

Lehrbuch der
Pharmakologie

Von

Fritz Eichholtz

Dritte und vierte Auflage

Lehrbuch der Pharmakologie

Im Rahmen einer allgemeinen Krankheitslehre
für praktische Ärzte und Studierende

Von

Dr. med. Fritz Eichholtz

Professor der Pharmakologie
Direktor des Pharmakologischen Instituts der Universität Heidelberg

Dritte und vierte verbesserte Auflage

Mit 100 Abbildungen



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH 1944

ISBN 978-3-662-35658-6

ISBN 978-3-662-36488-8 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-662-36488-8

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung
in fremde Sprachen, vorbehalten.

Copyright 1939, 1942 and 1944 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Ursprünglich erschienen bei Springer-Verlag OHG. in Berlin 1944

Softcover reprint of the hardcover 4th edition 1944

Vorwort zur dritten und vierten Auflage.

Ein Wort zur Einteilung des Stoffes!

In früherer Zeit waren es botanische und zoologische — später chemische, pharmakologische oder therapeutische Gesichtspunkte, nach denen der Arzneischatz geordnet wurde, entsprechend den weitverzweigten Sonderinteressen, die in der Pharmakologie zusammenfließen. Der Verfasser dagegen hält es für notwendig — wie so viele andere Fachvertreter vor ihm —, das pharmakologische Wissensgut aus dem Grund und Boden der Physiologie erwachsen zu lassen. Er erwartet nämlich nur dann ein tieferes Verständnis der Arzneiwirkungen, wenn die physiologische Denkart sich stärker als bisher bei der Erziehung der kommenden Ärztegenerationen durchsetzt; dazu will er selber beitragen im Sinne einer Einheitlichkeit der ärztlichen Grundanschauungen.

Eine solche physiologische Einteilung erlaubt es zwar nicht, die Wirkungen der Medikamente aus einem Punkte darzustellen, welche Forderung auch bei Anwendung anderer Einteilungsprinzipien gänzlich illusorisch sein muß, weil nämlich im Organismus die Funktionen weitgehend miteinander verknüpft sind. Wählt man eine chemische oder pharmakologische Einteilung, so muß letzten Endes bei jedem einzelnen Stoff ein großes Gebiet der Physiologie — nämlich die unter der Wirkung des Stoffes einsetzenden Korrelationen — aufs neue behandelt werden.

Das Ziel jeder Darstellung der Pharmakologie muß darin bestehen, nicht nur die wichtigsten Einzeltatsachen zu schildern, sondern gleichzeitig den Sinn für die großen Zusammenhänge in der belebten Natur zu erwecken, der den Arzt auch bei Anwendung der Arzneistoffe leiten sollte. Dieses ist nur auf der Grundlage eines physiologischen Gesamtbildes möglich. „Die Theorie an und für sich ist nichts nütze, als insofern sie uns den Zusammenhang der Dinge glauben macht“ (GOETHE).

Der Arzt darf vom Studium der Pharmakologie erwarten, daß sie ihm hilft, unter Ausnutzung des Erfahrungsgutes (Normdosen, Kinderdosen u. a.), *nach der Wirkung zu dosieren*: die sichtbaren Zeichen der Arzneiwirkung, die den Arzt so schnell wie möglich zur richtigen Dosierung führen, sollen daher in diesem Buch möglichst vollständig aufgeführt werden. Auch sollen im allgemeinen noch unbekannte Nebenwirkungen und toxische Wirkungen der Arzneistoffe so bekannt gemacht werden, daß der Arzt vor unliebsamen Überraschungen geschützt und ihm geholfen wird, wenigstens die wichtigsten Wirkungen dieser Art vorauszusagen, unter Umständen sogar den Patienten darüber zu unterrichten. Bei dieser Bestrebung sucht der Autor die tätige Mithilfe der Kollegen in der Praxis.

Bei der Ausgestaltung der neuen Auflage haben mir mein Mitarbeiter Dozent Dr. RIECHERT, sowie meine langjährigen wissenschaftlichen Freunde Dr. HECHT und Dr. SZENDRÖ wertvolle Hilfe geleistet. Zahlreiche Fachgenossen machten mir wiederum mit Verbesserungsvorschlägen eine große Freude. Ihnen allen sei herzlich gedankt.

Heidelberg, den 4. September 1944.

FRITZ EICHHOLTZ.

Inhaltsverzeichnis.

Erster Teil.

Pharmakologie der Grundeigenschaften des menschlichen Körpers.

	Seite
I. Einleitung	1
Einteilung des Stoffes	2
Die pharmakologischen Interessen des praktischen Arztes	3
Voraussetzungen und Bedingungen der Arzneiwirkung	7
1. Wirkungen die mit dem Arzneimittel selbst zusammenhängen	7
2. Schicksal der Arzneimittel im Organismus	9
3. Arzneiempfindlichkeit	11
4. Wirkungsverstärkung der Arzneimittel	13
Weitere Ratschläge zur praktischen Anwendung der Arzneistoffe	14
Schrifttum	16
II. Stoffwechsel	17
1. Energetische Betrachtung des Stoffwechsels	19
2. Chemie des Stoffwechsels	21
3. Mangelkrankheiten	22
a) Anorganische Stoffe	22
b) Hauptnährstoffe	27
c) Vitamine	37
Anhang: Diätverfahren	57
Schrifttum	64
III. Hormone	64
1. Schilddrüse	65
Ergänzungsteil: Jodpräparate	69
2. Nebenschilddrüsen	72
3. Nebennierenmark	74
4. Nebennierenrinde	76
5. Thymus	78
6. Bauchspeicheldrüse (Pankreas)	79
Ergänzungsteil: Depotinsuline, insulinähnliche Stoffe und Verwandtes	85
7. Männliche Geschlechtsdrüsen	87
Anhang: Yohimbin	88
8. Weibliche Geschlechtsdrüsen	89
9. Hypophysenhinterlappen	93
Ergänzungsteil: Secalegruppe und Abortiva	97
10. Hypophysenvorderlappen	101
Schrifttum	104
IV. Pharmakologie der allgemeinen Gewebsreaktionen	105
1. Wirkstoffe der Gewebe	105
2. Entzündung	105

	Seite
a) Entzündungsbekämpfung	108
α) Örtlich antiphlogistisch wirkende Stoffe	108
Mucilaginoso S. 108. — Adsorbentien S. 109. — Fette, Öle, Paraffine, Wachse S. 112. — Kamille S. 119.	
β) Auf dem Blutwege wirkende antiphlogistische Stoffe	119
b) Entzündungserregung	120
3. Pharmakologie der Wundheilung	126
a) Allgemeines	126
b) Die einfache Wundheilung	127
c) Die durch Entzündungsvorgänge gestörte Wundheilung	130
d) Brandwunden	133
e) Chemische Verletzungen	136
4. Proteinkörpertherapie	136
5. Anaphylaxie und Allergie	138
6. Immunkörper	143
Schrifttum	150

Zweiter Teil.

Pharmakologie der Teilfunktionen des menschlichen Körpers.

I. Zentralnervensystem. (Narkose und Verwandtes)	151
1. Narkotica	151
a) Allgemeines	151
α) Theorie der Narkose	152
β) Anfluten der Narkotica	153
γ) Abfluten der Narkotica	157
δ) Nachwirkungen der Narkose	158
b) Die wichtigsten Narkosemittel	159
Äther	160
Chloroform	162
Chloräthyl	164
Narkosegase	165
Basisnarkosen	167
c) Vorbereitung und Hilfsmittel der Narkose	170
2. Schlafmittel	172
a) Allgemeines über Schlaf	172
Beruhigungsmittel (Sedativa)	173
Baldrianpräparate S. 173. — Bromide S. 174.	
b) Allgemeines über Schlafmittel	176
α) Chemie der Schlafmittel	177
β) Einschlaf-, Durchschlaf-, Dauerschlafmittel	178
γ) Gefahren der Schlafmittel	181
c) Die wichtigsten Schlafmittel	182
Chloralhydrat S. 182. — Chloralose S. 184. — Trichlorbutylalkohol (Chloreton) S. 184. — Paraldehyd S. 185. — Urethan (Äthylurethan) S. 185. — Voluntal S. 185. — Bromural S. 186. — Adalin S. 186. — Sedormid S. 186. — Veronal S. 186. — Barbitursäurepräparate S. 187. — Luminal S. 187. — Prominal S. 188.	
d) Alkohol und verwandte Stoffe	189
Äthylalkohol	189
Methylalkohol (Methanol)	194
Benzine	195
Benzol	195

	Seite
3. Antipyretica und Analgetica	196
a) Allgemeines	196
b) Antipyretica	199
c) Analgetica	200
4. Die Opiumgruppe	208
5. Weitere zentrallähmende Alkaloide	216
Schrifttum	218
II. Peripheres Nervensystem. Lokalanästhesie	218
1. Cocain	218
2. Weitere örtlich betäubende Stoffe	222
3. Vorbereitung der Lokalanästhesie.	228
Schrifttum	228
III. Autonomes Nervensystem	229
1. Allgemeines.	229
2. Die wichtigsten Arzneistoffe des autonomen Nervensystems	232
a) Die Acetylcholingruppe	232
1. Anhang: Pilzgifte S. 236. — 2. Anhang: Curare S. 237.	
b) Die Atropingruppe	238
c) Die Nicotingruppe	244
Schrifttum	248
IV. Kreislauf	249
1. Vorbemerkung über Kollaps, Schock und Dekompensation	256
a) Digitalisglykoside I. Ordnung	261
b) Digitaloide	266
2. Vorbemerkungen über Vorhofstflattern und -flimmern.	270
3. Chinidin	270
4. Vorbemerkungen über Coronarkreislauf, über örtliche und allgemeine Gefäßspasmen	271
a) Coronarkreislauf	271
b) Örtliche und allgemeine Gefäßspasmen	273
c) Essentielle Hypertonie	274
5. Die Nitritgruppe	276
Ergänzungsteil: Sonstige Spasmolytica	279
6. Vorbemerkungen über die Blutgefäße	281
7. Die Adrenalin-Ephedringruppe	283
a) Adrenalin	283
b) Weitere sympathomimetische Stoffe	287
Sonderwirkungen einzelner Stoffe der Adrenalin-Ephedringruppe	290
Die Benzedrin-Pervitingruppe	291
8. Zentral erregende Mittel	293
a) Coffein	295
b) Strychnin	299
c) Campher	301
d) Hexeton	302
e) Cardiazol	303
f) Coramin.	304
g) Icoral.	305
h) Lobelin	305
i) Pikrotoxin.	306
Schrifttum	306

	Seite
V. Atemwege	306
1. Vorbemerkungen über die Atmung	306
2. Die wichtigsten Hustenmittel	309
3. Alveolarraum. Physiologie und Toxikologie	314
Anhang: Chemische Kampfstoffe	317
Schrifttum	323
VI. Verdauung	323
1. Vorbemerkungen	323
2. Magen	324
a) Physiologie und Pathologie	324
b) Alkalitherapie	328
c) Brechmittel	335
d) Antiemetische Mittel	337
Anhang: Magenatonie und ihre Behandlung	338
3. Leber	339
a) Allgemeines	339
b) Leberstoffwechsel	339
c) Pharmakologie der Galle und der Gallenwege	344
Choleretica und Cholokinetica	346
Gallensteine	347
Infektion der Gallenwege	348
4. Darm	349
a) Obstipation	349
b) Abführmittel	351
α) Allgemeine Einteilung	351
β) Dünndarmmittel	352
I. Infolge mangelnder Resorption wirksame Stoffe	352
II. Infolge Reizwirkung auf die Darmschleimhaut wirksame Dünndarmmittel	355
γ) Dickdarmmittel	356
Anhang: Abführende Klystiere	359
δ) Drastica und andere seltener gebrauchte Abführmittel	360
ϵ) Anwendung der Abführmittel	360
c) Stopfmittel	361
Ergänzungsteil: Pankreaspräparate	363
d) Wurmmittel (Anthelminthica)	363
α) Allgemeines	363
β) Die verschiedenen Wurmkrankheiten und ihre Behandlung	366
Schrifttum	375
VII. Blut und Gewebe	375
Erster Teil. Chemisch-physikalische Eigenschaften	375
1. Allgemeine Übersicht	375
a) Säure-Basenhaushalt	375
b) Mineralstoffwechsel	378
c) Kolloide	380
d) Redoxsysteme	381
2. Spezielle Kapitel	384
a) Säuren und Alkalien	384
b) Mineralsalze	400
α) Die physiologisch wichtigen Alkali- und Erdalkalisalze	400
β) Physiologisch ausgewogene Salzlösungen	402
γ) Sonstige Alkali- und Erdalkalisalze	406

	Seite
c) Schwefel	407
Ergänzungsteil zu Säuren, Alkalien, Mineralsalzen und Schwefel:	
Balneologie	409
d) Adstringentia	415
Bleisalze S. 417. — Aluminium S. 420. — Gerbsäuren S. 420.	
VIII. Blut. Zweiter Teil.	422
1. Vorbemerkungen über Blutverluste und Anämien	422
2. Blutstillung und Blutübertragung	424
3. Arzneistoffe zur Behandlung der Anämien	429
a) Leber	429
b) Eisen	430
c) Arsen	434
Anhang: Arsenwasserstoff S. 437. — Phosphorwasserstoff S. 438.	
4. Die Funktionen des Hämoglobins	438
a) Allgemeines	438
b) Erstickung	439
c) Stickgase	443
5. Die weißen Blutkörperchen	450
a) Granulocyten	450
b) Lymphocyten	451
c) Monocyten	452
Anhang: Radioaktive Stoffe	452
Schrifttum.	454
IX. Pharmakologie der Niere	454
Allgemeines über Exsiccose	456
Allgemeines über Ödeme	456
Diuretica	459
Schrifttum.	466
Dritter Teil.	
Desinfektion und Chemotherapie.	
I. Desinfektion.	467
a) Allgemeines	467
b) Oxydationsmittel	473
c) Halogene	476
d) Schwermetalle	481
e) Organische Desinfektionsmittel	490
f) Ätherische Öle	497
g) Farbstoffe.	502
Schrifttum	505
II. Chemotherapie.	505
a) Geschichtliches und Allgemeines.	505
b) Metalle und Metalloide.	506
c) Organische Stoffe	515
d) Chemotherapie bakterieller Infektionen: Sulfonamide	524
Schrifttum	531
Sachverzeichnis	532

Erster Teil.

Pharmakologie der Grundeigenschaften des menschlichen Körpers.

I. Einleitung.

Wer hellhörig ist für große geistige Bewegungen, und wer den belebenden Hauch neuer Ideen ebenso unvoreingenommen auf sich wirken läßt wie die nackte Wirklichkeit der Tatsachen, der kann auch den *Arzneischatz* nicht mehr allein mit den alten Maßstäben messen.

Längst haben Physik und Chemie ihre besten Kräfte der *Urbeschaffenheit* der Körper zugewandt, und diese Arbeitsrichtung, der auch große Ärzte wie BERZELIUS, ROBERT MAYER, HELMHOLTZ und viele andere ihren Geist und ihre Experimentierkunst liehen, hat längst ihre besondere Fruchtbarkeit auch für den praktischen Fortschritt erwiesen.

Auch die biologischen Disziplinen haben immer wieder versucht, einen ähnlichen Schritt zu tun. Da ohne Zweifel die Gesetze der Physik und Chemie auch in der lebenden Zelle wirksam sind, so lag es nahe, das Wirken physikalischer Kräfte und die Umsetzungen chemischer Stoffe im lebenden Organismus soweit als möglich zu verfolgen, und diese Arbeitsrichtung hat viele glückliche Entdeckungen zur Folge gehabt. Um nur die größten darunter zu erwähnen, so sei daran erinnert, daß LAVOISIER das *Gesetz von der Erhaltung des Stoffes* aussprach und gleichzeitig als erster den *Verbrauch von Sauerstoff* während der Muskelarbeit gemessen hat. Von dort aus führte der Weg gradlinig zum Nachweis, daß das *Gesetz von der Erhaltung der Energie* (ROBERT MAYER) auch für den Menschen zutrifft (RUBNER), und daß bei den energieliefernden Reaktionen im Tierkörper wie im Reagensglas die *Dehydrierungsvorgänge* eine überwiegende Rolle spielen (WIELAND).

GULDBERG und WAAGE haben die Gesetze der Massenwirkung und des chemischen Gleichgewichts, PFEFFER und VAN'T HOFF die des osmotischen Drucks in Lösungen durchforscht, ARRHENIUS prägte den Begriff der Ionen, und so sind Gesetze erkannt worden, die auch für Blut und Gewebe gelten.

Betreten wir das große Gebiet der stofflichen Umsetzungen, so haben die letzten Jahrzehnte uns weitgehend aufgeklärt über den Aufbau der Eiweißstoffe, Kohlehydrate und Fette, über Lipoide und Purinkörper, über Fermente, Vitamine und Hormone. Das große Gebiet des Blutfarbstoffs und seiner Abkömmlinge ist in bewundernswerten Arbeiten von HANS FISCHER durchgeforscht, das der Sterine von WINDAUS. Wieweit eine solche chemische und physikalische Betrachtung führen kann, wird am besten durch den chemischen Abbau des Traubenzuckers zu Milchsäure demonstriert, der in allen Stufen, mit allen Zwischenprodukten mit den gleichen Fermentwirkungen in der lebenden Zelle genau so verläuft wie im Reagensglas (WARBURG).

Wo immer es möglich ist, sollen diese Grundeigenschaften der lebenden Substanz berücksichtigt werden, da wir hier durch die Arbeit von Generationen der besten Geister ein sicheres Fundament besitzen.

Das **Objekt der Pharmakologie** ist letzten Endes der kranke oder der durch die Umwelt in seiner Gesundheit bedrohte Mensch; es sei nur an Gifte erinnert.

Dabei ist die **eigentliche Aufgabe der Pharmakologie** eine durchaus andere als die der Arzneitherapie. Pharmakologie in ihrem tiefsten Wesen ist eine Naturwissenschaft mit dem Ziele, die Wirkungen der chemischen Stoffe um ihrer selbst willen zu studieren. Sie hat die Aufgabe, im Experiment die Veränderungen zu erfassen, die unter dem Einfluß dieser Stoffe, darunter besonders der Arzneimittel, in gesunden und kranken Organismen vor sich gehen; sie ist verkettet mit den exakten Naturwissenschaften, die sie darüber belehren, wie man der Wahrheit näherkommen kann, und sie fühlt sich als gleichberechtigtes Glied unter den biologischen Wissenschaften. Sie ist die redliche Helferin des Arztes in allen Fragen, die mit der Auswahl und Verordnung der Arzneistoffe — auch mit deren Zusammensetzung, biologischen Einstellung, zweckdienlichen Zubereitung und mit deren Geschichte zusammenhängen; sie will ihm ermöglichen, die Wirkungen und sog. Nebenwirkungen dieser Arzneistoffe zu erkennen und vorauszusagen. Mit ihrer Hilfe wurde der Arzneischatz aus dem früheren trostlosen Chaos herausgehoben. Ihr Stolz ist, daß sie — gemeinsam mit der Chemie — dem Arzt wirksame Waffen in die Hand gibt.

Sie blickt auf die *Arzneitherapie* als den Befruchter der pharmakologischen Forschung; diese stellt aber gleichzeitig ein ungeheures Feld dar, das allzulange der rohen Empirie unterworfen war, auf dem bei geschichtlicher Betrachtung die Meinungen entstehen und vergehen wie Blumen im Sommer, das ohne die fortlaufende Bearbeitung durch das Experiment von heute auf morgen wieder entarten könnte. Die Arzneitherapie stellt letzten Endes eine angewandte Wissenschaft dar, die auf den Lehren der exakten und biologischen Naturwissenschaften, insbesondere der Pharmakologie fußend, unablässig bemüht ist, sich gediegene, therapeutische Waffen zu besorgen und diese in wohlgedachter und zweckdienlicher Weise anzuwenden.

Einteilung und Auswahl des Stoffes.

Die Grundeigenschaften des Lebens sind notwendigerweise hineingewoben in alle krankhaften Äußerungen der Zelle oder der Gewebe; sie können eine ätiologische oder symptomatische Bedeutung besitzen. Ist eine solche Grundeigenschaft allgemein erschüttert, so wird sich diese Erschütterung an den verschiedensten Stellen des Körpers äußern können in krankhaften Vorgängen, mit völlig verschiedenen Krankheitszeichen — aber einheitlicher Ätiologie und daher auch Therapie.

Es werden daher in einem *ersten Abschnitt* die für die Therapie wichtigen *Grundeigenschaften* des lebenden Körpers zusammengefaßt: Der Ablauf der Energieumsetzungen, der Mineralstoffwechsel, das Verhalten der Hauptnährstoffe, das Spiel der Vitamine, Hormone, Gewebshormone, Fermente und der Gewebsreaktionen.

Indessen sind bis heute die meisten Arzneistoffe in ihrer Wirkung nur durch Betrachtung der *differenzierten Teilfunktionen* des menschlichen Körpers zu begreifen; das wird in einem *zweiten Abschnitt* durchgeführt werden.

Für den Autor ist die Pharmakologie naturgemäß ein Teil der Physiologie, deren wesentlichen Zügen sie zu folgen hat, *von ihr unterschieden* durch die grundsätzliche *Ausrichtung* auf pathologische Vorgänge und auf die Praxis von *Arznei- und Giftstoff* und dadurch gezwungen zur Entwicklung ihrer *besonderen Methoden*.

Die Physiologie geht von der Lehre aus, daß Mensch und Tierwelt, wie den Anatomen seit Jahrhunderten bekannt, von einem gemeinsamen Bauplan durchzogen sind. Es folgt daraus, daß auch der Ablauf der Krankheiten und die Wirkung der Arzneistoffe bei Tier und Mensch weitgehend die gleichen sind. Die Nutzbarmachung von chemischen

Stoffen für Heilzwecke, die früher der reinen Empirie überlassen war, ist so zu einem naturwissenschaftlichen und sogar technischen Problem geworden. Fast alle heute zum Allgemeinbesitz des Arztes gehörenden lebensrettenden Arzneistoffe sind durch das Tierexperiment aufgedeckt worden. Auch der überkommene Arzneischatz hat durch eine eingehende naturwissenschaftliche Analyse in vieler Hinsicht bedeutend an Wert gewonnen.

Auch in den kommenden Jahrzehnten wird diese Forschungsrichtung durch Auffindung von Methoden zur Erforschung der Krankheiten sowie von neuen Arzneistoffen und durch die Aufklärung ihrer Wirkungsweise und Wirkungsbedingungen dem raschen Fortschritt der Medizin und damit dem Wohl der Kranken dienen. Viele Lücken zwischen den Erfahrungen des Tierexperiments und den Symptomen, die der Arzt am Krankenbett beobachtet, die vorwenigen Jahrzehnten noch unüberbrückbar schienen, werden sich schließen, und immer mehr Krankheiten werden dem jederzeit und an jeder Stelle der Welt nachprüfbar, und daher in höherem Sinn glaubwürdigen Tierexperiment zugänglich werden.

Das Gebiet der menschlichen Physiologie und experimentellen Pathologie bildet die notwendige Vorbedingung für das Verständnis in diesem zweiten Teile dieses Lehrbuches. Wie läßt sich z. B. das Eisen als blutbildendes Element verstehen ohne Kenntnis der Physiologie des Blutes und der blutbereitenden Organe, ohne Berücksichtigung der Ätiologie der Blutkrankheiten und ohne Kenntnis der normalen Regenerationsvorgänge? Ohnedem würde man das Eisen allzu freigiebig auch bei Kranken anwenden, bei denen es wahrlich schlecht am Platze ist, und es würde einer besseren ätiologischen Therapie nur den Weg versperren.

Wir leben in einem Zeitalter, das durch Vervollkommnung der tierexperimentellen Methoden und durch die wechselseitige Kontrolle der Forscher überall in der Welt die Grundlagen der Physiologie und der experimentellen Pathologie in großer Vervollkommnung und Klarheit vor uns ausgebreitet hat. Wo wir hinblicken mögen, fast alle Gebiete sind durch eine gemeinsame Anstrengung vorwärts getrieben. Hierbei hat in vielen Einzelfragen die Klinik selber die Führung übernommen. Es wird unsere Aufgabe sein, den *Arzneischatz hineinzustellen in den größeren Rahmen der Physiologie und experimentellen Pathologie*. Erst dadurch gewinnt er sein volles Gewicht. Durch eine solche Gesamtschau aber werden auch viele verstreute pharmakologische Einzeldaten in ihren Zusammenhängen sichtbar.

In einem *dritten Abschnitt* des Buches werden Desinfektion und Chemotherapie zusammengefaßt.

Wie im persönlichen Leben das Zusammentreffen mit großen Menschen den Maßstab für die ganze Lebenszeit bestimmt, so soll auch hier versucht werden, alles Unwichtige abseits liegenzulassen und vorwiegend jenen Männern des Geistes zu folgen, die das weitere Gebiet der Biologie und das engere Gebiet der Medizin um wesentliche Dinge und Einsichten bereichert haben, und die dadurch zu gleicher Zeit der *Gedankenwelt* der zivilisierten Menschheit und der *Gesundheit*, der *Wohlfahrt* und dem *Ansehen* des eigenen Volkes dienen.

Die pharmakologischen Interessen des praktischen Arztes.

Ätiologische Therapie. Für den *praktischen Arzt* aber, für den das Buch in erster Linie bestimmt ist, haben wir noch einige besondere Anordnungen getroffen. Jede Therapie ruht auf sicherem Boden, wenn sie die Krankheit in der Wurzel, d. h. in ihrer Ursache erfaßt. Glücklicherweise ist heute schon bei vielen Krankheiten eine solche *ätiologische Therapie* möglich.

Die Ursache kann *einheitlich* sein wie bei vielen, wenn auch nicht bei allen Infektionskrankheiten, und hier feiert die ätiologische oder besser gesagt *spezifische Therapie* ihre großartigen Triumphe. In den meisten Fällen indessen wird man nicht mit einer einheitlichen Ursache rechnen können. Die Differenzierung des sozialen und wirtschaftlichen Lebens, die Entfremdung von der Natur und die vielen Schädlichkeiten, die auf den Menschen einwirken, bringen es mit sich, daß gewöhnlich mit verschiedenartigen oder gar komplexen Ursachen gerechnet werden muß. Die wachsende, ihre Funktion erfüllende, sich ständig

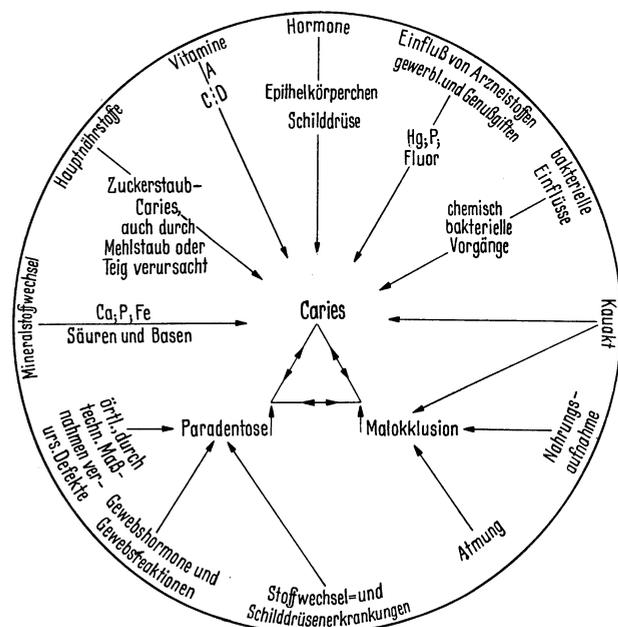


Abb. 1. Ätiologie der Zahncaries.

regenerierende Zelle ist ebenso wie der ganze Körper unterworfen den vielseitigsten biologischen Verknüpfungen. Ein Zerreißen solcher Zusammenhänge, sowie die Belastung mit neuen, dem natürlichen Lebensgeschehen wesensfremden Kräften und Stoffen kann eine unabhsehbare, in ihren Folgen aber oft gleichartige Schädigung auch der einzelnen Zelle zur Folge haben. Diese kann daher *aus verschiedenen Ursachen* mit den gleichen Symptomen erkranken.

