallmangel" des Viehes.

[3] *J. Loeb*, Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 31, S. 450, und 1912, Bd. 43, S. 181; ältere Literatur u. a. bei *Zangger*, Über Membranen etc. Ergebnisse der Physiologie, Wiesbaden 1908, Bd. 7, S. 144 ff.

[4] *Szücs*, Jahrbücher für wissenschaftliche Botanik. LII, 1912, S. 85 ff.

[5] *Bullot*, Univ. of Calif. Publ. Physiol. 1904, Vol. I, S. 199; *J. Loeb*, Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906, S. 81 ff.

Bei dieser Betrachtungsweise ist vorausgesetzt, daß die antagonistischen Gifte in den Organen, bzw. den Zellmembranen, einen gemeinsamen, d. h. den genau gleichen Angriffspunkt haben, was freilich experimentell überhaupt nicht zu beweisen ist und nur in Fällen von nachgewiesenem, streng wechselseitigem Antagonismus logisch zu schließen wäre. Sonst aber bleibt die zweite Erklärungsmöglichkeit offen, daß das lähmende Gift an dem Organelement weniger peripher als das erregbarkeitssteigernde angreift: ersteres würde dann den Weg für die vom Nerven herkommenden Reize so weit blockieren, daß sie nicht mehr mit zureichender Stärke die peripheren Elemente treffen, um sie in Erregung zu versetzen; das erregende Gift würde diese Elemente aber erregbarer und für die vorher unwirksamen Reize wieder empfindlich machen. Ist freilich die Lähmung, d. h. Blockierung vollständig, so daß gar keine Erregung mehr hindurch kann, so bleibt der erregende Antagonist unwirksam, es kann dann strenggenommen nur von einseitigem oder eigentlich Pseudoantagonismus gesprochen werden. Dies dürfte u. a. für das Verhältnis zwischen Curare und Physostigmin gelten, und auf gleicher Grundlage mag auch der Antagonismus beruhen, in dem erregende und lähmende Hirn- und Rückenmarksgifte stehen: die Morphinbetäubung kann teilweise durch Atropin, die Atropinaufregung durch Morphin aufgehoben werden; und ähnlich stehen sich die narkotischen Gifte: Chloralhydrat oder Alkohol und die erregenden: Coffein, Strychnin oder Cocain gegenüber.

Wahrscheinlich handelt es sich auch in allen diesen Fällen nie um komplette Lähmung, sondern nur um Schwächung, Erschwerung der Erregungsleitung, so daß die normalen Impulse auf ihren Wegen geschwächt oder verlangsamt werden und an der motorischen Ganglienzelle nicht mehr die Entladung zu bewirken vermögen. Das antagonistische „Erregungsmittel" mag dann wohl die Reizschwelle an dem motorischen Neuron oder an zwischengelegenen Schaltapparaten erniedrigen, so daß nun auch die abnorm geschwächten zentripetalen Erregungen zur Energieentladung ausreichen. Diese Auffassung wird dadurch gestützt, daß erfahrungsmäßig von den Apparaten des spinalen Reflexbogens die receptorischen stets schneller und stärker durch ein narkotisches Gift angegriffen werden als die motorischen, so daß letztere noch ihre nahezu normale Erregbarkeit haben können, jedoch in Ruhe verharren, weil sie nicht zureichende Impulse von den gehemmten receptorischen Bahnen erhalten.

Immunität. Chemische Entgiftung liegt manchen Formen von Immunität zu grunde, so namentlich der Immunität gegenüber den Toxinen. Die vom Körper gebildeten Antitoxine circulieren im Blute und fangen die ins Blut etwa eintretenden Toxine ab (vgl. S. 537).

In die circumcellularen Lymphräume der Gewebe oder in die Gewebszellen selbst scheinen die Antitoxine nur schwer oder gar nicht gelangen zu können, da die giftempfindlichen Organzellen, wenn sie unter Umgehung der Blutbahn in Kontakt mit dem Toxin gebracht werden, auch am immunisierten Tiere der typischen Vergiftung erliegen (*Meyer* u. *Ransom*, *Gley*[1]). Auch viele andere, schwer diffusible Körper verhalten sich ebenso: Ferrocyannatriumlösung z. B. kann ins Blut und sogar in die Subarachnoidealflüssigkeit injiziert werden, ohne eine merkliche Wirkung zu entfalten; wird aber das Rückenmark selbst durch einen kleinen Stich oder Schnitt der vergifteten Cerebrospinalflüssigkeit zugängig gemacht, so treten sofort heftige Vergiftungssymptome auf.

---

[1] *Meyer* u. *Ransom*, (Tetanus). Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 49; *Gley* (Aalgift). C. r. Ac. Sc. Nov. 1904.

Die Toxinimmunität ist daher praktisch humoral; eine cellulare Toxinimmunität hat sich bisher, abgesehen von erblicher Anlage, nur an den roten Blutkörperchen (gegen Aalserum, *Tschistowitsch*[1]) nachweisen resp. erzeugen lassen[2].

Dagegen ist die angeborene oder durch Gewöhnung erworbene Immunität gegen alle anderen Gifte fast immer cellular.

Eine Ausnahme scheint die Immunität der Kaninchen gegen Atropin zu bilden: nach *Fleischmann*[3] hat das Blutserum gesunder Kaninchen in individuell wechselnder Stärke[4] die Fähigkeit, Atropin zu zerstören[5].

Salamander sind gegen Curarevergiftung sehr widerstandsfähig. *Phisalix* und *Contejean* glaubten gefunden zu haben, daß sich diese Immunität mit Salamanderblut übertragen lasse; dies hat sich aber nicht bestätigen lassen (*Heuser*[6]).

In manchen Fällen sind uns die chemischen Mittel, mit denen die Zellen das eingeführte Gift unschädlich machen oder abwehren, einigermaßen verständlich; so die Fähigkeit der Leberzellen, durch Ammoniak auf Kosten der Harnstoffsynthese Säuren zu neutralisieren, zahlreiche Gifte durch Paarung mit Glykuronsäure oder Schwefelsäure zu entgiften oder durch Oxydation und Reduktion zu verändern. Diese chemischen Zellfähigkeiten lassen sich durch Übung erheblich steigern, wie z. B. die Glykuronsäuresynthese durch steigende Campher vergiftung (*Schmiedeberg* u. *Meyer*[7]) oder die Morphiumzerstörung (*Faust*[8]) und die Nicotinzerstörung[9]. Hefezellen gewöhnen sich an einen hohen, anfangs sehr giftigen Gehalt von Fluorammonium in der Nährlösung, indem sie allmählich Kalk speichern und das lösliche Fluorid in unlösliches Fluorcalcium verwandeln[10].

In anderen Fällen ist die cellular-chemische Immunität noch völlig unaufgeklärt, wie bei der eben erwähnten Morphingewöhnung die Unempfindlichkeit der Gehirnzellen, die sich an der Zerstörung des Morphins nicht nachweisbar beteiligen (*Rübsamen*[11]) und trotzdem beim immunisierten Tiere gegen das Gift sehr widerstandsfähig geworden sind, oder die relative Immunität der Morphinisten gegen Cocain (*Chouppe*[12]). Ebenso unerklärt ist die natürliche hochgradige Immunität des Igels, Huhnes, Frosches gegen Kantharidin, des Krötenherzmuskels gegen digitalisartige Gifte. Sehr überraschend, aber doch

---

[1] *Tschistowitsch*, Ann. Inst. Past. 1899, XIII, 406.

[2] Genetisch ist die Toxinimmunität allerdings cellular, da die Antitoxine Reaktionsprodukte und Excrete von Zellen sind.

[3] *Fleischmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 518; *Fickewirth* u. *Heffter*, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 40, S. 36.

[4] *Metzner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 68, S. 110, und *Metzner* u. *Hedinger*, ibidem Bd. 69, S. 272. Die von *Fleischmann* angenommene Beziehung der Schilddrüse zu der atropinzerstörenden Kraft des Serums ließ sich nicht bestätigen.

[5] Vgl. dazu *Cloetta*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 64, S. 427.

[6] *Heuser*, Arch. int. de pharm. 1902, IX.

[7] *Schmiedeberg* u. *Meyer*, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1879, Bd. 3, S. 422.

[8] *Faust*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 44, S. 217.

[9] *Dixon* u. *Lee*, Quart. Journ. of exp. Physiol. 1912, Vol. V, S. 373.

[10] *Effront*, zit. nach Ergebnissen der Physiologie. 1907, Bd. 6, S. 71 (Ref. von *Hausmann*). Über Anpassung an abnorm hohe osmotische Spannung vgl. *Dernoschek*, *Pflügers* Arch. 1911, Bd. 143, 303, und *J. Loeb*, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 53, S. 391.

[11] *Rübsamen*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 59, S. 227.

[12] *Chouppe*, C. r. Soc. Biol. 1889.

erklärlich ist die Immunität gewisser Schimmelpilze (Penic. glaucum u. a.), die noch in 1—21% $CuSO_4$-Lösungen wachsen, während andere (z. B. Muc. mucedo) schon in 0·016% $CuSO_4$ sterben, und Algen sogar in Lösungen, die nur 1 : 1000 Millionen Cu-Salz enthalten: Die Immunität beruht auf der Undurchdringlichkeit der Zellwand von Pen. glauc. für das Metallsalz (ähnlich auch für Zn- und Hg-Salze[1]). Dagegen ist es selbstverständlich, daß die Gifte ihre specifische Wirkung an Organismen nicht ausüben können, bei denen die entsprechenden giftempfindlichen Apparate überhaupt nicht oder nicht ausreichend ausgebildet sind; bei Tieren, die ein Brechcentrum nicht haben, kann Apomorphin nicht emetisch wirken; bei Foeten und Neugeborenen, deren Rückenmark noch nicht voll entwickelt ist, ruft Strychnin keine Reflexkrämpfe hervor (*Gusserow*[2]).

Wenn übrigens die weiteren Folgen einer Vergiftung, etwa der durch sie sekundär veranlaßte Tod des Vergifteten ins Auge gefaßt und als Kriterium und Gradmesser von Immunität genommen werden, so ergibt sich ein paradoxes Resultat: Frösche sind dann gegen Curare hochgradig immun, weil die Respirationslähmung sie nicht tötet, so lange nur ihre Haut der Luft ausgesetzt ist; Mäuse ertragen bei niedriger Außentemperatur eine sonst rasch tödliche Kohlenoxydvergiftung viele Stunden lang, weil sie sich auf die umgebende Temperatur abkühlen und ähnlich winterschlafenden Tieren ihren Stoffwechsel so einschränken, daß sie mit dem geringen, ihnen gebliebenen Rest von Sauerstoff-Hämoglobin auskommen (*Joh. Bock*[3]). Und Foeten im Mutterleib ertragen ohne unmittelbaren Schaden langanhaltende Morphin- oder Chloroformvergiftung, weil sie ihren Respirationsapparat nicht brauchen, während sie geboren und auf eigene Atmung angewiesen sogar ganz außerordentlich leicht durch die geringsten Mengen von Morphium- oder Chloroform unter Respirationslähmung getötet werden; woraus es sich erklärt, daß kurz vor oder während der Geburt eine tiefe Morphium- oder Chloroformnarkose der Gebärenden für das Kind lebensgefährlich ist, nicht aber während der Schwangerschaft.

Synergismus. Nennt man die Schwächung oder Hemmung eines Giftes durch ein anderes „Antagonismus", so kann die einseitige oder gegenseitige Verstärkung als „Synergismus" bezeichnet werden[4]. Hierüber ist nur weniges genauer beobachtet und bekannt: die erhöhte Kohlensäurespannung im Blut (Verminderung der Alkalicarbonate durch Säurevergiftung) begünstigt die Giftwirkung der Chlorate auf die roten Blutkörperchen, vielleicht durch vermehrte Abspaltung freier Chlorsäure.

Ein anderes Beispiel bietet das Zusammenwirken von Cocain und Adrenalin: die Wirkungen des Adrenalins auf die Blutgefäße, die Blasenmuskulatur, den Dilatator der Iris u. s. w. werden durch eine vorgängige oder gleichzeitig beigebrachte, sehr kleine, an sich unwirksame Gabe von Cocain hochgradig verstärkt (*Fröhlich* u. *Loewi*[5]).

---

[1] *Pulst*, Jahrb. f. wissensch. Botan. Bd. 37, S. 205; cf. Ergebn. d. Physiol. 1907, Bd. 6, S. 75.

[2] *Gusserow*, Arch. f. Gyn. 1871, Bd. 3, S. 241; Arch. f. Gyn. 1878, Bd. 13, S. 63.

[3] *Joh. Bock*, Exp. Unders. over kulilte intox. Kopenhagen 1895.

[4] Vgl. *Führer*, Münchner med. Wochenschr. 1911, S. 179.

[5] *Fröhlich* u. *Loewi*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62.

Um einfache Summation gleichgerichteter Wirkungen handelt es sich dabei nicht, sondern um potenzierte Wirkung[1].

Ein erklärendes Schema dafür haben wir nicht; man hat den Vorgang wohl als Sensibilisierung bezeichnet und damit in Vergleich gestellt mit dem Sensibilisieren lichtempfindlicher Stoffe; oder auch mit dem Beizen der Gespinstfaser in der Färberei.

Praktisch von größerer Wichtigkeit ist der Synergismus der Narkotica, z. B. die kombinierte Wirkung von Scopolamin und Morphin, von Morphin und Äther oder Stickoxydul, von Scopolamin und Urethan, von Magnesiumsulfat und Chloroform[2]. Und eine ähnliche oder vielmehr analoge Erscheinung ist die auffallend starke Beeinflussung des Wärmeregulationscentrums durch kombinierte Wirkung von gewissen Krampfgiften und Schlafmitteln (vgl. S. 458).

Quantitativ noch sicherer läßt sich die Potenzierung bei der Kombination hämolytischer Stoffe feststellen: hämolytische Serummischungen oder Mischungen anderer gegenseitig indifferenter hämolytischer Stoffe, wie z. B. Saponin mit Ammoniak, verursachen eine viel ausgiebigere Hämolyse, als der Summe der Partialhämolysen entsprechen würde[3].

In allen diesen Fällen handelt es sich um das Zusammenwirken pharmakologisch ungleichartiger Substanzen, während gleichartige ihre Wirkungen einfach summieren (*Bürgi*)[4].

Bei den Mischnarkosen von Äther mit Chloroform oder mit Alkohol schienen die Versuche von *Honigmann*[5] eine Potenzierung allerdings zu ergeben, sie haben sich aber, in einwandfreier Weise angestellt, nicht bestätigen lassen (*Madelung*[5]). Theoretisch ließe sich übrigens eine gewisse Potenzierung begründen: *Führer*[6] hat gezeigt, daß die Löslichkeit von Chloroform in Wasser durch Ätherzusatz gemindert wird, der Teilungskoeffizient des Gemisches zwischen Wasser und Öl (vgl. S. 102) daher zu gunsten einer verstärkten narkotischen Wirkung geändert wird; die Änderung ist aber bei den für die Narkose in Betracht kommenden Verdünnungen der Narkotica so gering, daß sie praktisch nicht bemerkbar wird.

Aus den oben angeführten und ähnlichen Beobachtungen hat *Bürgi*[4] geglaubt, eine allgemeingiltige Gesetzmäßigkeit entnehmen zu können, wonach sich ungleichartig wirkende Pharmaka in ihren gleichgerichteten Wirkungsfolgen immer potenzieren, gleichartig wirkende aber einfach summieren. In zahlreichen Nachprüfungen[7] dieses Theorems hat es sich aber nicht bestätigen lassen; das Kom-

[1] Über Synergismus von Adrenalin und Hypophysenextrakt vgl. *Kepinow*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 67, u. *Fröhlich* u. *Pick*, ibid. 1913, Bd. 74. Synergismus von Adrenalin und Schilddrüsenextrakt vgl. *Asher* u. *v. Rodt*, Zentralblatt f. Physiol. 1912, Bd. 26, S. 223.

[2] Vgl. *Meltzer*, Berliner klin. Wochenschr. 1906, Nr. 3; *Bürgi*, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 1 u. 2.

[3] *Henri Cernovodeanu*, C. r. Soc. Biol. 1905; C. r. Ac. Sc. 1905, ferner *Arrhenius*, Vers. über Hämolyse. Communicat. de l'Inst. Séroth. de L'État Danois. 1908, Bd. 2; jedoch ist ein verstärkter Effekt auch bei der kombinierten Hämolyse keineswegs regelmäßig, unter Umständen tritt im Gegenteil Abschwächung ein — eine Gesetzmäßigkeit ist vorderhand auch hier nicht festzustellen; *Führer* u. *Greb*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, S. 29 u. 348.

[4] *Bürgi* und seine Schüler in zahlreichen Publikationen 1910—1913; Lit. bei *Marie Klammer*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, Bd. 1, S. 75.

[5] *Honigmann*, Arch. f. klin. Chirurgie. 1899, Bd. 58; *Madelung*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 409.

[6] *Führer*, Münchner med. Wochenschr. 1910.

[7] *Kochmann*, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 34; *v. Issekutz*, *Pflügers* Arch. 1912, Bd. 151; *Zorn*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913, Bd. 12, u. a. m.

binationsresultat ist jeweils verschieden, u. zw. abhängig u. a. von dem Einfluß, den die angewandten Pharmaka auf ihre Löslichkeit, Eindringungs- und Adsorptionsfähigkeit gegenseitig ausüben. Dieser Einfluß ist nur in wenigen Fällen erkennbar und läßt dann allerdings den Erfolg voraussehen[1].

Abgesehen aber von der gegenseitigen Beeinflussung von Giften hat es immerhin den Anschein, als wenn die Zellfunktion in der Regel stärker und leichter beeinflußt wird, wenn eine geringere Summe verschiedenartiger Bestandteile ihres Protoplasmas in Beschlag genommen, als wenn gleichartige Bestandteile (Angriffspunkte), in größerer Zahl oder in höherem Grade betroffen werden.

Dasselbe gilt augenscheinlich auch von der Einwirkung von Giften auf niedere Organismen. *Lépine*[2] hat zu parenchymatöser Desinfektion eine Mischung mehrerer Antiseptica empfohlen, und zwar in so hochgradigen Verdünnungen, daß von jeder einzelnen eine schädliche Wirkung weder auf das behandelte Gewebe noch auf die pathogenen Bakterien zu erwarten war. Die Summe dieser verdünnten Antiseptica erwies sich als antiseptisch sehr wirksam, für den Wirt aber völlig unschädlich, weil der größere Teil der Ingredienzien an sich kaum giftig war. Berücksichtigt man die von *Lépine* angewendeten Verdünnungen, so läßt sich die antiseptische Wirkung der Gesamtmischung durch einfache Addition nicht erklären. Systematische Untersuchungen über potenzierte Wirkungen von antiseptischen Mischungen liegen indessen kaum vor[3].

Neuerdings ist das Kombinationsverfahren unter einem etwas anderen Gesichtspunkt von *P. Ehrlich* zur Bekämpfung von Trypanosomen angewendet worden; er fand, daß die Kombination von wenig wirksamen Trypanfarbstoffen mit anderen ebenfalls wenig giftigen Farbbasen stark wirksame Mischungen ergibt, ebenso wie eine passende Kombination mit Arsenverbindungen[4].

Wahrscheinlich übrigens liegt das gleiche Prinzip auch der günstigen therapeutischen Wirkung zu grunde, die die ältere Medizin so vielfach durch gemischte Arzneien zu erzielen suchte; es sei nur an die praktisch erprobte Kombination von Abführmitteln erinnert.

Über empfindlichkeit.