Als einfaches Beispiel soll die *Ätiologie der Zahncaries*

dargestellt werden. In dem obenstehenden Schema sind nur solche Kenntnisse verwertet werden, die zu dem wohlbegründeten Wissensgut zu rechnen sind, die durch kritische Tidoexperimente gestützt und durch Erfahrungen am Menschen immer mehr bestätigt wurden, obwohl in Einzelheiten der endgültige Beweis noch fehlen mag (Abb. 1).

Die *Caries* gehört zusammen mit *Malokklusion* und *Paradentose* zu der Dreizahl der großen Gebißkrankheiten, bei der eine Krankheit — wie in so vielen Fällen — die andere nach sich ziehen kann. Die Ursachen der einen Krankheit können daher indirekt auch die der beiden anderen werden. Die verschiedenartige Ätiologie der *Caries* ist in dem Schema zusammengefaßt. Die Ursache dieser Erkrankung kann demnach eine rein örtliche sein, wie bei der *Caries* durch Zucker-, Mehlstaub und Teig, die sich als zirkuläre *Zahnhalscaries* an den typischen Retentionsstellen entwickelt, sie kann ebensogut aus allgemeinen Ursachen entstehen.

Die *Caries* bedarf daher einer sorgfältigen Analyse, ob der eine oder andere dieser ursächlichen Faktoren oder ein ganzer Komplex beteiligt ist. Viele dieser Faktoren üben ihre verheerenden Wirkungen schon während des fetalen Lebens aus oder in den ersten Lebensjahren, während die Zahnanlage sich weiter entwickelt wie die *Hypoplasien*. Sie können Dauerschäden hinterlassen, deren weitere Ausbreitung nur noch durch die Füllung aufzuhalten ist. *Die Verhütung der Caries* wird indessen erst möglich sein durch sorgfältiges Abwägen der *ätiologischen Faktoren*.

Was am Beispiel der *Caries* durch das Experiment und die Erfahrungen am Menschen besonders deutlich gemacht werden konnte, trifft aber auch für

viele andere Gewebsschäden zu. Glaubt jemand im Ernst, daß die Gewebe des Körpers sich in einem Zustand höchster Gesundheit und Widerstandsfähigkeit befinden, wenn das Gewebe des Zahnes oder das Zahnfleisch schwer erkrankt ist? Dieses einfache und überzeugende Beispiel der Zahnaries, das in experimenteller Hinsicht besonders gut durchgearbeitet wurde, ist von grundsätzlicher Bedeutung für die Beurteilung anderer Krankheiten. So finden sich *ganz ähnliche Ursachenkomplexe* bei der Genese des Ulcus ventriculi, bei der Anämie, bei der BASEDOWSchen Krankheit u. a. mehr.

Dabei sind weiter zu bedenken auch die durch solche Schädigung ausgelösten Regulationsvorgänge und Korrelationen, weiter Immunitätsreaktionen, darunter besonders die Allergie, auch ererbte oder erworbene Konstitutionsschwächen, nicht zuletzt der Einfluß der Psyche.

Durch die Klarstellung solcher komplexen Ursachen soll *nicht einer medikamentösen Polypragmasie* das Wort geredet werden, wohl aber einer *Ordnung des Stoffwechsels der Mineral-salze, Hauptnährstoffe, Vitamine und Hormone, wohl aber einem harmonischen Ausgleichen der Einzelfunktionen, und einem Vermeiden der spezifischen Schädlichkeiten, einschließlich der Intoxikationen.*

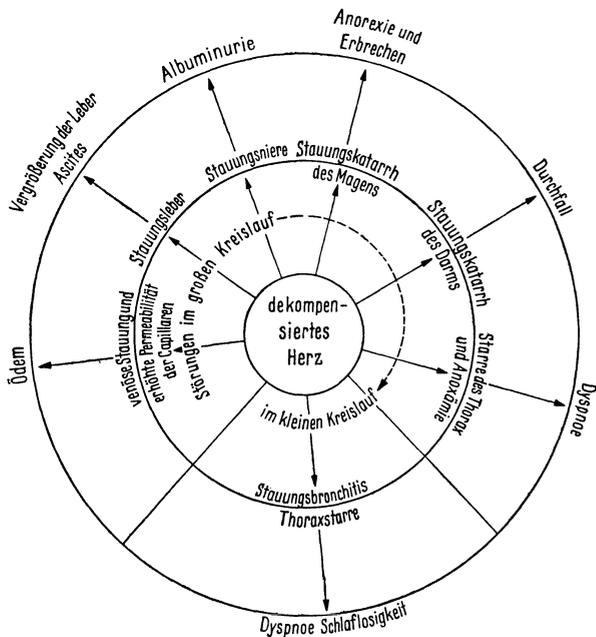


Abb. 2. Entstehung der Einzelsymptome bei Dekompensation des Herzens.

Es sollte auch bedacht werden, daß selbst die anatomische Struktur im Laufe des Lebens immer wieder neu geformt werden muß durch die Funktion. Die Haut ist unter anderem ein Schutzorgan gegen Wärme, Kälte und Sonnenlicht, und man sollte ihr von Zeit zu Zeit Gelegenheit geben, diesen Schutz auszuüben. Knochenskelet und Muskulatur, Atemwege und Herz verkümmern bei ungenügender oder einseitiger Funktion. Alle diese anatomischen Strukturen sollten daher genügend betätigt werden. Das ehrwürdige therapeutische Prinzip von *Übung und Schonung, von Schonung und Abhärtung* gehört zu den wichtigsten Heilverfahren. Derjenige Arzt aber wird sich des Beifalls der naturwissenschaftlichen Medizin und der Zufriedenheit seiner Kranken erfreuen, der solche einfachen Grundsätze berücksichtigt, der den möglichen Ursachen entsprechend die möglichen Maßnahmen auswählt, der mit *einfachen Mitteln* arbeitet, wenn es sich um ein leichtes, rasch vorübergehendes Kranksein handelt, aber *zielbewußt mit stark wirksamen Arzneistoffen* eingreift, wenn der *lebensbedrohliche Zustand* des Patienten es erfordert.

Die Bedeutung der Symptome. Im Interesse des Praktikers ist weiter eine *stärkere Berücksichtigung der Symptomenbilder erfolgt*, die wegleitend sind für die Anwendung bestimmter Arzneistoffe. Dabei sollte nicht vergessen werden, daß Symptome nichts anderes sind als *äußere, entferntere* und daher unregelmäßige *Folgen* einer primären Funktionsänderung. Das scheint eine besonders notwendige Einsicht, damit der Arzt sich nicht in einer rein symptomatischen Therapie verliert, wenn die Möglichkeit besteht, das Leiden in seiner komplexen Erscheinungsform „aus einem Punkte zu kurieren“. Als Beispiel sei das Symptomenbild der Dekompensation des Herzens angeführt (Abb. 2). Offensichtlich wäre es hier sinnlos, etwa Ödeme, Erbrechen, Diarrhöe, Stauungsbronchitis u. a. einzeln zu behandeln, ohne in allererster Linie das Grundübel zu berücksichtigen. Erst die ursächliche Bekämpfung der Symptomenbilder führt in vielen Fällen zu einer rationellen Therapie.

Der pharmakologische Angriffspunkt. Durch eine solche Betrachtung aber wird weiter deutlich, wie wichtig es sein muß, den *pharmakologischen Angriffspunkt der Arzneistoffe* genau zu kennen.

Schon das BUCHHEIMSche Programm der Pharmakologie gipfelte in den beiden Fragen: *Wo* wirken die Arzneistoffe und *wie* wirken sie? Der erste Teil dieses Programms ist heute weitgehend geklärt, die zweite Frage, die des Wesens und des Mechanismus der Arzneiwirkung, schwingt auch heute noch durch die pharmakologische Forschung.

Um indessen bei der Arzneianwendung keine unliebsamen Überraschungen zu erleben, begnügt sich die Pharmakologie nicht mit der Bestimmung des *Hauptangriffspunktes*, sie versucht vielmehr, den chemischen Stoff möglichst vollständig kennenzulernen, auch in seinen *Nebenangriffspunkten*, in seiner Wirkung auf Körperzellen und Gewebssäfte und Kleinlebewesen, auf die verschiedenen Organe und Organsysteme, wie Herz und Gefäße, Blut und blutbildende Organe u. a., bis schließlich alle Teilfunktionen des Körpers einschließlich des Stoffwechsels unter dem Einfluß dieses Stoffes untersucht sind, auch das Studium der Giftwirkungen nicht vergessend. Eine solche Fachwissenschaft kann indessen nur für den engen Kreis der ihr Ergebenen bestimmt sein, deren Beruf es erfordert, nicht nur die nützlichen Dinge zu wissen, sondern auch die im Augenblick noch gänzlich unnützen, denn aus einer solchen, zunächst rein theoretischen, sammelnden Tätigkeit entspringt doch sehr häufig unerwartet auch ein Nutzen für die Praxis.

Wenn demnach das Schwergewicht der Forschung darin liegt, den pharmakologischen Angriff der Arzneistoffe festzustellen, so darf das nicht dazu führen, einen Fundamentalsatz der Lebenslehre zu vergessen, daß nämlich alle Funktionen des Körpers — auch die Stoffwechselreaktionen — in wunderbarster Weise miteinander verwebt sind, da dies den Zwecken der lebenden Natur entspricht.

Um ein Beispiel zu nennen: So ist der primäre Angriffspunkt des Schilddrüsenhormons die Organelle selbst, die mit einer Stoffwechselsteigerung antwortet: Dadurch wird ein erhöhter Bedarf an Sauerstoff wachgerufen. Durch vermehrte Atmung, durch stärkere Herzstätigkeit, durch beschleunigten Kreislauf wird dieses Defizit ausgeglichen. Gleichzeitig wird der erhöhte Bedarf an Energie wettgemacht durch eine stärkere Tätigkeit der Verdauungsorgane und der drüsigen Organe des Körpers. Um diese Mehrleistung reibungslos durchzuführen, tritt ein erhöhter Tonus des sympathischen Nervensystems ein, und, um besser für Nahrung zu sorgen, setzen eine vermehrte Reflexgeschwindigkeit ein, eine erhöhte Sinneswachheit und andere Zeichen einer vermehrten Leistung des Zentralnervensystems. So

muß man die *primäre Wirkung* eines Arzneistoffes von dessen *sekundären*, durch die physiologische Verknüpfung der Körperfunktionen bedingten Folgezuständen unterscheiden. Das obige Beispiel wird noch eindrucksvoller dadurch, daß sich nebenher auch unmittelbare Wirkungen des Schilddrüsenhormons auf die verschiedenen Teilfunktionen nachweisen lassen als Beweis für die zweckgerichtete Natur solcher Hormonwirkungen. Nur solche Arzneistoffe, die diese physiologischen Korrelationen intakt lassen, haben Anspruch auf besondere Wertschätzung. Werden diese *Korrelationen* zerrissen, wovon es in neuester Zeit einige unliebsame Beispiele gibt, so wird solchen Arzneistoffen mit Recht der Vorwurf der unphysiologischen Wirkung gemacht.

Aus diesen Erwägungen geht gleichzeitig hervor, daß die Nebenwirkungen der Arzneistoffe auf zwei gänzlich verschiedenen Wegen entstehen können, nämlich entweder durch einen primären Angriff des Giftes an den zugehörigen Organen oder Organsystemen — oder aber infolge der physiologischen Verknüpfung der Körperfunktionen untereinander.

So wird, um auch hier ein Beispiel zu nennen, die Herzwirkung des *Chloroforms* in Vollnarkose genügend verständlich, wenn man seine lähmende und vielleicht sogar mit Degenerationserscheinungen einhergehende Wirkung auf den Herzmuskel in Betracht zieht. Die Herzwirkung des Adrenalins und der modernen *Ephedrinabkömmlinge* hingegen wird in keiner Weise voll verständlich durch einen primären Angriff dieser Stoffe am Herzen. Bei Untersuchung dieser Stoffe am isolierten Herzen findet sich kein genügender Anhalt für die alarmierenden Symptome, die danach beim Menschen gelegentlich beobachtet werden (Extrasystolen, Überleitungsstörungen, Angina pectoris). Diese entstehen vielmehr infolge der physiologischen Verknüpfungen, nämlich durch starke Gefäß-Herzreflexe u. a.

So wird der Arzt auch bei der Anwendung von Arzneimitteln die Teilfunktionen des Körpers nicht nur einzeln für sich, sondern auch in ihrem Zusammenspiel betrachten müssen.

Voraussetzungen und Bedingungen der Arzneiwirkung.

Mancherlei Umstände können für das Verständnis der Arzneiwirkungen wesentlich sein, wie die Blutversorgung der Organe und Gewebe, die Nervenverknüpfungen, die Korrelationen des Stoffwechsels, die Reaktion der Körpersäfte und Gewebe, bei oraler Zufuhr auch der Füllungszustand und der Säftestrom in Magen und Darm. Von besonderer Wichtigkeit aber für den Eintritt, die Schnelligkeit, die Intensität, die Dauer, das Abklingen der Wirkung eines als Arzneimittel verwendeten Stoffes sind drei Gruppen von Einzelbedingungen zu erwähnen, nämlich solche, die vom *Arzneimittel selbst* (Dosis, chemische und physikalische Eigenschaften und andere) abhängen, solche, die mit dem *Schicksal dieses Arzneistoffes im Organismus* zu tun haben, und solche, die durch die *Arzneimempfindlichkeit des Körpers* oder des erkrankten Organes entstehen.

1. Wirkungen, die mit dem Arzneimittel selbst zusammenhängen.

Die Wirkung eines Arzneistoffes ist abhängig von seiner *Dosierung*. Die Dosis entscheidet, ob ein bestimmter chemischer Stoff als Heilmittel oder als Gift wirkt. Die richtige Dosis ist so wichtig für den Erfolg eines Arzneimittels, daß der Arzt geneigt ist, die übrigen Bedingungen der Arzneiwirkung zu übersehen; das kann zu schwerwiegenden Folgen führen.

Von jedem Arzneimittel und jedem Gift gibt es im Sinne der Pharmakologie total *unwirksame Dosen*; solche können allein durch psychischen Einfluß wirken. Erst mit der *Schwellendosis*, beginnt die pharmakologische Wirkung. Für den Arzt notwendig ist die Kenntnis der *mittleren therapeutischen Dosis*, auch Normdosis genannt. Für bestimmte Fälle hat sich eine sog. *Stoßdosis* eingeführt, z. B. für Vigantol (s. S. 52), weil nämlich wegen der weitgehenden Ungiftigkeit dieses Vitamins der physiologische Bedarf für viele Monate als Depot gesetzt werden kann; aber auch z. B. für Sulfonamide (s. dort); hier ist die Stoßtherapie allgemein gebräuchlich, weil bei einer Verzettlung der Dosis über längere Zeit zwar noch toxische Wirkungen sich entwickeln können, nicht aber therapeutische Wirkungen mehr zu erzielen sind. Die höchst erlaubte therapeutische Dosis, die nur in bestimmten Fällen überschritten werden darf, ist behördlich für viele Arzneistoffe festgesetzt, und zwar als Einzel- (M.E.D.) und Tagesdosis (M.T.D.) (sog. *Maximaldosen*). Die M.E.D. ist oft annähernd gleich mit der niedrigsten *toxischen Dosis*, obwohl auch unterhalb der Maximaldosis die Vergiftungsgefahr berücksichtigt werden muß; sie sollte noch möglichst weit entfernt sein von der *letalen Dosis*. Für diese Sicherheit der Arzneiverordnung wesentlich ist die Kenntnis der *therapeutischen Breite*.

Therapeutische Breite. Während die Kenntnis des pharmakologischen Angriffspunktes uns lehrt, welche therapeutische Leistungen wir zu erwarten haben, will uns der Begriff der therapeutischen Breite in genereller Weise über die Gefahren dieses Stoffes aufklären, indem er uns ein Maß gibt für die Spanne zwischen therapeutischer und toxischer Dosis. Je größer die therapeutische Breite, um so größer ist im allgemeinen die Sicherheit, daß keine unerwünschten Nebenwirkungen auftreten. Doch kommen auch Ausnahmen vor, wo diese Sicherheit trotz großer therapeutischer Breite nicht gewährleistet ist. Eine kleine therapeutische Breite dagegen ist immer unerwünscht und kann uns hindern, überhaupt die volle therapeutische Wirkung zu erhalten — wegen frühzeitig auftretender Nebenwirkungen.

Die Arzneiwirkung ist weiter abhängig von der *Form des Arzneistoffes*.

So ist z. B. der Schwefel officinell als Sulfur depuratum in grober Form und als Sulfur praecipitatum in fein verteilter Form; nur in der ersteren Form darf der Schwefel als Abführmittel verordnet werden, da er in der zweiten Form zu stürmisch wirken würde. Auch die *Form der pharmazeutischen Zubereitung* (als Pulver, Pille, Lösung, GALENISCHE Zubereitung usw.) kann die Wirkung eines Arzneistoffes wesentlich beeinflussen.

Unter den physikalischen Eigenschaften der Arzneistoffe ist für den Arzt am wichtigsten ihre *Löslichkeit*.

Weitaus die meisten Arzneistoffe werden in echten Lösungen zugeführt. In dieser Form wirken sie besonders schnell und stark. Indessen werden in der heutigen Therapie auch viele Arzneistoffe in kolloider Form (feindispers oder grobdispers) verwendet. Sogar Stoffe, die man nach dem gewöhnlichen Sprachgebrauch als unlöslich bezeichnet, entbehren nämlich durchaus nicht der Wirkung — wie man früher vielfach annahm; sogar die Paraffine, Gesteinstaub und anderes können unter Umständen gefährliche Giftwirkungen auslösen. Man bringt heute absichtlich bestimmte leichtlösliche Stoffe in schwerlösliche Form, um auf diese Weise die akuten Arzneiwirkungen zu vermeiden, um die Gegenregulationen des Körpers gegen diese akuten Wirkungen zu unterdrücken, oder um ein über längere Zeit wirkendes Depot von solchen Stoffen zu setzen (Beispiel: Insulin-Depotinsulin). Man pflanzt auch aus den gleichen Gründen z. B. die Geschlechtshormone in Form von kleinen Krystallen unter die Haut.

Die Wirkung eines Arzneistoffes ist weiter abhängig von seiner *Konzentration*.

Die starken Mineralsäuren z. B. sind nur in hoher Konzentration Ätzmittel, genügend verdünnt können sie innerlich verabreicht werden. Auch parenteral zugeführte Arzneistoffe können ganz verschieden wirken je nach der Konzentration der Lösung (s. S. 224).

Die Arzneiwirkung wird auch beeinflußt von dem *Vehikel*, in dem der Arzneistoff verordnet wird.

In vielen Fällen ist der gleiche Stoff in Alkohol gelöst wirksamer als in Wasser. Auch durch viele andere Lösungsmittel, die ähnlich wie Alkohol die Löslichkeit der Arzneistoffe verändern, den Lipidschutz der Haut beseitigen, oder die wie Salicylsäure oder Seife das verhornte Epithel auflockern, auch durch sog. Schlepperwirkung kann sich die Wirkung von Arzneistoffen und Giften verstärken.

2. Schicksal der Arzneimittel im Organismus.

Die Wirkung der Arzneistoffe wird beeinflußt durch deren *Aufnahme*, *Verteilung* und *Ausscheidung*. Auch mit chemischen *Veränderungen der Arzneistoffe im Organismus* ist zu rechnen.

Die Geschwindigkeit der *Aufnahme* wird beeinflußt durch die Eigenschaften des Arzneistoffes an sich, bzw. seiner Zubereitung an sich. Besonders zu berücksichtigen aber ist die *Applikationsweise*. Die ursprüngliche, natürliche und harmloseste Art der Anwendung von Heilmitteln ist die *Zufuhr per os*. Der Verdauungsschlauch in all seinen Abschnitten, beginnend mit der Mund- und Zungenschleimhaut (buccale und linguale Zufuhr), weiter der Magen (stomachale Zufuhr) und Darm (enterale Zufuhr) bis zum Rectum (rectale Zufuhr) ist durch anatomische und funktionelle Eigenart ausdrücklich von der Natur für die Resorption eingerichtet. Die vielen altehrwürdigen Medikamente sind zum Fundament unseres Arzneischatzes geworden, ohne daß man nötig gehabt hätte, auf die orale Anwendung zu verzichten. Diese erfüllt auch weiterhin das uralte Desiderium des „Cito, Certo und Jucunde“. Die Angabe, nach der allgemein z. B. die subcutane Injektion rascher und sicherer wirken soll, ist unzutreffend. Zwar gibt es vor allem neuere Heilmittel, die von der enteralen Schleimhaut nicht aufgenommen werden, oder die dem Angriff durch die Verdauungssäfte oder der chemischen Veränderung durch die Leber unterliegen; demgegenüber sind viele Arzneistoffe bekannt, die, per os zugeführt, ebenso schnell oder sogar schneller wirken als nach subcutaner Injektion. Ein bekanntes Gegenbeispiel ist besonders das Nitroglyzerin in alkoholischer Lösung, das von der Mundschleimhaut her beinahe augenblicklich wirkt, was zum Teil mit seiner Lipoidlöslichkeit zusammenhängt. Für die rectale Zufuhr wird als besonders günstig angesehen, daß die resorbierten Arzneistoffe in den allgemeinen Kreislauf übergehen, ohne vorher Pfortader und Leber zu passieren.

Auch andere Schleimhäute weisen eine überraschende Resorptionsfähigkeit auf. Bekannt sind die allgemeinen Vergiftungssymptome, die sich nach Einträufelung in den *Bindehautsack des Auges*, zum Teil nach den üblichen Dosen der Medikamente ereignen können (s. S. 243). Die *Nasenschleimhaut* dient der Resorption z. B. bei Tabak- und Cocainschnupfern, aber auch z. B. bei der Behandlung des Diabetes insipidus (s. S. 96). Die *Resorption in der Lunge* ist für viele Stoffe, besonders für Gase und Dämpfe, ebenso rasch wie die nach intravenöser Injektion; sie ist dann in erster Linie abhängig von der Größe der Atmung; für die Resorption wässriger Lösungen in den Atemwegen ist die Tröpfchengröße mit maßgebend (s. S. 313). Die Resorption durch die *Urethral-* und *Vaginalschleimhaut* führt gelegentlich zu Vergiftungen. Auch die Resorptionsfähigkeit der serösen Häute (Pleura- und Peritonealhöhle, Gelenkspalten) ist außerordentlich groß und hat oft zu Vergiftungen geführt.

Die *intakte Haut* ist ein schlechtes Resorptionsorgan, obwohl sie Gase wie CO₂, Blausäure und Schwefelwasserstoff mehr oder weniger durchläßt. Auch den Fettlösungsmitteln wie Alkohol und Chloroform, und den Fetten selber, wie z. B. in der grauen Quecksilbersalbe, setzt sie geringen Widerstand entgegen und diese werden zum Teil verwendet, um andere darin gelöste Stoffe durch die Haut resorbieren zu lassen. Viele Stoffe lassen sich durch *Iontophorese* in den Organismus einführen.

Die *parenterale Injektion* (intravenös, subcutan, intramuskulär, intraperitoneal usw.) ist von vornherein mit zusätzlichen Gefahren belastet (Durchbrechung des Bakterien schutzes der Haut, Einimpfung von Infektionskeimen, gelegentlich auch die Verwechslung von Venen und Arterien, paravenöse und paraneurale Injektion, Abbrechen der Nadel und anderes). Vor unbegründeter Anwendung der parenteralen Injektion ist daher dringend zu warnen, und die Chemiker der Welt sind heute bestrebt, nicht gut resorbierbare Stoffe in bessere Lösungsform zu bringen. Die parenterale Zufuhr ist aber angezeigt, wenn die Resorption aus einem etwa pathologisch veränderten Magen und Darm oder aus sonstigen Gründen nicht gesichert erscheint.

Die *intravenöse Injektion* ist oft notwendig als lebensrettender Eingriff bei akuter Lebensgefahr. Sie kann auch angezeigt sein bei Störungen im großen Kreislauf (Ödeme, venöse Stauungen und anderes), wenn nämlich die subcutane Injektion keine genügende Wirkung verspricht. Es gibt auch viele Arzneistoffe, die aus ärztlich-technischen Gründen nur nach intravenöser Injektion eine genügende Wirkung versprechen. Da die injizierten Stoffe unmittelbar in das Herz gelangen, so ist in jedem Falle *so langsam als möglich* zu injizieren

(s. S. 268), um das Gift auf eine möglichst große Blutmenge zu verteilen; es kann auch zweckmäßig sein, vor der Injektion zunächst Blut aus der Vene in die Spritze anzusaugen und damit den Inhalt zu verdünnen. Für den gleichen Zweck bedient man sich auch der Traubenzuckerlösungen. Das Eindringen von Luft in die Vene ist streng zu vermeiden, da Luftembolien auftreten können; als besonders gefährlich gilt hierbei eine Injektion in die Halsvene. Zu berücksichtigen ist auch die Gefahr einer örtlichen Thrombose, sowie nach einigen Stoffen, wie z. B. nach Goldsalzen, eine Absceßbildung in den Lungen. Schon bei leichten Störungen hat die Injektion sofort aufzuhören. Läßt man größere Flüssigkeitsmengen über längere Zeit intravenös einlaufen, so spricht man von *Infusionen*.

Die *intramuskuläre Injektion* wirkt wegen der reichen Blutversorgung des Muskels nicht wesentlich langsamer als die intravenöse. Sie hat den Vorteil, daß der resorbierte Arzneistoff besser mit Blut verdünnt wird, so daß eine Herzschädigung weniger zu befürchten ist. Auch verträgt die Muskulatur örtlich reizende Stoffe besser als das subcutane Bindegewebe; die Gefahr einer Absceßbildung ist daher geringer, obwohl z. B. nach Chininjektionen bei Kindern schwerste Nekrosen nicht nur bei Injektion in das Unterhautbindegewebe, sondern auch nach solcher in die Muskulatur beobachtet worden sind. Bei Injektionen in den äußeren oberen Quadranten des Glutäus sind Nervenschädigungen nicht zu befürchten.

Besonders schnell, obwohl selten oder gar nicht angewandt, ist auch die Resorption aus parenchymatösen Organen. Über die *intrasternale* Injektion, die für Fälle von erschwerter Venenpunktion empfohlen wird und die viele Arzneistoffe mit der Geschwindigkeit einer intravenösen Injektion zur Wirkung bringt, ist ein endgültiges Urteil noch nicht möglich.

Die *subcutane Injektion* ist unter den parenteralen Anwendungsarten mit den geringsten technischen Schwierigkeiten verknüpft; sie ermöglicht eine veränderliche und doch exakte Dosierung und bringt viele Arzneistoffe zu einer schnellen Resorption; es können unter Umständen auch große Flüssigkeitsmengen (bis zu 200 und 300 ccm) injiziert werden; sie läßt auch die Anwendung unlöslicher, daher enteral nicht resorbierbarer Stoffe zu, sofern diese in einem geeigneten Lösungsmittel — wie für einige Stoffe Olivenöl — suspendiert sind. Sie hat aber auch unter Berücksichtigung solcher Vorteile eine zu weitgehende Verbreitung gefunden. Vorbedingung für eine subcutane Injektion ist eine nicht zu starke örtliche Reizwirkung der Lösung; sonst können neben Entzündungssymptomen auch Nekrosen und Abscesse auftreten. Die oft notwendigen Lösungsmittel wie Alkohol, Glycerin u. a. dürfen erst in entsprechender Verdünnung injiziert werden.

Für die besonderen ärztlich-technischen Zwecke der Lokalanästhesie werden auch Injektionen in die Umgebung der Nerven oder der sympathischen und parasympathischen Ganglien, weiterhin die *intralumbale* und *perisacrale* Injektion angewandt.

Die **Verteilung der Arzneistoffe im Organismus** kann zusammenhängen mit den *physikalischen Eigenschaften* (Dispersitätszustand, Lipoidlöslichkeit, elektrische Ladungen u. a.) oder mit den *chemischen Verwandtschaften*, die solche Stoffe äußern. Je allgemeiner die chemische Reaktionsfähigkeit ist, wie z. B. bei Mineralsäuren, um so schneller werden die Affinitäten abgesättigt und solche Stoffe haben dann hauptsächlich eine örtliche Wirkung. Je weniger reaktionsfähig ein Arzneistoff ist, um so eher werden örtliche Veränderungen ausbleiben und um so eher wird ein solcher Stoff eine spezifische Affinität zu ganz bestimmten chemischen Bestandteilen des Körpers besitzen. Die dann in den chemischen Bausteinen der Zelle oder im Stoffwechsel einsetzenden Reaktionen äußern sich ähnlich wie im Reagensglase in Oxydationen oder Reduktionen, in Salzbildung, Ausfällung, organischer Komplexbindung usw., gelegentlich auch in einer Verdrängung lebenswichtiger Stoffe (s. S. 19).

Die chemischen **Veränderungen der Arzneistoffe im Organismus** sind oft verbunden mit einer Abschwächung oder gar einem Verschwinden der pharmakologischen Wirksamkeit. Doch kommen auch Wirkungsverstärkungen vor.

Schon in der *Mundhöhle* können Veränderungen der Arzneistoffe auftreten: in der wässrigen Lösung des Speichels können wasserunlösliche Stoffe, z. B. Alkaloide, die in alkoholischer Lösung angewendet wurden, ausfallen; in der alkalischen Reaktion können aus den Salzen dieser Alkaloide die Basen frei gemacht werden; die Speichelfermente können

auf bestimmte Arzneistoffe einwirken. Auch der gelegentlich aus Fäulnisvorgängen entstehende Schwefelwasserstoff und die aus Gärungsvorgängen sich bildenden organischen Säuren können Veränderungen herbeiführen.

Im *Magen* ist besonders der Salzsäuregehalt des Magensaftes zu berücksichtigen; z. B. aus Carbonaten wird Kohlensäure ausgetrieben, Metalle wie Eisen gehen unter Entwicklung von Wasserstoff in Lösung, Alkaloide werden zu den entsprechenden Salzen umgesetzt. Der Gehalt des Magensaftes an Verdauungsfermenten (s. S. 326) ist hierbei zu berücksichtigen.

Im *Dünndarm* gehen oft wichtige chemische Veränderungen der Arzneistoffe vor sich. Viele Stoffe, die in der sauren Reaktion des Magens unlöslich oder unzersetzlich waren, werden in der alkalischen Reaktion des Dünndarms gelöst oder aufgespalten (s. S. 206). Der Gehalt des Gallensaftes an Gallensäuren führt zu einer erhöhten Löslichkeit vieler Stoffe; nicht nur die Fette und Öle, wie z. B. Ricinusöl, kommen so zur Wirkung, auch z. B. die fettlöslichen Vitamine und andere wasserunlösliche Stoffe werden erst unter Mitwirkung der Gallensäuren resorbiert. Beim Fehlen des Gallensaftes können daher viele Arzneistoffe nicht wirken; auch der Pankreassaft und seine Fermente sind von Bedeutung.

Im ganzen Darmkanal spielen sich *Gärungs- und Fäulnisprozesse* ab. Die dabei freiwerdende Kohlensäure führt z. B. zum Ausfallen von Calciumsalzen. Die eintretenden Reduktionen können unter Umständen außerordentlich stark sein, so daß z. B. nicht nur aus Schwefel, sogar aus Sulfaten Schwefelwasserstoff sich bilden kann; dadurch können Nebenwirkungen entstehen, z. B. bei den Sulfonamiden (s. dort).

Auch im *Blut* gehen viele Veränderungen vor sich. Auffällig ist, daß viele Arzneistoffe mit dem Blutfarbstoff reagieren (s. S. 438), und zwar in verschiedener Weise.

Die stärksten Veränderungen der Arzneistoffe erfolgen in den *Geweben und Organen*. Die *Leber* spielt eine große Rolle beim mehr oder weniger vollständigen Abbau der Arzneistoffe, bei deren Oxydation und Reduktion, bei den Sulfurierungen z. B. der Phenole, bei der Glucuronsäurebindung z. B. der ätherischen Öle. Aber auch die *Muskulatur* (Abbau der Ketosäuren), die *Nieren* (Glykokollkuppelung), die *Schilddrüse* (Methylierung z. B. von Selen und Tellur) sind nicht unbeteiligt. Bedeutsam ist auch die Entgiftung in den *Nebennieren*.

Die *Ausscheidung* der Arzneistoffe ist von großer Wichtigkeit. Die meisten Stoffe, die schnell ausgeschieden werden, sind damit auch verhältnismäßig harmlos. Je länger ein Arzneistoff infolge langsamer Ausscheidung im Körper bleibt, um so gefährlicher wird er und um so mehr neigt er zur *Kumulation*. Bei mangelnder Tätigkeit der Exkretionsorgane wird man öfters mit Kumulationserscheinungen rechnen müssen. Das wirkt sich besonders bei Schlafmitteln aus.

3. Arzneiempfindlichkeit.

In der *Tierreihe* z. B. finden sich ganz erstaunliche Unterschiede in der Reaktion auf Arzneistoffe und Gifte. Es sei daran erinnert, daß Wiederkäuer, ohne Schaden zu nehmen, Digitalisblätter fressen, daß Ziegen große Mengen von Colchicum, Tabak und Schierling vertragen, und daß der Igel Canthariden frißt. Bei Menschen weisen die verschiedenen *Rassen* große Unterschiede in der Reaktion gegen Arzneistoffe auf; es sei hingewiesen auf die verschiedene Reaktion der farbigen Völker gegen bestimmte Genußgifte. Das *Lebensalter* ist ebenfalls zu berücksichtigen. Als besonders empfindlich gilt das Kindes- und das Greisenalter. Die hohe Empfindlichkeit der Kinder gegen Opiate, andererseits ihre beträchtliche Unempfindlichkeit z. B. gegen Chloralhydrat ist auffallend. Auch das *Geschlecht* ist von Bedeutung für die Wirksamkeit der Arzneistoffe; im allgemeinen braucht die Frau geringere Dosen, auch wegen des geringeren Durchschnittsgewichtes. Die Kongestionen der Abdominalorgane während der Menstruation und Schwangerschaft und die Veränderungen in der Menopause sind zu beachten. Auch die *allgemeine Konstitution* der Kranken muß bedacht werden.

Auch bei gleichem Alter, Geschlecht usw. kann die Arzneiempfindlichkeit indessen großen Schwankungen unterliegen, und zwar aus Gründen, die angeboren oder erworben sind. Im ersteren Falle spricht man von *Idiosynkrasie*; diese ist häufig nichts anderes als das Sichtbarwerden der *individuellen Variation*, jenes für viele Arzneistoffe statistisch erfaßten Wertes, der besagt, daß der Schwellenwert solcher Stoffe und damit verbunden die toxische und letale Dosis schon bei gesunden Tieren und Menschen gleichen Geschlechts, Alters, Rasse usw. außerordentlich verschieden sein kann (s. S. 205). Auch die angeborenen *Konstitutionsschwächen*, die sich im allgemeinen Gesundheitszustand oder an bestimmten Organen äußern, sind bei der Arzneiwirkung durchaus zu berücksichtigen; sofern etwa eine Neigung zu Kreislaufstörungen, Bluterkrankungen, Leber- oder Nierenkrankheiten besteht, sind alle Arzneistoffe, die einen entsprechenden pharmakologischen Angriffspunkt haben, mit größerer Vorsicht anzuwenden.

Eine Überempfindlichkeit gegen Arzneistoffe kann auch *erworben* sein. Für den Arzt wichtig ist die *Überempfindlichkeit des erkrankten Organs* gegen Arzneistoffe; hier sei hingewiesen auf die Digitalisüberempfindlichkeit des dekompensierten Herzens, die Atropinüberempfindlichkeit des spastischen Darmes, die Nitritüberempfindlichkeit der spastisch kontrahierten Blutgefäße, die Jodkaliüberempfindlichkeit des Tuberkulösen und andere. Die erworbene Überempfindlichkeit ist aber auch oft der Ausdruck einer *allergischen Reaktionsbereitschaft* des Organismus. Unsere meisten Arzneistoffe entfalten nämlich nicht nur ihre *pharmakologische Regelwirkung*; sie können vielmehr außerdem als *Antigene* wirken und eine Sensibilisierung zur Folge haben. Die dann vorauszusetzenden, zunächst leichteren allergischen Symptome (sog. Schockfragmente) können sich bei vielen Arzneistoffen sogar bis zum anaphylaktischen Schock steigern.

Oft tritt auch eine mehr oder weniger große *Unempfindlichkeit gegen Arzneistoffe* zutage; diese kann ebenfalls angeboren oder erworben sein. Im letzteren Fall ist die wichtigste Ursache die **Gewöhnung**, die ja bei jeder länger anhaltenden Arzneiverordnung zu berücksichtigen wäre.

Es gibt Stoffe, bei denen die Gewöhnung sehr rasch eintritt, vielleicht schon infolge der ersten oder zweiten Gabe, und auch rasch wieder vorübergeht (*Tachyphylaxie*). Die meisten Arzneistoffe führen erst dann zur Gewöhnung, wenn sie längere Zeit und regelmäßig eingenommen werden. Die *Ursache einer solchen Gewöhnung* kann durchaus verschieden sein. (Verminderte Resorption, schnellere Entgiftung oder Ausscheidung, verminderte Empfindlichkeit der betroffenen Gewebszellen und andere.) Gegenüber einzelnen chemischen Stoffen kann z. B. durch Antitoxinbildung eine fast vollständige *Giftfestigkeit* eintreten. Von der Gewöhnung aus kann nur ein kleiner Schritt sein bis zur *Giftsucht*. Dabei spielen die bedingten Reflexe eine oft ausschlaggebende Rolle (s. S. 172).

Unter *Giftsucht* versteht man einen, durch die Anwendung des Giftes entstehenden, krankhaften psychischen Zustand des Betroffenen, durch den dieser veranlaßt wird, regelmäßig von dem Gift Gebrauch zu machen. Die Symptome der Giftsucht entwickeln sich oft aus harmlosen Gewohnheiten. Der durchaus physiologische — wenn auch vom Arzt zu bekämpfende — Wunsch nach Wiederholung des Gifterlebnisses geht fließend über in die pathologische *Giftgier*. Die durchaus physiologische Unruhe bei Entziehung tatsächlicher oder eingebildeter Werte ist nicht sicher zu trennen von den pathologischen *Abstinenzsymptomen*. Die natürliche Abhängigkeit des Menschen von den eingewurzelten Bedürfnissen geht fließend über in die *Giftversklavung*. Die physiologische Gewöhnung an größere Giftdosen ist nahe verwandt der *pathologischen Toleranz*. Es ist Aufgabe des Arztes, es zu

solchen gefährlichen Symptomen gar nicht kommen zu lassen, ihnen vielmehr nach Kräften entgegenzuwirken, besonders bei Verordnung von Opiaten, Schlafmitteln, Dolantin und Pervitin, sowie bei allen übrigen Rauschgiften. Den Gefahren der Gewöhnung ist durch Abwechslung und durch richtige Wahl der Mittel, durch Einschaltung von Pausen und kurzfristige Verordnung, sowie durch allgemeine ärztliche Vorschriften zielbewußt zu begegnen.

4. Wirkungsverstärkung der Arzneimittel.

Schon *äußere Faktoren* können die Wirkung der Arzneistoffe wesentlich verändern. *Wärme und Kälte* äußern sich am auffälligsten bei allen Stoffen, die auf die Haut einwirken. Bei schwüler Witterung können auch die allgemeinen Nebenwirkungen der Arzneistoffe sich stärker ausprägen; besonders beschrieben wurde das für den Speichelfluß nach Kalomel. Das *Licht* führt bei vielen fluoreszierenden Stoffen zur Sensibilisierung, was sich in Hautsymptomen äußert (s. S. 46). *Beruf und Lebensweise* finden zwar ihren besonderen Widerhall in den gewerblichen Vergiftungen, sind aber auch gelegentlich bei der Verordnung und Anwendung von Arzneistoffen zu berücksichtigen. Besonders tiefgreifend kann die beabsichtigte Arzneiwirkung durch die *Ernährung* beeinflußt werden.

Hier ist zunächst der *allgemeine Ernährungszustand* zu berücksichtigen; ein gut ernährter Körper wird besonders resistent gegen Lebergifte. *Hunger und Durst*, sowie die *allgemeine Inanition* erhöhen die Ansprechbarkeit für die meisten Arzneistoffe. Ein dekrepiter Körper verlangt eine besonders vorsichtige Dosierung (Beispiel Avertin).

Auch die *diätetische Ernährung* steht oft im engsten Zusammenhang mit der Arzneiwirkung. Je mehr man zu strengen Diätformen übergeht — zu Rohkost, zu fettfreier Diät, zu Fett-Fleischdiät, sofern sie bis zum Auftreten von Ketonkörpern im Harn durchgeführt wird, zu Entfettungskuren —, um so tiefgreifender ist die Veränderung in der Arzneiempfindlichkeit, die man zu erwarten hat. Bei kochsalzärmer Ernährung wird eine Überempfindlichkeit gegen Calcium beschrieben, so daß man bei gebotener Calciumzufuhr mit einem Drittel der sonst üblichen therapeutischen Dosis beginnen sollte.

Ebenso wichtig ist das mögliche Zusammentreffen von Medikamenten mit *Genußmitteln*. Bei gleichzeitiger *Alkoholgabe* kann die Giftigkeit des Anilins im Tierexperiment auf das 20fache des Normalen ansteigen. Als katastrophal erwiesen hat sich in vielen Fällen der Genuß alkoholischer Getränke bei der Verabreichung von Wurmmitteln. Der erhöhten Gefahr der wichtigsten Gewerbegifte (Anilinderivate, Cyanamid, Schwefelkohlenstoff, Blei, Quecksilber, Arsen) bei gleichzeitiger Alkoholfuhr wird in den besonderen Anweisungen der Gewerbebehörde Rechnung getragen. An das Zusammenwirken der Arzneistoffe mit *coffeinhaltigen* Getränken oder mit *Tabak* wird der Arzt denken müssen. Von den *Gewürzen* darf man gelegentlich erwarten, daß sie zu einer rascheren Aufnahme des Medikamentes im Darm führen.

Die praktisch so viel geübte, aber nicht selten wahllos angewendete **Kombination von Arzneistoffen** ist seit langem ein vielbearbeitetes Feld der Forschung. Chemische Unverträglichkeiten (Inkompatibilitäten) sind zu vermeiden. Eine Kombination von Arzneistoffen wird gewöhnlich angewandt in der Absicht, die verschiedenen krankhaften Symptome gleichzeitig zu beeinflussen, oder aber in der Erwartung, daß eine Verstärkung der Einzelwirkung auftritt (*Synergismus*). Hierbei kann es sich handeln um eine einfache Summation der Wirkungen (*additiver Synergismus*); die zusammengefaßte Wirkung kann aber auch mehr als additiv sein, was sich z. B. bei bestimmten analgetischen Mischungen auch im Tierversuch nachweisen ließ (*Potenzierung*).

Als *Antagonismus* bezeichnet man die Abschwächung oder gar die Aufhebung der Wirkung eines chemischen Stoffes durch einen anderen. Dieser Antagonismus kann die *therapeutische* Wirkung der Stoffe betreffen, was unerwünscht wäre, oder die verminderte *toxische* Wirkung dieser Stoffe, womit leider zu viele Arzneikombinationen des Handels begründet werden. Es kann dabei ein *chemischer Antagonismus* vorliegen, wie z. B. bei Neutralisation von Säuren durch

Basen; häufiger wird ein *physiologischer Antagonismus* beobachtet. Zweckmäßigerweise unterscheidet man hier einen *echten Antagonismus*, wobei die Stoffe am gleichen pharmakologischen Angriffspunkt entgegengesetzte Wirkungen entfalten, z. B. Atropin-Physostigmin an den parasymphatischen Nervenendigungen der Pupille, und einen *funktionellen Antagonismus*, wobei trotz verschiedenen pharmakologischen Angriffspunktes die Wirkung des einen Antagonisten aufgehoben wird, z. B. Adrenalin-Acetylcholin oder Adrenalin-Nitrite am Kreislauf.

Synergistische Wirkungen sind oft nur bei ganz bestimmten Dosen und bei einem ganz bestimmten Mischungsverhältnis nachweisbar. Unter anderen Bedingungen können sie vollständig fehlen oder der in Antagonismus übergehen. Für den wissenschaftlich denkenden Arzt, der seine Arzneistoffe nach der Wirkung dosiert, ist wichtig, daß das bekannte Wirkungsbild in derartigen Kombinationen völlig entstellt sein kann (z. B. Morphin-Scopolamin). Daher stehen Pharmakologie und Klinik heute auf dem Standpunkt, daß eine Kombination von Arzneistoffen auf gut Glück oder aus Bequemlichkeit abzulehnen ist; solche Kombinationen sollten vielmehr nur verordnet werden, sofern sie sich in der Praxis bewährt haben oder vor dem Forum der Wissenschaft vertretbar sind.

Weitere Ratschläge zur praktischen Anwendung der Arzneistoffe. *Da alle Arzneistoffe bei der praktischen Anwendung nach der Wirkung dosiert werden, so ist im vorliegenden Buche besonders Gewicht gelegt worden auf das Erkennen der therapeutischen Wirkung beim Menschen, sowie auf die Frühdiagnose der etwaigen Nebenwirkungen und der bisweilen unvermeidbaren, im Interesse der Behandlung in Kauf zu nehmenden Giftwirkungen.* Die Voraussage solcher unerwünschter und auffälliger Symptome, die der Patient am eigenen Leibe erlebt, wird dem Arzt ermöglicht durch besonders eingehende pharmakologische Kenntnisse und kann oft entscheidend sein für seine Autorität dem Patienten gegenüber. (Gemäß Besprechung mit KÜLZ.)

Um aber ein *Auseinanderfallen von Theorie und Praxis noch mehr als in anderen Darstellungen üblich* zu verhindern, sind vielfach in den Text erprobte Rezeptvorschriften eingestreut, die abgeleitet sind aus den pharmakologischen Eigenschaften der Stoffe. Auch sollte man beim Lesen berücksichtigen, daß vieles, was im Anfang gesagt wird, in den späteren Teilen als bekannt vorausgesetzt werden muß. Auf solche Zusammenhänge ist im Text nach Möglichkeit verwiesen worden. Wir geben uns der Hoffnung hin, daß durch die Art der Darstellung eine wissenschaftlich begründete Therapie erleichtert wird.

Bei diesem Vorgehen mußten notwendigerweise viele wichtige Dinge in den Hintergrund treten, besonders die Schilderung des *Tierexperiments* und die *Beschreibung des notwendigen chemischen Rüstzeugs*. Wir glauben, daß die Darstellung und Erörterung des Tierexperiments nach Möglichkeit der Vorlesung vorbehalten bleiben soll, daß aber *der chemische Teil der Pharmakologie* nur durch eine *eigene Kraftprobe* des Lesers zu erwerben ist, durch selbständiges Ableiten der Formelbilder und nicht aus Notizen in Kollegheften. Dann aber kann die Chemie von allerhöchster Bedeutung werden, da sie wie keine andere Hilfswissenschaft die Medizin lehren kann, was eine wissenschaftliche Methode, was ein wissenschaftlicher Beweis und eine *erwiesene Wahrheit* ist. So sollte auch die Therapie des praktischen Arztes bestimmt werden durch *reproduzierbare Tatsachen* und nicht durch wohlklingende theoretische Erklärungen.

Es ist mit den Grundsätzen der naturwissenschaftlichen Betrachtungsweise und mit der Ethik des Berufs nicht vereinbar, wenn ein Arzt unbekannte wortgeschützte Präparate und Mixturen auf die alleinige Empfehlung des Herstellers verordnet, da er so zwar von den tatsächlichen oder angeblichen Wirkungen

der Medikamente, dagegen nichts oder wenig von den zusätzlichen Nebenwirkungen und von den möglichen Zwischenfällen erfährt. Er wird allzuleicht dem gewöhnlichen Irrtum verfallen und eine Wirkung von Arzneistoffen annehmen, wo nur der natürliche Vorgang der *Selbstheilung* sich abspielt. Ein solcher Arzt muß auch darauf verzichten, diese neuen, angeblich so wunderbaren Heilmittel einer universellen therapeutischen Kenntnis einzuordnen, da eine naturwissenschaftliche Diskussion über Wirkungen und Nebenwirkungen, über Vorteile und Nachteile gegenüber bekannten Arzneistoffen im allgemeinen nur auf der Grundlage der chemischen Eigenschaften möglich ist. *Aus diesem Grunde sollte auch der praktische Arzt darauf hinwirken, daß alle sog. Spezialitäten unverschleiert deklariert werden.*

Zwar ist auch der Weg der Naturwissenschaften besät mit Irrtümern und Widersprüchen. Je länger indessen ein Arzneistoff bekannt ist, um so klarer hat sich infolge der wechselseitigen Kontrolle der Forscher in aller Welt — von Theoretikern und Praktikern — ein einigermaßen zutreffendes Bild der pharmakologischen Wirkungen und Nebenwirkungen herausgeschält. Zudem ist der Verfasser seit Beginn seiner wissenschaftlichen Laufbahn, entsprechend dem Rate von HELMHOLTZ, besorgt gewesen, sich möglichst von allen Fragen, die er im Kolleg vorträgt, durch eigene Experimente ein selbständiges Urteil zu bilden. Der Weg der krassen Empirie aber, den derjenige Arzt beschreitet, der sich kritikal an Spezialitäten unbekannter Zusammensetzung und unbekannter pharmakologischer Eigenschaften hält, wird von BILLROTH charakterisiert:

„Wenn Ihnen ein Arzt oder sonst jemand seine Erfahrungen und Beobachtungen aufischt, so sehen Sie zunächst zu, wes Geistes Kind der Erzähler ist.“

Diese Mahnung gilt besonders für alle neueren Arzneimittel, sofern für sie noch keine überzeugend und schlagend nachgewiesene günstige Erfahrung vorliegt. Die Geschichte der Medizin lehrt nämlich an immer neuen Beispielen, daß selbst manche zu Heilzwecken empfohlenen, also von vornherein mit größerer wissenschaftlicher Strenge beurteilten Mittel erst nach jahre- und jahrzehntelangem Gebrauch in ihren Nebenwirkungen auf andere Organe als keineswegs harmlos erkannt wurden. Das gilt für Antifebrin, Sulfonal, Jodoform, Pyramidon, Phenylchinolincarbonsäure, um nur einige besonders auffällige Beispiele zu erwähnen.

Die wichtigste Ergänzung des vorliegenden Buches bilden die „Arzneiverordnungen“, Ratschläge für Studenten und Ärzte, im Einvernehmen mit der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, herausgegeben von W. HEUBNER und Mitarbeitern, die zuletzt 1942 erschienen sind, und in denen sich auch die pharmazeutischen und medizinisch-technischen Angaben finden, die in dem vorliegenden Buch in mehr summarischer Form abgehandelt wurden¹.

Dem Arzt (und im allgemeinen auch dem Zahnarzt) *allein* steht die *Befugnis* zu, für den ihm anvertrauten Kranken *Arzneimittel*, auch differenter, stark wirkender Natur, unbeschränkt nach Art, Menge und Dauer, *zu verschreiben*. Aus hohem *Pflichtbewußtsein* und *Verantwortlichkeitsgefühl* wird der Arzt die Rezepte *lege artis*, sorgsam, eindeutig und leserlich nach Wahl des Mittels, Anwendungsform und Dosierung ausstellen und insbesondere genaueste, auch schriftliche, Gebrauchsanweisungen geben: Keine noch so strengen medizinisch-polizeilichen Bestimmungen, wie die Anweisungen an den Apotheker bezüglich *Abgabe stark wirkender Arzneimittel*, *Maximaldosen* für einzelne dieser rezeptpflichtigen Mittel usw., vermögen alle Einzelheiten des vielgestaltigen praktischen Lebens zu erfassen, so daß der

¹ Die Beziehungen der Pharmakologie zu den spekulativen Richtungen der Therapie und zur Naturheilkunde, Homöopathie u. a. sind in einer vorausgehenden Veröffentlichung eingehend dargestellt. F. EICHHOLTZ: Der biologische Gedanke in der naturwissenschaftlichen Medizin. Heidelberg 1936.

Arzt an seinem Teil durch die Abfassung des Rezepts u. ä. alles tun muß, um die Anwendung der von ihm verordneten Arzneimittel schadlos zu gestalten. Bei stark wirkenden Arzneimitteln wie Aconitin, Strychnin und andere sollte das Rezept Hinweise wie „Unter Verschuß halten!“, „Vor Kindern wegschließen!“ oder ähnliches enthalten.

Das Handeln des Arztes muß in allen Fällen *ärztlich begründet* sein (s. S. 215).

Kein Rezept gebe der Arzt aus der Hand, *ohne es nochmals durchgelesen zu haben*; mit seiner Unterschrift auf der Verschreibung übernimmt er die *volle Haftung für etwaige Schäden*, die aus Fehlern oder Mängeln dieser Urkunde entstehen. Grundsätzlich enthalte jedes Rezept eine Gebrauchsanweisung. Vor jeder Anwendung eines Arzneimittels am Kranken, insbesondere bei Injektionen usw., überblicke der Arzt nochmals Aufschrift und Inhalt des Arzneibehältnisses!

In richtiger Erkenntnis der vom Kranken, der zu diesen Stoffen greift, häufig falsch beurteilten Wirkungen und Nebenwirkungen sind eine Reihe von Arzneistoffen der *jedesmaligen Rezeptpflicht* unterworfen worden. Darüber hinaus werden für bestimmte Arzneistoffe (Barbitursäuren, Pervitin, Benzdrin, Dolantin u. a., noch *besondere Anforderungen* gestellt (ausdrückliche Gebrauchsanweisung u. a.), ohne die der Apotheker ein solches Mittel unter keinen Umständen herausgeben darf. Verfaßt der Arzt eine Verordnung, die solche Stoffe enthält, so soll er in der ordnungsgemäßen Gebrauchsanweisung das Mittel nach Einzeldosis, Gesamtmenge und Zeitdauer der Anwendung auf das unbedingt Notwendige einschränken, und sollte dabei auch die berufsethischen und moralischen Gesichtspunkte zur Geltung kommen lassen. Besondere und weitgehende Verpflichtungen übernimmt der Arzt in Deutschland bei dem *Verschreiben von Betäubungsmitteln*.

Das Rezept ist nicht nur ein *Dokument*, das unter Umständen gesetzliche Folgen für den Verfasser haben kann — wobei auch an den Diebstahl von Rezeptformularen zu ungesetzlichen Zwecken (Rauschgifte!) erinnert sei —; es kann gleichzeitig Zeugnis ablegen von den ärztlichen Fähigkeiten und den Charaktereigenschaften des Verfassers.