Konnte im vorangehenden Abschnitt durch den Antagonismus oder richtiger durch gegenseitige Bindung oder Zerstörung chemischer Stoffe wenigstens ein Teil der Immunitätserscheinungen erklärt werden, so lassen sich nuf der anderen Seite einige Formen der Überempfindlichkeit oder Idiosynkrasie durch Synergismus verständlich machen. So erklärt sich vielleicht nach den vorher angeführten Beobachtungen die hochgradige Empfindlichkeit mancher

[1] Vgl. dazu *Führer*, Über Synergismus der Gifte. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69, u. 1913, Bd. 75.

[2] *Lépine*, Rev. de méd. 1886, S. 184; derselbe Gedanke später aufgenommen von *Rotter*, Zentralbl. f. Chir. 1888.

[3] Auf einem ganz anderen, nämlich rein physikalischen Grund beruht der Synergismus der Phenole und Kresole mit Salzlösungen (vgl. darüber S. 491). Zusammenstellung der Literatur siehe bei *Bürgi*, Chem. Desinfektionslehre in *Kolle-Wassermanns* Handb. 1913, III., S. 543 ff.

[4] *Ehrlich*, Berliner klin. Wochenschr. 1907, Nr. 9—12, und Chemotherapie, Vortrag, XVII. internat. Med. Kongr. Aug. 1913, London.

Menschen gegenüber dem Cocain durch einen bei ihnen von vornherein prävalierenden Tonus des sympathischen, durch Adrenalin in Erregung gehaltenen Nervensystems, so daß schon die geringste Steigerung dieser Erregung zu stürmischen Symptomen führt.

Ähnlich wird von *Eppinger* u. *Heß*[1] eine abnorm hohe Empfindlichkeit für Pilocarpin auf schon vorhandenen hohen Vagustonus zurückgeführt, den die Autoren der Wirkung eines vagotonischen Hormons zuschreiben.

Kalkmangel.

Fröhlich und *Chiari*[2] haben gezeigt, daß die Entziehung von Kalk die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems ebenso wie die der cerebrospinalen motorischen Nervenendigungen für Giftwirkungen hochgradig steigert; eingeführte Substanzen oder eigene Stoffwechselprodukte, wie Oxalsäure, die dem Körper Kalk entziehen, machen ihn für die entsprechenden Giftwirkungen abnorm empfindlich. Ebenso aber auch für manche entzündungserregende Stoffe: denn nach den Untersuchungen von *Chiari* und *Januschke*[3] ist der Kalkgehalt der Gewebe bestimmend für den Grad der Gefäßdurchlässigkeit und für die von ihr abhängigen Transsudationsvorgänge: Anreicherung mit Kalk verhindert die Bildung von Transsudaten und Ödemen, Entziehung von Kalk steigert sie, und auch an der äußeren Haut ist die Reaktion auf entzündliche Reize im gleichen Sinne vom Kalkgehalt abhängig (vgl. S. 482).

Kalk ist aber sicher nicht der einzige Bestandteil des Protoplasmas, von dessen wechselnder Menge die jeweilige Reaktionsfähigkeit für Gifte abhängt; er ist nur ein genauer erkanntes und untersuchtes Paradigma für die Bedeutung der „Säftemischung" überhaupt und läßt voraussehen, daß die merkwürdige Empfindlichkeit mancher Individuen für gewisse Stoffe (Morphium, Erdbeeren, Krebse, Austern u. a.) tatsächlich, wie der alte Name sagt, auf einer eigenartigen chemischen Zusammenmischung, „Idiosynkrasie" (σύγκρασις, Mischung), der Gewebssäfte und Protoplasmen beruht[4].

Ein anderes Beispiel der „Umstimmung", d. h. der abnorm gewordenen Reaktion der Organe bieten die Versuche von *Cushny* und *Gunn*[5] am isolierten mit Ringerlösung durchströmten Herzen eines Kaninchens: seine Coronargefäße werden nun vom eigenen Serum oder auch Plasma abnorm verengt.

Überempfindlichkeit.

Gewisse andere Formen der Überempfindlichkeit sind ihrem Wesen nach noch kaum erklärlich, insbesondere die erworbene cellulare Überempfindlichkeit für manche Toxinwirkungen. Vergiftet man ein Tier mit kleinen, kaum oder gar nicht manifest wirkenden Gaben von Tetanusgift, so wird das Centralnervensystem des Tieres für die Giftwirkung überempfindlich, so daß dann sonst unwirksame Mengen Gift schweren Tetanus erzeugen[6].

---

[1] *Eppinger* u. *Heß*, Die Vagotonie. Berlin. Hirschwald 1910.

[2] *Chiari* u. *Fröhlich*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 64, S. 214.

[3] *Chiari* u. *Januschke*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 120.

[4] Vgl. dazu *Reid Hunt*, The effects of a restrictet diet and of various diets upon the resistance of animals to certain poisons. Hygienic Labor. Bulletin Nr. 69, Washington. Juni 1910; ferner *Luithlen*, Tierversuche über Hautreaktion, Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 20, und Veränderungen des Chemismus der Haut bei verschiedener Ernährung und Vergiftung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69.

[5] The Journ. of Pharm. and exp. Therap. 1913, Vol. V, Nr. 1.

[6] cf. *v. Behring*, Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten. 1899. Urban und Schwarzenberg.

An immunisierten Tieren, deren Säfte das Gift neutralisierende Antitoxine enthalten, kann die Überempfindlichkeit des Centralnervensystems leicht durch Impfung der Nervenstämme oder des Centralnervensystems selbst mit Tetanusgift nachgewiesen werden[1]. Noch deutlicher manifestiert sich die Überempfindlichkeit an Tieren, die einmal mit einer schwach krankmachenden, d. h. nur schwachen lokalen Tetanus erzeugenden Dosis intraneutral vergiftet worden sind; es tritt dann keine Antitoxinbildung ein, dagegen nach Verlauf von 2—3 Wochen eine hochgradige Überempfindlichkeit, so daß nach subcutaner Impfung mit sonst unwirksamen Giftmengen schwerer Tetanus ausbricht (*Loewi* u. *Meyer*[2]).

Der Vorgang ließe sich als Folge einer Summationswirkung verstehen, wenn dem nicht die Paradoxie entgegenstände, daß zwei oder mehrere in langen Zwischenräumen hintereinander am Rückenmark angreifende, sehr kleine Giftmengen zusammen eine viel stärkere Vergiftung erzeugen als eine einmalig beigebrachte, um das Vielfache größere Giftdosis; es sei denn, daß die für die Tetanusvergiftung an sich indifferenten Gewebe (Bindegewebe etc.) im Vergleich zu dem Nervenprotoplasma von einer großen (konzentrierten) Giftdosis verhältnismäßig mehr oder rascher binden als von einer sehr geringen verdünnten, so daß von letzterer relativ mehr von den Nerven aufgenommen werden könnte; d. h. also, daß die Verteilung des Giftes bei verschiedener Konzentration wesentlich verschieden ausfiele. Auf ein solches Verhalten ist schon oben S. 546 hingewiesen worden. Sonst bleibt nur die einstweilen nicht weiter erklärbare Annahme, daß die erstmalige unterschwellige Vergiftung allmählich eine langanhaltende Zustandsänderung des Rückenmarks herbeiführt, durch die seine Reaktionsfähigkeit für das Gift hochgradig gesteigert wird. Das wäre dann eine „Sensibilisierung", eine echte cellulare Überempfindlichkeit.

Eine gewisse Analogie bieten übrigens die sog. autokatalytischen Vorgänge. Unter Katalysatoren versteht man Stoffe, die gewisse chemische Reaktionen beschleunigen oder erleichtern. Es gibt nun chemische Reaktionen, durch die ein sie selbst beschleunigender Katalysator entsteht, so daß die Reaktion, wenn sie erst einmal begonnen hat, mit stetig wachsender Schnelligkeit und Intensität fortschreitet, d. h. daß die aufeinander reagierenden Elemente für einander „sensibilisiert" werden. Zahlreiche biochemische Prozesse tragen diesen progressiven Charakter[3].

Ähnlich scheint es mit der wiederholten schwachen Diphtherievergiftung der Meerschweinchen, die darauf kaum mit Antitoxinbildung reagieren, zu stehen (*Behring* u. *Kitashima*[4]).

Anaphylaxie.

Anders verhält es sich mit einer Reihe von Überempfindlichkeitserscheinungen, die von *Richet*[5] mit dem Namen der Anaphylaxie (gemeint ist Aphylaxie, soviel wie Schutzlosigkeit) bezeichnet worden sind.

Wird einem Tiere irgend eine körperfremde, eiweißartige Substanz, ob giftig oder nicht, subcutan oder intravenös beigebracht, so ruft nach Ablauf einiger Wochen die intravenöse Injektion einer geringen Menge

---

[1] *Meyer* u. *Ransom*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 49, S. 369.

[2] *Loewi* u. *Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. *Schmiedeberg*-Festschrift S. 355.

[3] Vgl. die interessante Erörterung von *Br. Robertson*, The Monist 1910, S. 368.

[4] *Behring* u. *Kitashima*, Berliner klin. Wochenschr. 1901, S. 157.

[5] *Richet*, *Pflügers* Arch. 1905, Bd. 108, S. 369; Travaux du lab. de phys. 1909, Bd. 6, und Journ. médical franc. 15. Sept. 1910.

derselben eiweißartigen Substanz, u. zw. nur dieser, sehr rasch und stürmisch eine schwere, oft tödliche Vergiftung hervor, die ihrem Wesen nach immer die gleiche ist, welcher Art auch die verwendete albuminoide Substanz gewesen sein mag. Das Wirkungsbild ist jedoch bei verschiedenen Tierarten verschieden: an Hunden zeigt es Lähmung der arteriellen Gefäße, Erbrechen, Durchfall, Atemnot, allgemeine Muskelschwäche und Insensibilität, am Meerschweinchen hauptsächlich peripher ausgelösten Krampf der Bronchialmuskulatur, Lungenstarre und dadurch mechanische Aufhebung der Atmung. Ganz ähnliche Erscheinungen sowohl an Hunden wie Meerschweinchen ruft eine intravenöse Injektion von *Witte*-Pepton hervor (*Biedl* u. *Kraus*)[1], so daß angenommen worden ist, daß das anaphylaktische Gift identisch sei mit einem in diesem Pepton enthaltenen Stoffe.

Danach hätte es den Anschein, als habe sich infolge der ersten Injektion des „Antigens" im Tierkörper allmählich ein specifischer Antikörper gebildet, der durch Zusammentreffen mit dem gleichen Antigen einen vom peptischen Ferment des Blutplasmas angreifbaren und spaltbaren Körper (Präcipitin) liefert, aus dem bei dieser Spaltung jenes peptische anaphylaktische Gift entsteht, das den Chok hervorruft. Ist der Chok überstanden, so ist das Tier nunmehr gegen das Antigen immun.

Diese Annahme eines so im circulierenden Blut entstehenden Giftes — des Anaphylatoxins — ist jetzt nicht mehr zutreffend. *Dale*[2] hat gezeigt, daß der von Blut und Serum völlig freigewaschene glatte Muskel (Uterus, Darm, Bronchialmuskel) des mit einem Antigen vorbehandelten Meerschweinchens hochgradig und specifisch empfindlich geworden ist für die einmalige reizerzeugende Einwirkung geringster Spuren dieses Antigens; ähnliches war schon von *Schultz*[3] am tierischen Darm, von *Bloch* u. *Massini*[4] an Hautstückchen, die einem specifisch sensibilisierten Menschen entnommen und einem gesunden transplantiert waren, beobachtet worden; *Hashimoto* u. *F. Pick*[5] ferner haben nachgewiesen, daß durch die Vorbehandlung mit Antigen (Pferdeserum) der intravitale Abbau in der Leber vom Meerschweinchen auf das Doppelte bis Dreifache des Normalen gesteigert wird, u. zw. ganz unabhängig von dem Gehalt des Blutes an eiweißabbauenden Fermenten, daß aber nach der den anaphylaktischen Chok verursachenden Reinjektion von Antigen der autolytische Abbau der Leber völlig gehemmt ist. Sowohl die anaphylaktische Sensibilisierung der glatten Muskeln (*Dale*) wie die ebenerwähnte der Leberzellen läßt sich mit dem Serum vorbehandelter Tiere auch an normalen frisch entnommenen Organen in vitro herbeiführen. Diese Tatsachen machen es sehr wahrscheinlich, daß infolge der primären Antigenbehandlung eines Tieres im Blut desselben nach jeweils bestimmter Inkubationszeit nicht

[1] *Biedl* u. *Kraus*, Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 1.
[2] *Dale*, The Journ. of Pharmacol. and exp. Ther. 1913, Vol. IV, Nr. 3.
[3] *Schultz*, Hyg. Lab. Bull. Washington 1912.
[4] *Bloch* u. *Massini*, Zeitschr. f. Hygiene. 1909, Bd. 63.
[5] *Hashimoto* u. *F. Pick*, Unveröffentl. Unters., Vorl. Mitteil. Zentralbl. d. Physiol. 1913, Bd. 27, Nr. 16.

ein direkt wirkendes Gift, sondern eine Substanz auftritt, welche die Körperzellen selbst „sensibilisiert", d. h. derart verändert, daß sie nun unmittelbar auf die Einwirkung geringster Spuren des betreffenden Antigens mit einer einmaligen abnorm heftigen Reaktion, d. h. Betätigung ihrer physiologischen Funktion antworten, worauf dann eine völlige Unerregbarkeit gegenüber demselben Antigen hinterbleibt[1]. Mit dieser Auffassung der Anaphylaxie als einer humoral eingeleiteten cellulären specifischen Sensibilisierung tritt sie ganz allgemein in Analogie zu den auffälligen Erscheinungen der Gewebsüberempfindlichkeit[2] nach wiederholter Infektion mit Vaccine, mit dem Heufiebergift, dem Tuberkulosegift und anderen bakteriellen Toxinen sowie mit Crepitin, dem von *Richet* untersuchten Gift von Hura crepitans, und vielleicht auch zu den hie und da beobachteten Idiosynkrasien gegenüber einigen chemisch definierten Stoffen, wie namentlich Jodoform und Antipyrin, die an disponierten Personen regelmäßig Exantheme oder Ödeme mit Fieber und Mattigkeit hervorrufen.

Die sensibilisierende Substanz hält sich lange Zeit, mitunter viele Jahre lang, im Blut und kann durch Serumtransfusion auf normale Individuen übertragen werden, so daß diese auf das entsprechende Antigen ebenfalls mit akutem anaphylaktischen Chok reagieren[3].

Es ist nicht ganz unwahrscheinlich, daß jene „sensibilisierende Substanz" identisch ist mit dem, was man als „Immunkörper" oder im speziellen bei Toxinvorbehandlung als „Antitoxin" bezeichnet, wodurch sich ohneweiters auch die Tatsache deuten ließe, daß an den gegen Tetanus- oder Diphtherietoxin aktiv immunisierten Tieren die Organzellen, sofern das entstehende Antitoxin sie erreicht und imprägniert, für das Toxin allmählich überempfindlich werden[4].

Am Menschen ist die anaphylaktische Vergiftung namentlich bei der Behandlung mit Heilserum gegen Diphtherie, Tetanus, Scarlatina u. s. w. zur Beobachtung gekommen, u. zw. unter den Symptomen von Hautexanthemen, Ödemen, Fieber, Übelkeit, Kollaps. Die gleichen Erscheinungen kommen aber bei specifisch empfindlichen Individuen auch nach dem Genuß gewisser Speisen (Eiereiweiß u. a.) vor und sind ebenfalls als eine irgendwie erworbene anaphylaktische Disposition gedeutet worden (*C. Bruck, Klausner*[5]).

Die idiosynkratischen Dispositionen sind nach *Brucks* Versuchen durch das Blutserum auf Tiere übertragbar und scheinen dem Autor auch auf Anaphylaxie zu beruhen[6]. Er nimmt an, daß durch die chemische Einwirkung

[1] Damit nähern wir uns wieder der ursprünglich von *Richet* gegebenen und experimentell begründeten Erklärung der Anaphylaxie, jedoch mit dem Unterschied, daß nach *Richet* die im Serum des vorbehandelten Tieres entstandene Substanz, sein „Toxogénine", das Antigen unmittelbar zum anaphylaktischen Gift macht, nach den obigen Ausführungen aber die Gewebszellen den Angriffspunkt des „Toxogenins" bilden, durch das sie für das Antigen sensibilisiert werden. Vgl. *Richet*, Ann. de l'Inst. Pasteur Okt. 1909 u. Aug. 1910.

[2] Vgl. *v. Pirquet*, Allergie l. c.

[3] Letzte Literatur: *E. Seligmann* in *Oppenheimers* Handbuch d. Biochemie. Jena 1913, Erg.-Bd., u. namentlich *R. Doerr* in *Kolle-Wassermann*, Handb. d. pathog. Mikroorganismen. Jena 1913, Bd. 2.

[4] Vgl. *v. Behring* u. *Kitasato*, Berliner klin. Wochenschr. 1901, Nr. 6, u. Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten. Berlin u. Wien 1899, S. 1051 ff.

[5] *Bruck*, Berliner klin. Wochenschr. 1910, Nr. 42; *Klausner*, Münchner med. Wochenschr. 1910, Nr. 27 u. 38.

[6] Bestätigt von *Klausner*, Münchner med. Wochenschr. 1911, Nr. 3 (Antipyrinüberempfindlichkeit vom Menschen auf Meerschweine übertragen).

dieser Substanzen im Körper etwas von einem heterologen Eiweiß sich bilde, das als Antigen wirksam sei; infolge der erneuten Applikation des Medikaments werde von neuem dies heterologe Eiweiß gebildet und löse den anaphylaktischen Anfall aus.

Die tatsächlichen Angaben *Brucks* sowie ihre Deutung sind aber als unhaltbar zurückgewiesen worden von *Zieler*[1] und von *Luigi Stropeni*[2] (betr. Jodoform).

Nach *Bloch* sind jodoformüberempfindliche Personen auch überempfindlich gegen alle vom Methan direkt abgeleiteten Radikale: ihr Zellprotoplasma habe eine enorm gesteigerte Affinität zur Methylgruppe. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1911, IX, 1.

Bei der Erörterung der pharmakologischen Wirkungen ist wiederholt auf die in pathologischen Zuständen geänderte Funktion und Reaktion der Organe und somit auf abgeänderte Bedingungen der Giftwirkungen hingewiesen worden. Dabei mußten wir uns in vielen Fällen auf klinische Erfahrungen und Beobachtungen stützen, denn abgesehen von den experimentellen Infektionen lassen sich nur wenige den menschlichen Erkrankungen gleichartige Störungen am Tiere hervorrufen und analysieren. Wo dies auf experimentell-pathologischem Wege gelungen ist, hat die Pharmakologie ihre am gesunden Tierorganismus gewonnenen Grunderkenntnisse immer auch am kranken Tier — den abgeänderten Bedingungen Rechnung tragend — erweitern und spezialisieren können: so bei der Untersuchung der Antipyretika, der Herz- und Kreislaufsmittel, der die Atmung, die Blutbildung, den Stoffwechsel, die Entzündungsvorgänge beeinflussenden Mittel u. s. f. Sie hat so durch experimentelle Therapie nicht nur für die ätiotrope, sondern auch für die symptomatische, d. i. organotrope Behandlung vieler krankhaften Störungen die Erklärung und theoretische Begründung unmittelbar geben können.

Immer aber bleibt, soweit nicht rein ätiotrope Wirkungen in Frage kommen, die eigentliche Grundlage der pharmakologischen Erkenntnisse und ihrer Schlußfolgerungen der analysierende Versuch am normalen Tier oder Tierorgan. Da ist denn die Frage durchaus berechtigt, ob und inwieweit diese Schlußfolgerungen gelten dürfen auch für die Pharmakologie des gesunden und insbesondere des kranken Menschen.

Die Organe des Menschen und ihre Reaktionen unterscheiden sich, wenn vom Großhirn und von der Hautoberfläche abgesehen wird, nicht wesentlich von denen der Säugetiere, so daß die am Tierorganismus gefundenen pharmakologischen Gesetze grundsätzlich auch auf den Menschen sich übertragen lassen. Daß aber trotzdem die pharmakologischen Phänomene des Tierversuchs keineswegs immer mit den therapeutischen Beobachtungen am Krankenbett ohne weiteres übereinstimmend gefunden werden, hat seine guten, freilich nicht immer deutlich erkannten Gründe. In der Tat ist es die ausgesprochene oder stillschweigend gehegte Ansicht vieler Ärzte, daß die Arzneiwirkungen am kranken Menschen sich keineswegs mit den am Tier experimentell beobachteten decken, daß letztere für die Therapie im großen und ganzen wertlos, die Erfahrungen am Krankenbette aber allein für den Arzt maßgebend seien.

Den Schein hat diese Ansicht für sich. Gewiß wird auf Grund jener „Erfahrungen“ der Arzt ein erfolgreicher Therapeut sein können,

[1] *Zieler*, Münchner med. Wochenschr. 1912, Bd. 59, S. 401.
[2] *Luigi Stropeni*, Arch. di Farmac. sperim. Turin 1912, XIV, S. 200.

so gut wie der erfahrene Bauer ein guter Landwirt. Und es wäre ein Unglück, wenn Boden bestellen und Kranke behandeln nicht auch ohne theoretische Einsicht anginge; denn diese ist keineswegs allgemeines Bedürfnis oder gar Gemeingut. Ja es ist gar nicht zweifelhaft, daß der Praktiker ohne alle Theorie ein zunächst viel brauchbarerer Landwirt oder Arzt sein wird als der Theoretiker ohne alle praktische Erfahrung. Fortschritte aber — auch in der Praxis, wie z. B. die Verwendung künstlicher Düngemittel — werden mit seltenen Zufallsausnahmen nicht ohne die Theorie gemacht, und schon darum allein, von anderem zu schweigen, ist sie der praktischen Therapie im ganzen unentbehrlich. Jener irreführende Schein aber ist aufzuklären: wenn die Theorie ein Wegweiser für die Praxis sein soll, so darf sie garnicht von der sichergestellten praktischen Erfahrung divergieren; und tatsächlich gibt es ganz und gar keinen Gegensatz zwischen richtiger Theorie und richtig gedeuteter Erfahrung und Praxis. In Wahrheit besagt der oft behauptete Widerspruch zwischen pharmakologischer Theorie und klinischer Erfahrung, wie zwischen Theorie und Praxis überhaupt, nichts weiter als daß aus experimentell gewonnenen Prämissen falsch gerichtete oder zu weitgehende Schlüsse gezogen und darum zu einer unrichtigen Theorie verarbeitet worden sind: wo, wie in aller angewandten, insbesondere in der biologischen Wissenschaft, die zureichenden und notwendigen Bedingungen des Experimentes sehr zahlreich und nur nach und nach erforschbar und beherrschbar sind, werden die scheinbaren Inkongruenzen zwischen Theorie und Praxis sich immer noch aufdrängen; ganz besonders häufig in der medizinischen Therapie, wo der Erfolg in den meisten Fällen gar nicht die unmittelbare, allein experimentell beherrschbare Wirkung eines Arzneimittels ist, sondern eine an jene durch viele Zwischenglieder geknüpfte Folge.

Am Darm z. B. kann die Folge der Opiumwirkung sich äußern in Entleerung nach tagelanger Verstopfung oder umgekehrt in Verstopfung nach tagelanger Diarrhöe (vgl. S. 184); an den Nieren kann die Pilocarpinwirkung je nach Umständen Vermehrung oder Verminderung der Diurese zur Folge haben (vergleiche S. 343) u. s. f.

Es ist daher ein von vornherein vergebliches und deshalb auch unberechtigtes Verlangen, die folgenreiche Wirkung eines Arzneimittels bei jedem einzelnen Krankheitszustand aus pharmakologischen Experimenten allein abzuleiten und voraus zu berechnen, so wenig wie es möglich ist, aus einer sicher erkannten Krankheitsursache, etwa der Typhusinfektion, das sich entwickelnde Erkrankungsbild vorauszusehen; auch da treten von Fall zu Fall verschiedene sekundäre Folgen der primären Störung auf, die, wie die Bezeichnung „Symptome“ richtig andeutet, von zufälligen Umständen bedingt sind, ebenso wie die Symptome, die der Arzneiwirkung folgen. Um diese den therapeutischen Erfolg bedingenden „Folgen“ einigermaßen vorauszusehen, bedarf es der richtigen Beurteilung des Zustandes aller in Betracht kommenden Körperorgane, und hier hat, weil es sich einstweilen immer nur um Schätzungen handeln kann, die Kunst und die durch Erfahrung gereifte Intuition des Arztes einzusetzen und an das theoretische Wissen anzuknüpfen.

Sachregister.

Die angeführten Zahlen bedeuten die Seitenzahlen.

A.

Abführmittel 185 ff.
— durch Erregung der Rectumperistaltik 185.
— Glycerin 185.
— wirkend durch Hemmung der Rückresorption 186, 187.
— Wirkungsweise der 186, 187.
— Angriffspunkt im Dünn- und Dickdarm 187.
— Einteilung 187.
— Gruppe der salinischen Laxantien:
— — — Wirkungsweise 188 ff.
— — — deren kalkfällende Eigenschaft 189.
— — — Bedeutung der Salzkonzentration 189.
— — — Verhalten verdünnter Lösungen 190.
— — — Regeln der Anwendung 191.
— — — Alkaliverlust des Körpers durch Sulfate 191.
— Ableitung auf den Darm 192.
— Bittersalz 192.
— Glaubersalz 192.
— Glaubersalz in Mineralwässern 192.
— Bittersalz in Mineralwässern 192.
— Magnesia usta 193.
— Natriumphosphat 193.
— Kaliumbitartrat 193.
— Seignettesalz 193.
— Pulvis aërophorus laxans 193.
— citronensaure Alkalien 193.
— Fruchtmuse 193.
— Pulpa Tamarindorum 193.
— Mannit 193.
— Electuarium e Senna 193.
— Kalomel 193.
— Dünndarmerregende Mittel 195, 196.
— Ricinolseife 195.
— Ricinusöl 195.
— Oleum Crotonis 195.
Abführmittel, Tubera Jalapae 196.
— Convolvulus Scammonia 196.
— Koloquinten 196.
— Gutti 196.
— Podophyllin 196.
— Evonymin 196.
— Dickdarmerregende Mittel 197 ff.
— Anthrachinonderivate 197.
— Emodin 197.
— Oxyanthrachinone 197.
— reflektorische Erregung der weiblichen Genitalorgane durch 197, 213.
— Senna 197.
— Frangula 198.
— Cascara 198.
— Aloë 198.
— Rheum 198.
— synthetische Anthracenderivate 199.
— Purgen 199.
— Schwefel 199.
Abrin 155.
— Anwendung in der Augenheilkunde 155.
— als specifisches Gefäßgift 468.
— als Entzündung erregendes Mittel 476.
Acacia catechu 204.
Acapnie 379.
Accelerans cordis, centrale Erregung 233.
Acceleranswirkungen, periphere, Adrenalin 239.
— Cocain 239.
— Coffein 240.
— Theobromin 240.
Acetanilid 463.
Acetarsanilat 519.
Acetonchloroform 55.
Acetphenetidin 463.
Acetylarsanilsäure 519.
Acetylsalicylsäure 465, 516.
— als Fiebermittel 458.
Acidosis 377.

Acidum boricum 495.
— carbolicum liquefactum 501.
— hydrochloricum siehe Salzsäure.
— nitricum fumans 477.
— salicylicum siehe Salicylsäure.
— tannicum 203.
— — adstringierende und stopfende Wirkung 203.
— — Verbindungen von 204.
Aconitine 106.
Aconitpräparate 106.
Actol als Desinfektionsmittel 499.
Adalin 95.
Adamon 112.
Adigan 296.
Adonidin 291.
Adonis vernalis 291.
Adrenalin 266 ff.
— bei Herzlähmung durch Chloroform 64.
— als „Sympathicusgift" 137.
— verwandte synthetische Verbindungen 154.
— Mydriasis 154.
— Reaktion am Auge 154.
— Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch Cocain 155, 558.
— Gefäßwirkung am Auge 155.
— Speichelsekretion 158.
— Wirkung auf die Darmbewegungen 182.
— — auf die Uterusbewegungen 211.
— Anwendung in der Geburtshilfe 218.
— Erregung des Vaguscentrums durch 232.
— — der Acceleransendigungen 239.
— als direktes Herzmittel 247.
— indirekte Herzwirkungen 248.
— Wiederbelebung des Herzens durch 248.
— Wirkung auf Pulsfrequenz 248.
— Konstitution und Synthese 266.
— Darstellung aus Brenzcatechinderivaten 266.
— Analyse der Blutdruckwirkung 267.
— periphere Gefäßverengerung 267.
— Wirkung auf Nieren-, Darm- und Hautmuskelgefäße 267.
— Erweiterung der Coronararterien 267.
— Anwendung als anämisierendes und blutstillendes Mittel 268.
— Resorptionsbehinderung durch 268.
— Blutverteilung bei intravenöser Injektion 268.
— Flüchtigkeit der Wirkung 269.
— Übergang in den Harn 269.
— Beschleunigung und Verstärkung der Herzbewegungen 269.
— Erregung des Vaguscentrums 269.
— Veränderung der Atmung durch 269.
— Pupillenerweiterung durch 269.
Adrenalin, Sekretionssteigerung der Speicheldrüsen und Tränendrüsen 269.
— Glykosurie durch 269, 401.
— Veränderungen der Kaninchenaorta durch 269.
— Angriffspunkt 269, 270.
— Nachweis seiner physiologischen Sekretion 270.
— Froschbulbusmethode zum Nachweis von 270.
— Arterienstreifenmethode zum Nachweis von 270.
— Uterusstreifenmethode zum Nachweis von 270.
— Durchströmung der Blutgefäße des Frosches zum Nachweis von 271.
— Bedeutung seiner inneren Sekretion für den Blutdruck 272.
— Praktische Anwendung von 273.
— Wirkung des auf den Tonus der Splanchnicusgefäße 308.
— periphere Gefäßwirkung des 308 ff.
— bei Chloroformvergiftung des Herzens 308.
— bei Kalivergiftung des Herzens 308.
— bei Diphtherievergiftung des Herzens 309.
— Wirkung des, bei innerer Verblutung 309.
— Vasoconstriction 310.
— Wirkung des, bei akuter Kreislaufschwäche 310.
— Temperatursteigerung 448.
— Verhalten gegen Pankreas-Hormon 552.
— Synergismus von Cocain und 558.
Adrenalinglykosurie 401.
Adrenalininjektion, intravenöse 310.
— subcutane 310.
Adsorption von Giften 202.
Adstringentia, Wirkung auf die Darmdrüsen 165.
— als stopfende Mittel 202.
— Wesen der Adstringierung 202.
— Übergang in Ätzwirkung 203.
— Gerbstoffe 203.
— Wirkung auf die Gefäße 276.
— gegen Hyperhidrosis 361.
— Entzündungshemmung durch 479 ff.
Äther 54, 56.
— Darstellung 54.
— chemische Eigenschaften 54.
— Verunreinigungen 54.
— Reinheitsproben 54.
— lokale Reizwirkung 54.
— Reizwirkung auf sensible Nervenendigungen 55.
— Wirkungsbild 55.
— Ausscheidung 55.
— als allgemeines Zellgift 56.
— Wirkung auf Pflanzenzellen 56.
— — auf Flimmerzellen 56.

Äther, Wirkung auf die Muskeln 56.
— — auf die roten Blutkörperchen 56.
— — auf die peripheren Nerven 55, 58.
— — auf das Großhirn 57.
— — auf alle Teile des Centralnervensystems 57.
— — auf die Atmung der Pflanzen 59.
— Euphorie nach Gebrauch von 58.
— Ausscheidung 70.
— Luftgehalt und Narkosetiefe 72.
— Narkotisierungszone 72.
— Herzwirkung 245.
— Wirkung auf die Gefäße 262.
— Änderung der Blutverteilung durch 262.
— reflektorische Wirkung auf den Blutdruck 262.
— Gesichtsröte bei Äthernarkose 263.
— Anwendung als Analepticum 306.
— als Erregungsmittel für die Atmung 321.
— gegen Asthma nervosum 331.
— Hämolyse durch 436.
— Synergismus von Morphium und Äther 559.
Ätherische Öle als Diuretika 345.
— — als Irritantien 472.
Äthernarkose, Entdeckung der 53.
— Spätfolgen der 73.
— Salivation bei 73.
Ätherrausch 76.
Ätherspray 114.
Äthertrinken 58.
Äthylalkohol 44 ff., siehe auch Alkohol.
— als Desinfektionsmittel 494.
Äthylchlorid 114.
Äthylendiäthylsulfon 96.
Äthylgruppen, Rolle der, bei den Hypnoticis 95.
Äthylhydrocupreïn 512.
Ätzkalilaugen 378.
Ätzkalk als Desinfektionsmittel 493.
Ätzmittel 469, 477 ff.
Ätzpasta, Wiener 378, 477.
Afridol 499.
Agaricinsäure, Schweißhemmung 361.
Agaricus muscarius 235.
Agglutinine 535, 544.
Airol 505.
Alaun als Adstringens 205.
Albaspidin 507.
Albumosen 448.
Aldehyde, Wirkung der 95.
Aleudrin 91.
Alexin 543.
Alkalescenz des Blutes, Verminderung der 377, 434.
Alkalicarbonate 378.
— gegen Supersekretion des Magens 161.
— Wirkung auf die Schleimsekretion 328.
Alkalien, kohlensaure, Wirkung auf die Darmdrüsen 165.
— citronensaure, als Abführmittel 193.
— Wirkung auf das Atemcentrum 320.
— pflanzensaure 377.
— gegen Gicht 376.
— Wirkung auf den Stoffwechsel 376.
— lokale Anwendung 378.
— beim Diabetes mellitus 400.
— als Hautreizmittel 473.
— verdünnte, als Hautreizmittel 473.
— Desinfektionswert der 490.
— Antagonismus gegen Säuren 553.
Alkalisulfate als Abführmittel 192.
— als Antidote bei Blei- und Barytvergiftung 192.
Alkaliverlust durch Sulfate 191.
Alkaloide, Allgemeines über 21 ff.
— Definition 21.
— Allgemeine Reaktionen 22.
— Eigenschaften 22.
— Salze 22.
— Isolierung 22.
— Affinität der, zu Lipoiden 105.
— Typen der Narkose durch 105.
— Verschiedene Angriffspunkte der, an der Nervenzelle 105.
Alkaminester der Benzoesäure 129.
Alkohol 44 ff.
— Pharmakologische Gruppe des 44.
— funktionslähmende Wirkung 44.
— Erregungserscheinungen nach 44, 45.
— Schwächung der Hemmungsfunktion des Großhirns durch 46.
— Motorische Erregung 46.
— Hinausschieben der Ermüdung durch 46.
— Wirkung auf Flimmerzellen 47.
— — auf Pflanzenzellen 47.
— — auf den isolierten Froschnerven 47.
— Erleichterung der motorischen Funktionen durch 47.
— Gewöhnung 47.
— Wirkung auf das Atemcentrum 48, 305, 321.
— Abschwächung der Perception und Assoziation durch 48.
— Euphorie 48.
— Lähmung des Nervensystems 49.
— Wirkung auf den Kreislauf 49.
— — auf den Vasomotorentonus 49.
— Wärmegefühl 49.
— Wärmeverlust 50.
— antiseptische Wirkung 50.
— Toleranz Fiebender für 50.
— als Hautreizmittel 50.
— Schicksal im Organismus 50.
— Raschere Verbrennung bei Gewöhnung 51.
— Surrogat von Nahrungsstoffen 51, 414.

Alkohol, Zusatz zu Narkosemischung 76.
— Gruppe des, Beziehung zwischen Konstitution und Wirkung 94, 96.
— Anregung der Magensekretion 160.
— Herzwirkung 245 ff.
— Reflektorische Wirkung 245.
— Wirkung auf das schlecht arbeitende Herz 245.
— Versuche am isolierten Herzen mit 246.
— als Nährmaterial des Herzens 247.
— Wirkung auf die Gefäßweite 262.
— Erweiterung der Hautgefäße 262.
— Verengerung der Eingeweidegefäße 262.
— Änderung der Blutverteilung durch 262.
— Anwendung bei Kollaps 305, 313.
— — zur Erregung des Atemcentrums 305.
— Verbesserung der Blutverteilung durch 305.
— Verhalten des Blutdruckes 305.
— bei Gefäßkrämpfen 313.
— Wirkung auf die Niere 345.
— Resorption 372.
— Muskelwirkung 412 ff.
— Anwendung beim Diabetes mellitus 416.
— als Hautreizmittel 471.
— Entzündungshemmung durch 479.
— als Desinfektionsmittel 494.
Alkoholgruppe, Bedeutung der Äthylgruppe 95.
— — der Halogensubstitution 96.
Alkoholismus 49.
Alkoholnarkose, Coffein gegen 26.
Alkoholrausch, Störung der Wärmeregulierung 440.
Allergie 531, 564.
Aloë, zu Abortus führende Wirkung 197.
— hepatica 198.
— lucida 198.
— Wirkung auf die Gallensekretion 198.
Aloin 198.
— Excretion durch die Darmdrüsen 165.
Alsol 481.
Althäaschleim, Wirkung auf die Atmung 327.
Alttuberkulin 530.
Alumen siehe Alaun.
Aluminium acetico-tartar. 481.
— sulfuricum 481.
Aluminiumacetat als Desinfektionsmittel 499.
Alumnol 481.
Alypin 129.
— Anwendung 131.
Amanita muscaria 235.
Amblyopien (Strychnin) 21.
Amboceptor 543.
Ameisensäure als Hautreizmittel 379, 472.
Amidooxybenzoesäureester 128.
p-Aminophenylarsenoxyd 520.
Ammoniak, anästhesierende Wirkung des 115.
— reflektorische Wirkung auf das Atemcentrum 323.
— als Hautreizmittel 472.
Ammoniumbasen, Lähmung der motorischen Nervenendigungen 8.
Amylalkohol, Ausscheidung mit der Galle 163.
Amylchlorid 266.
Amylenchloral 89.
Amylenhydrat 89.
— temperaturherabsetzende Wirkung 458.
Amylium nitrosum siehe Amylnitrit.
Amylnitrit 263 ff., 314 ff.
— Pulsbeschleunigung durch 233.
— Gefäßerscheinungen bei Einwirkung von 263.
— Erwärmung der Haut 263.
— Erweiterung der Coronargefäße 264, 314.
— Verhalten des Pulses 264.
— bei Einwirkung größerer Mengen Wirkung auch peripher 264.
— Verhalten des Pulses 265.
— toxische Wirkungen 265.
— Methämoglobinämie durch 265.
— periphere Gefäßwirkung 275.
— bei Gefäßkrämpfen 314 ff.
— gegen Angina pectoris 314.
— therapeutische Wirkung 315.
Amylum, Entzündungshemmung durch 479.
Anacardium occident. als Vesicans 475.
Anästhesie, allgemeine 53.
— lokale 53.
Anästhesin 129.
— Anwendung 131.
— Entzündungshemmung durch 479.
Anaesthetica dolorosa 115.
Anästhyl 114.
Analgesie bei leichter Narkose 54.
Analgetica 460.
— als entzündungshemmende Mittel 478 f.
Anaphylaktischer Chok 563.
Anaphylaxie 562.
Anaphylaxiefieber 448.
— Peptonwirkung bei 563.
— bei Behandlung mit Heilserum 564.
Angina pectoris 312, 314.
Anhydrogitalin 289.
Anilin, Methämoglobinbildung 435.
— temperaturherabsetzende Wirkung 448, 458.
Anilinderivate 462 f.
Anpassung, chemische 371.
Antagonismen von Giften am Auge 147.