Der Verfasser des Buches hat hier wie in weiteren zahlreichen Einzelheiten den Rat von Professor E. ROST gehört. Darüber hinaus hat er in vielen Einzelheiten nicht nur die Fachgenossen der benachbarten und entfernteren Universitäten um Rat gefragt, er hat vielmehr besonders auch die Unterstützung seiner früheren und jetzigen Mitarbeiter in Anspruch genommen. Ihnen allen sei herzlich gedankt.

Schrifttum.

Allgemeines.

AXMACHER, F.: Allgemeine Pharmakologie. Berlin 1938. — BAYLISS, W. M.: Principles of General Physiology, 4. Bd. London 1924. — BERGMANN, G. v.: Funktionelle Pathologie, 2. umgearb. Aufl. Berlin 1936. — BEST and TAYLOR: The Physiological Basis of Medical Practice, 1937. — BETHE, A., G. v. BERGMANN, G. EMDEN u. A. ELLINGER: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 1—18. Berlin 1927—32. — BROEMSER, PH.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, 2. Aufl. Leipzig 1938. — BÜRGER, M.: Einführung in die pathologische Physiologie, 2. Aufl. Berlin 1936. — BURN, J. H.: Biologische Auswertungsmethoden. Berlin 1937. — CLARK, A. J.: Applied pharmacology. London 1935. — General pharmacology. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-Bd. 4. Berlin 1937. — CLOETTA, M.: Vergiftungen durch Alkaloide und Pflanzenstoffe. FLURY u. ZANGGERS Lehrbuch der Toxikologie. Berlin 1928. — Deutsches Arzneibuch, 6. Ausg. Berlin 1926. — EDMUNDS and J. A. GUNN: CUSHNY'S text-book of pharmacology and therapeutics, 11. Ed. 1936. — FLURY, F. u. H. ZANGGER: Lehrbuch der Toxikologie. Berlin 1928. — FLURY, F. u. F. ZERNIK: Schädliche Gase. Berlin 1931. — FÜHNER, H.: Nachweis und Bestimmung von Giften auf pharmakologischem Wege. ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. IV, Teil 7. 1922. — GESSNER, O.: Die Gift- und Arzneipflanzen von Mitteleuropa, 1. Aufl. Heidelberg 1931. — GUNN, J. A.: An

introduction to pharmacology and therapeutics, 4. Ed. London 1934. — HEFFTER, A., W. HEUBNER u. J. SCHÜLLER: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 1—3, Erg.-Werk, Bd. 1—9. Berlin 1923—1941. — KLEMPERER, G. u. E. ROST: Handbuch der Arzneiverordnungslehre. Berlin 1929. — KUNKEL, H. J.: Handbuch der Toxikologie. Jena 1899/1901. LEHNARTZ, E.: Einführung in die chemische Physiologie, 6. Aufl. Berlin 1943. — LESCHKE, E.: Die wichtigsten Vergiftungen. München 1933. — MEYER, H. H.: Wesen und Sinn der experimentellen Pharmakologie. Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Erg.-Bd. 1, S. 1. Berlin 1935. — MEYER, H. u. R. GOTTLIEB: Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung, 9. Aufl. Berlin u. Wien 1936. Mit Nachtrag von H. H. MEYER u. E. P. PICK. — MÖLLER, KNUD O.: Lehrbuch der Pharmakologie für Zahnärzte. München 1934. — POULSSON, E. u. G. LILJESTRAND: Lehrbuch der Pharmakologie, 13. Aufl. Leipzig 1944. — REIN, H.: Einführung in die Physiologie des Menschen, 7. Aufl. Berlin 1943. — SCHMIEDEBERG, O.: Grundriß der Pharmakologie in bezug auf Arzneimittellehre und Toxikologie, 8. Aufl. Leipzig 1921. — SOLLMANN, T.: A manual of pharmacology, 5. Ed. Philadelphia and London 1936. — STARKENSTEIN, E., E. ROST u. J. POHL: Toxikologie. Berlin u. Wien 1929. — STARLING, E. H. and EVANS C. LOVATT: Principles of Human Physiology, 7. Aufl. 1936. — STRAUB, W.: Herausgeber des Naunyn-Schmiedebergs Arch. 1—198 (1873—1941). — WIGGERS, C. J.: Physiology in health and disease. 2. Aufl. Philadelphia 1937. — ZANGGER, H.: Aufgaben der kausalen Forschung. Basel 1936. — Deutsches Arzneibuch VI 1926 (DAB. 6) mit Nachträgen. — Ergänzungsbuch zum Deutschen Arzneibuch 1941 (Erg.B. 6). — Deutsche Arzneitaxe 1936 (DAT.) mit Nachträgen.

Besondere Fragen grundsätzlicher Natur.

BÜRGI, E.: Die Durchlässigkeit der Haut für Arzneien und Gifte. Berlin 1942. — Die Arzneikombinationen. Berlin 1938. — FOURNEAU, E.: Heilmittel der organischen Chemie und ihre Herstellung. Braunschweig 1927. — ROST, E.: Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung. Berlin 1926. — SCHÜLLER, J.: Studien über Entgiftungsvorgänge im Organismus. Naunyn-Schmiedebergs Arch. 96, 2 (1923). — STRAUB, W.: Zur chemischen Kinetik der Muskarinwirkung usw. (Potentialgifte). Arch. ges. Physiol. 119, 127 (1907). — FÜHNER, H.: Medizinische Toxikologie. Leipzig 1943.

Verteilungsfragen.

BEHRENS, B.: Zur Pharmakologie des Bleies. (Probleme der Verteilung und Ausscheidung.) I.—X. Mitt. (Lit.) Z. exper. Med. 92, 25 (1933). — KEESER, E.: Die Bedeutung der Sublimation für die Erforschung pharmakologischer Fragen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. 147, 360 (1930). — TIMM, F.: Zellmikrochemie der Schwermetallgifte. Leipzig 1932. — Virchows Arch. 297, 502 (1936).

II. Stoffwechsel.

Jeder Arzneistoff und jedes Gift greift letzten Endes ein in das Ganzheitsgeschehen des lebenden Körpers, in dem jeder Teil mit jedem anderen Teil zusammenhängt, alles mit allem in Verbindung steht. Daraus erklärt sich die so häufige *Vielfältigkeit der Symptome* auch bei Anwendung einfacher Stoffe.

Es hat sich aber herausgestellt, daß diese Störung der funktionellen Harmonie durch Arzneistoffe und Gifte oft von bestimmten Stellen des Körpers ausgeht, die man als den *pharmakologischen Angriffspunkt* bezeichnet und den man sich entweder *grob anatomisch* vorstellt — man spricht dann kurz von Herzmitteln, Gefäßmitteln u. a. — oder aber als eine *bestimmte Reaktion im Stoffwechselgeschehen*. Eine chemische Substanz wirkt zwar im Prinzip auf alle Zellen des tierischen und menschlichen Körpers, aber bei vielen Zellsystemen kommt es nicht über die Schwelle der Wahrnehmung, und nur dort sprechen wir von Angriffspunkt, wo die Wahrnehmungsschwelle überschritten wird. Durch verschiedene Dosierung, verschiedene Art der Zufuhr können Angriffspunkte wechseln (gemäß Besprechung mit O. EICHLER) (s. S. 151).

Es hat sich weiter ergeben, daß in vielen Fällen die Wahl eines geeigneten Arzneistoffes und seine richtige Anwendung, sowie die Verhütung von Nebenwirkungen beträchtlich erleichtert werden, wenn man diese Angriffspunkte genau definieren kann, wenn man die Störungen begreift, die dadurch im Stoffwechsel gesetzt werden, und sie zuordnen kann den physiologischen Funktionen, die unmittelbar oder auf Umwegen durch den Arzneistoff beeinflußt werden.

Es erscheint daher zweckmäßig, der eigentlichen Pharmakologie eine Darstellung des Stoffwechsels vorausszuschicken, und dies um so mehr, als der wahre Wert der Arzneistoffe sich nur ermessen läßt durch den gewissenhaften Vergleich mit anderen therapeutischen Verfahren, besonders mit Diätverfahren, die in vielen Fällen ungleich wirksamer sein können als eine Verabfolgung von Medikamenten.

Die Anordnung des Wissensstoffes in diesem ersten Abschnitt unseres Buches ergibt sich zwangsläufig aus unseren allgemeinen Ansichten über den Aufbau der lebenden Substanz.

Der Gedanke, daß die lebende Natur von einem einheitlichen Bauplan durchzogen ist, entspringt der vergleichenden Zoologie (BUFFON, 1748). Kein Geringerer als GOETHE hat die frühere Geschichte dieses Gedankens dargestellt. Wir wissen heute, daß dieser urtümliche und allgemeine Bauplan sich sehr viel weiter zurückverfolgen läßt, als die Zoologen damals geträumt haben. Es tritt schon in wunderbarer Klarheit zutage, wenn wir die Lebensbedürfnisse des

Tabelle 1. Lebensnotwendige Bestandteile der Nahrung (nach E. F. MÖLLER).

Mensch	Streptobacterium Acetylcholini		
Lebensnotwendige Elemente: Na, K, Ca, Mg, C, O, H, N, S, P, Fe, Mn, Cu, Zn, Co, Cl, J	Lebensnotwendig: Na, K, Mg, C, O, H, N, S, P, Fe, Mn, Cl	Nicht lebensnotwendig:	Noch unbekannt: Ca Cu, Zn, Co
Lebensnotwendige Kohlehydrate: Traubenzucker Ribose Thyminose	Traubenzucker		Ribose Thyminose
Lebensnotwendige Aminosäuren: Valin Leucin Isoleucin Methionin Lysin Threonin Tryptophan Histidin Phenylalanin Arginin	Valin Leucin Isoleucin Methionin Arginin Glutaminsäure Asparaginsäure	Lysin Threonin Tryptophan Histidin Phenylalanin	
Lebensnotwendige Vitamine bzw. Wuchsstoffe: A B ₁ B ₂ B ₆ Nicotinsäureamid Pantothensäure? Biotin C D E F? K	B ₁ B ₂ B ₆ Nicotinsäureamid? Pantothensäure Biotin p-Aminobenzoesäure	C D E F K	

Menschen zusammenstellen mit denen einer bestimmten Art von Milchsäurebakterien (*Streptobacterium Acetylcholini* KEIL) (s. Tabelle 1).

Schon diese einfachen lebenden Modelle sind somit nach dem gleichen Muster gearbeitet wie die Gewebszellen des Menschen. Wie geringfügig müssen demgegenüber die chemischen und funktionellen Unterschiede in der Reihe der Säugetiere selbst sein. Dieses Beispiel macht uns verständlich, warum die Versuche an unseren Laboratoriumstieren uns so viele wichtige Aufschlüsse über den Mechanismus unserer Arzneistoffe gebracht haben, darunter Entdeckungen von welt- und wirtschaftsbewegender Bedeutung.

Durch solche Tatsachen wird auch deutlicher, warum die Pharmakologie gut daran tut, neben der Wirkung der chemischen Stoffe auf höhere Tiere auch diejenige auf niedrige Tiere und auf Einzeller nicht außer acht zu lassen, weil nämlich in diesem einheitlichen Bauplan der lebenden Natur ein wichtiger Schlüssel zur Naturerkenntnis liegt. Das aufgeführte System aber besitzt nicht nur Bedeutung für die Milchsäurebakterien, sondern auch für bestimmte pathogene Bakterien. So kann z. B. die Entwicklung der *Streptokokken* beeinflußt werden durch chemische Stoffe, die mit einem ganz bestimmten bakteriellen Wuchsstoff, der *p-Aminobenzoessäure*, in Rivalität treten, durch welchen Vorgang mit größter Wahrscheinlichkeit die chemotherapeutische Wirkung der *Sulfonamide* letzten Endes zustande kommt (R. KUHN u. a.).

Wie die *p-Aminobenzoessäure* verhält sich auch deren basischer Ester Novocain, doch ist dieser Antagonismus in der menschlichen Therapie zu vernachlässigen. Neben der *p-Aminobenzoessäure* bilden auch das *l-Methionin* sowie bestimmte bakterieneigene Fermente nebenher einen Angriffspunkt der Sulfonamide.

Der Wuchsstoffbedarf der Kleinlebewesen gibt uns auch den Schlüssel für die Wirkungsweise vieler Desinfektionsmittel, die nach der bisherigen Lehre hauptsächlich als Protoplasmagifte wirken. Dagegen wurde festgestellt, daß die *Schweflige Säure* spezifisch zerstörend auf Vitamin B₁ wirkt und auf diese Weise das Bakterienwachstum hemmt. Die *Salicylsäure* verhindert die Bildung der Pantothensäure und entfaltet dadurch ihre antiseptische Wirkung. Die *Quecksilbersätze* führen zu Inaktivierung der SH-Gruppen von Thioacetat, Cystein, Glutathion; *Borsäure* bildet hauptsächlich einen Komplex mit Vitamin B₆.

Hier zeigt sich auch der Übergang zu den *Fermentgiften*, denn die Wuchsstoffe werden im Bakterienkörper zum Aufbau von Fermenten verwendet.

1. Energetische Betrachtung des Stoffwechsels.

Man kann den Stoffwechsel von zwei Seiten her betrachten, entweder vom Standpunkt der Energieumsetzungen oder von dem der chemischen Umsetzungen. Physikalisch gesehen wird der Stoffwechsel unterhalten durch die Verbrennung der Hauptnährstoffe und die hierbei freiwerdende Spannkraft (Energie).

Der tägliche Bedarf eines gesunden Mannes mittleren Gewichts, der eine mäßige Arbeit leistet, an Energie wird berechnet mit ungefähr 2700—3000 Cal., der der Frau mit 2500 Cal. Dieser Wert setzt sich zusammen aus *Grundumsatz* und *Arbeitsstoffwechsel*.

Der *Grundumsatz* berechnet sich aus der Körperoberfläche. Der entsprechende Energieverbrauch beträgt 40 Cal. pro m² pro Stunde. Bei einer mittleren Oberfläche von 1,8 m² für Männer zwischen 20 und 50 Jahren ergibt das rund 70 Cal. pro Stunde = 1680 Cal. in 24 Stunden. Der Grundumsatz wird hauptsächlich gesteuert durch Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen. Bei Erkrankung dieser Organe kann er erheblich verändert sein. Die Steigerung bei Basedowkrankheit kann bis zu 100%, bei Akromegalie bis zu 60% betragen. Er wird auch erhöht gefunden bei Leukämie, perniziöser

Anämie, bei schwerem Diabetes und bei anderen Krankheiten, ohne daß eine Erkrankung der Schilddrüse vorliegen muß. Bei Myxödem kann er bis zu 40% vermindert sein, in geringerem Maße auch nach Ovarrektomie.

Auch durch viele andere Faktoren wird der Grundumsatz verändert:

Veränderungen des Grundumsatzes.

Schlaf	bis — 10%
Schmerzen, Unbehagen jeder Art	bis + 30%
Kalte Luft	bis + 30 und 40%
Kaltes Bad	bis + 180%
Fieber	bis + 40 und 50%
Spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung	bis + 40 und 50%

Als *Betriebsstoffwechsel* bezeichnen einige Forscher diejenige Vergrößerung des Grundumsatzes, die durch den Wachzustand der Versuchsperson, die spezifisch-dynamische Nahrungswirkung oder durch zusätzliche chemische und physikalische Wärmeregulierung hervorgerufen wird. Diese Steigerung soll im Durchschnitt etwa 30% des Grundumsatzes betragen.

Der *Arbeitsstoffwechsel* läßt sich berechnen aus der mechanischen Arbeitsleistung. Man hat festgestellt, daß bei 8stündigem Treppensteigen durch Hebung des eigenen Gewichts — als Maß einer mittleren Arbeitsleistung — eine Arbeit von 100 000 Meterkilogramm oder 240 Cal. geleistet wird. Da der Nutzeffekt der Muskelmaschine 25% beträgt, so ist mit dieser mittleren Arbeitsleistung eine Verbrennung von 960 Cal. verbunden. Das entspricht der täglichen Arbeitsleistung etwa eines Metallarbeiters.

Man kann nunmehr die tägliche Gesamtausgabe wie folgt berechnen:

1. 8 Stunden Schlaf	(70 Cal.) = 560
2. 8 Stunden Wachsein	(+ 30%) = 720
3. 8 Stunden mittlere Arbeit = Grundumsatz + 240 ×	
4 Cal.	= 1520
4. Zusatz für Bewegungen u. a.	= 200
	3000 Cal.

Der Energiebedarf für die einzelnen Berufsgruppen ist sehr verschieden. Während ein Schneider mit 2100 Cal. täglich auskommen kann, sind bei Holzfällern bei langer täglicher Arbeitszeit Werte von über 8000 Cal. bestimmt worden.

In Krankheitsfällen kann als wichtigste Folge einer starken Stoffwechselsteigerung — gleichgültig, ob diese durch hohes Fieber, durch körperliche Arbeit, durch psychische Erregung, durch tiefe Außentemperatur oder anderes herbeigeführt wurde — ein *Sauerstoffmangel* auftreten, der ja gelegentlich aufs innigste verknüpft ist mit dem Schicksal des von der Krankheit bedrohten Gewebes.

Das Auftreten einer solchen Asphyxie kann mit einem ungenügenden Sauerstofftransport zusammenhängen, worüber in erster Linie der Kreislauf, erst in zweiter Linie die Atmung entscheidet, die letztere nur bei bestimmten Erkrankungen. Die im Gewebe auftretenden degenerativen Vorgänge können aber auch mit einem gesteigerten Sauerstoffbedarf des Gewebes selber zusammenhängen (s. S. 107), den der örtliche Kreislauf nicht mehr bewältigen kann.

Sauerstoffmangel allgemeiner oder örtlicher Natur entscheidet oft über den glücklichen oder unglücklichen Ausgang vieler Krankheiten, und das Ziel jeder Therapie — wenigstens in schweren Krankheiten — sollte mit darin bestehen, die Gesamtleistung des Körpers und die Einzelleistungen der Organe möglichst ökonomisch zu gestalten.

Im Dienste der *inneren Sauerstoffersparnis* stehen einfache, aber in höchstem Maße wirksame Verfahren, wie z. B. Ruhigstellen des erkrankten Gliedes oder die wohlthätige Bettruhe. Stärker schon wirkt die Einleitung einer mit Schlafmitteln, Beruhigungsmitteln oder sogar mit Opiaten chemisch erzwungenen Ruhe.

Zu einer beträchtlichen Erhöhung des Stoffwechsels kann auch der *Transport von Kranken* führen. So sind bei einer langen Eisenbahnfahrt in der Holzklasse liegend 3839 Calorien in 24 Stunden gemessen worden, bei 5stündiger Fahrt in Lastkraftwagen sogar 4125 Calorien (UGLOW). Ein solcher Transport bedeutet demnach eine schwere Arbeitsleistung mit der Gefahr des örtlichen oder allgemeinen Sauerstoffmangels. Diese schwere Gefährdung des Patienten kann sich äußern in hypoglykämischen Symptomen, es können aber z. B. auch Delirien und andere cerebrale Erscheinungen einsetzen als Symptome einer akuten Hirnschwellung, oder Herz- und Kreislaufkollaps, schwere Atemstörungen u. a. So bedrohte Patienten sollte man nicht ohne Morphium und geschützt gegen Abkühlung transportieren, um den Sauerstoffbedarf klein zu halten.

Im einzelnen — außer bei der Pneumonie — ist wohl nicht bekannt, bei welchen Krankheiten ein Transport besonders verhängnisvolle Folgen nach sich zieht. Es gibt auch Schwerkranke, die ohne besondere Gefahr befördert werden können: Auf der anderen Seite sei auf die unmittelbare Lebensbedrohung bei einem Transport von Kranken mit toxischem Lungenödem hingewiesen. Viele chirurgische Fälle soll man erst befördern, wenn die akute Lebensgefahr beseitigt ist.

Die Kenntnis der Energiebilanz des menschlichen Körpers bildet die Grundlage, auf der eine Verständigung der Kulturvölker in Ernährungsfragen möglich wurde. Sie ist nicht nur wichtig für die Volksernährung und richtige Verteilung der Nahrungsstoffe an die einzelnen Berufsschichten. Sie ist wesentlich für die Diagnose und Behandlung innersekretorischer Störungen. Sie ist bei den meisten Diätverfahren unerlässlich, besonders bei der Behandlung von lang anhaltenden Fieberzuständen, bei Mast- und Entfettungskuren.

2. Chemie des Stoffwechsels.

Man kann den Stoffwechsel aber auch als die Gesamtheit chemischer Umsetzungen auffassen.

Der Mensch ist in seiner Umwelt, extrem gesprochen, umgeben von allen Elementen, die im mineralischen Untergrund der Erdrinde schlafen, und von dort zum Teil durch Vermittlung der Luft in Pflanzen und Tiere und mit der Nahrung in den Körper des Menschen übergehen. Man spricht von der Allgegenwart der Elemente. Kaum ein einziges Element wird bei genauerer Analyse auch in den Geweben und Organen des Menschen vermißt. Sogar seltenere Stoffe wie Fluor, Bor, Kobalt, Nickel, Mangan, Arsen, Antimon, Blei, Quecksilber, Gold und Radium werden regelmäßig gefunden.

Für einzelne dieser Elemente ist nachgewiesen, daß sie lebensnotwendig sind (s. S. 18). Aber auch für die übrigen im Körper vorkommenden Elemente ist sehr schwer der Nachweis zu führen, daß sie völlig entbehrt werden können. So z. B. wissen wir nicht, ob das im Knochensystem des Menschen abgelagerte Radium, das einem Strahlungswert von 40 Mache-Einheiten entspricht, physiologisch bedeutsam ist, oder ob man es als zufällige Verunreinigung ansehen soll.

Da die Ernährung weiter Volksschichten sehr einseitig ist, und da zudem einige unserer wichtigsten Nahrungsstoffe tiefgreifende technische und chemische Prozeduren durchmachen, bevor sie handelsfähig sind, so sollte man oft

an Mangelkrankheiten durch Unterangebot bestimmter Mineralsalze denken. Praktisch gesehen sind es allerdings nur 6 Elemente, deren Mangel zu schweren Störungen führen kann, und zwar im allgemeinen nur unter erschwerenden Bedingungen: *Natrium* und *Chlor* als Kochsalz, *Calcium* in Kalkverbindungen vieler Art, *Phosphor* als Phosphate, *Eisen* und *Jod*.

Die durch Mangel an *Kupfer* (Anämie), *Zink* (Wachstumsstörungen, besonders vermindertes Pelzwachstum), *Mangan* (Störung der Geschlechtsentwicklung), *Magnesium* (Magnesiummangeltetanie mit Herzarhythmien, Hämorrhagien, Skeletveränderungen) und *Kobalt* (Buschkrankheit) beim Säugetier entstehenden Mangelkrankheiten scheinen nach unseren heutigen Kenntnissen beim Menschen nicht vorzukommen.

3. Mangelkrankheiten.

a) Anorganische Stoffe.

Der tägliche Bedarf an **Kochsalz** beträgt im **allgemeinen** ungefähr 2 g, über längere Zeit sogar weniger als 1 g. Bei sog. kochsalzfreier Ernährung wird oft ein Mehrfaches dieser notwendigen Menge, in Hungerzeiten wie während der Weltkriegsblockade wurden bis über 40 g aufgenommen (E. ROSE). Trotzdem sind auch bei der üblichen Ernährung Symptome des Kochsalzmangels nicht allzu selten, und die zur Zeit verbreitete Kochsalzfurcht ist nicht ganz zu verstehen, da Kochsalz das wichtigste Mittel zur *Aufrechterhaltung der Isotonie des Körpers* darstellt.

Die obigen Werte des minimalen Kochsalzbedarfes werden zur Zeit noch lebhaft diskutiert, da nämlich eine völlig kochsalzfreie Ernährung sich nicht durchführen läßt, und da andererseits der Organismus im gesunden Zustande und ohne stärkere Schweißverluste sehr gut gegen eine zu weitgehende Abgabe aus seinen Kochsalzbeständen geschützt ist. Öffnen sich aber diese Barrieren gegen die *Kochsalzabgabe*, die hauptsächlich in der Wand des Magen-Darmes und in der Niere liegen, so gerät der Organismus um so eher in eine Gefahrenzone, je niedriger die zur Verfügung stehenden Kochsalzmengen sind.

Im *Tierexperiment* sieht man bei starkem Kochsalzhunger *Appetitlosigkeit* und bei wachsenden Tieren eine *ungenügende* Gewichtszunahme; bei Kochsalzhunger höheren Grades treten Schwächezustände, Muskelzittern, letzten Endes eine aufsteigende Lähmung auf.

Leichte Formen der Kochsalzverarmung sind bei Bergarbeitern und Heizern und in anderen sog. *Schwitzberufen* häufig, werden auch in heißen Gegenden beobachtet. Da man unter solchen Umständen bis zu 10 l Schweiß täglich abgeben kann, so gehen damit auch entsprechende Kochsalzmengen (10—20 g und mehr) verloren. Das kann Anlaß geben zu schmerzhaften Spasmen besonders in der arbeitenden Muskulatur und in den Rumpfmuskeln, die gewöhnlich nach einigen Minuten vorübergehen, aber auch 48 Stunden anhalten können. Auch beobachtet man z. B. Darmkoliken, schwere Wadenkrämpfe sowie Zeichen, die an die Frühsymptome der ADDISONschen Krankheit erinnern (s. S. 76).

Die Erscheinungen werden günstig beeinflusst, wenn man statt des Trinkwassers 0,2- bis 0,5%ige Kochsalzlösung verabreicht. Auf See wird empfohlen, das Meerwasser, das ja bekanntlich völlig frei von pathogenen Keimen ist, 1:20 mit gewöhnlichem Trinkwasser zu verdünnen. Das entspricht der Konzentration des üblichen Tafelwassers wie Fachinger-Salz. In anderen Ländern wird auch gesalzenes Dünnbier empfohlen.

Schwerste Symptome des Kochsalzmangels treten nur unter extremen Bedingungen auf. So werden z. B. bei *andauerndem Erbrechen* große Mengen von Salzsäure abgegeben, die in den Belegzellen des Magens aus dem Kochsalz

des Blutes gebildet, und die im physiologischen Geschehen im Darmkanal rückresorbiert werden. Man kann solche Verluste bei Versuchstieren näher untersuchen, wenn man ihnen einen hochsitzenden Dünndarmverschluß anlegt. Das Leben solcher Versuchstiere kann durch entsprechende Kochsalzgaben über Wochen verlängert werden.

Beim Menschen entstehen durch anhaltendes Erbrechen Zustände von *Hypochlorämie*, bei denen der normale *Natriumchloridgehalt des Blutes* von 580 bis 600 mg-% auf 500—400 mg-% und darunter abfallen kann und bei denen infolge Störung der Nierenfunktion auch eine *Steigerung des Reststickstoffes* im Blut auftreten kann. Die Hypochlorämie äußert sich in schweren soporösen, durch Hirnschwellung verursachten Zuständen, verbunden manchmal mit urämieartigen, manchmal mit tetanischen Erscheinungen, die auf Kochsalzzufuhr (20—50 ccm einer 10—20%igen NaCl-Lösung intravenös) sofort reagieren. Ähnliche urämieähnliche Erscheinungen lassen sich an chlorarm ernährten Tieren durch Aushebern des Magens künstlich erzeugen.

Kochsalzverluste treten auch bei *lang anhaltenden Diarrhöen* ein. So hat die *Cholera* für den Arzt viel von ihrem Schrecken verloren, seitdem man gelernt hat, dem völlig ausgetrockneten Patienten einige Liter isotonischer oder entsprechende Mengen hypertonischer (s. S. 378) Kochsalzlösung zu infundieren. Ähnliches gilt für *Ruhrerkrankungen*.