Antagonismus 553 ff.
— Curare-Physostigmin 10.
— Cholin-Adrenalin 552.
— der Gifte, Mechanismus des 552.
— wechselseitiger 555.
Anthelmintica 506 ff.
Anthracenderivate, synthetische, als Abführmittel 199.
Anthrasol 504.
Antiabrin 155.
Antiarin 291.
Antiaris toxicaria 291.
Antibakterielle Immunsera 542.
Antifebrin 463.
Antifermente 535.
Antigene 534 f.
Antikörper 534 f.
Antimeningokokkenserum 542.
Antimon, capillarlähmende Wirkung 276.
Antimonoxyd als zelltötendes Gift 478.
Antimonverbindungen, Stoffwechselwirkung 397.
— ätiotrope, gegen Trypanosomen 524.
Antimonvergiftung, resorptive, akute 175.
— chronische 176.
Antimontrioxyd gegen Trypanosomen 524.
Antimonylkalium, weinsaures, siehe Tartarus stibiatus.
Antiparasitica 484.
Antipneumokokkenserum 542.
Antipyrese 449 f.
Antipyretica 438 ff.
— Wirkung auf die Hautgefäße 263.
— als Diaphoretica 360.
— als Analgetica 460.
— Glykuronsäurebildung 402.
— Indikationen 458.
— Übersicht 460 ff.
Antipyrin 463.
— Wirkung auf die Hirngefäße 313.
— als Analgeticum 464, 479.
— Entfieberung durch 454.
— Überempfindlichkeit gegen 564.
Antiseptica, Anwendung am Auge 155.
— für den Harn 352, 506.
— physikalisch-chemische Wirkungsbedingungen der 488.
— Übersicht 492.
— für den Darm 506.
— Synergismus der 559.
Antistreptokokkenserum 542.
Antitoxine 528 ff., 532 f.
— Specifität 533.
— Entstehung 534.
— Übergang in die Milch 536.
— Grenzen der Heilungsmöglichkeit durch 537, 539.
Antitoxische Sera 536.
— Übersicht 536.
Anurie, reflektorische 343.
— durch Gefäßkrampf 344.
Apenta-Mineralwasser 192.
Aphrodisiaca 208, 209.
Apomorphin 171 ff.
— Angriffspunkt 171.
— Nebenwirkungen 172.
— Verunreinigung 172.
— centrale Erregung durch 172.
— als Erregungsmittel für die Atmung 322.
— Wirkung auf die Schleimsekretion 329.
— als Expectorans 329.
— Wirkung auf die Muskeln 410.
Aponal 91.
Aqua calcis als Adstringens 206.
— destillata, anästhesierende Wirkung 116.
— Plumbi 481.
Arbeitshyperämie 220.
Arbutin 352.
Arecanuß 358, 508.
Arecolin, Wirkung auf das Auge 149.
— — auf die Schweißsekretion 358.
Argentamin als Desinfektionsmittel 499.
Argentum citricum als Antisepticum 499.
— colloidale 499.
— lacticum als Antisepticum 499.
— nitricum als Adstringens 206.
— — fusum als Ätzmittel 477.
— — als Desinfektionsmittel 499.
Argonin als Desinfektionsmittel 499.
Argyrie 206, 499.
Aristochin 461.
Aristol 505.
Arnica als Hautreizmittel 472.
Arsacetin 519.
Arsanilsäure 519.
Arsen, capillarlähmende Wirkung 276, 395.
— Stoffwechselwirkung 392 ff.
— Wirkungen auf Neubildungen 394.
— therapeutische Anwendung 396.
— Wirkung auf die Muskeln 410.
— — auf die Blutbildung 394, 428.
Arsenik, Gewöhnung an 397.
— als nekrotisierendes Mittel 469, 478.
Arsenophenylglycin 520.
Arsensäure 392.
Arsentherapie, ätiotrope 516.
Arsenverbindungen, organische 516.
— Wirkung gegen Protozoen 516.
Arsenvergiftung 395.
Arsenwasserstoff 392.
Arsenwässer 396.
— Hämolyse durch 436.
Arsoniumbasen, Curarewirkung 9.
Arterienanästhesie 126.
Arzneimischungen, verstärkte Wirkung der 516.

Arzneimittel, ätiotrope 484 ff.
— Antagonismus der 552 ff.
— gegenseitige Verstärkung der 558.
Arzneiwirkung, Bedingungen der 545 ff.
Asellin 167.
Asphyxie, Wirkung auf die Pupille 142.
Aspidinol 507.
Aspidosamin 172.
Aspidosperma Quebracho 172.
Aspidospermin 322.
Aspirin 465, 515, 516.
— als Fiebermittel 458.
Assoziation, Abschwächung der, durch Alkohol 48.
Asthma nervosum, Behandlung 330.
— — Jodwirkung bei 386.
— — Arsenbehandlung 396.
Asthmazigaretten 331.
Asurol 527.
Atemcentrum, Lage des 319.
— Wirkung der Sauerstoffspannung auf das 319.
— — der Kohlensäurespannung 320.
— Bedeutung der Blutalkalescenz für 320.
— Wirkung der Bluttemperatur 320.
— Erregung durch Alkohol 321.
— durch Ester 321.
— — durch Äther 321.
— — durch Campher 322.
— — durch Coffein 322.
— — durch Cocain 322.
— — durch Atropin 322.
— reflektorische Erregung des 323.
— Beruhigung des 323.
— — durch Morphin 323.
Atethose der Muskeln 407.
Atmungsbehinderung 326 ff.
— durch Schmerzen 326.
— durch Bronchialsekret 327.
Atmung, Nutzeffekt der 325.
Atophan, Steigerung der Harnsäureausscheidung 353, 403.
— gegen Rheumatismus 516.
— entzündungshemmend und analgetisch 479.
Atoxyl 518 f.
— gegen Schlafkrankheit 518.
— Giftwirkungen 518.
— Opticusatrophie nach 518.
— Wirksamkeit auf Spirochaeta pallida 521.
— — auf Hühnerspirillose 521.
Atoxylderivate 519.
Atropin 149 ff.
— als Erregungsmittel 26.
— Wirkung auf psychische Funktionen 27.
— gegen Morphinerbrechen 36.
— Antagonismus gegen Morphin 37, 322.
Atropin bei reflektorischer Herzhemmung durch Chloroform 67.
— Antagonismus gegen Physostigmin 147.
— Vorkommen 149.
— Chemisches 149.
— Mydriasis 149.
— Nebenwirkungen am Auge 150.
— Anwendung in der Augenheilkunde 150.
— Wirkung auf die fördernden parasympath. Nervenapparate 151.
— akute Vergiftung 151.
— — — Nachweis der 151.
— — — Behandlung der 151.
— chronische Vergiftung 151, 152.
— verschiedene Empfindlichkeit gegen 152.
— sonstige therapeutische Anwendung 152.
— Präparate 152.
— Ersatzmittel des 152.
— Wirkung auf die Speichelsekretion 158.
— — auf die Magensekretion 160.
— gegen Pyloruskrampf und Ulcus ventriculi 161.
— Wirkung auf die Pankreassekretion 162, 552.
— zur Verhinderung des Erbrechens 177.
— Wirkung auf die Magenbewegung 180.
— — auf den Auerbachschen Plexus 182.
— — auf die Darmbewegungen 183.
— Anwendung bei Bleivergiftung 183.
— Wirkung auf die Uterusbewegungen 212.
— Antagonismus gegen Muscarin am Herzen 237, 238.
— Lähmung der Vagusendigungen 237.
— als Reagens auf Hemmungswirkungen am Herzen 237.
— Wirkung auf den Kreislauf beim Säugetier 238.
— Wirkung auf die Hautgefäße 263.
— Antagonismus gegen Chloral 322.
— als Asthmamittel 331.
— Schweißhemmung 357, 361.
— Antagonismus gegen Pilocarpin 358.
— Wirkung auf den Stoffwechsel 367.
— beim Diabetes mellitus 400.
— Temperatursteigerung durch 448.
— Antagonismus gegen Muscarin 555.
— Verhalten der Immunität der Kaninchen gegen 557.
Atropinwirkung, Übersicht über die 150, 151.
Auerbachsches System 182.
— — Atropin, Wirkung auf das 182.

Auerbachsches System, Nikotin, Wirkung auf das 182.
— — Strychnin, Wirkung auf das 182.
Auge, Pharmakologie des 140 ff.
Ausschüttelungsverfahren, Stassches 22.
Autokatalytische Vorgänge 562.
Autonome Nervenendigungen, Gifte für 137 ff.

B.

Bactericide Sera 542.
Bäder, kalte, Wirkung der 452.
— hautreizende 473.
Bakterien, physikalisch-chemisches Verhalten der 485.
— Widerstandsfähigkeit gegen Gift 486.
Bakteriengifte, capillarlähmende Wirkung 276.
Bakteriolysine 535, 542.
Bakteriolytische Sera 542.
Baldrianpräparate 112.
Balsamica als Harndesinficientia 472.
Bandwurmmittel 506.
Barytsalze, Wirkung auf die Darmmuskulatur 182.
— direkte Wirkung auf die Gefäßmuskulatur 258.
— Wirkung auf die Muskeln 404.
Barytvergiftung, Sulfate gegen 192.
Basedowsche Krankheit, Jodothyringehalt im Blut bei 382.
Bedingungen der Arzneiwirkung 545 ff.
Belladonnapräparate bei Darmatonie 183.
— bei spastischer Obstipation 183.
— bei Ileus 183.
Benzoesäure, Ester der 128, 129.
Benzol gegen Leukämie 432.
Benzoylekgonin 117.
Benzoyltropin 127.
Bergkrankheit 379.
Bienengift als specifisches Gefäßgift 468.
Billroth-Mischung 76.
Bismutum subnitricum 205, 481.
— — Gefahr der Nitritvergiftung durch 205.
— subsalicylicum 205.
— subgallicum 205, 481.
Bittersalz 192.
Bitterstoffe, Anregung der Magensekretion 160.
— Wirkung auf die Magenresorption 166.
— — auf die Magenbewegung 179.
— — auf Leukocyten 431.
Blaudsche Pillen 426.
Blausäure, Wirkung auf die Atmung 12, 321.
— Blutwirkung 435.
— auf katalytische Vorgänge 435.
Blausäure, Antagonismus von Thiosulfat gegen 552.
Bleikolik 312, 315.
Bleisalze als Adstringentia 481.
Bleitriäthyl, Wirkungsweise 517.
Bleiverbindungen, Wirkung auf die Muskeln 410.
Bleivergiftung, Anwendung von Atropin 183.
— Sulfate gegen 192.
Blut, Wassergehalt im 340 ff.
— Reaktion des 374.
— Pharmakologie des 418 ff.
— Toxikologie 434 ff.
Blutalkalescenz 374.
— Wirkung auf die Atmung 320.
— bei Säurevergiftung 377.
Blutdruck im Tierexperiment 224.
Blutdrucksteigerung, Erregung des Vaguscentrums 232.
Blutegelextrakt, Wirkung auf Blutgerinnung 433.
Bluteindickung, Wirkung auf den Stoffwechsel 372.
Blutgerinnbarkeit, Beeinflussung der 432.
Blutkörperchen, rote, Wirkung der Anästhetica auf 56.
— Wirkung von Eisen, Arsen auf 425 ff.
Blutkörperchen, weiße, Wirkung von Chinin auf 431.
— von Benzol 432.
Blutlaugensalz 490.
Blutserum, artfremdes, Hämolyse durch 436.
Blutstillung durch Eisenchlorid 427.
Bluttemperatur, Wirkung auf die Atmung 320.
— — auf Wärmeregulierung 439, 443.
Blutverteilung, Arzneiwirkungen auf die 258.
— Umschaltung der durch Digitalis 283.
— durch Strychnin 300.
— durch Coffein 300.
— durch Adrenalin 300.
Blutviscosität 386.
Bolus 201.
Borax 374, 378, 496.
Borneol 112.
Bornyval 112.
Borsäure als Desinfektionsmittel 495.
— als Nahrungskonservierungsmittel 496.
Brandseuche siehe Ergotismus gangraenosus.
Brassica nigra 474.
Brechakt 169, 170.
— Begleiterscheinungen des 170.
Brechcentrum 169.
— Narkose des 170, 177.
Brechmittel 170 ff.

Brechmittel, unmittelbar das Brechcentrum erregende Stoffe 171 ff.
— Wirkung auf die Expektoration 172.
— Apomorphin 171, 172.
— Aspidosamin 172.
— Lobelin 172.
— Veratrin 173.
— Morphin 173.
— reflektorisch wirkende Brechmittel 173 ff.
— Radix Ipecacuanhae 173.
— Emetin 173.
— Cuprum sulfuricum 174.
— Zincum sulfuricum 174.
— Tartarus stibiatus 175.
— als Expectorantien 329.
Brechweinstein siehe Tartarus stibiatus.
Brechweinstein als nekrotisierendes Mittel 478.
Brillenschlangengift, Curarewirkung 9.
Brom als Desinfektionsmittel 492.
Bromäthyl 81.
Bromalin 112.
Bromalkalien 107, 111.
Bromeigone 112.
Bromide, Ausscheidung durch den Speichel 159.
Bromipin 112.
Bromismus 111.
Bromkalium, Wirkung auf den Stoffwechsel 373.
Bromokoll 112.
Brompräparate 111.
Bromsalz, Sandowsches 111.
Bromsalze 107 ff.
— Verminderung der centralen Reflexerregbarkeit durch 107.
— Wirkung bei Gesunden 107.
— — bei nervöser Übererregbarkeit 107.
— — bei Epilepsie 108.
— — auf die elektrische Erregbarkeit der motorischen Großhirncentren 108.
— Retention der 109.
— Verteilung der, im Blute 109 ff.
— Wirkung auf den Chlorgehalt des Blutes 110.
Bromsalzwasser, Erlenmeyersches 111.
Bromural 94, 112.
Bronchialmuskelkrampf, Behandlung 331.
Bronchialperistaltik 328.
Brucin 12, 21.
Brustdrüsen 209.

C.

Cachexia strumipriva 381.
Calcaria chlorata als Desinfektionsmittel 492.
Calciumhydrat als Desinfektionsmittel 492.
Calciumhydroxyd als Adstringens 206.
Calciumionen, Wirkung auf die Muskeln 404.
Calciumsalze, Antagonismus gegen Magnesiumsalze 106, 555.
— systolische Wirkung der 257.
— entzündungshemmende Wirkung 482.
— Entgiftung der Oxalate durch 553.
Campher, Curarewirkung am Frosch 9.
— krampfmachende Wirkung 24.
— Antagonistische Wirkung gegen Paraldehyd 25.
— gegen Morphinvergiftung 36.
— als Erregungsmittel des Herzens 242 ff.
— Wiederbelebung des Froschherzens durch 243.
— antagonistisch gegenüber herzlähmenden Giften 243.
— Wiederherstellung der erlöschenden Reizerzeugung durch 244.
— gegen Herzflimmern 244.
— als Herzmittel 244.
— Erregung des Vasoconstrictorencentrums 261.
— Anwendung 300.
— sonstige Wirkungen 300.
— gegen Gefäßlähmung 304.
— Wirksamkeit bei Kreislaufstörungen 304.
— Wirkung auf das Atemcentrum 322.
— Wirkung auf die Schweißsekretion 357.
— Glykuronsäurebildung 402.
— temperaturherabsetzende Wirkung 458.
— als Hautreizmittel 472.
Campheröl 300.
Camphersäure, Schweißhemmung 361.
Camphoglykuronsäure 300.
Cannabinol 43.
Canthariden, aphrodisische Wirkung 209.
— als blasenziehendes Mittel 475 f.
Cantharidin als Diureticum 345.
— Nierenschädigung 345.
— Affinität zu tuberkulösem Gewebe 469.
— Vergiftung am Menschen 476.
— Heilerfolge bei Lupus 476.
Capillargefäße lähmende Mittel 276.
— Arsen 276.
— Antimon 276.
— Metallsalze 276.
— Sepsin 276.
Carbo sanguis 202.
Carbolismus 501.
Carbolsäure als Desinfektionsmittel 500.
— rohe 502.

Carbolsäurelösung, anästhesierende Wirkung der 115.
Cardol als blasenziehendes Mittel 476.
Carminativa 201.
Carniferrin 427.
Cascara 198.
Cassia angustifolia 197.
Catechu 204.
Cephaëlin 173.
Cephaëlis Ipecacuanha 173.
Cevadin 408.
Charta nitrata 333.
Chelidonin 43.
Chemische Entgiftung 552.
Chinaalkaloide 460.
— anästhesierende Wirkung 117.
Chinarinden, Gerbsäure in 204.
Chinchonaarten 460.
Chinin 461 ff.
— Anwendung als wehenbeförderndes Mittel 212.
— herzlähmende Wirkung 241.
— als Roborans 387.
— Wirkung auf Enzyme 387.
— — auf den Stoffwechsel 387 ff.
— beim Fieber 388.
— Wirkung auf Leukocyten 431.
— wirkt analgetisch 117, 479.
— — auf die Wärmebildung 455 ff.
— Entfieberung durch 457.
— Anwendung und Nebenwirkungen 461.
— Entzündungshemmung durch 479.
— gegen Malaria 512 ff.
Chininpräparate 460 f.
Chinolin 462.
— Curarewirkung 9.
Chinolincarbonsäuren 403.
Chlor, Reizwirkung auf die zuführenden Luftwege 53.
— als Desinfektionsmittel 492.
Chloräthyl 114.
Chloralamid 88.
Chloralchloroform 55.
Chloralhydrat 81, 85 ff.
— Wirkung auf die Vasomotoren 81, 87.
— — auf die Pulsfrequenz 81, 87.
— — auf die Atmungsfrequenz 81, 87.
— chemische Eigenschaften 85.
— Darstellung 85.
— Paarung mit Glykuronsäure 86, 402.
— therapeutische Anwendung 86.
— akute Vergiftung 87.
— chronische Vergiftung 88.
— herzlähmende Wirkung 241.
— periphere Gefäßwirkung 275.
— Wirkung auf die Hirngefäße 313.
— Antagonismus gegen Atropin 322.
— gegen Asthma nervosum 331.
— temperaturherabsetzende Wirkung 458.
Chloralhydratklysmen gegen Erbrechen 177.
Chloralschlaf, Cocain gegen 25.
— Wirkung auf Pupille 142.
Chloralvergiftung, Herztod bei 299.
Chlorammonium, Wirkung auf die Schleimsekretion 329.
Chlorcalcium 482.
Chlorgas, Wirkung auf den Menschen 493.
Chlorkalk als Desinfektionsmittel 492.
Chlormethyl 114.
Chlornatrium als Diureticum 342.
Chloroform 55 ff.
— Darstellung 55.
— chemische Eigenschaften 55.
— lokale Reizwirkung 56.
— Auscheidung 56.
— Pictet 56.
— als allgemeines Zellgift 56.
— Wirkung auf Pflanzenzellen 56.
— — auf Flimmerzellen 56.
— — auf die Muskeln 56.
— — auf die roten Blutkörperchen 56.
— — auf die peripheren Nerven 56, 58.
— — auf das Großhirn 57.
— — auf alle Teile des Centralnervensystems 57.
— — auf die Atmung der Pflanzen 59.
— — auf die vasomotorischen Centren 60, 62.
— — auf das Atemcentrum 59.
— — auf den Blutdruck 61.
— — auf das Herz 62 ff.
— plötzlicher Herztod 64 ff.
— Analyse des Herztodes 65.
— Tod durch Chok 67.
— — durch Vasomotorenlähmung 66.
— — durch Atemstillstand 66.
— reflektorische Herzhemmung 67.
— — — durch Atropin zu vermeiden 67.
— Reflexe auf die Atmung durch Morphium zu vermeiden 67.
— Gesetze der Aufnahme und Verteilung 68.
— Ausscheidung 70.
— Narkotisierungszone 71.
— Individuelle Empfindlichkeit gegen 75.
— Abspaltung aus Chloralhydrat 85.
— Verteilung des, bei der Narkose 100.
— centrale Gefäßwirkung 263.
— periphere Gefäßwirkung 275.
— gegen Asthma nervosum 331.
— temperaturherabsetzende Wirkung 458.
— als Hautreizmittel 471.
— Synergismus von Magnesiumsulfat und 559.
Chloroformhämolyse 436.

Chloroformnarkose, Entdeckung der 52.
— Prozentgehalt des Blutes an Chloroform 69, 70.
— Spätfolgen der 73.
— Spättodesfälle 73.
— Albuminurie nach 74.
Chloromorphid 172.
Chlorose, Eisenwirkung 425.
Chlorsaures Kalium als Desinfektionsmittel 497.
— Vergiftung durch 498.
Chlorzinkpaste als Ätzmittel 477.
Cholagoga 163.
Cholelysin 163.
Choleraheilserum 542.
Cholestearin, Entgiftung der Saponine und des Krötengiftes durch 553.
Cholin 158, 160, 235 ff.
— Wirkung auf das Auge 149.
— — auf die Speichelsekretion 158.
— — auf die Magensekretion 160 f.
— — auf die Pankreassekretion 162, 552.
— — auf die Magenperistaltik 179.
— Erzeugung von Sterilität bei Tieren 207.
— Vorkommen im Fliegenpilz 235.
— Vaguswirkung 235.
Chologen 163.
Chromsäure 477.
Chrysarobin 504.
Chrysotoxin 216.
Cicutoxin, Erregung des Vaguscentrums durch 232.
— — des Vasomotorencentrums durch 232.
Chinchonin und Chinchonidin 461.
Citronensaure Alkalien als Abführmittel 193.
Citronensäure, Kalkentziehung 405.
Citrullus Colocynthidis 196.
Claviceps purpurea 213.
Cobragift, Curarewirkung 9.
— Hämolyse durch 436.
Cocablätter 117.
Cocain 116 ff.
— krampferregende Wirkung 24.
— antagonistische Wirkung gegen Chloralhydrat 25.
— Wirkung auf die Großhirnfunktionen 26.
— chemische Eigenschaften 117.
— Konstitutionsformel 117.
— Herkommen 117.
— Historisches 118.
— als allgemeines Nervengift 118.
— lokale Aufhebung der Reflexe 119.
— Lähmung der Geschmacks- und Geruchsnerven 119.
— Leitungsanästhesie 119, 127.
— endoneurale Injektion 120.
Cocain, elektive Wirkung auf sensible Fasern 120.
— Wirkung auf die Gefäße 121.
— lokale Anämie 121.
— Kombination mit Adrenalin 121.
— resorptive Wirkung 121.
— Wirkung auf das Centralnervensystem 122.
— interne Anwendung 122.
— Vergiftung beim Tier 122.
— — beim Menschen 122.
— — Behandlung der 123.
— Entgiftung im Organismus 123.
— Prinzipien seiner Anwendung 123.
— Oberflächenanästhesie 124.
— Anwendung am Auge 124, 153 ff.
— subcutane Anwendung 124.
— cutane Anwendung 124.
— Infiltrationsanästhesie 124.
— Rückenmarksanästhesie 126.
— Ersatzmittel 127 ff.
— — Anwendung der 130 ff.
— Erregung sympathischer Augennerven 153.
— Mydriasis 153.
— Anwendung am Auge 153.
— Wirkung auf den Schluckreflex 168.
— gegen Erbrechen 177.
— Erregung der Acceleransendigungen 239.
— Wirkung auf Atmungscentrum 322.
— — auf den Stoffwechsel 367.
— Temperatursteigerung durch 448.
— Verstärkung durch Adrenalin 558.
Cocainrausch 25.
Cocainsalz 117.
Cocainum hydrochloricum 117.
Codeonal 94.
Coffein 345 ff.
— Wirkung auf das Centralnervensystem 23, 26.
— Antagonismus gegen Narkotica 25, 556.
— toxische Wirkung 26.
— Wirkung auf psychische Funktionen 26.
— als Genußmittel 25, 26.
— direkte Wirkung auf das Herz 255.
— Wirkung auf die Coronargefäße 255, 302, 318.
— Pulsbeschleunigung durch 256.
— centrale Pulsverlangsamung durch 256.
— toxische Wirkungen auf das Herz 256.
— Erregung des Vasoconstrictorencentrums 261.
— periphere Erweiterung der Nierengefäße 261, 276, 317.
— periphere Erweiterung der Gehirngefäße 261, 317.

Coffein als Excitans 301.
— Blutdruckwirkung 301.
— veränderte Blutverteilung durch 302.
— Wirkung des Kaffees 302.
— indirekte Steigerung der Herzleistung 302.
— Doppelsalze 303.
— Schicksal im Organismus 305.
— bei Gefäßkrämpfen 313, 317.
— Wirkung auf das Atemcentrum 322.
— — gegen Arbeitsdyspnöe 332.
— Konstitution 346.
— als Diureticum 346 ff.
— Kreislaufwirkung 301 ff.
— Muskelwirkung 410 ff.
Coffeinhaltige Genußmittel 303.
— Nebenbestandteile der 303.
Coffeinum Natrio-benzoicum 303.
— Natrio-salicylicum 303.
— purum 303.
Coffeinvergiftung 303.
Coffeinwirkungen, sonstige 303.
Cola acuminata 303.
Colanüsse 303.
Collargol 499.
Collodium cantharidatum 475.
Colloide gegen Entzündung 482.
— Wirkung im Darm 161.
— Wirkung auf Diurese 341.
— Wirkung von Salzen auf 554.
Colocynthin 196.
Convallamarin 291.
Convallaria majalis 291.
Convolvulus Scammonia 196.
Copaivabalsam als Harndesinfiziens 352.
Coriamyrtin 24.
— antagonistische Wirkung gegen Chloral 25.
Cornutin 216.
Cornutinum ergoticum Bombelon 218.
Coronargefäße, Erweiterung der, durch Coffein 255, 302, 318.
— Krampf der 312.
— Erweiterung der, durch Amylnitrit 314.
Cortex Frangulae 198.
— Quercus 204.
— Coto 205.
— Quillajae 329.
— Granati 508.
Cotarnin 218.
Cotoin 205.
Creosotum carbonicum 510.
Crotonöl 196.
Crotonolsäure 196.
Croton tiglium 196.
Cubebenöl als Harndesinfiziens 352.
Cuprum aceticum 480.
— aluminatum als Ätzmittel 477.
— sulfuricum als Brechmittel 174.
— — als Gegenmittel bei Phosphorvergiftung 392.
Cuprum sulfuricum als Adstringens 480.
Curare 1 ff.
— Herkunft 1, 2.
— Bestandteile 2.
— Wirkung beim Frosch 2, 4.
— Angriffspunkt 3.
— Wirkung auf das Herz 4.
— — beim Warmblüter 4.
— — auf den Blutdruck 4, 5.
— — auf das Centralnervensystem 5.
— — vom Magen aus 5.
— Ausscheidung durch die Nieren 5.
— Glykosurie 5.
— Wirkung auf die vasomotorischen Centren 5.
— — auf Körperwärme und Stoffwechsel 5.
— therapeutische Anwendung 7.
— Antagonismus gegen Physostigmin 10, 147, 556.
Curareartig wirkende Substanzen 8.
— Konstitution 8.
Curarin 2.
— Wirkung auf den Herzhemmungsapparat 5, 235.
— quartäre Base 8.
Curine 2.
Cyanate, Entgiftung durch Thiosulfat 552, siehe auch Blausäure.
Cymarin 291.
Cytase 543.
Cytolysine 535.
Cytotoxine 544.

D.

Dämmerschlaf 78.
Daphne Mezereum 468, 476.
Darm, Resorption im 166.
Darmarterien, Krampf der 312.
Darmbewegungen 181 ff.
— Wirkung der parasympathischen Gifte 182.
— Physostigmin, Wirkung auf die 182.
— Pilocarpin, Wirkung auf die 182.
— Giftwirkungen an den parasympathischen Endapparaten 182.
— — am Auerbachschen Plexus 182.
— — an den sympathischen Endapparaten im Darm 182.
— Wirkung des Adrenalins 182.
— Giftwirkungen an der Darmmuskulatur 182.
— Wirkung der Belladonnapräparate 183.
— — von Morphin auf die 184, 185.
— von Papaverin auf die 185.
Darmdesinfektion durch Kalomel 192.
Darmdesinfektionsmittel 506.
Darmdrüsensekretion, Anregung durch kohlensaure Alkalien 165.
— Hemmung durch Säuren 165.
— — durch Adstringentien 165.

Darmdrüsensekretion, Excretion durch die Darmdrüsen 165.
Derivantia, allgemeine reflektorische Wirkung 470.
Dermatol siehe Bismutum subgallicum.
Desinfektion, physikalisch-chemische Gesetze der 484 ff.
— außerhalb des Organismus 492 f.
— auf der Haut 494.
— von Instrumenten 494.
— von Schleimhäuten und Wunden 494 f.
— innere 509 f.
Desinfektionskraft, Einfluß des chemischen Milieus auf die 491.
Diabetes insipidus, Wirkung der Narkotica bei 351, 352.
— mellitus, Diurese bei 342.
— — Säurevergiftung beim 379.
— — Behandlung der Glykosurie 400.
— — Alkoholanwendung 416.
Diäthylmalonylharnstoff siehe Veronal.
Diaphorese, Indikationen der 360.
Diaspirin 465.
Digalen 289, 296.
Digifolin 296.
Digipan 296.
Digipuratum 296.
Digitalein 289.
Digitalin 289.
Digitalisblätter 288.
— Wirkung auf Blutverteilung 283.
— praktische Anwendung der 288 ff.
— Unterschiede in der Wirkungsstärke 289.
— physiologisch dosierte Präparate 289.
— wirksame Bestandteile 289.
— Anwendung und Dosierung 295.
— Wirkung auf den Nierenkreislauf 350.
Digitalisdialysate 296.
Digitalisglykoside, Wirkung auf die Magenbewegungen 179.
— — auf die Darmmuskulatur 182.
Digitaliskörper, Erregung des Vaguscentrums durch 232.
— Gefäßwirkung 273 ff.
— Wirkung auf Darmgefäße 274.
— — auf Nierengefäße 274, 275.
— — auf Hautmuskelgefäße 274.
— Anwendung reiner Substanzen 291.
— Verschiedenheiten der einzelnen 291.
— kumulative Wirkung der 292.
— Nachwirkung der 293.
— Erscheinungen der Kumulation 293.
— Verschiedenheiten in bezug auf Kumulation 293.
— Magenstörungen durch 294.
— intravenöse Injektion 296.
Digitaliskörper, Verengerung der Darmgefäße durch 310.
Digitaliswirkung auf das Herz 249 ff.
— Wirkung auf das Froschherz 249.
— systolischer Stillstand 249.
— Vergrößerung des Pulsvolums 250.
— systolische und diastolische Wirkung 250.
— diastolischer Stillstand unter besonderen Bedingungen 251.
— intrakardialer Angriffspunkt 251.
— am isolierten Säugetierherzen 251.
— Erregung des Vaguscentrums 251.
— Vergrößerung der Herzcontractionen 252.
— Regularisierung der Herztätigkeit 253.
— am geschädigten Herzen 253.
— Vaguslähmung 254.
— Herzstillstand 254.
— Theorie der 278 ff.
Digitonine 289.
Digitoxin 289, 547.
— gefäßverengernde Wirkung 274.
Digitoxingehalt, pharmakologische Wertbestimmung 290.
— — — Methodik der 290.
Digitoxinum solubile 289.
Dimethylxanthine, Wirkung auf die Nierengefäße 276.
Dionin 39, 40.
— Anwendung in der Augenheilkunde 155.
— als Hustenmittel 326.
Dioxydiamidoarsenobenzol 521 f.
— Konstitutionsformel 520.
Diphtherie, Ätzbehandlung der 495.
Diphtheriegift, Herztod durch 299.
— Aufnahme in das Nervensystem 540.
— Neutralisation im Gewebe durch Heilserum 541.
Diphtherieserum 536.
— Heilwirkung 541.
— Schutzwirkung des 541.
— intramusculäre Injektion 541.
— Dosierung 542.
Diphtherietoxin als specifisches Gefäßgift 468.
— Überempfindlichkeit gegen das 564.
Diphtherievergiftung 540.
Diplosal 516.
Dipropylmalonylharnstoff siehe Proponal.
Diurese 334 ff.
Diuretin 350.
Dormiol 89.
Doversches Pulver 37.
Duboisin 162.
— sekretionshemmende Wirkung 162.
Duotal 511.
Dysenterieserum 536.

Dyspnöe, inspiratorische, bei verminderter Sauerstoffspannung 319.
— akute Arbeitsdyspnöe 333.

E.

Echujin 291.
Ehrlichs Seitenkettentheorie 535 f.
Eindringungsvermögen als Bedingung der Giftwirkung 545.
Einschlafmittel 85.
Eisen, Stoffwechselwirkung 398.
— Wirkung aufs Blut 418 ff.
— Einfluß auf die Hämoglobinbildung 423.
— Wirkung auf die Blutbildung 424.
— — bei Chlorose 425.
Eisenbilanz 422.
Eisenpräparate 426.
Eisensalze, Verhalten im Organismus 422.
— Resorption anorganischer 423.
— Giftwirkungen 427.
Eisenvitriol als Desinfektionsmittel 493.
Eisessig, reflektorische Wirkung auf das Atemcentrum 323.
Eispillen gegen Erbrechen 177.
— Wirkung im Magen 372.
Ekgonin 117, 127.
Elarson 396.
Electuarium e Senna 193, 198.
Emetica siehe Brechmittel.
Emetin 173.
— Angriffspunkt 173.
— gegen Dysenterie 174, 511.
Emodin 197.
Emollientia, Wirkung auf die Atmung 327.
Empl. canth. 475.
— Lithargyri-Diachylon simpl. 481.
Emser Wasser, Wirkung auf die Schleimsekretion 329.
Entgiftung 552 f.
Enthaarungsmittel 473.
Entzündung, Bedeutung der 466.
— Erklärung von „Ableitung“ und „Gegenreizen“ 470.
Entzündungserregung durch Nerveneinfluß 467.
— durch Hautreizmittel 468.
— durch Gefäßgifte 468.
— durch Ätzmittel 469.
— durch zelltötende Gifte 477 f.
Entzündungshemmung 478 ff.
Entzündungsvorgänge, Pharmakologie der 466 ff.
Enzyme als zelltötende Gifte 478.
Eosot 511.
Ephedrin 154.
Epinephrin siehe Adrenalin.
Epirenan siehe Adrenalin.
Epithelkörper 381.
Erbrechen in der Narkose 59.
— durch Veratrin 173.
— als Nebenwirkung 176.
— Bekämpfung des 177.
— Verhinderung durch Atropin 177.
— — durch Cocain 177.
— — durch Orthoform 177.
— — durch Eispillen 177.
— — durch Morphin 177.
— — durch Chloralhydratklysmen 177.
Erdalkalien 276.
Ergochrysin 216.
Ergotin, Wirkung auf die Magenbewegungen 179, siehe auch Mutterkorn.
Ergotinin 215.
Ergotinpräparate 218.
Ergotismus convulsivus 214.
— gangraenosus 214.
— spasmodicus siehe Ergotismus convulsivus.
Ergotoxin 215.
— elektive Wirkung auf Sympathicusendigungen 138.
— Lähmung der sympathischen Fördernerven 215.
Erlenmeyersches Bromsalzwasser 111.
Erregungsmittel der Großhirnrinde 24.
Erstickung, Erregung des Vaguscentrums 232.
Ervasin 516.
Erythroltetranitrat 317.
Erythrophlein 291.
Erythroxylon Coca 117.
Eserin siehe Physostigmin.
Esmarchsche Blutleere 114.
Essigsäure als Hautreizmittel 379, 472.
Essigsäureäthylester als Erregungsmittel für die Atmung 321.
Eucain B 130.
— Anwendung 130.
Eucaine 130.
Euchinin 461.
Eumydrin 152.
Eunatrol 163.
Euphorie nach Morphin 34.
— nach Alkohol 48.
Euphthalmin 152.
Europhen 505.
Evonymin 196.
Evonymotoxin 291.
Evonymus atropurpureus 196, 291.
Expectorantia 327 ff.
Extractum Opii 37.
— cascarae Sagradae 198.
— secalis cornuti 218.
— — — fluidum 218.
— Digitalis depuratum 296.
— filicis 507.
Extrakardiale Nerven, Giftwirkungen auf 232.

F.

Fachinger Wasser 377.
Farbstoffe, basische, Speicherung der, im Fettgewebe 99.
Faulbaumrinde siehe Cortex Frangulae.
Fenchel 201.
Fermente 532, 553.
Ferratin 427.
Ferrum hydrog. reductum 426.
— oxydat. saccharatum solubile 426.
— carbonicum saccharatum 426.
— lacticum 426.
Fibrolysin, Erweichung von Narbengewebe 475.
Fieber 445.
— Säurevergiftung beim 379.
— Wärmehaushalt im 445.
— eine Erregung wärmeregulierender Centren 447.
— Wärmeentziehung im 452.
Fiebermittel 438 ff.
Filicin 507.
Filixsäure 507.
Filmaron 507.
Flavaspidsäure 507.
Fliegenpilz, roter, siehe Muscarin.
Fliegenpilzvergiftung 239.
Fliegenschwamm siehe Muscarin.
Flimmerepithel, Wirkung der Anästhetica auf 56.
Flores Chamomillae 201.
— Koso 508.
— Cinae 508.
Flüchtigkeit, Bedeutung der, für die Anwendung der Anästhetica 53.
Fluorescierende Stoffe, zelltötende Wirkung 369.
Fluoride, Wirkung auf den Darm 167.
Fol. belladonnae gegen Asthma nervosum 331.
Folia Sennae 197.
— Digitalis 288 ff.
— — im Infus 296.
— uvae ursi als Harndesinfiziens 352.
Formaldehyd, Hemmung der Schweißsekretion durch 361, 480.
— als Desinfektionsmittel 352, 493.
Fridrichshaller Mineralwasser 192.
Fröhdesches Reagens 31.
Froschherzapparat 226.
Fruchtabtreibungsmittel, reflektorisch wirkende 213.
Fruchtmuse als Abführmittel 193.
Fruchtsäfte 433.
Fructus Colocynthidis 196.
Fußschweiß, Behandlung 361.

G.