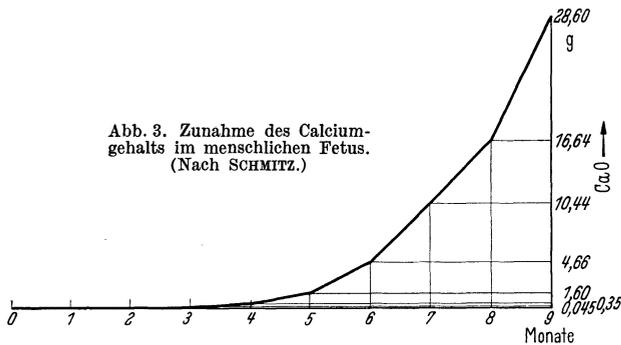
Gefährliche Kochsalzverluste entstehen unter Umständen auch infolge einer abnormen Durchlässigkeit der Niere für Kochsalz oder infolge von *Polyurie*. So führte Kochsalzmangel bei Versuchstieren zu schweren Vergiftungssymptomen, wenn die Diurese durch Diuretica stark gesteigert wurde. Auch durch *Magen-darmatonie*, durch *Blutungen* oder durch ausgedehnte, stark sezernierende *Brandwunden* können gefährliche Kochsalzverluste entstehen. Kochsalzmangel entsteht auch bei *Störungen der Nebennierenrinde* (s. S. 76).

Man schätzt den Tagesbedarf des Erwachsenen an **Calcium** auf ungefähr $\frac{2}{3}$ g, von Kindern auf 1,0 g, von Schwangeren auf 1,6 g. In einer Nahrung, in der *Milch* (1 l Vollmilch = 1 g Ca), Käse, Gemüse, Früchte und Eier fehlen, ist leicht zu wenig Calcium enthalten. Für einige Zeit kann der Körper das Defizit ausgleichen, indem er die großen Kalkreserven der Knochen trabekel, dann auch die der Knochenrinde mobilisiert. Infolgedessen kann der Kalkphosphat Spiegel trotz Kalkmangels lange unverändert bleiben, auch wenn die Calciumreserven rascher als gewöhnlich erschöpft werden, wie bei *saurer Ernährung* und bei *Überfunktion von Schilddrüse* und *Hypophyse*. Trotz normalen Blutkalkes muß hier für besonders hohe Kalkzufuhr gesorgt werden. Wichtig ist, daß durch die Kalkphosphatzufuhr gleichzeitig die Darmflora in Richtung der acidophilen Bakterien umgestellt werden kann.

Eine besonders starke Mobilisierung der Kalkreserven findet während der *Schwangerschaft* und *Lactation* statt (Abb. 3). Daher muß besonders in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft das Knochensystem gut mit Calcium aufgefüllt werden, was am besten diätetisch erfolgt, nicht durch übertriebene Darreichung von Kalktabletten, da durch eine physiologische Erweichung der Beckenknochen die Geburt erleichtert wird (POULSSON) (Abb. 4).

Folgen des Kalkmangels, Verhütung und Therapie. Längst bevor die grob anatomischen Auswirkungen des Kalkmangels sich bemerkbar machen, kann eine Reihe wenig auffälliger Symptome aller Art auftreten. Kalkmangel kann

sich äußern in Neigung zu vegetativen Störungen, besonders der Schleimhäute, wie Erkältung und Schnupfen. Auch Neigung zu Lidrandeiterungen, zu Bläschenausschlägen der Lippen, sowie das Auftreten von Fluor albus und Atonie des Uterus bei der Geburt können Zeichen eines Kalkmangels sein. Solche Erscheinungen können prompt auf Kalktherapie reagieren. Ebenso werden frische Schübe von Tuberkulose mit Kalkmangel in Beziehung gebracht.



Von hier bis zu den schweren Erscheinungen des Kalkmangels (abnorme Knochenbrüchigkeit, schlecht heilende Knochenbrüche, Zahnkrankheiten in der Kindheit und der Schwangerschaft, Rachitis, Osteomalacie und Tetanie) kann ein kurzer Schritt sein. Wenn

das Defizit an Kalk nicht durch entsprechende Diät, sondern durch Zufuhr von Kalksalzen gutgemacht werden soll, so ist zu bedenken, daß 1 g Calcium in 7,7 g Calciumphosphat, in 2,5 g Calciumcarbonat, in 7,7 g Calciumlactat und in 11,2 g Calciumgluconat enthalten ist, wobei gewisse Schwankungen in der

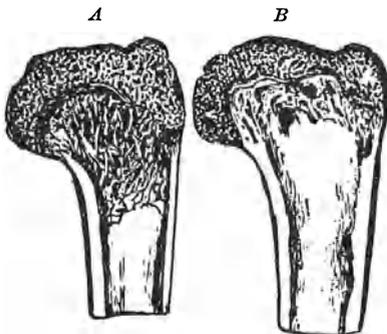


Abb. 4. Humerus der Katze bei calciumreicher (A) und calciumarmer (B) Diät. (Nach BAUER, AUB u. a.)

Zusammensetzung der Handelspräparate zu berücksichtigen wären. Calciumchlorid ist für diesen Zweck weniger zu gebrauchen, da es eine säuernde Wirkung entfaltet. Hierbei sollte die leicht stopfende Wirkung der Kalksalze berücksichtigt werden. Es sollte aber gleichzeitig bedacht werden, daß für die Resorption dieser Kalkmengen ultraviolettes Licht, eine bestimmte Zusammensetzung des Darminhalts (Milchzucker, Phosphate) oder Vitamin D erforderlich ist, für die Ablagerung des Kalks in den Knochen trabekeln und Epiphysen aber Vitamin C. Als besonders günstig für die Resorption

von Calcium ist nach den Experimenten von SHOHL (Abb. 5) ein Zusatz von Citronensäure anzusehen. Das wird im folgenden Rezept berücksichtigt.

Rp. Calcii carbon. praecipit. 20,0
Acidi citric. 40,0
M. Da ad scat.

S. 1 Teelöffel auf ein Weinglas Wasser. — NB. Gemäß Besprechung mit O. EICHLER.

Von großer Bedeutung ist weiterhin ein richtiges Verhältnis der Kalksalze zu den Phosphaten der Nahrung. Ein Quotient $Ca : P = 1 : 2$ wird als optimal angesehen. Dieser Quotient kann indessen in weitesten Grenzen schwanken, ohne daß eine besondere Gefahr entsteht (Abb. 5).

Der Kalkstoffwechsel steht unter dem übergeordneten Einfluß der *Epithelkörperchen* (s. S. 72).

Nach Versuchen mit radioaktivem Phosphor gehen nicht nur im Knochen, sondern sogar in den Zähnen dauernd lebhaft Umsetzungen vor sich. So ist z. B. gezeigt worden, daß die einzelnen Phosphoratom im Knochen bereits nach 20 Tagen durch neue ersetzt sind. Auch das histologische Bild zeigt ununterbrochene Resorptions- und Appositionsvorgänge. Die leichte Beeinflussung dieser früher als leblos angesehenen Gebilde durch humorale Vorgänge wird so begreiflich.

Im Knochensystem verfügt der Körper auch über große Reserven von **Phosphaten**. Zudem wird der tägliche Gesamtbedarf von 1,3 g Phosphor als Phosphate (SHERMAN) auch bei sonst unzureichender Nahrung noch gedeckt, besonders bei Fleischzulagen. Auch *Milch*, Vollkornbrot¹, Gemüse, Kartoffel haben reichlichen Phosphatgehalt. Bei einseitiger Ernährung, z. B. Haferflocken (MELLANBY), kann indessen Phosphatmangel eintreten, so daß bei gleichzeitigem Mangel an Vitamin D die Rachitis begünstigt wird. Es hat sich herausgestellt, daß die im Hafer enthaltenen Phosphatester im Darm nicht gespalten und daher nicht verwertet werden, auch die Calciumresorption hemmen. Bei Kindern sind sogar Fälle bekanntgeworden, in denen trotz genügendem Vitamin D Rachitis eintrat, und zwar allein durch Mangel an Phosphaten, besonders beim Überangebot von Kalksalzen. Wichtig ist eine zusätzliche Kalkphosphatzufuhr in der Heilungsphase von schwerer Rachitis. Hier kann unter Vitaminbehandlung das infolge besonders raschen Anstiegs des Blutphosphats vermehrt entstehende, nichtionisierte Calciumphosphat so rasch in Knochen abgelagert werden, daß Tetanie entsteht, weshalb noch einmal auf das obige Rezept hingewiesen wird. Auch bei der Lactation ist Vorsicht am Platz. Bei Milchkühen treten durch Phosphatmangel gelegentlich schwere Knochenerkrankungen ein mit gleichzeitigem Versiegen der Milchsekretion.

Der tägliche Bedarf des erwachsenen Menschen an Eisen wird auf 15 mg geschätzt. Er ist notwendig, um den Bestand an Eisen aufrechtzuerhalten, der beim Erwachsenen allein an Hämoglobin-, Serum- und Fermenteisen 1,8 g beträgt. Erkrankungen durch Eisenmangel sind auch heute noch häufig: Wichtig ist, daß die Muttermilch (1—2 mg pro Liter) und die Kuhmilch (0,36—1,0 mg pro Liter) sehr wenig Eisen enthalten. Der Säugling erhält ein Eisendepot

¹ D. h. feinstgemahlene Vollkorn, nicht schlecht zerkleinertes Korn, das im Darmkanal weniger ausgenutzt wird.

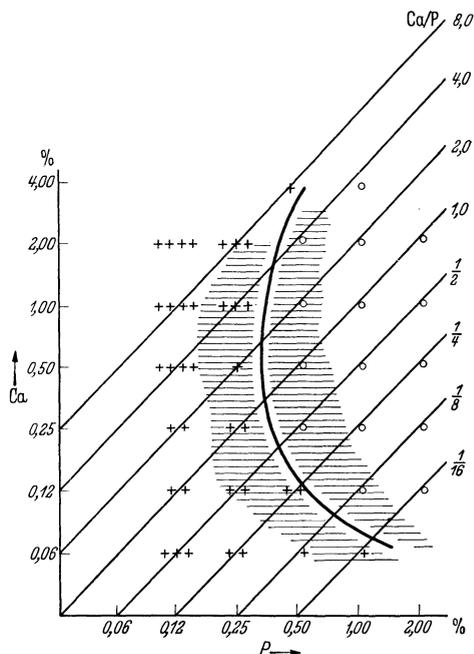


Abb. 5. Beziehungen des Quotienten Calcium:Phosphor in der Nahrung zur Entstehung der Rattenrachitis. Die ausgezogene Linie stellt die Grenze dar zwischen rachitogenem und nicht-rachitogenem Futter. + bis + + + + bedeutet Rachitis steigenden Grades. Man beachte z. B. das Verhältnis $\text{Ca/P} = 1/1$; sofern von beiden mehr als 0,4% in der Nahrung vorhanden ist, tritt keine Rachitis auf, wenn von beiden weniger gegeben wird, kommt es zu Rachitis. Das schattierte Gebiet links der ausgezogenen Linie zeigt die erfolgreiche Verhütung der Rachitis durch Zufuhr von Citronensäure-Natriumcitratmischungen. Das entsprechende Gebiet rechts der Linie zeigt die Verstärkung der Rachitis durch Ammoniumcarbonat-Ammoniumchloridmischungen. (Nach A. T. SHOHL.)

(in Form einer Eiseneiweißverbindung) mit auf den Weg, das bei Ernährung an der Mutterbrust für 4—6 Monate reicht. Zu dieser Zeit pflegt man ihm daher die ersten Zulagen von Gemüse und Fruchtsäften, auch von Eigelb zu geben. Andernfalls tritt eine Säuglingsanämie ein, die in Großstädten häufig ist. Während der Schwangerschaft und Lactation wird den Frauen in manchen Gegenden eine unsinnige Ernährung zugemutet, die oft zu extremen Formen von Anämie führt. Im Gegensatz dazu ist die Chlorose erheblich seltener geworden. Sie wurde besonders beobachtet bei berufstätigen jungen Mädchen, die sich vorwiegend mit Mehl und Mehlerzeugnissen, Milch und Milchkonserven, Reis, Eiereiweiß, Butter, Kaffee, Tee, Kuchen und Zuckerwerk ernährten, was alles äußerst eisenarm ist. Demgegenüber ist ein Hämoglobinverlust durch das Menstrualblut von 6 g, entsprechend 30 mg (= 1/2%) Eisen, durchaus nicht ungewöhnlich. Allgemein wird angenommen, daß gewöhnlich eine Eisenmangelanämie bei Erwachsenen nur entsteht, wenn eine Blutung hinzutritt.

Lange Zeit hat man die Anämie als das einzige Zeichen des Eisenmangels angesehen. Indessen hat jede Zelle zum Aufbau bestimmter Fermente Eisen nötig. Besonders empfindlich sind die epithelialen Organe. Dort können Veränderungen einsetzen, lange bevor die Verminderung des roten Blutfarbstoffes beginnt: Welke und trockene Haut, schlecht heilende Rhagaden an den Mundwinkeln, Störungen der Zahnentwicklung, Bildung von Hohnägeln, glanzloses, stark ausfallendes Haar, Blutungen aus der Mund- oder Rectalschleimhaut.

Zur Anämie gesellt sich oft eine Glossitis oder eine Unterfunktion der Magendrüsen. Auch ist Blutarmut manchmal besser an der Gelbfärbung der Haut als im Blut zu erkennen. Eine eigentümliche Kraftlosigkeit der Muskulatur und sogar hochgradige Schwächezustände können hinzutreten. Solche Erscheinungen reagieren prompt auf Eisenzufuhr.

Ein ähnliches Krankheitsbild entwickelt sich, wenn das genügend angebotene Nahrungs-eisen nicht resorbiert wird, besonders infolge ungenügender Sekretion von Magensalzsäure bei *Achylie*, und bei anderen Krankheiten mit gestörter Magensekretion (*Infektanämie*, *Tumoranämie*). Es tritt auch auf infolge Erschöpfung der Eisenvorräte (*Blutungs-* und *Blutgiftanämien*).

Anämien beobachtet man im Tierexperiment auch bei Mangel an Kupfer, Zink, Mangan, Kobalt, sowie an Vitaminen, so daß offensichtlich die Gesamtheit der Fermentsysteme des Körpers intakt sein muß, um eine normale Blutbildung zu gewährleisten. Es wird angegeben, daß auch bestimmte Anämieformen beim Menschen besser auf eine Kombination von Eisen und Kupfer ansprechen als auf Eisen allein.

Jod hat bekanntlich die allernächsten Beziehungen zur Schilddrüse und zu deren wirksamem Hormon, dem Thyroxin. Der tägliche Bedarf wird auf 40 γ geschätzt. Auch bei einer sonst ausreichenden Nahrung kann in gewissen Gegenden ein Jodmangel vorhanden sein.

Das Jod entstammt dem Meere. Bestimmte Meerespflanzen, wie Tange, auch die Schwämme, enthalten es in großen Mengen. Auch Seefische sind besonders jodreich. Es wird aus marinen Formationen ausgelaugt und gelangt so ins Grundwasser und von dort in die Pflanzen, von denen einige, wie Spinat und Sellerie, es zu speichern vermögen. Jod wird auch mit der Meeresluft übers Land getragen und mit dem Regen niedergeschlagen, so daß die Pflanzenwelt in der Nähe des Meeres jodreicher ist. Eine wichtige Jodquelle für die Jodversorgung des nördlichen Kontinents durch die Luft soll die Jodindustrie in der Bretagne darstellen (CAUER).

Im *Urgestein* ist Jod seltener, dort enthält auch das Trinkwasser weniger Jod. Es hat sich herausgestellt, daß in solchen Gegenden der hypoaktive Kropf

häufiger ist. Auch im *Kochsalz*, das aus bestimmten Lagern oder durch Eindampfen von Meereswasser gewonnen wird, ist Jod vorhanden. In Steinsalzlagerstätten fehlt es. So kommt es, daß auch die Herkunft des Speisesalzes scheinbar mit der Kropfentwicklung zu tun hat.

Der hypoaktive Kropf entsteht durch eine übermäßige Proliferation des Thyroidepithels, vielleicht als Versuch, den Jodmangel zu kompensieren. Man spricht dann vom ersten Stadium des endemischen Kropfes. Sobald der Jodbedarf geringer wird, oder Jod zugeführt wird, hört die Proliferation auf, die Acini füllen sich mit Kolloid und der Kropf geht in den nicht proliferierenden, harmlosen, aber entstellenden Kolloidkropf über. Bei erneutem Jodmangel setzen die Proliferationsvorgänge wieder ein und der Vorgang beginnt von neuem (MARINE). Besonders gefährdet sind Mädchen zwischen 11 und 16 Jahren, sowie Frauen in der Schwangerschaft.

Man treibt in den gefährdeten Gebieten bei den Schulkindern *Kropfprophylaxe* durch sog. Vollsalz (5 mg KJ pro kg Salz). Hierbei sollen wegen der Kumulationsgefahr (Jodbasedow) von Zeit zu Zeit größere Pausen eingelegt werden. Doch sollte andererseits die Gefahr einer solch geringen Jodmedikation nicht übertrieben dargestellt werden. In anderen Ländern werden auch wöchentlich (5—10 mg) oder sogar halbjährlich (0,2—0,4 g) größere Jodmengen zugeführt, was gewisse Vorteile mit sich bringt. Man hat das Jod in kropfgefährdeten Gebieten auch einfach zeitweise dem städtischen Trinkwasser zugesetzt.

An der Kropfentwicklung sind möglicherweise auch noch andere Faktoren beteiligt, wie schlechte Hygiene, verunreinigtes Trinkwasser, unregelmäßige Ernährung und möglicherweise Fluoride oder radioaktive Einflüsse. Diese Vielfältigkeit der Erklärungsversuche zeugt davon, daß hier ein Problem vorliegt, von dessen Lösung man noch weit entfernt ist. Da in solchen Gegenden auch die Haustiere an Kropf erkranken, sollte es möglich sein, im Experiment die Entstehung des Kropfes zu verfolgen.

b) Hauptnährstoffe.

Mangelkrankheiten entstehen auch durch ein Zuwenig an bestimmten organischen Verbindungen. Von diesen sind zunächst Eiweiß, Kohlehydrate und Fette zu betrachten.

Diese drei Hauptnährstoffe haben *spezielle Aufgaben*, in denen sie sich untereinander nicht vertreten können. Sie werden also, wenn nicht Störungen eintreten sollen, alle drei in einer bestimmten Minimalmenge benötigt. Die drei sind aber gleichzeitig *energieliefernde Stoffe* und sind daher bei der üblichen Ernährung in weitestem Maße untereinander isocalorisch vertretbar und austauschbar.

Grundsätzlich ist man sich darüber einig, daß das Minimum eines Nahrungstoffes, bei dem Stoffwechselgleichgewicht eintritt, z. B. 40 g Eiweiß, nicht gleichzeitig das Optimum bildet. Im Gegenteil arbeitet der Körper unter solchen Verhältnissen oft unökonomisch. Tritt z. B. eine leichte Erkrankung auf, vielleicht nur ein Schnupfen oder ein anderer Infekt, wobei Eiweiß toxisch eingeschmolzen wird, so geht der Eiweißbedarf in die Höhe, und der Körper ist gezwungen, Protoplasma einzuschmelzen.

Man unterscheidet daher das *physiologische Minimum* eines Nährstoffes wie Eiweiß, das theoretisch wichtig ist. Dieses ist nur zu erreichen durch reichliche, den Energiebedarf stark deckende Beikost von Kohlehydrat und Fett, so daß das Eiweiß nicht zu energetischen Zwecken herangezogen wird. Das physiologische Minimum stellt den Anteil des stets

zwangsläufig im Bau- und Ersatzstoffwechsel zum Verlust gehenden Körpereiwiebes dar (Abnutzungsquote RUBNERS); es zeigt den ständigen lebhaften Ab- und Neubau auch des erwachsenen Organismus an, worunter auch der ständige Blutzerfall (zur Gallenfarbstoffbildung z. B.) und die ständige Blutneubildung (gemäß der beschränkten Lebensdauer des einzelnen Erythrocyten) fällt. Das praktisch wichtige sog. *hygienische Eiweißminimum* liegt wesentlich höher, schließt eine Sicherungsquote ein.

Lehrmäßig rechnet man mit einem täglichen Bedarf von 70—100 g Eiweiß (davon die Hälfte animalischer Herkunft), 60—100 g Fett und 400—500 g Kohlehydrate für einen Menschen von mittlerem Gewicht, der eine mäßige Arbeit leistet. Das entspricht ungefähr dem Gesamtbedarf an Energie von 2700 bis 3000 Cal. täglich. Während der Noternährung im Weltkrieg sind untere Werte bis zu 1500 und sogar 1100 Cal. beschrieben worden.

Maßgebend für die Berechnung ist die dem Organismus nutzbare Verbrennungswärme (1 g Eiweiß = 4,1 Cal., 1 g Kohlehydrat = 4,1 Cal., 1 g Fett = 9,3 Cal.) (RUBNER). Dagegen enthalten 100 g aus dem Handel entnommenes Fleisch nur etwa 25% Eiweiß, entsprechend einem Energiewerte von 100 Cal., im Gegensatz zu 100 g Brot = 250 Cal. und 100 g Fett = 800 Cal. Es gibt große Kulturvölker, wie die Chinesen, die ihren Eiweißbedarf nahezu völlig mit Pflanzeiweiß decken; dem schließen sich unsere Vegetarier an.

Die Erkenntnis, daß die Stoffwechselfvorgänge rechnerisch zu erfassen sind, ist als ein durchaus modernes Wissenschaftsgut der Medizin anzusehen. Zwar äußert schon HIPPOKRATES die merkwürdige Ansicht, daß die Lebenswärme durch die Nahrungsmittel entstände, die im Magen gekocht werden. Aber die Unkenntnis der rechnerisch notwendigen Energiemengen führte auch in ärztlichen Kreisen zu verhängnisvollen Ansichten über die Ernährung. So vertrat ein hervorragender und einflußreicher damaliger Schiffsarzt die Ansicht, daß 2 Pfund Salep genügend Nahrung für einen Matrosen für einen Monat darstellen, und daß in einer Unze (= 30 g) Bouillonwürfel der Nährwert von $\frac{3}{4}$ Pfund Rindfleisch stecke. Nach dieser Theorie wurden zeitweilig die Rettungsboote ausgerüstet.

Die Calorienlehre bildet eine wichtige und unentbehrliche Grundlage der Ernährung. Es gibt indessen auch andere ebenso wichtige Faktoren. So sind durch eine übertriebene, sogenannte Calorienlehre einige der wichtigsten und der Gesundheit besonders zuträglichen Nahrungsstoffe wie Gemüse und Früchte mit dem Makel der calorischen Unterwertigkeit, und, da man den Lebensmittelpreis in Calorien ausrechnete, sogar mit dem Vorwurf der Unwirtschaftlichkeit bedacht worden. Auf der anderen Seite wurde z. B. der Zucker in jeder Form wegen seines hohen Energiegehaltes als besonders zweckentsprechend bezeichnet. Vom Standpunkt der Calorienlehre ist das richtig. Von der heutigen Ernährungslehre aus gesehen ist unter der alleinigen Herrschaft jener Lehre viel Unheil angerichtet worden, besonders in Zeiten der Knappheit und in der Krankenernährung.

Es sei bemerkt, daß auch für RUBNER selber die Calorienlehre in ihrer schematischen Form unzureichend erschien. Dafür spricht der von RUBNER aufgestellte Begriff vom Eiweißminimum und von der biologischen Ungleichwertigkeit der Eiweißkörper.

Eiweiß wird in konzentrierter Form als Fleisch der Schlachttiere, als Fisch, Milch und Eier und in sonstigen animalischen Produkten zugeführt. Unzweifelhaft sind dadurch bestimmte therapeutische Wirkungen zu erzielen: Die älteste Nachricht darüber findet sich bei HIPPOKRATES, der zur Behandlung der Nachtblindheit die folgende Verordnung empfiehlt: „Gib in Honig tauchend eine Ochsenleber, roh zu verschlingen, die größte, die er nur irgend vermag, ein oder zwei“ (BIER). Nach unseren heutigen Kenntnissen ist hier nicht der Eiweißgehalt wirksam, sondern das mit der rohen Leber zugeführte Carotin oder Vitamin A.

Etwas geringere Dosen von roher Leber, z. B. 250 g täglich, in resistenten Fällen bis zu 1000 g, sofern der Kranke diese Mengen bewältigen kann, sind bekanntlich wirksam bei der perniziösen Anämie (MINOT und MURPHY 1926).

Auch hier handelt es sich nicht um eine eigentliche Eiweißwirkung, da man das gleiche mit nahezu eiweißfreien Extrakten (Hepatopson, Campolon u. a.) erreichen kann (s. S. 429).

Ebenso sind bestimmte Eiweißwirkungen nicht an das Molekül als Ganzes, sondern an bestimmte chemische Bruchstücke gebunden. Eiweiß besteht bekanntlich aus einer großen Reihe der verschiedenen Aminosäuren, die säureamidartig aneinander gebunden sind. Einzelne dieser Aminosäuren, wie Tyrosin, Cystein, Arginin, Glykokoll haben spezifische Wirkungen. Glykokoll z. B. steht in engster Beziehung zum Kreatin und damit zur Muskeltätigkeit (s. S. 236). Es hat auch unter bestimmten Ernährungsbedingungen eine ausgesprochene Senkung des Grundumsatzes zur Folge und im gleichen Sinne kann sogar das Fleisch wirken, sofern es sich durch hohen Glykokollgehalt auszeichnet (ОЕНМЕ). Besonders spezifisch wirken die Schwefelgruppen in Cystein und Methionin z. B. bei der Regeneration von Plasmaeiweiß (WHIPPLE) sowie bei vielen Entgiftungsvorgängen (Detoxin). Aber auch die sog. unspezifische Wirkung bei parenteraler Eiweißzufuhr kann auf dem Gehalt an besonderen Aminosäuren beruhen. So erzielt man in Fällen von Magen-Duodenalulcus durch Eiweißinjektionen, z. B. mit Novoprotin, häufig schnell eine völlige Schmerzfreiheit. Genau die gleiche Wirkung erreicht man heute mit Histidin (5%ige Lösung, in Form einer Kur).

Aus bestimmten Aminosäuren entstehen im Stoffwechsel stark wirksame Stoffe, wie Histamin, Adrenalin, Thyroxin u. a. Aminosäuren, wie Histidin, Phenylalanin, Tyrosin, Lysin können beim Diabetiker ähnlich wie die Fettsäuren in Ketosäuren übergehen und damit die Acidosis verstärken. Auch entstehen durch Eiweißfäulnis Fäulnisgifte von bestimmtem Wirkungscharakter, und zwar aus dem Tryptophan — Indol und Skatol, aus dem Tyrosin — die Phenolkörper, aus Histidin — das Histamin. Doch sind bei der Entstehung der sog. Autointoxikation neben diesen Fäulnisgiften die Bakterienflora des Darmes und Zerfallsprodukte der Darmwand (FLURY) wesentlich beteiligt (s. S. 361 ff.). Auch die Stoffwechsellendprodukte der Eiweißkörper, wie Harnstoff und Ammoniak, sind in pharmakologischer Hinsicht nicht inaktiv. Harnstoff z. B. wird als Regulator der Zellpermeabilität betrachtet (BAUR).

Eine besondere Bedeutung besitzt der *Kreatinstoffwechsel*. Diese Substanz liegt im Körper hauptsächlich vor als Kreatinphosphorsäure und steht in nächster Beziehung zur Muskelkontraktion. Der Kreatingehalt des Harns gibt uns einen Anhalt für den Zustand der quergestreiften Muskulatur. Bei bestimmten Muskelerkrankungen wie der progressiven Muskeldystrophie findet sich eine vermehrte Kreatinausscheidung. In den Kreatinstoffwechsel greift das Glykokoll ein.