Gallae Halepenses 203.
Gallenblasencontraction, Beeinflussung der 162.
Gallensaure Salze, herzlähmende Wirkung 240.
— abführende Wirkung 199.
— pulsverlangsamende Wirkung 240.
Gallensekretion 162 ff.
— Anregung durch Secretin 162.
— Cholagoga 163.
— Ausscheidung von Stoffen durch die Galle 163.
Gambogiasäure 196.
Garcinia Morella 196.
Gefäße, pharmak. Beeinflussung der 258 ff.
Gefäßerweiternde Mittel mit centraler Wirkung 263 ff.
— Narkotica 263.
— Amylnitrit 263 ff.
— Nitrite 266.
Gefäßerweiternde Mittel mit peripherer Wirkung 275 ff.
— Amylnitrit 275.
— Narkotica 275.
— Capillargifte 276.
Gefäßkrämpfe, allgemeine 311 ff.
— — toxische 311.
— — bei Strychninvergiftung 311, 312.
— — bei Kohlensäureüberladung des Blutes 311.
— — bei Adrenalininjektion 311.
— — Behandlung der 311 ff.
— — bei Arteriosklerose 312.
— regionäre 312.
— — im Gebiete der Hautgefäße 312.
— — der Meningeal- und Hirngefäße 312.
— — der Coronargefäße 312.
— Bekämpfung der 313.
— — — vom Centrum aus 313.
— — — durch Narkotica 313.
— — — von der Peripherie aus 313.
— — — durch Coffein 313.
— — — durch Theobromin 313.
— — — durch Amylnitrit 314.
Gefäßschmerz 312.
Gefäßverengernde Mittel mit centraler Wirkung 260 ff.
— — mit peripherer Wirkung 266 ff.
— Adrenalin 266 ff.
— Digitaliskörper 273 ff.
Gefäßwirkung, Analyse von 229.
Gehirnstichhyperthermie 446, 450.
Gelatine, Wirkung auf die Diurese 341.
— — auf die Blutgerinnung 432.
Gelenkrheumatismus, Salicylsäure gegen 514 f.
Genitaldrüsen, Stoffwechselwirkung 387.
Genitalorgane, Pharmakologie der 207 ff.
Genußmittel, coffeinhaltige 303.
Geosot 511.
Gerbsäure siehe Acidum tannicum.
Gerbsäurehaltige Drogen 204.

Gerbstoffe, stopfende Wirkung 203.
— als Adstringentia 480.
Gerinnbarkeit des Blutes 432 ff.
Gesamtkreislauf, pharmakologische Beeinflussung des, durch Herz- und Gefäßmittel 277 ff.
Gewebsüberempfindlichkeit gegen Heufiebergift 564.
— gegen Tuberkulosegift 564.
Gewöhnung an Gifte 557.
Gewürze, Anregung der Magensekretion 160.
Gicht, Behandlung durch Alkalien 376.
— durch Atophan 403.
Giftantagonismus, Mechanismus des 553.
Giftausscheidung, Beziehung zur Arzneiwirkung 546.
Gifte, Verteilung der 546.
— Adsorption der 547.
— Speicherung der 547.
— Verhältnis von Menge und Wirkungsstärke 547.
— Messung der Wirkungsstärke 548.
— gegenseitige Verstärkung der 558.
Gifteindringungsvermögen als Bedingung der Arzneiwirkung 545.
Giftempfindlichkeit der Organe nach dem jeweiligen Zustand derselben 551.
Giftimmunität 556.
Giftkonzentration im Blut als Bedingung der Arzneiwirkung 546.
Giftlöslichkeit als Bedingung der Arzneiwirkung 545.
Giftmenge, Beziehung zur Arzneiwirkung 545.
— Verhältnis zur Wirkungsstärke 547.
Giftresorption, Beziehung zur Arzneiwirkung 547.
Giftspeicherung, Beziehung zur Wirkung 547.
Giftsynergismus 558.
Giftüberempfindlichkeit 560.
— Bedeutung des Kalks für die 561.
— bei Heufieber 564.
— bei Tuberkulose 564.
— bei Vaccination 564.
Giftverteilung im Organismus 546.
Giftwirkung, Allgemeines über 6.
— elektive 6.
— Wesen der 6.
— Einfluß der Beschaffenheit der Organe 550.
Gitalin 289.
Glaubersalz 188, 192.
— in Mineralwässern 192.
Glaubersalzgruppe, Wirkung auf die Darmresorption 374 ff.
Glottisverschluß, Behandlung 330.
Glycerin als Abführmittel 185.
— als hämolytisches Gift 435.
Glykokollquecksilber 526.
Glykosal 465.
Glykosurie durch Gifte 401.
Glykuronsäurebildung 402.
Gramineenpollen als specifisches Gefäßgift 468.
— Überempfindlichkeit gegen 564.
Granatwurzelrinde, Gerbsäure in 204.
Graue Salbe 526.
Großhirnfunktion, hemmende 46.
— — Schwächung der, durch Alkohol 46.
Guajacol 510.
Guajacolum carbonicum 511.
Guanidin, Erregung motorischer Nervenendigungen 9.
Guarana, diuretische Wirkung 345.
Gummi, Hemmung der Magenresorption 166.
— arabicum, obstipierende Wirkung 201.
— hindert intravenös die Diurese 341.
Gummischleim gegen Saftsekretion des Magens 161.
Gutti 196.

H.

Hämatinhaltige Präparate 427.
Hämatoporphyrin 93, 368.
Hämolyse 435 f, 542 f.
— durch hypertonische Salzlösungen 435.
— durch Hämolysine 543.
— durch Saponin 543.
— durch Chloroform 543.
— durch Äther 543.
Hämolysine 543.
— Wirkungsmechanismus 543.
Hämolytische Stoffe, Potenzierung bei Kombination von 559.
Hämophilie, Behandlung der 432.
Halbnarkose 76.
Halogenatome, Bedeutung der, für die Hypnotica 96.
Haptophore Gruppen 535.
Harnantiseptica 352.
Harnsäureausscheidung, Steigerung durch Atophan 353, 403.
Harnsäurelösung im Harn durch Alkalien 376.
Harnsekretion, Theorie der 334 ff.
Harnstoff als Diureticum 342.
— Ausscheidung im Schweiß 354.
Haschisch 43.
Haut, Desinfektion der 494.
Hautreizmittel 471 ff.
— allgemeine Reflexwirkungen 470.
Hedonal 91.
Heilsera, Übersicht 536.

Heilsera, Anaphylaxie bei Anwendung der 564.
Helleborein 291.
Helleborus 291.
Helmitol als Harndesinfiziens 352.
Helvella esculenta als Blutgift 436.
Herba stramonii gegen Asthma nervosum 331.
— hyoscyami gegen Asthma nervosum 331.
— cochleariae 433.
Heroin 40.
— als Hustenmittel 326.
Herz, Pharmakologie des 231 ff.
— Giftwirkungen auf die extrakardialen Nerven 232 ff.
— Erregung des Vaguscentrums 232.
— Lähmung des Vaguscentrums 233.
— Erregung der Acceleranscentren 233.
— periphere Vaguswirkungen 233, 234.
— Nicotin 234.
— Pilocarpin 235.
— Muscarin 235.
— Cholin 235.
— Atropin 237.
— Physostigmin 239.
— periphere Acceleranswirkungen 239.
— herzlähmende Substanzen 240 ff.
— Chloralhydrat 241.
— Erregungsmittel des Herzens 242 ff.
— Campher 242 ff.
— Äther 245.
— Alkohol 245 ff.
— Adrenalin 247 ff.
— Digitaliswirkung 249 ff.
— Coffein 255 ff.
— Sauerstoffbedürfnis des 256.
— Abhängigkeit der Herzarbeit vom Ionengleichgewicht 257.
Herzhemmungsnerven, centrale Erregung der 232.
— centrale Lähmung 233.
— periphere Wirkungen auf die 239.
Herzinsuffizienz 277.
Herzschwäche, Behandlung von 297.
Herzwirkung, Analyse von 225 ff.
Heuasthma 332.
Heufiebergift als specifisches Gefäßgift 468.
Hexamethylentetramin siehe Urotropin.
Hippol als Harndesinfiziens 352.
Hirudin, Wirkung auf die Blutgerinnung 433.
Histamin 215.
Histidin 215.
Höhenklima, Wirkung auf das Blut 429 ff.
Höllenstein als Adstringens 480.
Hoffmannstropfen 306.
Homatropin 152.
Homöopathie, Hypothesen der 545.
Hormone 161, 208, 380, 551.
Hunyadi Janos-Mineralwassser 192.
Hustencentrum, Beruhigung des 325.
Hydrargyrum chloratum, vapore paratum 155.
— — bei Lues 526.
— jodatum flavum 526.
— thymolo-aceticum 526.
— salicylicum 526.
Hydrastin 218.
Hydrastinin 218.
Hydrastis canadensis 218.
Hydroa aestiva, Bedeutung des Hämatoporphyrins für 368.
Hydrochinon, temperaturherabsetzende Wirkung 458.
Hydroergotinin 215.
Hydropyrin 465.
p.-Hydroxyphenyläthylamin 215.
Hyoscin 27.
Hyoscyamin 27, 152.
Hypnotica, Wirkungstypus 51, 81.
— der Alkoholgruppe 81 ff.
— Einfluß auf sensorische Großhirnfunktionen 83.
— — auf die Schlaftiefe 84.
— — auf die motorische Sphäre 84.
— Bedeutung der Resorptionsbedingungen der 85.
Hypophyse, Stoffwechselwirkung 382.
Hypophysenextrakt, Wirkung auf die Uterusbewegungen 212.

I.

Ichthyol 504.
Icterus, hämatogener 436.
— toxische Wirkung 240.
Idiosynkrasie 560 ff.
— gegen Jodoform 564.
— gegen Antipyrin 564.
Ignatiusbohnen 12.
Ilex paraguayensis 303.
β-Imidoazolyläthylamin 215, 217.
Immunität, erworbene, bei Infektionskrankheiten 528.
— aktive 529.
— passive 529.
— gegen Toxine 556.
— gegen Arzneigifte 557.
Immunkörper 543.
Immunsera, antibakterielle 543.
Infiltrationsanästhesie 116.
Infusum Sennae compositum 198.
Inhalationsanästhetica 51 ff.
— Definition 51.
— Wirkungsweise 51.
— Historisches über 52.
— Bedeutung der Flüchtigkeit für die Anwendung 53.
— Dosierungsgesetz 70.

Inhalationsnarkose, Erbrechen in der 59.
— Abhängigkeit der Narkosentiefe 68, 75.
— Tropfmethode 74.
— individuelle Empfindlichkeit gegen 75.
Inhalationsnarkoseapparate 74.
Inhalationsnarkotica, Aufnahme und Verteilung 68.
Injektion, intramusculäre 526.
Injektionskur bei Lues 526.
Injektionsnarkose 75, 78.
Innere Sekretion 161, 380.
Instrumente, Desinfektion von 494.
Inunktionskur 525.
Ionenwirkungen 555.
Ipecacuanha, Wirkung auf die Schleimsekretion 329.
— — auf Dysenterie 174, 511.
Ipecacuanhasäure 173.
Ipecacuanhawurzel, Gerbsäure in 204.
Ipomaea purga 196.
Iris und M. ciliaris 141 ff.
— Morphinwirkung 143.
— Physostigminwirkung 143 ff.
— Nikotinwirkung 149.
— Pilocarpinwirkung 148.
— Muscarinwirkung 149.
— Cholinwirkung 149.
— Arecolinwirkung 149.
— Atropinwirkung 149 ff.
Isoform 505.
Isopelletierin 508.
Isopral 89.
Isotonie 370.
Isovaleriansäure 112.
Isovalerianylharnstoff 95.
Itrol als Desinfektionsmittel 499.

J.

Jaborin 358.
Jequiritysamen 155.
Jod, Wirkung, lokale und allgemeine 383.
— — auf die Schilddrüse 384.
— — auf den Stoffwechsel 384.
— — bei Skrofulose 386.
— — bei Lues 386.
— — bei Arteriosklerose 386.
— — bei Asthma nervosum 386.
— — bei Metallvergiftungen 386.
— als Hautreizmittel 468, 474.
— als Desinfektionsmittel 492.
Jodal, herzlähmende Wirkung 241.
Jodbehandlung des Kropfes 385.
Jodipin 386.
Jodkali, Ausscheidung durch den Speichel 159.
Jodkali, Wirkung auf die Milchsekretion 209.
— — auf die Schleimsekretion 328.
— — auf den Stoffwechsel 373.
— — auf die Blutviscosität 433.
Jodoform 504 f.
— Toxikologie des 505.
— Überempfindlichkeit gegen 564.
Jodoformersatzmittel 505.
Jodol 505.
Jodoniumbasen, Curarewirkung 9.
Jodothyrin 380.
— Wirkung auf die Leber 164.
— Nachweis im Blut 382.
Jodpräparate 386.
Johimbin siehe Yohimbin.
Juniperus Sabina 213.
Juniperus Sabina als Abortivum und als zelltötendes Mittel 472.

K.

Kälte, lokale Wirkung 438.
— Entzündungshemmung durch 478.
Kälteanästhesie 114.
Kaffee, coffeinfreier 303.
Kaffein siehe Coffein.
Kairin 462.
Kakao 303.
Kakodylsäure 392, 518.
Kalahari-Pfeilgift als specifisches Gefäßgift 468.
Kalisalze, herzlähmende Wirkung 241.
— pflanzensaure 433.
— lähmende Wirkung auf das Nervensystem 107, 241.
— diastolische Wirkung 257.
Kaliseife 378.
— Sapo kalinus als Hautreizmittel 473.
Kalium aceticum als Diureticum 342.
— bromatum 107, 111.
— natrio-tartaricum siehe Seignettesalz.
— nitricum als Diureticum 342.
Kaliumbitartrat als Abführmittel 193.
Kaliumpermanganat als Antidot bei Vergiftungen 36, 497.
— als Desinfektionsmittel 497.
Kaliumquecksilberthiosulfat 489.
Kalk, Bedeutung für die Giftempfindlichkeit 561.
Kalkcarbonat bei Diabetes mellitus 378.
Kalkmilch gegen Supersekretion des Magens 161.
— als Desinfektionsmittel 493.
Kalkphosphat 378.
Kalksalze, Gegenwirkung gegen Muscarin 236.
— Wirkung auf die Blutgerinnung 432.
— Entzündungshemmung durch 482.

Kalkwasser als Adstringens 482.
Kalmopyrin 465.
Kalomel, Anwendung in der Augenheilkunde 155.
— zur Darmdesinfektion 192, 506.
— als Abführmittel 193.
— — — Wirkungsweise 193.
— diuretische Wirkung 194, 342.
— bei Lues 526.
Kamala 508.
Kamille 201.
Karlsbader Mineralwasser bei Gallensteinen 163.
— — als Abführmittel 192.
— Salz, künstliches 192.
Keimdrüsen, Einfluß auf entfernte Organe 208.
Kelen 114.
Knochenbildung, Wirkung von Phosphor auf 390.
Kochsalz, Wirkung auf das Rectum 185.
— — auf die Schleimsekretion 328.
— Ausscheidung von 336.
— — im Schweiß 354.
— Wirkung auf den Stoffwechsel 373.
— — auf die Blutgerinnung 432.
Kochsalzfieber 449.
Kochsalzinfusion, Anwendung bei Gefäßlähmungen 306.
— Blutdruckwirkung 306.
— zur Ausscheidung von Giften 307.
— gegen Verblutung 307.
Kochsalzinjektion, Wirkung auf Blutgerinnung 432.
Kodein 30, 39, 40.
— als Hustenmittel 326.
Kohle, schützende und resorptionsbehindernde Wirkung 202.
— Entgiftung durch 202.
Kohlendioxyd ein Narkoticum 105.
— Wirkung auf die Magenresorption 166.
— als Erregungsmittel der Peristaltik 178.
— — — der Atmung 320, 324.
— — — des Nervensystems 379.
— als Hautreizmittel 471.
Kohlenoxyd, Blutwirkung 435.
— Antagonismus gegen Sauerstoff 554.
Kohlensäure siehe Kohlendioxyd.
Kohlenwasserstoffe, Wirkung der 95.
Kollaps 298, 451.
Kolloide, antagonistische Wirkung von Salzlösungen auf 554.
Koloquinten 196.
Komplement 543.
Kompressionsanästhesie 114.
Kosotoxin 508.
Krähenaugen 12.
Krameria triandra 204.
Krampfgifte 23.
Krampfgifte, temperaturherabsetzende Wirkung 458.
Krampfseuche siehe Ergotismus convulsivus.
Krankheitsursachen, Pharmakologische Beeinflussung von 484 ff.
Kreatin, Wirkung auf die Muskeln 411.
Kreide 376.
Kreislauf, Pharmakologie des 220 ff.
Kreislaufuntersuchung, Methodik der 224 ff.
Kreolin 502.
Kreosot 510.
Kreosotal 511.
Kresole 502.
Kretinismus 380.
Krötengift, Entgiftung durch Cholestearin 553.
Kühlcentrum 443.
Kupfer, Allgemeinvergiftung, siehe 174, auch Cuprum.
Kupfersalze, Wirkung auf die Muskeln 410.
— als Ätzmittel 477.

L.

Lachgas 80.
Lactagoga 209.
— in Placentarextrakten 209.
Lactophenin 463.
Lärchenschwamm Polyporus officinalis 361.
Lapis infernalis als Ätzmittel 477.
— mitigatus als Ätzmittel 477.
Lebensbaum 213.
Leberfunktion 162.
— Schutz gegen Gifte 546.
Lebertran 167.
Lecithin, Stoffwechselwirkung 399.
Leim, Wirkung auf Blutgerinnung 432.
Leukocyten, Beeinflussung der 430.
Lichttherapie 367.
Lignum Campechianum 204.
Linim. ammoniato-camphoratum 472.
— ammoniatum 472.
— saponato-camphoratum 472.
Lipanin 167.
Lipoide, Bedeutung der, für die Verteilung der Narkotica 101.
— Bedeutung der, für die Narkose 103.
Lipotropie 100.
Liquor ammonii acetici, Wirkung auf die Schweißsekretion 357.
— ferri oxyd. dialys. 426.
— — albuminati 426.
— Plumbi subacetici 481.
— cresoli saponatus 502.
Lithargyrum 481.

Lobelia inflata 172.
Lobelin 172, 322, 331.
— als Brechmittel 172.
— als Asthmamittel 331.
Lokalanästhesie 113 ff.
Loretin 505.
Losophan 505.
Lues, Salvarsantherapie 521 ff.
— Quecksilbertherapie 524 ff.
Lugolsche Lösung 383.
— — als Hautreizmittel 476.
Luminal 94.
Lunge, Schonung der 325.
Lungenstarre, Behandlung 331.
Lymphagoga 483.
Lysidin, Harnsäurelösung 403.
Lysol 502.
Lysolvergiftung 503.
Lyssa, Behandlung 529.

M.

Magen, Resorption im 165 f.
— — Beeinflußbarkeit der 166.
— — Wirkung der Bitterstoffe 166.
— — Hemmung durch schleimige Stoffe 166.
Magenbewegung 177 ff.
— Innervation 178.
— reflektorische Anregung der 178.
— — — durch CO_2 178.
— — — durch Duodenalinhalt 178.
— — — durch Amara 179.
— Salzsäure als Reiz für die 179.
— Hemmung durch konzentrierte Neutralsalze 179.
— erregende parasympathische Gifte 179.
— tonisierende Wirkung des Strychnins 179.
— Hemmung durch Atropin 179.
— — durch Adrenalin 180.
— Wirkung von Morphin auf 180, 181.
Magensaftsupersekretion, Hemmung durch Alkalien 161.
— — durch Atropin 161.
— — durch indifferente Kolloide 161.
Magensekretion 159 ff.
— reflektorische Beeinflußbarkeit 159.
— Erregung durch ein Secretin 159.
— Steigerung durch Pilocarpin 160.
— — durch Cholin 160.
— — durch Morphin 160.
— Hemmung durch Atropin 160.
— reflektorische Anregung durch Arzneimittel 160.
— — — durch Gewürze 160.
— — — durch Bittermittel 160.
— Hemmung von übermäßiger, durch Alkalien 161.
Magisterium Bismuti siehe Bismutum subnitricum.
Magnesia, gebrannte, siehe Magnesia usta.
— usta gegen Supersekretion des Magens 161.
— — als Abführmittel 193.
— — als Antidot 193.
— — als Antidotum arsenici albi 193.
Magnesiumpergenol 497.
Magnesiumsalze, narkotische Wirkung der 106, 107.
— Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen 106.
— antagonistische Wirkung gegen Calciumsalze 107, 555.
— Giftwirkung 193.
— Antagonismus der Calciumsalze gegen diese Giftwirkung 193.
Magnesiumsilikat, Entzündungshemmung durch 479.
Magnesiumsulfat, Synergismus von Chloroform und 559.
Magnesium sulfuricum, siehe Bittersalz.
Malaria, Chinin gegen 512 ff.
Malonitril 552.
Mangan, Wirkung bei Chlorose 427.
Mannit als Abführmittel 193.
Marienbader Mineralwasser 192.
Medinal 93.
Melubrin 464.
Menthol, Ausscheidung mit der Galle 164.
— als Darmdesinfektionsmittel 506.
Mercuramalgam 526.
Mercuriol 526.
Mergentheimer Mineralwasser 192.
Metäthyl 114.
Metakresol 502.
Metallsalze, adstringierende, zur Behandlung der Magendarmschleimhaut 205 f.
— als Ätzmittel 477.
— Wirkung auf Bakterien 489.
Methämoglobinbildung 435.
Methoxyhydrastinin 218.
Methylalkohol, Giftigkeit 51.
Methylatropinium 152.
Methylekgonin 127.
Methylenblau, Ausscheidung mit der Galle 163.
Methylsulfonal, siehe Trional.
Migränin 464.
Milch, Übergang von Fremdsubstanzen in die 210.
Milchsäure als Ätzmittel 477.
Milchsekretion, Einschränkung durch Jodkalium 209.
Mineralsäuren als Desinfektionsmittel 493.
Mineralstoffwechsel 400.
Mineralwässer, kalkhaltige, Wirkung auf Harnreaktion 353.

Mineralwässer, eisenhaltige 426.
Miose durch Morphin 143.
— durch Eserin 144.
— durch Muscarin, Nikotin, Pilocarpin, Arecolin 149.
Mischnarkose 76.
Mixtura solvens, Wirkung auf die Schleimsekretion 329.
Molken 374.
Morbus Adissonii 383.
Morphin 29 ff.
— Herkunft 30.
— Konstitution 31.
— Wirkung auf das Hustencentrum 30.
— chemische Eigenschaften 31.
— Farbenreaktionen 31.
— Wirkung am Frosch 31.
— — tetanische 32.
— — auf verschiedene Warmblüter 32, 33.
— — auf die Schmerzempfindung 33.
— — auf das Atemcentrum 34, 323.
— — auf das Oculomotoriuscentrum 34.
— — auf die Blase 34.
— — auf die Pupille 34.
— — auf den Kreislauf 35.
— — auf das Vaguscentrum 34.
— Erbrechen nach 32, 35.
— Ausscheidung im Magen 36.
— letale Dosis 35.
— therapeutische Anwendung 37.
— Präparate 37 ff.
— Ursachen der Gewöhnung 41.
— Ersatzmittel 43.
— kombiniert mit Scopolamin 78.
— Gegensatz der Wirkungsweise gegenüber Chloroform und Äther 58.
— vor Chloroformnarkose 67.
— -Scopolaminnarkose 78.
— Miose 143.
— Wirkung auf die Magensekretion 160.
— — auf die Pankreassekretion 162.
— brechenerregende Wirkung 173.
— Wirkung auf die Magenbewegungen 180, 181.
— Darmwirkung 184, 185.
— Hemmung der Darmsaftsekretion 184.
— Wirkung auf die Uterusbewegungen 212.
— Gesichtsröte durch 263.
— Antagonismus gegen Atropin 322.
— Wirkung auf die Atemfrequenz 324.
— — auf die Atemgröße 324.
— auf Fieber 450.
— als Hustenmittel 325.
— Glykuronsäurebildung 403.
— Synergismus von Scopolamin u. 559.
Morphin, Synergismus von Äther oder Stickoxydul und 559.
Morphinismus 40.
— Abstinenzerscheinungen bei 40.
— Morphinvergiftung, akute 35.
— — Behandlung 36.
Moschus als Herzmittel 245.
Mucilaginosa 201.
— Entzündungshemmung durch 479.
Muscarin 235 ff.
— Angriffspunkt 235.
— chemische Zusammensetzung 235.
— künstliches 235.
— Wirkung am Froschherzen 235.
— Antagonismus des Atropins gegen 236, 553.
— Mechanismus der Wirkung 236.
— Aufhebung seiner Wirkung 236.
— Wirkung am Säugetiere 238.
— Vergiftung 238.
— Lungenstarre durch 238.
Muskelcontractur bei Hysterie 407.
— bei Thomsenscher Krankheit 407.
— bei Veratrinvergiftung 408.
Muskeln, Pharmakologie der 404 ff.
— physiologische Reaktionen 405.
— pharmakologische Reaktionen 406.
— Pseudohypertrophie 407.
— Veratrinwirkung 408.
— Strychninwirkung 410.
Muskelschädigung durch Gifte 410.
Mutterkorn 213 ff.
— Träger der Wirkung 214.
— unwirksame Bestandteile 214.
— Zersetzlichkeit der wirksamen Bestandteile 217.
— periphere Wirkung auf den Uterus 217.
— Wirkung auf die Gefäße 217.
— therapeutische Anwendung 217.
— Präparate 218.
Mydriasis durch Hemmung des Oculomotoriuscentrums 142.
— durch Botulismus 143.
— durch Atropin 150.
Myrosin 474.
Myxödem, Einfluß von Jodothyrin auf 380.

N.

Naphthalin 504, 506.
β-Naphthol 504.
Narkophin 39.
Narkose 57 ff.
— Bild der 57.
— Excitationsstadium 57.
— Verhalten der Pupillen 57.

Narkose, bei Potatoren 57.
— Verhalten der Reflexe 58.
— Analgesie 58.
— Toleranzstadium 57.
— Verhalten des Pulses 57.
— Verhalten der Reizbarkeit der motorischen Rindenfelder 58.
— — der Reizbarkeit des Rückenmarkes 58.
— kombinierte 76.
— Theorie der 98 ff.
— Bedeutung der Lipoide für die 103.
— Rolle des Sauerstoffes bei der 104.
— Wirkung auf das Brechcentrum 170.
Narkoseapparate 74.
Narkosegefahren, Vermeidbarkeit der 67.
— Ursachen der 74.
Narkosentiefe, Bedingungen der 69.
— und Chloroformgehalt der Inspirationsluft 71.
— und Äthergehalt der Inspirationsluft 72.
Narkosestörungen 59.
— Erbrechen 59.
— reflektorischer Atemstillstand 59.
— reflektorische Pulsverlangsamung 59.
— Verschiedenheiten der, bei Chloroform- und Äthernarkose 61.
Narkotica, Lösungsaffinität der, zu Fetten 98.
— Verteilung der 100.
— Bestimmung des Schwellenwertes 102.
— Wirkungsstärke der, bei verschiedener Temperatur 103.
— periphere Gefäßwirkung 275.
— gegen Gefäßkrämpfe 313.
— gegen Asthma nervosum 331.
— als Diuretica 345.
— Wirkung auf den Stoffwechsel 367.
— Antagonismus gegen Erregungsmittel 556.
— kombinierte Wirkung der 559.
Narkotin 30, 39, 404.
Natrium nitrosum 266, 316.
— salicylicum 464.
— sulfuricum siehe Glaubersalz.
— boracicum als Konservierungsmittel 496.
Natriumbicarbonat als Reiz für die Magenbewegungen 178.
Natriumionen, Wirkung auf die Muskeln 404.
Natriumnitrit 266.
Natriumphosphat als Abführmittel 193.
Natriumsulfit als Konservesalz 496.
Natron, salicylsaures, als Cholagogum 163.
Natronsalpeter 317.
Nebennieren, Stoffwechselwirkung 383.
Neosalvarsan 522.
Nerven, periphere, Wirkung der Anästhetica auf 56.
Nervenbahnen, Anästhesierung der 125.
Nervenendigungen, motorische, Pharmakologie der 1 ff.
— Pharmakologie der sensiblen 113 ff.
Nervenstämme, Giftwirkung auf die 1.
Nervensystem, Pharmakologie des vegetativen 133 ff.
Neurin, Wirkung auf die Magenbewegungen 179.
Neuronal 94.
Neurotropie der narkotischen Substanzen 99.
Neutuberkulin 530.
Nierendurchblutung 336, 343.
Nierenfunktion, Pharmakologie der 334 ff.
Nierensteine, Lösung durch Alkalien 376.
Nigellin, Wirkung auf die Schweißsekretion 358.
Nikotin, Wirkung auf das Auge 149.
— — auf die Magenperistaltik 179.
— — auf den Auerbachschen Plexus 182.
— — auf die sympathischen Elemente im Darme 182.
— — auf die Uterusbewegungen 212.
— Anwendung zur Fruchtabtreibung 212.
— Wirkung auf die peripheren Herzhemmungsnerven 234.
— — auf die Schweißdrüsen 358.
Nikotinvergiftung, Puls bei 234.
Nirvanin 129, 331.
Nitrile, Entgiftung durch Thiosulfat 552.
Nitrite 316.
Nitritvergiftung durch Bismutum subnitricum 204.
Nitritwirkung 266, 435.
Nitroglycerin 316.
Nosophen 505.
Novaspirin 465.
Novatophan 353.
Novocain 129.
— Anwendung 131.
Novojodin 505.

O.

Obstipantia 201 ff.
— Mucilaginosa 201.
— Adstringentia 202 ff.
— Gerbstoffe 203 ff.
— Gerbsäure 203.
— Verbindungen der Gerbsäure 204.
— Metallsalze 205.
— Bismutum subnitricum 205.
Oculomotorius, Centrum, Beeinflussung durch Asphyxie 142.

Oculomotorius, Centrum, Erregung durch Pikrotoxin 143.
— Lähmung bei Fleisch-, Fisch-, Wurstvergiftung 143.
— Endapparate, Erregung 143.
— — — durch Physostigmin 143.
Ödem, toxisches 483.
Öle, ätherische, Anregung der Magensekretion 160.
— — Wirkung auf die Niere 345.
Oleum chenopodii 509.
— cinereum 527.
— jecoris aselli 167.
— Crotonis 196.
— Ricini 195.
— Santali als Harndesinfiziens 352, 472.
Oleum sinapis aethereum 474.
Olivenöl, Wirkung auf das Rectum 185.
— als Ersatzmittel für Lebertran 167.
Opiate gegen Diabetes insipidus 352.
Opiophagie 43.
Opium, therapeutische Anwendung 37.
— beim Diabetes mellitus 400.
Opiumextrakt 37.
Opiumgewinnung 30.
Opiumkuchen 30.
Opiumpräparate 37, 39.
Opiumrauchen 43.
— gegen Asthma nervosum 331.
Opiumtinkturen 37.
Opticusatrophie nach Atoxyl 519.
Organotherapeutische Präparate 383.
Orphol 481.
Orthoformreihe 128 ff.
Orthoform, Anwendung des 131.
— Methämoglobinbildung durch 131.
Orthokresol 502.
Osmotischer Druck 370.
Ovarialsubstanz gegen klimakterische Beschwerden 208.
Oxalate, Wirkung auf den Darm 167.
— Entgiftung durch Calciumsalz 513.
Oxalsäure, Kalkentziehung 405.
Oxalurie 403.
Oxyanthrachinone 197.
— als Abführmittel 197.
Oxybuttersäure 377.
Oxycampher, Beruhigung der Atmung 326.

P.

Pankreaspräparate 162.
Pankreassekretion 161 f.
— chemische Anregung durch Secretin 161.
— Anregung durch Pilocarpin und Cholin 162.
— Hemmung durch Atropin und Morphin 162.
Pankreassekretion, inneres Sekret 162.
Pankreon 162.
Pantopon 39.
Papavarin 30, 185.
— Wirkung auf den Darm 185.
— — auf Gefäße 318.
— — auf Bronchien 333.
— — auf glatte Muskeln 404.
Papayotin als zelltötendes Gift 478.
Paraffinklysmen, Wirkung auf das Rectum 185.
Parafuchsin 521.
Paraguaytee 303, 345.
Parakresol 502.
Paraldehyd 84, 89.
Paramidophenol 462.
Paranephrin siehe Adrenalin.
Parasympathische Nervenendigungen, Gifte auf 134.
Pasta guarana 303.
Pastilli Santonini 509.
Paullinia sorbilis 303.
Pellagra, Bedeutung fluorescierender Stoffe für 368.
Pelletierin 508.
Pellotin 43.
Pepsin-Salzsäure-Präparate, Zufuhr bei Erkrankung der Magenschleimhaut 160.
Pepton Witte, Anaphylaxie, Beziehung zur 563.
Perception, Abschwächung der, durch Alkohol 48.
Pergenol 497.
Perhydrol 497.
Peronin, Anwendung in der Augenheilkunde 155.
— als Hustenmittel 326.
Perubalsam 504.
Pfefferminzöl, Wirkung auf die Magenresorption 166.
Pflanzenbasen siehe Alkaloide.
Pflanzensäfte bei Skorbut 374.
Pharmakologische Gesetze, Anwendung des Tierversuches auf den Menschen 565.
— — Wert der Experimente für die Therapie 565.
Phenacetin 463.
Phenol, Glykuronsäurebildung 402.
— als Desinfektionsmittel 500 f.
— Toxikologie des 501.
— Lähmung des Centralnervensystems durch 501.
— Schicksal im Organismus 501.
— Ausscheidung im Harn 501.
— Zuckerkalk als Antidot 501.
Phenolphthalein als Abführmittel 199.
Phenoltetrachlorphthalein als Abführmittel 199.
Phenylchinolincarbonsäure 353.
Phlorrhizindiurese 351.
Phlorrhizinglykosurie 401.

Phobrol 503.
Phosphate 374.
Phosphaturie 403.
Phosphoniumbasen, Curarewirkung 9.
Phosphor, Stoffwechselwirkung 389 ff.
— Wirkung auf die Knochenbildung 390.
— therapeutische Anwendung 392.
Phosphorvergiftung 391.
Photophobie 140.
Physostigmin 143 ff.
— fibrilläre Muskelzuckungen 9, 147.
— Antagonismus gegen Curare 10, 147, 556.
— Miose 144.
— Veränderung der Akkomodation 144.
— Herabsetzung des intraokularen Druckes 145.
— bei Behandlung des Glaukoms 146.
— erregbarkeitssteigernde Wirkung an autonomen Endapparaten 148.
— — — auf die motorischen Nervenendapparate der quergestreiften Muskeln 147.
— Antagonismus gegen Atropin 147.
— Wirkung auf das Herz 148 und 239.
— — auf das Centralnervensystem 148.
— — auf die Magenperistaltik 179.
— — auf die Darmbewegungen 182.
— — auf die Uterusbewegungen 212.
— Steigerung der Erregbarkeit der Vagusendigungen durch 239.
— Wirkung auf die Schweißsekretion 357.
Phytotoxine 532.
Pikrinsäure 480.
Pikrotoxin als Krampfgift 24.
— Antagonismus gegen Paraldehyd 25.
— als central autonomes Gift 138.
— Erregung des Vaguscentrums durch 232.
— — des Vasoconstrictorencentrums 232, 261.
— Wirkung auf Schweißsekretion 357.
— temperaturherabsetzende Wirkung 458.
Pilocarpidin 358.
Pilocarpin 358 ff.
— Wirkung auf Iris und Ciliarmuskel 148.
— — auf die Speichelsekretion 158.
— — auf die Magensekretion 160.
— — auf die Pankreassekretion 161.
— — auf die Gallenblasencontraction 162.
— Erbrechen nach 176.
— — auf die Magenperistaltik 179.
— — auf die Darmbewegungen 182.
— — auf die Uterusbewegungen 212.
— als Wehenmittel 212.
— Wirkung auf den Herzhemmungsapparat 235.
Pilocarpin, Wirkung auf die Bronchialdrüsen 329.
— — auf die Schweißdrüsen 359.
— Herkommen und Eigenschaften 358.
— Wirkungsbild 359.
— Kollaps 359.
— Wirkung auf Leukocyten 431.
Pilulae aloëticae ferratae 198.
— Ferri carbonici 426.
Piperazin, Harnsäurelösung 403.
Piperidin, Curarewirkung 9.
Pituitrin, Wirkung auf die Uterusbewegungen 212.
— als Wehenmittel 218.
— bei atonischen Uterusblutungen 219.
Pix liquida 504.
Plumbum aceticum als Adstringens 205.
— carbonicum 481.
— oxydatum als Adstringens 481.
Podophyllin 196.
Podophyllotoxin 196.
Podophyllum peltatum 196.
Polyporus officinalis 361.
Präcipitine 535, 544.
Präcipitinogen 544.
Primelgift als specifisches Gefäßgift 468.
Proponal 94.
Protargol als Desinfektionsmittel 499.
Protoplasmabewegung, Wirkung der Anästhetica auf die 56.
Protoveratrin 409.
Pseudoephedrin 154.
Pseudoleukämie, Arsenwirkung 396.
Pseudomuscarin 235.
Psoriasis, Arsenbehandlung 396.
Ptomaine 21.
Pulpa tamarindorum 193.
Pulvis Doveri 37.
— aërophorus laxans 193.
— Liquiritiae compositus 198.
— salicylicus cum talco 504.
Purgen 199.
Purinstoffwechsel 402.
Pyramidon 464.
Pyridin, Curarewirkung 9.
Pyrazolonum phenyldimethylicum 463.
Pyrogallol 503.
Pyrogene Stoffe 448.

Q.

Quebrachin 322.
Quebrachorinde 172.
Quecksilber, Stoffwechselwirkung 398.
— gegen Lues 524 ff.
— — — Historisches 524.
— — — ätiotrope Wirkung 524.
— Ausscheidung im Harn 524.
Quecksilberdiäthyl, Wirkung auf das Nervensystem 517.
Quecksilberformamid 526.

Quecksilberoxyd, gelbes, Anwendung in der Augenheilkunde 155.
Quecksilberpräcipitat, weißes, Anwendung in der Augenheilkunde 155.
Quecksilbersalze als Desinfektionsmittel 498.
Quecksilberverbindungen, Ausscheidung durch den Speichel 159.
Quecksilbervergiftung, chronische 398.
— akute 499.

R.

Rachitis, Behandlung mit Phosphor 392.
Radiumstrahlen, zelltötende Wirkung der 369.
Radix Ipecacuanhae als Brechmittel 173.
— — als Expectorans 329.
— gegen Dysenterie 173.
— Rhei 198.
— Althaeae, obstipierende Wirkung 201.
— Colombo, obstipierende Wirkung 201.
— Ratanhiae 204.
— Senegae 329.
Rainfarn 213.
Rekurrensfieber, Salvarsan gegen 523.
Resorcin 503.
Resorption im Magen 165.
— im Darm 166.
— im Mastdarm 168.
Resorptionshindernde Mittel 187 ff.
Retina, Giftwirkungen an der 140.
— Beruhigung bei Hyperästhesie 140.
— Erregbarkeitssteigerung durch Strychnin 141.
— Santoninwirkung 141.
Rhabarber 198.
Rhamnus Frangula 198.
— Purshiana 198.
— cathartica 198.
Rheum officinale 198.
Rhizoma Veratri 409.
— filicis 507.
Rhodankalium, Wirkung auf die Schleimsekretion 329.
Rhus toxicodendron als specifisches Gefäßgift 468.
Ricin 195.
Ricinolseife 195.
Ricinus communis 195.
Ricinusöl 195.
Riechmittel 472.
Riechsalze, Erregung des Atemcentrums 323.
Röntgenstrahlen, Wirkung auf die Keimdrüsen 207.
— Stoffwechselwirkung 368.
— Wirkung auf Leukocyten 431.
Rottlerin 508.
Rubefacientia 468.
Ruhrwurzel 173.