Das als Umwandlungsprodukt des Kreatins anzusehende *Kreatinin* gibt ein Maß des endogenen Stoffwechsels. Da Kreatinin restlos durch den Glomerulus abfiltriert wird, auch in den Tubuli der Nieren nicht wieder rückresorbiert wird, so kann man sich durch Injektion von Kreatinin in die Blutbahn und Bestimmung des Kreatinins im Harn ein Bild von der Glomerulusfiltration verschaffen. Von der Eiweißzufuhr sind sowohl Kreatin wie Kreatinin weitgehend unabhängig.

Im ganzen gesehen ist oft schwer zu entscheiden, ob eine bestimmte Eiweißwirkung dem komplexen Molekül zukommt, oder ob spezifische Wirkungen der einzelnen Bruchstücke vorliegen. Man nimmt an, daß die volle *Wachstumswirkung* nur bei biologisch hochwertigen Eiweißkörpern auftritt, die im Darmkanal in die Aminosäuren zerlegt und jenseits der Darmschleimhaut z. T. wieder aufgebaut werden. Ein Zuwenig an Eiweiß bedeutet Stillstand des Wachstums und

Verbrauch von körpereigenem Protoplasma. Mit einem Gemisch der heute bekannten 24 Aminosäuren bzw. der 10 unentbehrlichen Aminosäuren, die im Casein vorkommen, läßt sich die volle Wachstumswirkung von Casein erreichen (s. S. 18). Im Wachstumsalter ist ein erhöhter Bedarf an Eiweißstoffen vorhanden, die die Kinder am besten in Form von Vollmilch erhalten. Auch während der Genesung von schweren Krankheiten ist der erhöhte Eiweißbedarf zu berücksichtigen. Bei extremer Verarmung an Eiweiß kann es zur Verminderung der Plasmaproteine und dadurch, besonders bei starker Kochsalzzufuhr, zum Hungerödem kommen. Dabei scheint vor allem ein Mangel an Cystin bzw. Methionin verantwortlich zu sein.

Es gibt indessen Eiweißarten, besonders solche pflanzlicher Herkunft, die nicht die notwendigen Aminosäuren enthalten oder aber in einem ungünstigen Mengenverhältnis. Einen Teil der fehlenden Aminosäuren kann der Körper selbst herstellen, andere dagegen, wie Lysin, Histidin, Tryptophan, Methionin, müssen mit der Nahrung zugeführt werden. Auf diese Weise können spezifische Mangelzustände auftreten wie der Tryptophankatarakt der Ratte oder die Lysinsterilität des Huhnes. Fehlen diese lebensnotwendigen Aminosäuren im pflanzlichen Eiweiß, so ist es auch für Wachstum und Regenerationszwecke unterwertig, obwohl es als Energieträger seinem Energiegehalt entsprechend ausgenützt wird. Es besitzt im Gegensatz zu den *Eiweißträgern I. Ordnung* einen *geringeren biologischen Wert* (KARL THOMAS). Zu solchem unterwertigen Nahrungseiweiß gehört z. B. auch der Leim, der bei der Belagerung von Paris 1871 zum Strecken der Vorräte benutzt wurde. Die Eiweißträger I. Ordnung haben daher einen hohen *Ergänzungswert* während Gelatine nur $\frac{1}{4}$ — $\frac{2}{3}$ der Gesamtproteine ersetzen kann (MURLIN). Indessen genügt eine Zulage von Milch, Fleisch, Fisch, Käse oder sogar von Kartoffeln, um solches Eiweiß biologisch hoch- oder sogar vollwertig zu machen, sofern es nicht in allzu großen Mengen zugeführt wird. Man Sorge nur für Abwechslung, dann werden die Aminosäuren für sich selber sorgen. Auch können gewisse Personen bei strengem Verzicht auf tierisches Eiweiß, ja bei Befriedigung des gesamten Eiweißbedarfs mit Hilfe von Kartoffeln, durchaus vollwertige Arbeit leisten, wie die Selbstversuche von RÖSE nachdrücklich erwiesen haben.

Andere Eiweißwirkungen werden ziemlich gleichmäßig von vollwertigen und unterwertigen Eiweißarten ausgelöst. Immer findet sich nach hohen Eiweißmengen ein erhöhtes Wärmegefühl, veranlaßt durch die spezifisch-dynamische Stoffwechselwirkung und verstärkt durch die gefäßerweiternde Wirkung des Fleischgenusses. Das ist besonders bei klimatischen Einflüssen und bei pathologischen Störungen des Wärmegefühls wichtig. Damit einher geht ein fördernder Einfluß auf die Willensvorgänge und eine erhöhte Eignung für kurzdauernde Kraftleistungen, die noch gesteigert wird durch gleichzeitige Zufuhr von Zucker.

Die praktischen Gründe für die gewaltige Zunahme des Fleischkonsums im letzten Jahrhundert liegen auf ganz anderen Gebieten: Die gute Handelsfähigkeit, die bequeme und gleichzeitig abwechslungsreiche Zubereitung der Fleischspeisen, der für viele Menschen verführerische Geschmack, das hohe Sättigungsgefühl, die Tendenz zu kompakter, wenig voluminöser Nahrung, besonders bei sitzender Lebensweise und bei anstrengender geistiger Arbeit, und der Mangel an Gärungen und Blähungen. Es sind also weniger biologische als soziale Gründe, die den höheren Fleischkonsum trotz der im allgemeinen hohen Preise herbeiführen.

Demgegenüber sollte man die *toxische Wirkung übertriebenen Eiweißkonsums* berücksichtigen. Während Kohlehydrate und Fette schlackenlos zu CO_2 und H_2O verbrennen oder, besser gesagt, dehydriert werden, gehen die Eiweißkörper zum Teil in stickstoffhaltige Endprodukte über (Harnstoff, Ammoniak, Harnsäure, Guanidinabkömmlinge usw.), und geben zur Entstehung von Mineralsäuren Anlaß (H_2SO_4 , H_3PO_4), die dem Körper Alkali entziehen. Diese bürden aber auch dem Stoffwechsel und besonders der Leber und Niere eine erhebliche Mehrarbeit auf. Eiweißzufuhr *hat daher einen erhöhten Tagesbedarf an Energie, gemessen in Calorien*, zur Folge. Spaltprodukte der Eiweißkörper können eine *seröse Hepatitis* mit anschließender Cirrhose zur Folge haben (EPPINGER). Die *Niere* von Allesfressern, wie den weißen Ratten, zeigt bei eiweißreichem Futter Hypertrophie und Blutüberfüllung. Auch treten hyaline Zylinder im Urin auf (MCCOLLUM). Die Kochsalzausscheidung wird durch Eiweißkost verschlechtert; bei gesunden Kindern kann durch Eiweißüberfütterung sogar ein allgemeines Ödem auftreten (NOEGGERATH). Die experimentelle chronische Nephritis, herbeigeführt durch organspezifisches nephrotoxisches Serum, heilt bei eiweißarmer Ernährung aus, während bei Eiweißbelastung die Versuchstiere unter den Symptomen der progressiven Nephritis zugrunde gehen. Pflanzenfresser, wie Kaninchen erkranken an schwerer Osteoporose, da sie die durch den Eiweißabbau entstehenden Säuren nicht neutralisieren können.

Nach den klinischen Erfahrungen ist der Genuß von Fleisch und von anderen hochkonzentrierten eiweißhaltigen Nahrungsmitteln bei Herz- und Gefäßkrankheiten, bei allergischer Reaktionsbereitschaft, bei Gicht und Rheumatismus und Lebererkrankungen oft unzutraglich. Fälle von Basedow und Tetanie können sich auf eiweißreiche Ernährung akut verschlimmern, der eklamptische Anfall kann dadurch ausgelöst werden. Die Eiweißzufuhr wird häufig bei Nierenkrankheiten eingeschränkt, da man eine Verminderung der Albuminurie und sogar der entzündlichen Nierensymptome sehen kann. Bei der excessiven Eiweißausscheidung der Nephrosen, wenn der Albumingehalt des Blutes bedrohlich gefallen ist, ist dagegen unter Umständen eine Überladung des Körpers mit biologisch vollwertigem Eiweiß notwendig, um die drohende Einschmelzung von Protoplasma zu verhindern.

Von den Eiweißkörpern bzw. von den Aminosäuren der Pflanzen leiden sich auch die Alkaloide ab.

Unter *Alkaloiden* versteht man stickstoffhaltige, oft ungemein komplizierte Verbindungen von meist basischem Charakter. Sie finden sich gehäuft in bestimmten Pflanzen und Pflanzenfamilien, seltener — wie z. B. Adrenalin — auch im Tierkörper. In der Natur sind sie meistens gebunden an organische Säuren (Essigsäure, Milchsäure, Äpfelsäure und andere) und werden erst durch alkalische Reaktion in Freiheit gesetzt. Viele von ihnen sind durch starke Giftwirkung ausgezeichnet.

Die Grundkörper der Alkaloide sind gewöhnlich stickstoffhaltige Ringsysteme, die man auch zur Einteilung der Alkaloide verwendet.

Hierzu zählen das *Phenyläthylamin* (s. S. 288) als Baustein von Adrenalin, Ephedrin, Mezcalin und anderen; das *Pyridin* ist enthalten im *Nicotin*. Der *Piperidinkern* liegt zugrunde dem Coniin, Arecolin und Lobelin (s. S. 305) und zwei dieser Kerne kondensiert bilden den Grundkörper der Pelletierine.

Der *Pyrrolkern* findet sich ebenfalls im Nicotin (s. S. 244). Wichtige Alkaloide entstehen durch die *Kondensierung von Pyrrolidin und Piperidinringen*; dadurch entsteht das *Tropin* mit den Tropinabkömmlingen Atropin und Scopolamin (s. S. 240) und das nahe verwandte *Ekgonin* mit seinen Abkömmlingen Cocain und Tropacocain (s. S. 219). Der *Chinolinring* ist der Baustein der Chinaalkaloide, darunter besonders Chinin und Chinidin (s. dort).

Das Isochinolin liegt dem Papaverin (s. S. 209), Narcotin, Hydrastin, Emetin zugrunde. Ein *Imidazolabkömmling* ist das Pilocarpin. Die *Phenanthrengruppe* enthält Morphin, Codein und andere (s. S. 208) sowie Colchicin. Zu den Purinkörpern zählen Coffein und seine Verwandten (s. S. 296).

Die **Kohlehydrate** sind in einer biologisch ausgeglichenen Nahrung die wichtigsten Energieträger. In dieser Form ist Stoffwechselenergie am billigsten.

Kohlehydrate sind aber auch physiologisch gesehen besonders zweckmäßig, um Höchstleistungen zu ermöglichen. Sie werden vor allem leicht und ohne Verlust zu Glykogen aufgebaut und werden aus den Glykogenspeichern auffallend rasch wieder zur Verfügung gestellt. Die Muskelarbeit wird bei kohlehydratreicher Ernährung besonders wirtschaftlich (KROGH). Durch die schlackenlose Verbrennung erfolgt die geringste Belastung der Ausscheidungsorgane. Kohlehydrate wirken eiweißsparend (VORT); durch große Kohlehydratmengen konnte das Eiweißminimum bis auf 27 g vermindert werden (HINDHEDE). Sie ermöglichen die Verbrennung der Fette, ebenso wie die der ketogenen Aminosäuren, so daß die intermediär auftretenden Ketonkörper „im Feuer der Kohlehydrate“ schlackenlos verbrannt werden. Das ist besonders wichtig für die Behandlung des Diabetes. Hier kann eine völlige Entziehung der Kohlehydrate katastrophale Folgen haben.

Die obere Grenze für die Kohlehydratzufuhr ist für die niedrigmolekularen Zucker leicht nachzuweisen. Gibt man einer gesunden Versuchsperson mehr als 150 g *Traubenzucker* (Glucose oder Dextrose), so tritt dieser z. T. unverändert in den Urin über. Die Leber kann die Menge auf einmal nicht bewältigen. Von *Galaktose*, dem Spaltprodukt des Milchzuckers, kann der Körper noch viel weniger umsetzen (s. S. 340). Der Diabetiker ist bekanntlich nicht in der Lage, die in der üblichen Nahrung enthaltenen Kohlehydratmengen zu verarbeiten. Dagegen wird Sorbit bzw. Sionon von solchen Patienten besser verwertet (s. S. 86). Ähnlich wie Sorbit verhält sich das Inulin, eine Stärkeart, die z. B. in der Erdartischocke, Topinambur, vorkommt.

Führt man übergroße Mengen höhermolekularer Kohlehydrate zu, so werden beim Menschen mit sitzender Lebensweise oder bei Mangel an körperlicher Betätigung ein Gefühl von Völle im Magen und andere dyspeptische Beschwerden erzeugt. Auch kommt es leicht zu abnormer Gärung und Blähung. In dieser Hinsicht bildet der Milchzucker eine wichtige Ausnahme. Ein Übermaß von Kohlehydraten führt, auf dem Wege über eine Mobilisierung von Insulin, zu starkem Hungergefühl. Es läßt sich so eine Mästung erzielen mit Ansatz von Fett und Retention von *Wasser und Salz* in den Geweben. Doch ist zu berücksichtigen, daß hierbei ein Mehrverbrauch von Vitamin B₁ stattfindet. Besonders auffällig ist die Wasserretention beim Mehlährschaden des Kindes. Auch bei Zuckerkranken, die mit Hafer ernährt werden, treten gelegentlich Ödeme auf.

Eine Ausscheidung von Zucker im Harn findet sich nicht nur beim Diabetiker, sondern auch nach vielen Vergiftungen und gelegentlich nach Arzneistoffen, wie Nitroglycerin, Amylnitrit u. a. Öfters wird fälschlicherweise Harnzucker angenommen, wenn nur eine Ausscheidung von Glucuronsäure vorliegt.

Zuckerarten. Unter den in der Therapie gebräuchlichen Zuckerarten unterscheidet man die *Monosaccharide* wie Dextrose, Lävulose, Galaktose, *Disaccharide* wie Rohrzucker, Maltose und Milchzucker, die *Polysaccharide* wie pflanzliche und tierische Stärke (Glykogen). Zuckerähnlich sind auch z. B. die durch Reduktion von Hexosen und Pentosen entstehenden höheren Alkohole wie Mannit (s. S. 354) und Sorbit. Die verschiedene Wirkung der Zuckerarten hängt zum Teil mit der verschiedenen Resorptionsgeschwindigkeit zusammen. Während

die Monosaccharide als solche zur Resorption kommen, müssen Disaccharide erst im Magendarm zerlegt werden. Bei guter Verdauungstätigkeit werden sie nahezu ebenso rasch wirken wie die Monosaccharide; bei dyspeptischen Zuständen dagegen ist mit schlechter Spaltung und Verlangsamung der Resorption zu rechnen. Besonders langsam werden resorbiert der Milchzucker, der daher auch in Dosen von 10—15 g eine, wenn auch unsichere Abführwirkung entfaltet, sowie Mannit, der nach 30—50 g sicher abführend wirkt. Aber auch bei allen anderen Zuckerarten wird nach höheren Dosen Durchfall beobachtet.

Traubenzucker (Dextrose oder Glucose) wird hergestellt durch Hydrolyse von Rohrzucker oder Stärke der verschiedensten Herkunft. Er ist ausgezeichnet — ähnlich wie Mannose und Galaktose — durch *nutritive Wirkungen*. Er bildet nämlich das gewöhnliche Brennmaterial für die Tätigkeit der Organe. Der Zuckerverbrauch des Hundeherzens beträgt z. B. 4 mg Traubenzucker pro Min. pro g Herzmasse (STARLING). Schon am anscheinend gesunden Herzen, aber auch an anderen Organen wird im Tierversuch sehr häufig eine Verbesserung der Tätigkeit durch Traubenzucker beobachtet. In klinischen Fällen von Ernährungsstörungen des Herzmuskels ist sehr häufig eine verbesserte Herztätigkeit und ein gesteigerter Blutdruck beschrieben worden. Andererseits treten nach hypertonen Lösungen gelegentlich auch Schädigungen des Herzens auf. Traubenzucker führt zur Ausschüttung von Insulin und ist weiter das wichtigste Mittel zum Leberschutz (s. S. 340). Er gilt allgemein z. B. bei sportlichen Leistungen als Tonicum (Dextrapur). Er ist halb so süß wie Rohrzucker.

Osmotische Wirkungen. Die 5%ige Lösung ist isotonisch und sollte überall gegeben werden, wo man allein nutritive Wirkungen erzielen will. Wie alle anderen Zuckerarten entfaltet auch der Traubenzucker in hypertonen Lösungen starke osmotische Wirkungen (s. S. 378). Da möglicherweise mit dem Gewebwasser auch körperfremde Stoffe unter dem Einfluß der hypertonen Lösungen in die Blutbahn abgeleitet werden und über die Niere ausgeschieden werden, so gelten hypertone Traubenzuckerlösungen auch als Gegenmittel bei Vergiftungen; hierbei ist auch die Beeinflussung eines etwaigen Hirnödems zu berücksichtigen.

Für die intravenöse Injektion bestimmte Traubenzuckerlösungen enthalten nach ausländischen Nachrichten oft große Mengen von Bakterientoxinen, die mit den üblichen Methoden der Reinigung und Sterilisation nicht zu entfernen sind und die schwere Zwischenfälle verursachen können. Daher sollte man die Handelspackungen bekannter pharmazeutischer Firmen benutzen.

Fruchtzucker wird schneller als Traubenzucker zu Glykogen aufgebaut. Er wirkt auch unmittelbar auf die Adrenalin-Insulinregulation. Eine Steigerung der Blutglucose tritt erst nach höheren Dosen auf.

Rohrzucker (Saccharose) wird bei uns hauptsächlich aus Zuckerrüben (*Beta vulgaris*) gewonnen; er liefert bei der Hydrolyse Traubenzucker und Fruchtzucker und bildet unser meist gebräuchliches Süßmittel und eines unserer wichtigsten Nährmittel. Verglichen mit dem Traubenzucker besitzt er geringere örtliche Reizwirkung; bei dyspeptischen Zuständen dagegen kann er weniger gut vertragen werden. Rohrzucker ist in allen officinellen Sirupen enthalten; Sirupus simplex ist nichts anderes als eine 40%ige wässrige Lösung von Rohrzucker. Dieser ist in früherer Zeit auch zur Herstellung pharmazeutischer Zuckerkonserven verwandt worden und ist hier zu empfehlen, da viele chemische Stoffe durch den Zusatz von Zucker stabilisiert werden.

Milchzucker (Lactose) ist ein Disaccharid, das bei der fermentativen Spaltung in Traubenzucker und Galaktose zerfällt. Diese Spaltung geht im Kindesalter besonders rasch, später langsamer vor sich. In Substanz dient Milchzucker als Abführmittel. Er besitzt auch eine leichte diuretische Wirkung. Seine Verwendung als Constituens und Corrigenes von Pulvern ist weit verbreitet, da er verglichen mit anderen Zuckerarten besonders wenig hygroskopisch ist. Er schmeckt kaum noch süß.

Malzzucker (Maltose) zerfällt bei der Hydrolyse in zwei Moleküle Traubenzucker: Er ist besonders in Malz enthalten, einem durch Keimung von Gerste technisch gewonnenen beliebten Nahrungsmittel. In Malz und in Malzextrakt sind indessen neben dem Zucker noch Vitamine, Mineralsalze und anderes enthalten.

In vielen therapeutisch verwendeten Pflanzenstoffen sind Zuckerreste enthalten, durch die die Wirksamkeit der Grundkörper gewöhnlich gesteigert wird. Man spricht von *Glykosiden* und unterscheidet Blausäure-, Senfö-, Digitalis-, Saponin-, Anthrachinon-,

Bitterstoffglykoside. Diese zerfallen bei der Einwirkung von Säuren oder von spezifischen Fermenten wieder in ihre Bestandteile unter Auftreten von Aglykonen und freiem Zucker.

Fette. Nächst den Kohlehydraten sind die Fette die wichtigsten Energieträger. Zudem ist eine gewisse Menge an Fetten lebensnotwendig, wie die verheerenden Folgen der Hungerblockade gezeigt haben. Der Säugling erhält seinen Hauptbedarf an Energie (50%) in Form von Milchfetten. Bei Flaschenernährung mit Kuhmilch, Ziegenmilch u. a. indessen können schwere dyspeptische Erscheinungen auftreten, so daß z. B. reine Kuhmilch — vermutlich wegen des Überangebotes artfremder Eiweißkörper oder wegen der Tendenz zur groben Flockung — zur Ernährung von Kleinkindern von pädiatrischer Seite ohne Einschränkung abgelehnt wird. Bei Spasmophilie z. B. kann eine reichliche Füllung des Magens mit Kuhmilch genügen, um das mit sichtlichem Genuß die Flasche leertrinkende Kind plötzlich durch Herztod sterben zu sehen (STOLTE). Demgegenüber wird — z. B. bei dyspeptischen Zuständen — Buttermilch und entrahmte Sauermilch — in denen die Eiweißkörper z. T. denaturiert sind — besser vertragen. Auch nach dem Wachstumsalter geht die Fähigkeit der excessiven Milchverwertung langsam verloren. Es können dann ebenfalls in nicht allzu seltenen Fällen durch Milchgenuß dyspeptische Beschwerden und Durchfälle erzeugt werden. Die für die Milchverdauung nötigen Fermente pflegen indessen auch beim Erwachsenen wieder wirksam zu werden, wenn man ihn langsam an Milch gewöhnt. Das ist besonders für die Ernährung mit Milch im Greisenalter wichtig.

Die Fette befriedigen, wie kein anderer Nährstoff, das *Hungergefühl*. Während Kohlehydrate größtenteils innerhalb von 3 Stunden aufgesaugt werden, geht die stärkste Resorption der Fette erst in der 3.—6. Stunde nach der Mahlzeit vor sich; daher z. T. der *hohe Sättigungswert der Fette* und die *Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit* des Schwerarbeiters, die durch Hungergefühl beeinträchtigt wird. Fette sind *Träger und Resorptionsvermittler von wichtigen Vitaminen*. Sie führen zur *geringsten Belastung des Darms*, da sie im kleinsten Volumen das Höchstmaß an Energie enthalten (9,3 Cal. je Gramm) und so gut wie vollständig resorbiert werden; auch werden sie in nahezu reiner Form verzehrt, während das Volumen von Eiweiß und Kohlehydraten durch den natürlichen Wassergehalt der Lebensmittel, auch durch Unverdauliches oder das Einströmen der Verdauungssäfte um das Vielfache vergrößert wird. Fette sind *keine Überträger von Infektionskrankheiten*; im Vergleich zu Eiweiß und Kohlehydraten führen sie *äußerst selten zu abnormen Zersetzungs Vorgängen* im Darm und kaum zur Bildung von Darmgasen. Man kann Fette bekanntlich nur in Mischung mit Kohlehydraten und Eiweißträgern genießen; zudem bietet die Natur selbst uns diese lebensnotwendigen Nahrungsmittel mit einem mehr oder weniger großen Gehalt an Fett, darunter Nüsse, Hafer, Hering, selbst mageres Fleisch der Schlachttiere. Bei hohem Energiegehalt der Nahrung kann zwar der einzelne Mensch für kurze Zeit sich annähernd fettfrei ernähren und körperlich leistungsfähig bleiben, da sich die lebensnotwendigen Fette zum Teil aus Kohlehydraten bilden können; ob dies bei niedrigem Energiegehalt der Nahrung in Zeiten knapper Ernährung allgemein für den Menschen zutrifft, ist äußerst zweifelhaft; bei extremem Fettmangel beobachtet man vielmehr einen erhöhten Zerfall von Protoplasmaeiweiß. Fette sind zudem *küchentechnisch* nahezu unentbehrlich.

Man unterscheidet Fette mit mehr *gesättigten* und mit mehr *ungesättigten* Fettsäuren. Die ersten finden sich z. B. in den Fettdepots des Unterhautzellgewebes. In der Leber treten mehr ungesättigte Fettsäuren und Lecithin auf; das Gewebefett besteht hauptsächlich aus ungesättigten Fettsäuren. In derselben Reihenfolge nimmt die Oxydationsgeschwindigkeit der Fettsäuren zu. Die gute Ausnutzbarkeit der Fette im Darm verdankt man teilweise dem Gehalt an Ölsäure, wobei die bessere Schmelzbarkeit und Emulgierfähigkeit der Fette mit ungesättigten Fettsäuren zu bedenken ist.

In größerer Menge zugeführt sind die Fette schwer verdaulich und wirken, besonders aber die Pflanzenöle, wie Olivenöl und Sesamöl, *abführend*. Die wichtigste Störung der Fettverbrennung aber ist das Auftreten von *Ketonkörper*, die nach dem KNOORSCHEN Schema der β -*Oxydation* aus den Fettsäuren, aber auch aus bestimmten Aminosäuren gebildet werden. In den Anfangsstadien dieser Stoffwechselstörung tritt zunächst nur Aceton im Harn auf. Erst bei fortschreitender Störung werden neben wenig Acetessigsäure mehr oder weniger große Mengen von β -Oxybuttersäure (bis 200 g und mehr) abgegeben. Sogar beim Gesunden kann nach vorausgegangener reiner Kohlehydratnahrung und bei minimaler Eiweißzufuhr durch Fettdiät ein acidotisches Koma experimentell erzeugt werden. Bei Diabetikern sind weniger die Fette an sich gefährlich als vielmehr der gleichzeitig starke Fleischgenuß. Dagegen verbrennen sie „schlackenlos im Feuer der Kohlehydrate“ oder durch Insulin, wobei der normale oder erhöhte Glykogengehalt der Leber eine Voraussetzung für die Fettverbrennung darstellt. Auch der Äthylalkohol besitzt antiketogene Eigenschaften, und von Nahrungsmitteln ist besonders der Hafer erwähnenswert. Im *arbeitenden* Muskel findet eine lebhaftere Ketonkörperverbrennung statt. Im Experiment am Säugtiermuskel kann dadurch bis zu 75% des Energiebedarfs gedeckt werden, der im Normalgeschehen von den Kohlehydraten allein bestritten wird (BLIXENKRONE-MÖLLER).

Die Überfütterung mit Fetten führt besonders bei Anwesenheit freier Fettsäuren leicht zu Magenbeschwerden. Durch vorherige starke Erhitzung der Fette kann das noch verschlimmert werden, da hierbei unter Umständen erhebliche Mengen von *Akrolein* auftreten, wodurch gelegentlich auch eine Darmreizung entsteht. Zudem treten bekannte und unbekannte Schlacken auf, die der Körper nicht umsetzen kann. Erfahrungen darüber hat man bei Diabetikern gesammelt, deren Diät einen excessiv hohen Fett-Cholesteringehalt besaß. Sogar bei Kindern sah man hier Cholesterin-Arteriosklerose auftreten.

Nach GRÜTZ ist die Haut das Ausscheidungsorgan derartiger Fettschlacken, die in Tröpfchenform oder in Histiocyten eingeschlossen der Epidermis zuwandern. Durch die fettarme Ernährung der Kriegszeit wurde offensichtlich die Psoriasis günstig beeinflusst. In neuerer Zeit hat man auf diese Erfahrungen zurückgegriffen und hat Kuren mit fettarmer Diät systematisch durchgeführt. In neueren Statistiken wird auch versucht, einen Zusammenhang zwischen übermäßigem Fettgenuß und dem Auftreten von bösartigen Geschwülsten im Magen-Darmkanal nachzuweisen; hier sei auf die carcinogene Wirkung von „buttergelb“ hingewiesen.

Die Fette des Unterhautzellgewebes bilden eine *Isolation* gegen Kälte und einen Schutz gegen mechanische Stöße. Sie dienen der *Fixierung der Organe*, so daß beim Schwund der Fette Neigung zu Hernien, zur sog. Wanderniere und Uterussenkung einsetzen kann.