S.

Sabromin 112.
Säuren, Einfluß auf den Stoffwechsel 378 ff.
— örtliche Wirkung 379.
— als Ätzmittel 477.
— Desinfektionskraft der 490.
— Antagonismus gegen Alkalien 553.
Säurevergiftung, Alkaliwirkung bei 377.
Sajodin 386.
Sakralanästhesie 126.
Sal Carolinense factitium 192.
Salbe, graue 526.
Salben 473.
Salicylidchloroform 56.
Salicylsäure, Wirkung auf den Uterus 213.
— beim Diabetes mellitus 400.
— Einfluß auf die Harnsäureausscheidung 403.
— Wirkung auf Leukocyten 431.
— Entfieberung durch 457.
— als Antisepticum 504.
— gegen Gelenkrheumatismus 514 f.
— Verteilung der, im Organismus 514.
Salicylsäuremethylester 516.
Salicylsäurepräparate 464 f.
Salicylsäuresalicylester 516.
Salipyrin 464.
Salol 465, 515.
—als Harndesinfiziens 352.
— als Darmdesinfiziens 506.
Salophen 516.
Salpeter 333, 342, 345.
Salpetersäure, rauchende, als Ätzmittel 477.
Salpetrigsäure-Amylester siehe Amylnitrit.
Salpetrigsaure Salze 266.
Salvarsan 521 ff.
— bei Milzbrand 511.
— Anwendung am Menschen 522.
— Ausscheidung im Harn 523.
— bei Rekurrensfieber 523.
Salz, Anregung der Magensekretion 160.
Salze, Wirkung auf die Schleimsekretion 328.
— sekundäre Alkalientziehung durch 373.
— als Hautreizmittel 473.
Salzlösungen, antagonistische Wirkung auf Kolloide 554.
Salzretention pathologische 337.
Salzsäure, Sekretion im Magen 160.
— Supersekretion 160.

Salzsäure, Anregung der Secretinbildung durch 161.
— als Reiz für die Magenbewegungen 178.
Salzwirkungen 370 ff.
Sandelholzöl, Harndesinfektion durch 472.
Sandowsches Bromsalz 111.
Santogenin 509.
Santonin 458, 508.
— krampferregende Wirkung 23.
— Wirkung auf die Retina 141.
Santyl als Harndesinfiziens 472.
Sapo kalinus als Hautreizmittel 473.
Sapocarbol 502.
Saponin als Expectorans 329.
— Affinität zum Cholesterin 330.
Saponinhämolyse 543.
Saprol 502.
Sauerstoff, Rolle des, bei der Narkose 104.
— Antagonismus gegen Kohlenoxyd 554.
Sauerstoffmangel, Stoffwechselwirkung 388.
Sauerstoffspannung, Wirkung auf das Atemcentrum 319.
Sauerstofftherapie 320.
Schaltneurone als Angriffspunkte des Strychnins 15.
Schilddrüse, Wirkung von Jod auf die 385.
Schilddrüsentabletten 382.
Schilddrüsenwirkung bei Fettsucht 381.
Schlaflosigkeit, Ursachen der 83.
Schlafmittel 81 ff.
Schlaftiefe, Einfluß der Hypnotica auf die 84.
Schlangengiftserum 536.
Schleimige Substanzen, Hemmung der Magenresorption 166.
Schluckakt 168.
— Behinderung durch Gifte 168.
Schwefel als Abführmittel 199.
— Anwendung in der Dermatologie 200.
Schwefelalkalien, ätzende Wirkung 199.
— als Hautreizmittel 473.
Schwefelantimon 176.
— Erzeugung von Nausea 176.
Schwefelcalcium als Enthaarungsmittel 200, 473.
Schwefelwässer als Expectorantien 200.
— bei Lungenkatarrhen 200.
— bei chronischen Metallvergiftungen 200.
Schwefelwasserstoff, Wirkung auf die Bronchialschleimhaut 200.
— — auf die Darmperistaltik 199.
Schweißdrüsen, Funktion der 355.
Schweißdrüsengifte 357 ff.
Schweißsekretion, Pharmakologie der 354 ff.
Schweißsekretion, Unterdrückung der 361.
Schwellenwert, Bestimmung des, bei den Narkoticis 102.
Schwitzprozeduren, zehrende Wirkung 360.
— Indikationen 360.
Scillain 291.
Scilla maritima 291.
Sclererythrin 215.
Scopolamin 27 ff., 152.
— Herkunft 27.
— Wirkung auf das Großhirn 27.
— als Schlaf- und Beruhigungsmittel 28.
— Wirkung auf die motorischen Centren 28.
— bei Paralysis agitans 28.
— Gefahren der Anwendung 28, 29.
— Verunreinigungen 29.
— Verstärkung kleiner Morphingaben durch 43.
— Speichelsekretion hemmend bei Narkose 78.
— Kombination mit Morphin 77, 78.
— mit Stickoxydul kombiniert 80.
— Wirkung auf das Auge 152.
— — auf die Uterusbewegungen 212.
Scopoletin 151.
Scopolin 26.
Secale cornutum siehe Mutterkorn.
Secalin 216.
Secalintoxin 216.
Secretin 161.
Seebäder 473.
Seidelbastrinde als blasenziehendes Mittel 476.
Seifen als Abführmittel 195.
— als Hautreizmittel 473.
Seignettesalz als Abführmittel 193.
Seitenkettentheorie Ehrlichs 535 f.
Semen foeniculi 201.
Semina Arecae 508.
Senfbäder 300.
Senföl als Hautreizmittel 474.
Senfteige 300.
Senna 197.
Sennesblätter 197.
Sensible Reizung, Wirkung auf den Blutdruck 300.
Sepsin, capillarlähmende Wirkung 276.
Séquardine, Muskelwirkung 417.
Sera, antitoxische 536.
— bakteriolytische 542.
— bactericide 542.
Serumkrankheit 564.
Serumtherapie 531 ff.
Silbersalze als Ätzmittel 477.
— als Adstringentia 480.
— als Desinfektionsmittel 499.
Sinigrin 474.
Sirolin 511.
Skorbut, Bedeutung der Kalisalze bei 374.

Skorbut, Behandlung mit Kalisalzen 433.
Solutol 502.
Solveol 502.
Sozojodol 505.
Sozojodolsäure 502.
Species laxantes 198.
— diureticae, Wirkung auf die Niere 345.
Speichelsekretion 156 ff.
— reflektorische Anregung 157.
— unmittelbare Anregung 157.
— Anregung durch parasympathische Gifte 158.
— — durch Pilocarpin 158.
— — durch Physostigmin 158.
— — durch Muscarin 158.
— — durch Cholin 158.
— — durch Nikotin 158.
— Hemmung durch Atropin 158.
— durch Sympathicuserregung 158.
— durch Adrenalin 158.
— Hemmung durch Morphin 158.
— Excretion durch den Speichel 159.
Speicherung der Gifte 7, 547.
Sphacelinsäure 216.
Sphacelotoxin 216.
Spirillose der Hühner, Wirkung des Atoxyls auf die 521.
— Wirkung des Salvarsans auf die 521.
Spirochaeta pallida, Wirksamkeit des Atoxyls auf die 521.
— — — des Salvarsans auf die 521.
Spirosal 465.
Starre, toxische, der Muskeln 407.
Stenokardie 312.
Stibium sulfuratum aurantiacum 176.
Stiboniumbasen, Curarewirkung 9.
Stickoxydul 52, 78 ff.
— Entdeckung der narkotischen Wirkung 52.
— Eigenschaften 79.
— Darstellung 79.
— Wirkung am Frosch 79.
— — ohne gleichzeitige Sauerstoffzufuhr 79.
— — bei gleichzeitiger Sauerstoffzufuhr 80.
— Anwendung 80.
— kombiniert mit Morphin-Scopolamin 80.
Stoffwechsel, Pharmakologie des 362 ff.
— Anregung des 365.
— Beeinflussung durch Organarbeit 366.
— — durch Wärme 367.
— — durch Licht 367 ff.
— — durch fluorescierende Stoffe 367.
— — durch Röntgen- und Radiumstrahlen 368.
— — durch Wasserzufuhr 370.
— — durch Wasserentziehung 370.
— — durch Neutralsalze 373 ff.
— — durch alkalische Salze 374 ff.
Stoffwechsel, Beeinflussung durch Säuren 378 ff.
— — durch Schilddrüsensubstanz 380 ff.
— — durch Jodverbindungen 383 ff.
— — durch Chinin 387 ff.
— — durch Phosphor 389 ff.
— — durch Arsen 392 ff.
— — durch Eisen- und Quecksilbersalze 398 ff.
Stovain 129.
— Anwendung 131.
Streupulver, Entzündungshemmung durch 479.
Strophanthin, amorphes 291.
— Böhringer 291.
— Merck 291.
— Thoms 291.
— krystallisiertes 291.
— intravenöse Injektion 296.
Strophanthine 291.
Strophanthintherapie gegen Kreislaufkollaps 310.
Strophanthus Kombé 291.
— hispidus 291.
— gratus 291.
Strychnin 12 ff.
— Herkunft 12.
— Farbenreaktion 12, 13.
— Wirkung beim Frosch 13.
— Wirkung auf den Reflexapparat 14.
— Angriffspunkt 14.
— Mitbeteiligung des motorischen Apparates 15, 16.
— Wirkung beim Warmblüter 18.
— — auf den Blutdruck 18.
— — auf die vasomotorischen Centren 18.
— — auf das Atmungscentrum 19.
— — auf die Sinnesfunktionen 19.
— lähmende Wirkung 19.
— Vergiftungssymptome beim Menschen 20.
— Präparate 21.
— therapeutische Anwendung 21.
— Erregbarkeitssteigerung der Retina 141.
— Wirkung auf den Magentonus 179.
— — auf d. Auerbachschen Plexus 182.
— centrale Blutdrucksteigerung durch 225.
— Pulsverlangsamung bei Vergiftung mit 233.
— Wirkung auf die Vasoconstrictorencentren 260.
— Erregung des Vaguscentrums 260.
— Anwendung bei Chloral- und Alkoholvergiftung 301.
— Wirkung auf die Schweißsekretion 357.
— Muskelwirkung 410.
Strychninvergiftung, Alkohol als Antidot bei 49.

Stypticin 218.
Styptol 218.
Subcutin 131.
Sublamin als Desinfektionsmittel 499.
Sublimat, Injektionen bei Lues 526.
Sublimatpastillen als Desinfektionsmittel 498.
Succ. liquirit., Wirkung auf die Schleimsekretion 329.
Sulfate als Abführmittel 192.
— bei Barytvergiftung 192.
— bei Bleivergiftung 192.
Sulfonal 91.
— Beziehung zwischen Konstitution und Wirkung 96.
Sulfonalvergiftung 93.
Sulfur depuratum 200.
— praecipitatum 200.
Supersekretion von Magensaft 160.
Suppurantia 475 f.
Suprarenin siehe Adrenalin.
— Entzündungshemmung durch 482.
Suprareninum syntheticum 266.
Sympathische Nervenfasern 134.
Synergismus 558 f.
— Cocain-Adrenalin 558.
— der Narkotica 559.
— Scopolamin-Morphin 559.
— Morphin-Äther 559.
— Morphin-Stickoxydul 80, 559.
— Scopolamin-Urethan 559.
— Magnesiumsulfat-Chloroform 559.
— bei Arzneigemischen 560.
Syphilis, Salvarsan gegen 521 ff.
— Quecksilberbehandlung 524 ff.
Syzygium Jambulanum beim Diabetes mellitus 400.

T.

Tabak, Wirkung auf die Speichelsekretion 158.
Tabakvergiftung, Puls bei 234.
— akute 234.
Talcum 201.
— gegen Saftsekretion des Magens 161.
— Entzündungshemmung durch 479.
Tanacetum vulgare 213.
Tannalbin 204.
Tannigen 204.
Tannocol 204.
Tannoform 204.
Tarasper Mineralwasser 192.
Tartarus depuratus siehe Kaliumbitartrat.
— stibiatus als Brechmittel 175.
— als Irritans auf der Haut 175.
— Gerbsäure als Antidot 175.
Taxus baccata 213.
Teeblätter, diuretische Wirkung 345.
Temperatur, Wirkung auf den Stoffwechsel 367.
Terpentinöl als Hautreizmittel 471.
— innerlicher Gebrauch 471.
— als Lungendesinfiziens 472.
Testikelextrakt, Muskelwirkung 417.
Tetanie 381.
Tetanus bei Strychninvergiftung 13, 17.
— lokaler 537.
— Allgemein- 537.
Tetanusgift, Verbreitung im Organismus 538.
— Wanderung im Nervengewebe 538.
— Inkubationszeit beim 539.
Tetanusheilserum, Schutzwirkung 539.
— endoneurale Injektion 539.
— prophylaktische Wirkung 539.
— Tetanustoxin, Überempfindlichkeit gegen das 564.
Tetanusvergiftung 537 ff.
— tonische Starre bei 537.
Tetraäthylammonium, curareartige Wirkung 8.
Tetrachlormethan als krampferegendes Gift 97.
β-Tetrahydronaphtylamin 154.
— Temperatursteigerung durch 448.
Tetramethylammonium, curareartige Wirkung 8.
Tetronal 96.
Thallin 462.
Thea chinensis 303.
Thebain 30.
Thein 303, 345.
Theobromin, Erregung der Acceleransendigungen 240.
— Wirkung auf die Nierengefäße 276, 317.
— bei Gefäßkrämpfen 313, 317.
— Wirkung auf die Hirngefäße 317.
— — auf die Coronargefäße 318.
— Konstitution 345.
— als Diureticum 350.
— Muskelwirkung 350.
Theobrominum natrio-salicylicum bei Angina pectoris 318.
Theocin, Wirkung auf die Nierengefäße 276.
— bei Gefäßkrämpfen 318.
Theophyllin 303.
— Konstitution 345.
— als Diureticum 350.
Thiokol 511.
Thiosinamin, Wirkung auf Narbengewebe 475.
Thiosulfat, Antagonismus gegen Cyanate 552.
Thomsensche Krankheit, Muskelcontractur bei 407.
Thuja occidentalis 213.
Thymol 503.
— als Antiparasiticum 506.
Thyraden 382
Thyreoglobulin 380.
Thyreojodin 380.

Tierkohle 202.
Tinctura Opii 37.
— Valerianae 112.
— Strophanthi 295.
— Digitalis 296.
— Veratri 409.
— Jodi als Hautreizmitel 474.
Tonerdesalze als Adstringentia 481.
Toxine 531.
Toxinimmunität 557.
— humorale 557.
— cellulare 557.
Toxoide 535.
Toxophore Gruppen 535.
Transfusion 308.
Triäthylcarbinol 96.
Trichloressigsäure 97, 477.
Trichlorisopropylalkohol 89.
Triferrin 427.
Trikresol 502.
Trimethylcarbinol 95.
Trimethyloxyäthylammoniumhydroxyd siehe Cholin.
Trimethylxanthin siehe Coffein.
Trinkkuren, Wirkung auf die Magenbewegungen 178.
Trional 92.
— Beziehung zwischen Konstitution und Wirkung 96.
Trionalvergiftung 93.
Tropacocain 128.
— Anwendung 130.
Tropasäure 117, 149.
Tropin 117, 149.
Trypanosomen, Wirkung der Arsenverbindungen gegen 516.
— Wirkung der Atoxylderivate auf die 519.
— — der Antimonverbindungen auf die 524.
Trypanrot 520.
Tryparosan 521.
Trypsin als zellzerstörendes Mittel 478.
Tubera Aconiti 106.
— Jalapae 196.
— Salep, obstipierende Wirkung des Dekoktes 201.
Tuberkulin, Entzündungserregung durch 468, 476.
— Hautempfindlichkeit für 469.
Tuberkulinbehandlung 530.
Typhusheilserum 542.

U.

Überempfindlichkeit 560 ff.
— gegen Gifte 560.
— des vegetativen Nervensystems bei Kalkentziehung 561.
— cellulare 561.
— gegen Toxine 561.
Unguentum canthar. 475.
Unguentum Paraffini 479.
— cereum 479.
— simplex 479.
— Zinci 481.
— cinereum 526.
Urate 376.
Urethan 90.
— als Asthmamittel 331.
Urochloralsäure 87.
Urotropin, Ausscheidung durch den Speichel 159.
— — durch die Galle 164.
— als Harndesinfiziens 352.
Uterusbewegungen, Pharmakologie der 210 ff.
— Adrenalin 212, 218, 219.
— parasympathische Gifte 211, 212.
— Pituitrin 212, 218, 219.
— reflektorische Beeinflussung 213.
— Fruchtabtreibungsmittel, reflektorisch wirkende 213.
— Mutterkorn 213 ff.
— Hydrastin und Hydrastinin 218.
— Cotarnin 218.

V.

Vagus, Konkurrenz des rechten und linken 45.
Valeriana gegen Diabetes insipidus 353.
Valerianapräparate 112.
Validol 112.
Valyl 112.
Vasotonin 318.
Vegetatives Nervensystem 133 ff.
— Pharmakologie des 133 ff.
— gemeinsame Reaktion auf Nikotin 136.
Venenanästhesie 126.
Veratrin als Brechmittel 173.
— allgemeine und Muskelwirkungen 408 f.
— als analgeticum ebenda.
Veratrum sabadilla 408.
— album 409.
Verblutungskollaps 308.
Verdauung, Pharmakologie der 156 ff.
Verdauungskanal, Resorption im 165 ff.
Veronal 93.
Veronica beccabunga 433.
Verteilung der Gifte 546.
Vesicantia und Suppurantia 475 f.
Viscosität des Blutes, Beeinflussung durch Jodkali 433.

W.

Wärme, Wirkung auf die Gefäße 277.
Wärmehaushalt, Pharmakologie des 438 ff.

Wärmeregulierung 438 ff.
— Centren der 442 f.
Wasser, anästhesierende Wirkung des destillierten 116.
— osmotische Wirkungen auf den Organismus 370.
— Unresorbierbarkeit im Magen 371.
Wasserabgabe durch den Schweiß 354.
Wasserstoffsuperoxyd als Desinfektionsmittel 496.
— Embolie durch 497.
Wein, Anregung der Magensekretion 160.
— als Erregungsmittel für die Atmung 321.
Weinstein siehe Kaliumbitartrat.
Widalsche Reaktion 544.
Wildunger Wasser 377.
Wismutoxyd, basisch salpetersaures, siehe Bismutum subnitricum.
Wismutpräparate als Antiseptica 505.
Wismutsalze als Adstringentia 481.
— Nitritvergiftung durch 481.
— Wismutvergiftung durch 481.
Wunden, Desinfektion von 494.

X.

Xanthin, Wirkung auf die Muskeln 411.
Xantopsie bei Santoninvergiftung 509.
Xeroform 481, 505.

Y.

Yohimberinde 208.
Yohimbin, Anästhesierung der Nasenschleimhaut 119.
— Wirkung auf das genitale Reflexcentrum 208.
— — auf die Gefäße 208, 276.
— — auf die Gefäße der Genitalorgane 276.

Z.

Zellfunktion als Resultat katabolischer und anabolischer Vorgänge 45.
Zellipoide des Nervensystems, Bedeutung der für die Narkose 103.
— als Teil des funktionierenden Protoplasmas 104.
Zincum sulfuricum als Brechmittel 174.
— — als Adstringens 480.
— oxydatum als Adstringens 481.
Zinksalze als Ätzmittel 477.
Zinkverbindungen, Anwendung bei Nervenkrankheiten 175.
Zucker als Diureticum 342.
Zuckerkalk als Antidot gegen Phenol 501.
Zwangsbewegungen bei Atropinvergiftung 24.

Druck von Christoph Reisser's Söhne, Wien V.

WELLCOME LIBRARY