Zusammen mit den Fetten und Fettsäuren gehören **Cholesterin** und **Lecithin** zur Gruppe der *Lipode*. Die beiden Stoffe sind in physikalisch-chemischer Beziehung Antagonisten. Cholesterin führt mit Fetten zu „Wasser in Öl“-Emulsionen, Lecithin zu „Öl in Wasser“-Emulsionen. Sie entfalten auch entgegengesetzte Wirkung auf die Permeabilität der Zellmembranen: Lecithin bewirkt eine erhöhte Durchlässigkeit, Cholesterin eine Abdichtung. Cholesterin führt zur Verfettung der Leber, Lecithin verhindert dies.

Das lebensnotwendige *Cholesterin* entstammt größtenteils der Nahrung, kann indessen auch im Körper selbst synthetisiert werden. Bei fettreicher Ernährung können bis zu 1,4 g Cholesterin täglich eingeführt werden. Es ist besonders im Depotfett enthalten, bildet gleichzeitig auch einen Hauptbestandteil der Hautfette. Wollfett besteht hauptsächlich aus Cholesterinestern. Im Körper geht Cholesterin teilweise in Cholesterinester über und entsteht auch wieder aus diesen. Es nimmt dabei teil am *Gleichgewicht der Sterine*.

Die Nebennierenrinde ist der Hauptstapelplatz des Cholesterins, der Ort der Synthese ist unbekannt. Die Fähigkeit der Cholesterinzerstörung und Ausscheidung ist sehr beschränkt. In Tierversuchen kumuliert es daher und führt zur *Verfettung der Leber* und zu *arteriosklerotischen* Veränderungen. Die Ausscheidung erfolgt durch die Galle.

Beim Eindicken der Galle in der Gallenblase infolge Wasserresorption fällt Cholesterin leicht aus, da es als sehr schwer wasserlöslicher Stoff nur durch die Anwesenheit der hydrophilen Gallensäuren und durch andere komplizierte Löslichkeitsbedingungen in kolloider Lösung erhalten wird, und kann dann — unter Mitwirken organischer Krystallisationskerne und beim Vorliegen einer steinbildenden „Diathese“ — zur Bildung von *Cholesterinsteinen* Anlaß geben.

Der Cholesterinspiegel im Blut wird auch bei Überangebot von Cholesterin in sehr genauer Weise einreguliert (0,11—0,24%). Er wird indessen verändert durch viele *innersekretorische Einflüsse* (Schilddrüse, Sexualdrüsen, Hypophyse u. a.). Besondere Beziehungen bestehen zur *Nebennierenrinde*, die als Speicherorgan der Lipide betrachtet wird und die bei Hypercholesterinämie jeder Art hypertrophiert (z. B. auch bei chronischer Nephritis, Diabetes u. a.). Auch beim Menschen bestehen Beziehungen zwischen Hypercholesterinämie und Arteriosklerose.

Praktisch wichtige Umsetzungen gehen zwischen dem Cholesterin und den Saponinen vor sich.

Saponine sind Stoffe glykosidischer Natur, deren Grundskelet dem des Cholesterins sehr ähnlich ist, nur unter Hinzutreten von Zuckerresten. Sie kommen in der Natur in vielen Pflanzen, auch in Nahrungsmitteln vor. Mit Wasser geschüttelt, schäumen sie ähnlich wie Seife (Seifenkraut, Seifenwurzel). Sie vermögen Fett und fettartige Stoffe zu emulgieren und deren Resorption im Darmkanal zu beschleunigen. Zu ihnen zählen u. a. das Digitonin aus *Folia Digitalis*, die wirksamen Stoffe aus *Radix Senegae* und *Cortex Quillajae* und von Giftstoffen besonders Githagin aus dem Samen der Kornrade (*Agrostemma Githago*).

Saponine sind als *allgemeine Zellgifte* anzusehen. Sie haben örtlich reizende Eigenschaften. Sie führen zur *Hämolyse* der roten Blutkörperchen, auch im isotonischen Medium, und zwar wegen ihrer chemischen Affinität zu den Lipoiden der Zelloberfläche. Diese Giftwirkungen werden *durch Cholesterin aufgehoben*, das sich chemisch mit den Saponinen verbindet (WINDAUS). Auch andere hämolytische Gifte, z. B. die Lysine im Kobragift oder in hämolytischen Bakteriengiften, sowie Natriumoleat werden durch Cholesterin oder cholesterinhaltiges Serum entgiftet.

Wichtige andere *Sterine* sind das Ergosterin sowie die männlichen und weiblichen Geschlechtshormone, auch die wirksamen Stoffe der Nebennierenrinde. Weiter bestehen nahe chemische Beziehungen zu den Gallensäuren, zu carcinogenen Stoffen und zu den Digitalisglykosiden. Doch findet ein Übergang dieser Stoffe ineinander im Tierkörper nicht statt.

Auch die *Lecithine* bilden einen wichtigen Baustein jeder Zelle. Unter Lecithinen versteht man bekanntlich die verschiedenen Fettsäure-Phosphorsäureester des Cholins, eines Stoffes, der in engster Beziehung zum Leberfett steht (BEST). Bei cholinfreier Ernährung erscheinen erhebliche Mengen von Fett

in der Leber, und geringe Mengen von Cholin — bei der weißen Ratte wenige Milligramm — genügen, um diesen Fettansatz zu verhindern. Von anderer Seite werden wichtige Beziehungen des Lecithins zum Zellstoffwechsel angenommen, da die Lecithine mit großer Avidität die leicht oxydierbaren ungesättigten Fettsäuren an sich ziehen. Auch mögen sie Zwischenprodukte des Fettsäureabbaus darstellen. Zuletzt bestehen Beziehungen zum *Wasserstoffwechsel*. Bei der Säuglingstoxikose finden sich niedrige Blutlecithinwerte (KRAINICK), was Anlaß war, Lipoidpräparate wie Lipoidsol für solche Erkrankungen zu empfehlen.

Bei der peroralen Verordnung von Lecithinpräparaten ist zu bedenken, daß bei der gewöhnlichen gemischten Ernährung mindestens 5,0 g Lecithin zugeführt werden, wobei z. B. das Eigelb 6,8% Lecithin enthält und daß verglichen damit die therapeutisch zugeführten Lecithinmengen unbedeutend sind. Zudem wird das Lecithin im Magen-Darmkanal in seine Bestandteile gespalten.

Mit der Nahrung werden auch erhebliche Mengen von **Purinkörpern** (Adenin und Guanin) und der nahe verwandten **Pyrimidine** (Thymin, Cytosin, Uracil) eingeführt. Diese werden aber bei purinfreier Ernährung (Milchdiät) auch im Körper selber gebildet. Das Endprodukt des Purinabbaus ist die Harnsäure.

Purinkörper sind in großen Mengen enthalten in den Nucleoproteiden des Zellkernes (MIESCHER). Aus diesen bilden sich durch Abspaltung einfacher Eiweißkörper die Nucleinsäuren, die im weiteren Abbau Phosphorsäure, Ribose und Purinkörper liefern. Es ist fraglich, ob durch zu geringes Purinangebot eine Mangelkrankheit entstehen kann. Auch über die Bedeutung des hohen Puringehaltes der Zellkerne ist man sich völlig im unklaren. Jedes massenhafte Zugrundegehen der Zellkerne, wie besonders bei der Leukämie, aber auch nach Röntgen- und Radiumbehandlung, sowie beim zerfallenden Carcinom, muß naturgemäß zu einer vermehrten Ausscheidung von Harnsäure führen. Bei der Leukämie können täglich bis zu 12 g Harnsäure ausgeschieden werden. (Normale Tagesausscheidung bei purinfreier Ernährung 0,4—0,5 g.)

Gut bekannt ist seit einiger Zeit die Rolle gewisser Purinkörper im Kohlehydratstoffwechsel. Sie sind zusammen mit der Kreatinphosphorsäure bei den Phosphorilierungsvorgängen tätig (LOHMANN u. a.). Hierher gehören auch die *Co-Zymase* von EULER und das *Co-Enzym* des gelben Atemferments von WARBURG, die nicht nur in die Phosphorilierung, sondern besonders in die Oxydoreduktionen eingreifen.

Bei der *Gicht* kommt es bekanntlich zur Ablagerung von Harnsäurekrystallen in der Knorpelsubstanz der Gelenke in Form von Gichtknoten (Tophi). Gleichzeitig erfolgt eine Erhöhung des Harnsäuregehalts des Blutes (10 mg statt etwa 3 mg je 100 ccm) und besonders vor den Anfällen eine Abnahme der Harnsäureausscheidung. Es sind eine Reihe von Krankheiten bekannt, in denen ebenfalls der Harnsäuregehalt des Blutes erhöht ist (Leukämie, Nephritis, Pneumonie, Toxämie u. a.) und bei denen es nicht zur Ablagerung von Harnsäurekrystallen kommt. Daher ist die Ursache dieser Ablagerungen unklar. Indessen wird die Gicht durch Harnsäureausschwemmung mittels Salicylsäure (Salicylate, Aspirin) und besonders durch Phenylchinolincarbonsäure (Atophan) weitgehend beeinflußt.

c) Vitamine.

Als *Vitamine* bezeichnet man eine Gruppe von lebensnotwendigen organischen Stoffen, die in jeder gut ausbalancierten Nahrung zur Genüge enthalten sind, deren Fehlen indessen bestimmte *Avitaminosen* zur Folge hat. Sie stehen in engster Beziehung zu Hormonen und Fermenten.

In der früheren Ernährungslehre, die von LIEBIG begründet wurde, und deren letzte Entwicklung wir RUBNER verdanken, war für diese Vitamine kein Platz. Die calorimetrischen Methoden mußten hier vielmehr versagen, da Vitamine *nicht durch ihren Energiegehalt*, sondern durch ihre *katalytischen Eigenschaften* wirken. Auch waren alle pathologischen und bakteriologischen Methoden für die Aufklärung der Avitaminosen ungeeignet, und die auf solchen Methoden aufgebauten Theorien waren notwendigerweise zum Scheitern verurteilt.

Der Umschwung erfolgte gegen das Jahr 1910 auf Grund der Arbeiten von ELJKMAN, STEPP, HOPKINS. Er war nur durch das Tierexperiment möglich. Seitdem hat auf diesen Gebieten, und besonders durch die Mitarbeit der Chemiker, eine ungeheure Entwicklung stattgefunden; eine große Reihe von Avitaminosen ist erkannt worden, die durch die Auffindung der betreffenden Vitamine und durch ihre Gewinnung im großen heute ihren Schrecken verloren haben.

Der Wert chemischer Forschung. An sich sollte man glauben, daß es genügen würde, den Gehalt der Lebensmittel an diesen Stoffen zu kennen, um Mangelkrankheiten zu vermeiden und zu heilen, und daß es unnötig wäre, sie in reiner Form zu besitzen. Demgegenüber muß betont werden, daß die chemische Aufklärung dieser Stoffe den ersten Schritt zu einer Weiterarbeit in den verschiedensten Richtungen bildete. Dabei hat sich in *wissenschaftlicher Hinsicht* z. B. ergeben, daß auch unter den chemischen Verwandten wirksame und manchmal recht einfache Stoffe zu finden sind, wobei unter anderem auch die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung weitgehend aufgeklärt wurden. Von ganz besonderer Wichtigkeit ist die chemische Vitaminforschung für die Aufklärung der Fermentreaktionen, die im Körper ablaufen. Viele, vielleicht alle Vitamine werden nämlich als prosthetische Gruppe in bestimmte Fermente eingebaut. Auch sind die Vitamine zum größten Teil identisch mit den Bakterien- und Hefewuchsstoffen, und der Besitz der reinen Vitamine erlaubt uns daher eine vertiefte Einsicht in das Bakterien- und Hefeleben, eine Arbeitsrichtung, die von dem Pharmakologen IDE begründet worden ist.

In *praktischer Hinsicht* hat sich herausgestellt, daß bei Zufuhr hoher Vitamindosen eine stoßartige Wirkung auftritt, die gelegentlich zu einer deutlichen Wirkungsverbesserung führt. Mit der Auffindung reiner Substanzen wurde weiter die Injektionsbehandlung möglich, was besonders wichtig ist bei Störungen der Darmresorption. Hierbei ist noch zu erwähnen, daß die fettlöslichen Vitamine nur unter Mitwirkung der Galle zur Resorption gebracht werden, und daß daher auch bei Störung des Gallenflusses unter Umständen die Injektionsbehandlung angezeigt sein kann. Auch war ohne Kenntnis der chemischen Natur nicht vorauszusehen, daß bei Zufuhr hoher Dosen der Vitamine zum Teil ganz neue pharmakologische Wirkungen auftreten.

Zuletzt hat die künstliche Herstellung solcher Vitamine dazu geführt, daß diese heute breitesten Volksschichten zur Verfügung stehen, und zwar auch unter Lebensbedingungen, in denen man von den natürlichen Vitaminquellen abgeschnitten ist.

Allgemeine Eigenschaften und Wirkungen der Vitamine. Die Vitamine A (Wachstumsstörung und Xerophthalmie), D (Rachitis und Osteomalacie), E und F (Sterilität) und K (Blutgerinnung) sind fettlöslich und werden daher in bestimmten Fetten und Ölen angereichert. Die Vitamine B₁ (Polyneuritis),

B₂ (Wachstumsstörung), alle übrigen Vitamine der B-Gruppe sowie C (Skorbut) sind wasserlöslich, gehen daher ins Kochwasser über und sind in Fetten und Ölen nicht enthalten.

Ist in der täglichen Nahrung ein genügend großer Anteil solcher *Schutzstoffe*, besonders in Form von grünen Gemüsen, Früchten und vollwertiger Milch, enthalten, und ist für genügend Zufuhr von *Sonnenenergie* oder von künstlichem ultraviolettem Licht gesorgt (antirachitische Wirkung), so ist keine Avitaminose zu befürchten.

Jeder entstehende Mangel indessen — mag er durch ungenügende Produktion von Gemüsen und Früchten, durch die Ungunst wirtschaftlicher Verhältnisse, durch Unterernährung, durch Massenspeisung, durch Denaturierung von Nahrungsstoffen, durch vitaminarme Krankendiät, durch unnatürliche Ernährung und Lebensweise entstehen — kann nicht nur zu den *spezifischen Avitaminosen* führen, sondern nebenher zu einer *erhöhten Anfälligkeit des Körpers* mit Neigung zu Infektionskrankheiten, zu Blutveränderungen, zu Affektionen des Magen-Darmkanals mit pathologisch veränderter Bakterienflora, zu Nieren- und Blasensteinen, zu Hautkrankheiten, zu allgemeinen Wachstumsstörungen, zu schlechter Callusbildung und zu Entwicklungsstörungen des Gebisses mit anschließender Caries und Parodontose.

Auch gibt es klar umschriebene Krankheitsbilder wie Pellagra, Sprue und Hungerödem, die nicht dem Fehlen eines einzelnen Vitamins, sondern einer mehr *komplexen Ernährungsstörung* zuzuschreiben sind. Unter bestimmten Umständen ist zudem der *physiologische Bedarf an Vitaminen* erheblich *gesteigert*: so im *Wachstumsalter*, bei *Schwangerschaft* und *Lactation*, bei starken sportlichen Leistungen, aber auch bei vielen Krankheiten, besonders solchen, die mit Fieber oder allgemeinem körperlichem Verfall einhergehen, wie Typhus, Tuberkulose und andere chronische Infektionskrankheiten, sowie bei gewerblichen Vergiftungen. Dementsprechend findet man z. B. nach Zufuhr von Vitamin C und D eine erhöhte Bactericidie des Blutes. Bei den heutigen Lebensbedingungen unseres Volkes ist in erster Linie mit einem Mangel an A, C, D und B₁ zu rechnen.

Die Avitaminosen sind größtenteils *Zivilisationskrankheiten*. Ein hochempfindlicher Anzeiger für solche Zivilisationsschäden ist der Zahn.

Bei den primitivsten Eskimos betrug die Cariesfrequenz 0,09%. Bei drei primitiv lebenden Indianergruppen (zusammen 76 Personen) wurde nicht ein einziger Zahn mit Caries gefunden. Bei Eskimos in der Berührungszone mit moderner Zivilisation stieg die Cariesfrequenz auf 13%, bei noch innigerer Berührung auf 30—50% aller untersuchten Zähne (PRICE).

Vitamin A ist chemisch gesehen ein Spaltprodukt des Carotins, des bekannten gelben Farbstoffes, der — neben dem physiologisch unwichtigen, ebenfalls gelben Farbstoff Xanthophyll — nicht nur in Karotten, sondern auch in grünen Blättern vorkommt, der wegen seiner Fettlöslichkeit in Milch und Butter übergeht, aber auch in großen Mengen im Lebertran (Oleum Jecoris Aselli) neben Vitamin D enthalten ist. In Gegenwart von Fetten und Ölen, aber auch durch Kochen und feinstes Zerkleinern des Gemüses wird Vitamin A besser resorbiert. Der Margarine wird es heute künstlich zugesetzt. In anderen Ländern muß der Gehalt des Lebertrans an Vitamin A besonders testiert werden, bevor dieser als Heilmittel zugelassen wird.

Chemisch steht das Vitamin A in Beziehung zum *Sekpurpur*: Die Dämmerungs- oder Nachtblindheit (*Hemeralopie*) ist ein typisches Frühsymptom des A-Mangels. Es gibt Gegenden, wo die Hemeralopie auch unter Schulkindern sehr häufig ist. In Hungerzeiten ist die Gefahr besonders groß. Leichtere Formen der Hemeralopie, die durch Prüfung der Hell-Dunkeladaptation feststellbar sind und die durch eine Vitamin A-Gabe in wenigen Stunden ausgeglichen werden, sind auch in Friedenszeiten häufig. Dadurch können unter anderem schwere Verkehrsstörungen herbeigeführt werden. Auch viele Fälle von Farbenblindheit stehen mit A-Mangel in Zusammenhang und werden durch tägliche Dosen von 25 000—50 000 I.E. in 3—8 Wochen geheilt. Von Müttern, die an Hemeralopie litten, wurden Kinder mit Anophthalmus und Mikrophthalmus geboren; der ursächliche Zusammenhang dieser schweren Entwicklungsstörungen mit dem Vitamin A wurde auch an Zuchtsäuen nachgewiesen.

Außer der Hemeralopie ermöglichen bestimmte Epithelveränderungen die Frühdiagnose des A-Mangels. Es fehlt das „*Epithelschutzvitamin*“. Dies kann sich äußern in einer Pigmentierung und Austrocknung der Conjunctiva, besonders des unteren Lides (Präxerose und Xerose). Auch die *Haut* (Xeroderma), das Epithel der *Atemwege* (Ozaena, Abnahme des Riechvermögens, Heiserkeit, Bronchitis) können betroffen sein, und diese Veränderungen können schlagartig in wenigen Tagen nach Zufuhr von Vitamin A oder A-haltigem Lebertran ausheilen.

Von Vitamin A-Mangel kann auch das Epithel des *Magen-Darmkanals* betroffen sein, schleimige Durchfälle und sogar Blutungen können auftreten. Es können auch die Epithelzellen der *Harnwege* verhornen, was bei Tieren, vielleicht beim Menschen, zu Nieren- und Blasensteinen Anlaß geben kann. Ähnliche Veränderungen des *Vaginal-* (Kolpokeratosetest) und des *Zahnfleisch*epithels und der *Odontoblasten* sind im Tierexperiment beschrieben worden (MELLANBY u. a.). Die bei Frauen nach dem Klimakterium häufig beobachtete Trockenheit aller Schleimhäute, woran bemerkenswerterweise auch die Serosa der Gelenke teilnimmt (Polyarthritus chronica), kann mit Vitamin A-Mangel zusammenhängen. Solche typischen Epithelveränderungen bedeuten gleichzeitig für das betroffene Gewebe eine erhöhte *Entzündungsneigung*. In solchen Fällen dient Vitamin A dem Epithelschutz und wirkt gleichzeitig antiphlogistisch.

Merkwürdige Beziehungen bestehen auch zur *Schilddrüse*. Vitamin A wirkt gegen die Abmagerung und kann auch bestimmte andere Partialsymptome der BASEDOWSchen Krankheit beeinflussen. Möglicherweise erklärt sich das durch den gesteigerten Vitamin A-Bedarf. Von anderer Seite wird gleichzeitig Vitamin C empfohlen, das auch die thyreotoxische Kreatinurie verhindert (OEHME), oder ein Gesamtgemisch von Vitaminen. Das Vitamin A hängt auch mit dem *Leberstoffwechsel* zusammen. Die Umwandlung von Carotin in Vitamin A geht nämlich nur in der Leberzelle vor sich, so daß bei Parenchymkrankungen der Leber Hemeralopie beobachtet wird. Vitamin A eignet sich auch zu *Mastkuren*, da die Resorption der Fette irgendwie damit verknüpft ist. Unvorhergesehene Auswirkungen des Vitamin A-Mangels haben sich aus den Erfahrungen mit der Kriegsernährung ergeben. Bei Vitamin A-Mangel tritt nämlich auch im Tierexperiment ein stärkerer Befall mit Ascariden auf. Daher sind wohl auch die rohen Karotten gelegentlich ein so gutes Ascaridenmittel. Auch hat das Vitamin A zu tun mit der konvulsiven Form des Ergotismus (MELLANBY), die von alters her auch mit Milch, Butter und Eiern wirksam bekämpft worden ist (s. S. 97).

Ein gutes Vitaminpräparat ist das *Vogan* (5—10 Tropfen in Milch täglich). Es kann in schweren Fällen auch intramuskulär verabreicht werden, sofern man nicht durch geeignete Diät bzw. Zulage von Lebertran zur gewohnten Nahrung alle wünschenswerten Vitamin A-Wirkungen einfacher erzielen kann.

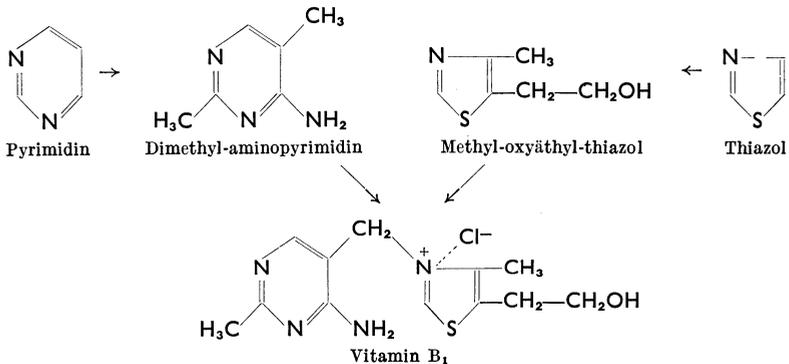
Bei einem chinesischen Soldaten, der sogar an Keratomalacie litt, reichte ein einziger Löffel Lebertran hin, um in 8 Tagen trotz ununterbrochener Mehlahrung den Hornhautprozeß zur Heilung zu bringen (PILLAT).

Seit Einführung chemisch gereinigter Carotin- bzw. Vitamin A-Präparate wird auch über die toxischen Wirkungen hoher Dosen im Tierexperiment berichtet: es treten entzündliche Veränderungen an Haut und Schleimhäuten u. a. auf. Bei der üblichen Dosierung sind solche Erscheinungen beim Menschen kaum zu befürchten. Harmlos ist die nach reichlicher Zufuhr von Carotinoiden bei Kindern auftretende Gelbfärbung der Haut (Xanthomatose).

Die **B-Vitamine** kommen in der Natur häufig gemeinsam vor, so in Milch, Eigelb und Hefe, im Fleisch, in der Hülle des Getreidekorns. In dieser Gruppe werden heute 16 verschiedene wasserlösliche Vitamine zusammengefaßt. Diese besitzen pharmakologisch gesehen bestimmte gemeinsame Wirkungen, z. B. im Gebiet des Magen-Darmtractus, so daß häufig bei Autointoxikation (Acne im Gebiet der Furunkulose) der gesamte Komplex verordnet wird (Hefe, Faex medicinalis DAB. und Hefeextrakte, wie Extractum Faecis DAB., Cenovis, Marmite u. a.). Sorgfältig präparierte Faex medicinalis, die lebende Hefezellen enthält, kann den 2—3fachen Vitaminwert einer schlechtpräparierten haben.

Die wirksame Einzeldosis, um die besonders auffälligen Pellagrasymptome zum Abheilen zu bringen, beträgt 1—2 Eßlöffel Trockenhefe oder 4—5 Teelöffel Bierhefe täglich (MOLLOW). Diese Hefedosis wird auch für andere Zwecke empfohlen, z. B. 1—2 Teelöffel Bierhefe oder Bäckerhefe, aufgeköcht und mit Eigelb gebunden, mehrmals täglich in Milch zu nehmen.

Vitamin B₁. Am Beispiel von Vitamin B₁ sei kurz dargestellt, wie eine solche Forschung vor sich geht. Die Vorarbeit muß naturgemäß vom Biologen geleistet werden, der das notwendige Testverfahren, in diesem Fall an Reisfinken und Tauben, ausarbeitet (ELJKMAN 1896). Der Biologe ist häufig auch in der Lage, aus dem wirksamen Ausgangsprodukt, in diesem Falle aus Reiskleie, wirksame Extrakte und Konzentrate herzustellen. Der nächste Schritt ist die Isolierung der reinen Substanz in kristallisierter Form (JANSSEN und DONATH 1926). 1,0γ ihres Stoffes war bei wachsenden Ratten wirksam. JANSSEN stellte mittels Elementaranalyse fest, daß der Stoff aus C, H, N und O zusammengesetzt wäre, und gab die erste Bruttoformel (C₆H₁₀N₂O). WINDAUS und LAQUER (1931) wiesen nach, daß das nunmehr aus Hefe dargestellte Vitamin, das an Tauben mit 2,4γ wirksam war, auch Schwefel enthielt. Sie gaben 1932 die richtige Bruttoformel C₁₂H₁₈ON₄S an. 1935 erhielt WILLIAMS durch Abbau des Vitamins Pyrimidin und Thiazol, WINDAUS oxydierte das Vitamin im gleichen Jahre zu einem Diamin. Weitere wichtige Aufschlüsse ergaben sich aus einem Nebenweg. BARGER war nämlich 1935 durch Oxydation des Vitamins zu einem Stoff mit der Bruttoformel C₁₂H₁₄ON₄S gelangt. Derselbe Stoff wurde im gleichen Jahre von



RICHARD KUHN synthetisch aufgebaut und als Thiochrom bezeichnet. Nun waren alle Vorarbeiten für den Schlußstein der Untersuchung, nämlich die für Synthese, durchgeführt (ANDERSAG und WESTPHAL, WILLIAMS 1932—1936). Erst aus der Synthese ergab sich die endgültige obenstehende Formel. Der ursprüngliche Anstoß zu diesen Untersuchungen war die Erforschung der *Beriberi*.

Diese Massenerkrankung, die seinerzeit eine erschreckende Mortalität besaß, entstand durch die Einführung einer Maschine zum Schleifen von Reis, durch die das sog. Silberhäutchen entfernt wurde. Der Reis gewann dadurch an Aussehen und Haltbarkeit. Damals war in gewissen Reisgegenden eine Gefängnisstrafe von mehr als 6 Monaten infolge vorwiegender Reisernährung gleichbedeutend mit dem sicheren Tode.

Ähnliche Vorgänge, wenn auch weniger folgenreich, spielten sich in nördlichen Ländern bei der Einführung des Weißmehls ab. Bekanntlich bleiben beim Mahlvorgang die vitaminreiche Aleuronschicht sowie der Keimling des Saatkornes zurück, so daß der übrigbleibende Stärkekeim praktisch vitaminfrei ist. Der Mangel wird noch gefährlicher dadurch, daß bei kohlehydratreicher Ernährung der Bedarf an B-Vitaminen erhöht ist. So wurden Beriberi-Epidemien beobachtet bei den weißen Truppen von Kut el Amara, in den Wintermonaten auf Labrador und Neufundland, auf norwegischen Handelsschiffen, und zwar durch einseitigen Genuß von Weißmehl. Durch Verwendung von Vollkornmehl in genügenden Mengen wird diese Gefahr vermieden (Abb. 6).

Vitamin B₁ steht physiologisch im Zusammenhang mit dem *Kohlehydratstoffwechsel*. Es ist ein Bestandteil der Carboxylase (LOHMANN). Die B₁-Avitaminose führt daher zu Störungen im Abbau des Traubenzuckers mit Ansammlung von Milchsäure und Brenztraubensäure in Blut und Geweben. Nebenher wird der Harnsäuregehalt des Blutes bei Gicht beeinflußt (KÜHNAU). Der tägliche Bedarf an kristallisiertem B₁ beim Menschen beträgt 1—2 mg.

Klinisch äußert sich der Mangel an B₁ ähnlich wie bei Tieren (Tauben, Reisfinken, Hunden u. a.) so auch beim Menschen in *Polyneuritis* mit Paresen, Lähmungen und Sensibilitätsstörungen, besonders der Extremitäten. Wichtig ist, daß auch die Polyneuritis nach Diabetes, bei Gravidität und Lactation, und die nach Alkohol, Blei, Arsen, Quecksilber, sowie die Neuritiden nach Infektionskrankheiten gelegentlich auf B₁ und manchmal erst auf hohe Dosen (10 mg täglich wochenlang) antworten. Man stellt sich vor, daß bei solchen Krankheitszuständen entweder ein erhöhter Bedarf an diesem Vitamin oder eine verschlechterte Resorption vorliegt. Bei rheumatischer Neuritis (Ischias) ist B₁ fast immer wertlos.

Zum Bild der klassischen Beriberi gehört außer der Polyneuritis eine Reihe anderer Symptome, wie allgemeine Abmagerung, Kreislaufschwäche, Dilatation des Herzens und Wassersucht. So berichtet STEPP von einem

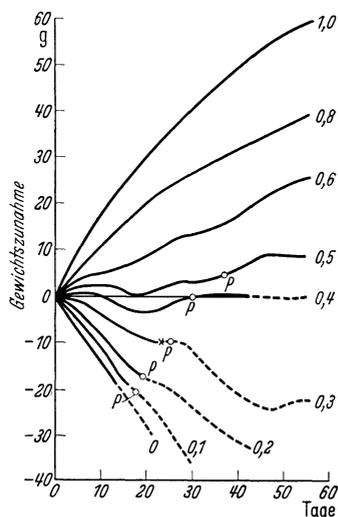


Abb. 6. Gewichtsänderung von Ratten auf Vitamin-B-freie Diät mit täglicher Zulage steigender Mengen von Weizenvollkornmehl in Gramm. Die 0-Tiere erhielten nur die Grunddiät. Bei P treten Zeichen der Polyneuritis auf. Im gestrichelten Teil der Kurven gehen einzelne Tiere zugrunde. Erst bei mehr als 0,5 g tritt Wachstum auf unter Verschwinden der Polyneuritis. (Nach CHASE.)

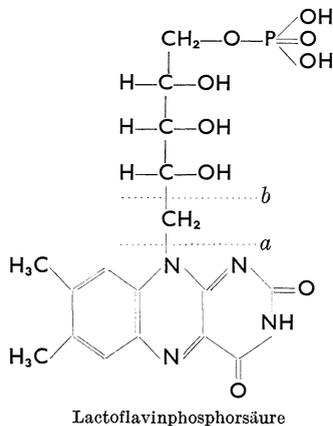
Patienten, der in Fortsetzung einer Ulcuskur täglich große Mengen von Würfelzucker (Saccharose) aß, bei dem sich dann ein universelles Ödem entwickelte, das auf B₁-Zufuhr sofort verschwand. Die schwerste Form der Beriberi, als „Shoshin“ bezeichnet, verläuft rasch tödlich unter akutem Versagen des Herzens. Bei weniger stürmischem Verlauf setzt gelegentlich auch eine *Atonie* des *Magen-Darmkanals* ein, mit *Appetitlosigkeit*, Mindersekretion von Verdauungssäften, abnormen Gärungsvorgängen u. a. Sie ist besonders bei der künstlichen Ernährung von Säuglingen zu berücksichtigen. Diese Symptome werden durch gleichzeitigen Mangel an anderen B-Faktoren verstärkt. Im Experiment erhält man dann sprueähnliche Krankheitsbilder mit Atrophie der Schleimhäute, besonders im Gebiet der Dünndarmzotten. Dafür werden wiederum bestimmte B-Vitamine verantwortlich gemacht.

Die Behandlung der B₁-Avitaminosen kann bei alarmierenden Symptomen mit Hilfe des kristallisierten Vitamins erfolgen, das als Betaxin oder Betabion im Handel ist (1 Ampulle zu 5 mg bzw. 25 mg täglich).

Bei Zufuhr unmaßig hoher Dosen von B₁ ist im Tierexperiment auch eine Hypervitaminose nachzuweisen: es entstehen „Riesennatten“, die unfruchtbar sind. Beim Menschen sind pellagrose Veränderungen vorgekommen.

Vitamin B₂ (MITCHELL 1919) ist physikalisch durch intensive Fluorescenz ausgezeichnet, und darauf beruhen die üblichen Bestimmungsmethoden. Chemisch gesehen ist es ein Alloxanabkömmling, den R. KUHN und TH. WAGNER-JAUREGG als Lactoflavin bzw. Lactoflavinphosphorsäure aus der Milch isolierten und später synthetisch darstellten. Nur in der letzteren Form ist die Resorption möglich, wobei die etwaige Phosphorierung im Darm mit der Nebennierenrinde zusammenhängt (VERZÁR). Physiologisch gesehen ist es die prosthetische Gruppe des gelben Atmungsfermentes (WARBURG). Als solches ist es wiederum verknüpft mit dem *Kohlehydratstoffwechsel*.

Beim Abbau von Kohlehydraten u. a. (Glucose, Phosphorsäureestern, Glycerinaldehyd, Äthylalkohol, Milch-, Apfel- und Citronensäure) erfolgt zunächst eine Aktivierung dieser Stoffe mit Hilfe der nicotinsäurehaltigen Nucleotide, Co-Hydrase I und II. Das gelbe Atmungsferment dient dann als Wasserstoffüberträger und wird anschließend seinerseits wieder oxydiert durch Cytochrom C oder Fumarsäure.



Es ist ein *Wachstumsvitamin*, das an der wachsenden Ratte testiert wird. Theoretisch wichtig ist auch seine Beziehung zur *Blutbildung*. Indessen können bei anämischen Zuständen auch die Vitamine A und B₁ sowie insbesondere der chemisch noch nicht aufgeklärte antianämische Leberfaktor (s. S. 429) beteiligt sein.

Der tägliche Bedarf von 2—3 mg Lactoflavin wird auch bei sonst mangelhafter Ernährung befriedigt.

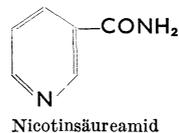
In seltensten Fällen, z. B. bei schwerer Pellagra, bleiben nach Behandlung mit Nicotinsäureamid gewisse *Resterscheinungen* übrig (Einrisse an den Mundwinkeln, Glossitis und Zungenbrennen, Stomatitis und Dysphagien- auch verschiedene Hautveränderungen und z. B.

Bilirubinämie), die durch parenterale Lactoflavinzufuhr behoben werden. Ebenso beruhen die *Keratitis interstitialis* und damit verknüpfte Augenveränderungen oft auf Lactoflavinsmangel. Hierbei ist auch ein Zusammenhang zwischen der *Magenfunktion* und bestimmten

Veränderungen der Cornea aufgedeckt worden: bei Anacidität des Magens wird nämlich Lactoflavin zerstört. In letzter Zeit ist auf die *diuretische Wirkung* des Lactoflavins hingewiesen worden.

Sonstige B-Vitamine. Von größter theoretischer, aber leider geringer praktischer Bedeutung ist auch das von RICHARD KUHN rein dargestellte, dann auch synthetisch erhaltene *Vitamin B₆*, dessen Fehlen bei Ratten eine Dermatitis zur Folge hat. Es wird daher auch als „*Adermin*“ bezeichnet. Chemisch gesehen ist es ein α -Methyl-Pyridinderivat. B₆ in hohen Dosen soll bei Muskeldystrophien und z. B. bei PARKINSONScher Erkrankung nützlich sein. Im Komplex der B-Vitamine befinden sich noch viele weitere Wachstumsfaktoren: Von diesen ist die *Pantothensäure*, deren Mangel beim Kücken auch eine Dermatitis auslöst, chemisch aufgeklärt; es handelt sich um ein Dioxyvalerianyl- β -Alanin (WILLIAMS). Weiterhin hat sich in allerletzter Zeit herausgestellt, daß unter diesen Vitaminen der B-Gruppe sich auch die *p-Aminobenzoensäure* (Vitamin H') befindet. Diese hat ebenso wie die Pantothensäure und andere noch unbekannte Stoffe etwas mit dem *Grauwerten der Haare* zu tun (ANSBACHER). Andere Wachstumsvitamine dieser Gruppe, wie B₃, B₄, B₅, sind chemisch noch unbekannt; Biotin (s. S. 18), dagegen ist letzthin von KÖGL als Harnstoffabkömmling aufgeklärt worden. In der B-Gruppe finden sich auch Vitamine, deren Mangel sprueähnliche Krankheitsbilder zur Folge hat, wie das Vitamin B₇. Die Bedeutung dieser Einzelvitamine für den Menschen ist bisher noch nicht geklärt.

Die *Pellagra* ist in allen Maisländern heimisch. Für Rumänien sind für einen Zeitraum von 20 Jahren eine halbe Million Fälle mit einer Mortalität von 10% berechnet worden. Große Epidemien pflegen auch bei der Mississippi-Überschwemmung aufzutreten. Es gibt indessen Fälle, für die nicht der Maisgenuß, sondern andere Ernährungssitten verantwortlich sind. Pellagrafälle kommen gelegentlich auch bei uns vor; die Betroffenen weisen dann u. U. — neben den *typischen Hauterscheinungen* an den lichtbestrahlten Stellen — *Schleimhautveränderungen* auf (Stomatitis, Glossitis, chronische Diarrhöen u. a.). Frühzeitig können auch schwere zentrale Erscheinungen auftreten; besonders auffällig sind solche psychischer Natur wie Wahnvorstellungen, Excitation, unter Umständen übergehend in schwere Geisteskrankheiten bis zur völligen Demenz. Auch zentral oder peripher entstehende Parästhesien und motorische Ausfallserscheinungen werden beobachtet. In schweren Fällen zeigen sich typische Degenerationserscheinungen an den Ganglienzellen des Zentralnervensystems. Es gibt auch akute Formen der Pellagra mit typhusähnlichen Bildern und mit schweren Bewußtseinsstörungen.



Pellagra entsteht beim Menschen durch einseitige Maisnahrung; bei Hunden entwickelt sich so ein ähnliches Krankheitsbild, das als Schwarzzungge (black tongue) bezeichnet wird. Amerikanische Autoren haben festgestellt, daß diese Mangelerkrankung des Hundes durch Hefe geheilt werden kann; als wirksam haben sich dann später auch zwei aus Hefe isolierte chemische Stoffe herausgestellt, nämlich Nicotinsäure und Nicotinsäureamid. Beim Menschen sind ebenfalls neben der Hefe auch die reinen Vitamine wirksam. Der tägliche Mindestbedarf von Nicotinsäureamid beim Menschen beträgt 15 mg, die Heildosis 1 g täglich per os oder 0,3 g täglich subcutan. Innerhalb von 24 Stunden nach Zufuhr von Nicotinsäureamid zeigen sich auffallende Veränderungen an der vorher

schwer veränderten Mund-, Zungen- und Rachenschleimhaut; es verschwinden die Vaginitis, Urethritis und die Darmerscheinungen. Als *Nebenwirkung des Nicotinsäureamids* zeigt sich eine *Erweiterung der Gefäße*, besonders im Bereich von Kopf und Hals (Hautjucken, Hautbrennen und Wärmegefühl). Damit einher geht gelegentlich eine Senkung des Blutdruckes und vorübergehend ein Anstieg des Venendruckes, was als unangenehm empfunden wird. Selten werden auch Koliken beobachtet.

Es ist nicht ganz geklärt, ob bei der Entstehung der Pellagra noch weitere Faktoren eine Rolle spielen. Man hat besonders auf den geringen biologischen Wert der im Mais vorkommenden Eiweißkörper hingewiesen. Auch ein fluoreszierender Farbstoff, der im Mais vorkommt, soll für die Hauterscheinungen mit verantwortlich sein, wie man bisher glaubte. Diese treten nämlich nur dort auf, wo das Sonnenlicht einwirkt, ähnlich wie nach Eosin, Buchweizen, Johanniskraut usw. Dies ist indessen ein Irrtum, da bei Mangel an Nicotinsäureamid der *Porphyrinstoffwechsel* in Unordnung gerät, und auf diesem Wege entstehen endogene fluoreszierende Stoffwechselgifte, die auf Zufuhr von Nicotinsäureamid verschwinden. Auch die Porphyrinurie nach Blei und Barbitursäuren und bei Lebercirrhose wird dadurch günstig beeinflusst.

Sprue ist eine chronische Erkrankung des Verdauungstractus, die zum Teil an die perniziöse Anämie, zum Teil an Pellagra erinnert und in tropischen und subtropischen Ländern vorkommt. Sie ist durch Glossitis, Fettdiarrhoe, perniciosoähnliche Blutbilder und schwere nervöse Störungen charakterisiert. Sprueähnliche Bilder können als Mangelkrankung im Tierexperiment erzeugt werden, obwohl die einen mehr den *B-Komplex*, darunter Nicotinsäureamid, die anderen mehr den *antianämischen Leberfaktor* als verantwortlich ansehen. In der Tat läßt sich die vordem fast unheilbare Sprue durch vitaminreiche Ernährung, Nicotinsäureamid und Lebertherapie weitgehend beeinflussen.

Vitamin C. Historisches. Der Skorbut ist seit altersher die gefürchtete Krankheit der Seefahrer und Polarforscher. Er entwickelt sich bei vitaminarmer Ernährung nach etwa 120 Tagen. Der wichtigste Schutz gegen diese Krankheit ist ein hochentwickelter *Instinkt*, der den Betroffenen zu vitaminreichen Nahrungsstoffen hintreibt und der auch dem modernen Menschen nicht verlorengegangen ist. JOHANN DIETZ, Schiffsarzt der Walfänger, berichtet 1685 folgendes: „Wir warfen die Anker und setzten die Schaluppen in's Meer. Das Erste war, daß wir die Scharbockkranken an's Land brachten, welche wie das Vieh, zum Teil mit dem Maul das Schlath, welches eine Art Kraut fast wie Löffelkraut, von der Erde fraßen und in 3 Tagen gesund wurden“ (zitiert nach VENZMER).

Es ist daher nicht verwunderlich, daß der Genuß von frischem Obst und Gemüse als Vorbeugung gegen Skorbut immer wieder aufs neue von scharfsichtigen Ärzten und Seefahrern entdeckt wurde.

So ist die antiskorbutische Wirkung von Cochlearia (Löffelkraut), von Beccabunga (Bachbunge), von Archangelica (Engelswurz) schon im Mittelalter den Grönlandfahrern bekannt gewesen. Französische Seeleute sahen bei den Eingeborenen Neufundlands, wie man die Krankheit mit Abkochungen aus Fichtensprossen heilte (CARTIER 1545). Später haben besonders schwedische Ärzte mit solchen Abkochungen gearbeitet, und Kapitän COOK pflegte unter Zusatz von Malz ein Fichtennadelbier zu brauen. Holländische Seeleute haben wohl schon im 16. Jahrhundert die antiskorbutische Wirkung von Apfelsinen und Citronen entdeckt, und diese erwiesen sich derart wirksam, daß der Schiffsarzt GILBERT BLANE 1790

schreiben konnte, daß „je 50 Citronen einen Mann mehr auf der Flotte bedeuten“. 1739 erschien dann die „*Medicina castrensis*“ von JOHANN GEORG HEINRICH KRAMER, einem hohen Militärarzt im ungarischen Lager des Prinzen Eugen, in der zuerst vom Sauerkraut als einem Heilmittel gegen Skorbut die Rede ist. In der Zwischenzeit sind diese Erkenntnisse immer wieder verlorengegangen. Bei den indischen Truppen von Kut el Amara wurden 1917 10000 Skorbutkranke gezählt. Im deutschen Feldheer sind im Weltkrieg 24 kleinere Epidemien festgestellt worden, davon eine im Westen.

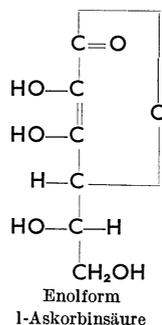
Die *wissenschaftliche Erforschung* des Vitamins C beginnt mit der Entdeckung des Meerschweinchenskorbutis durch HOLST und FRÖHLICH (1912). Seine Isolierung und Konstitutionsermittlung als l-Ascorbinsäure erfolgte durch SZENT-GYÖRGYI 1928 sowie durch MICHEEL, die erste Synthese durch REICHSTEIN.

Der Stoff ist reichlich enthalten in Citrusfrüchten, aber auch in anderen Früchten, besonders Hagebutten und schwarzen Johannisbeeren. Er findet sich auch in den meisten Pflanzenorganen, besonders in grünen Blättern, daneben z. B. in großen Mengen in den Kartoffelknollen. Ein Teelöffel frischen Apfelsinensaftes enthält die wirksame Dosis für den Säugling. Er kommt in genügender Menge auch in der *Muttermilch* vor, vorausgesetzt, daß die Mutter sich vernünftig ernährt. Im anderen Falle kann das Kind ein Zuwenig von antiskorbutischen, antineuritischen und antirachitischen Vitaminen erhalten. Solche Mangelkrankheiten können sich schon im Mutterleib entwickeln und zu schwerer Schädigung der Zahnanlage führen.

Im allgemeinen läßt sich die alte Erfahrung durchaus bestätigen, daß die antiskorbutische Wirkung *des Gemüses* um so stärker ist, je mehr es sich dem natürlichen Zustande nähert. Durch Kochen wird Vitamin C teilweise oder völlig zerstört, wenn nicht ganz besondere Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden; z. B. bleibt der Vitamingehalt der Kartoffeln fast vollständig erhalten, wenn sie in der Schale gekocht werden (SCHEUNERT). Auch ist es in Konserven von wissenschaftlich arbeitenden Firmen eher enthalten als in selbsteingemachten Früchten und Gemüsen.

Der *tägliche Bedarf an Vitamin C* ist überraschend hoch und wird für den Säugling auf 5 mg, für den Erwachsenen auf 25 mg, bei Infektionskrankheiten, wie Typhus, Tuberkulose, Diphtherie, Pneumonie und bei Magenculcus sogar auf 200—300 mg geschätzt. Auch nach bestimmten Arzneistoffen tritt ein größerer Vitamin C-Bedarf auf, so nach Chinin- und Quecksilbersalzen. Auch bei Alkoholgenuß und nach vielen Giften braucht man weit höhere Mengen. Der Vitamin C-Bedarf wird beurteilt danach, ob meßbare Mengen des Vitamins in den Harn übergehen. Für solche Bestimmungen sind besondere kleine Tabletten von Dichlorphenol-indophenol im Handel, die durch die anwesende Ascorbinsäure entfärbt werden.

Vitamin C-Mangel, der zwar nicht zum Skorbut, aber zu bedrohlichen und praktisch wichtigen Frühsymptomen dieser Krankheit führt, ist daher noch heute in nördlichen Ländern weit verbreitet. Während der normale C-Gehalt des Blutes 1,2 mg-% beträgt, ist er bei Skorbut auf 0,5 mg-% und bei präskorbutischen Erscheinungen auf 0,8 mg-% erniedrigt.



Der *Skorbut* entsteht durch eine Capillarschädigung, die zu einer abnormen Gefäßbrüchigkeit und zu Blutungen führt. Das Gerinnungssystem des Blutes ist dabei intakt. Der *Säugling* erkrankt früher als die Mutter, wenn diese sich unvernünftig ernährt. Aber auch pasteurisierte Milch kann verhängnisvoll sein: Es entsteht die MÖLLER-BARLOWSche Krankheit.

Eine Menge von Vitamin C, die zwar den Skorbut verhindert, ist längst noch nicht ausreichend zur vollen Gesundheit. Auch ohne allgemeine Skorbut-

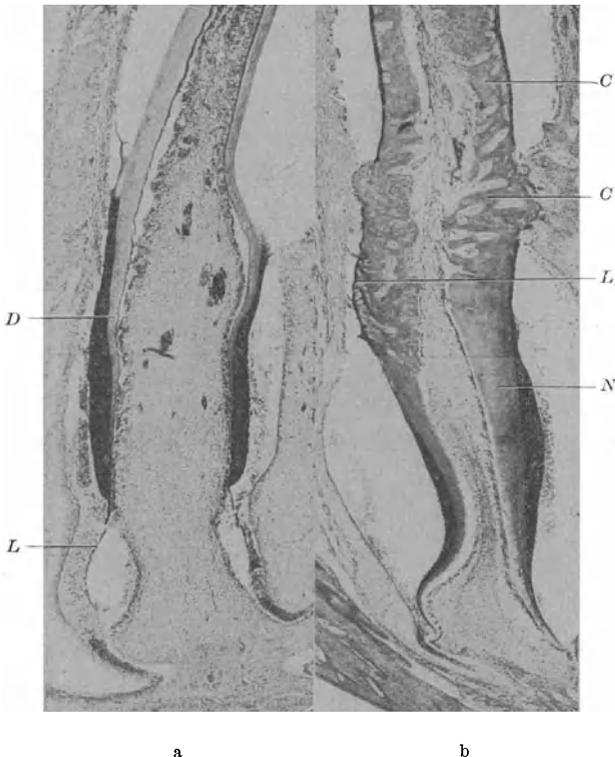


Abb. 7 a u. b. Zähne eines Meerschweinchens nach Vitamin-C-freier Diät. a 14tägige vitaminfreie Ernährung, b anschließend Stägige Vollnahrung. D Dentin. L Lineare Ablagerung von Calciumsalzen an Stelle von Dentin während des Skorbutanfalls. N Normales Dentin, gebildet in der Nachperiode bei Vollnahrung. C Verkalkte Narbe des avitaminotischen Herdes. L₁ Lineare Ablagerung von Kalksalzen an Stelle von Dentin während des Skorbutanfalls. (Nach E. W. FISH.)

symptome äußert sich die Brüchigkeit der Capillaren frühzeitig am Zahnfleisch und an der Schleimhaut des übrigen Verdauungstractus (*Präskorbut*).

C-Mangel kann daher die Ursache sein von Zahnfleischblutungen oder kann mit der schlechten Heilungstendenz von Magengeschwüren und mit Darmblutungen zusammenhängen. Bei Kindern tritt gelegentlich eine gutartige Hämaturie auf, die auf Vitamin C anspricht.

Im Frühjahr ist die Gefahr des C-Mangels besonders groß. Gleichzeitig erreicht die Anfälligkeit gegen bestimmte *Infektionskrankheiten* ein Maximum. Bei Kindern, aber auch z. B. bei Training, kann eine schmerzhaft Muskelschwäche auftreten, die durch Vitamin C behoben wird.

Auch die Capillaren der Zahnpulpa werden pathologisch verändert. Die krystalinische Struktur des Zahngefüges wird unregelmäßig, gleichzeitig treten eigentümliche Dentinwucherungen und mikroskopisch feine Schmelzdefekte auf, von denen die spätere Caries ausgehen kann. Das ist besonders auch in der Schwangerschaft zu berücksichtigen. Ebenso tritt bei Tier und Mensch eine Zerstörung des Paradentiums ein (HÖJER und WESTIN u. a.) (Abb. 7).

Neben diesem C-Mangel, der nach heutiger Ansicht eine *Hauptursache* der Zahnstörungen ist, kann auch ein D-Mangel (s. S. 51) und ein A-Mangel (Degeneration der Odontoblasten und Pulpanerven) hineinspielen.

Seitdem das C-Vitamin als chemisch reine Verbindung zur Verfügung steht, hat man auch die *Wirkung hoher Dosen* bei nichtavitaminotischen Zuständen besser erforscht. Obwohl die Hauptwirkung in einer Wiederherstellung der Gefäß-

schäden besteht, findet sich außerdem ein gewisser Anstieg der Thrombocyten im Blut und damit verbunden eine Beschleunigung der Blutgerinnung. Man macht davon Gebrauch bei jeder Form profuser Blutungen, wie bei thrombopenischer Purpura und bei Hämophilie, z. B. in Form von Cebion forte (0,3—0,5 g täglich parenteral). In gleicher Richtung liegt die Knochenmarkswirkung. Es setzt eine Vermehrung der Retikuloocyten ein. Auch bei gewissen myeloischen Leukämien hat sich eine günstige Wirkung von Vitamin C herausgestellt.

Die Ascorbinsäure soll weiter antagonistisch gegen das *Diphtherietoxin* wirken, sie soll den *anaphylaktischen Schock* des Meerschweinchens mildern und gelegentlich auch bei allergischen Zuständen wirksam sein, doch sind die experimentellen Vorbedingungen noch nicht genügend erforscht. Dabei soll das hohe Redoxpotential ausschlaggebend sein, da ähnliche Wirkungen auch durch Cystein zu erzielen sind. Bei intravenöser Injektion höchster Dosen treten Nebenwirkungen auf, die als anaphylaxieähnlich gewertet werden. Eigentliche toxische Eigenschaften scheint das Vitamin C indessen nicht zu besitzen. Dagegen wird über eine merkwürdige Unverträglichkeit berichtet: Kinder, die Lebertran gemischt mit Apfelsinensaft erhalten hatten, erkrankten an Skorbut. Hier scheint eine mangelnde Haltbarkeit von C in Gegenwart von Vitamin A im Spiel zu sein.

Im Hinblick auf *Vitamin C-Präparate* enthält das DAB. 6 eine fühlbare Lücke. Andere Länder sind bereits zu den zeitweise vergessenen frischen Pflanzensäften zurückgekehrt. So enthält die Schweizer Pharmakopoe von 1933 — das DAB. 6 stammt von 1926 — einen Sirup aus frischer Brunnenkresse und Meerrettich als „Sirupus antiscorbuticus“. Es würde sich empfehlen, die Hagebutten-Zuckerkonserven der alten Ärzte wieder einzuführen. Vitamin C selber ist im Handel als *Cebion*, *Cantan* oder *Redoxon*. Es wird zum Teil schon synthetisch hergestellt. Die übliche Tablettendosis ist 0,05, entsprechend der doppelten Tagesdosis für den Gesunden. Man verordnet bis zu 6 Tabletten bzw. bis zum Auftreten von Ascorbinsäure im Harn (s. S. 47). Es kann auch injiziert werden.

Nach SZENT GYÖRGYI ist in der Citrone noch ein zweites Vitamin enthalten, dessen Mangel gleichfalls zu einer abnormen Brüchigkeit der Capillaren führt. Es handelt sich um das Glykosid des Citrusflavins (*Vitamin P = Citrin*), das gefäßabdichtende Wirkung besitzt und das gleichzeitig auch den Vorgang der Blutgerinnung durch Mehrbildung von Thrombocyten beschleunigen soll.

Vitamin D. Seit Ende des vorigen Jahrhunderts häufen sich die Beweise, daß die kindliche Rachitis durch *mangelnde Sonnenbestrahlung* entsteht. Seitdem ist bekannt geworden, daß eine ganz bestimmte Zone des ultravioletten Lichts, nämlich die Wellenlängen zwischen 250 und 313 $\mu\mu$, antirachitisch vorbeugend und heilend wirksam ist. Derartiges Licht ist in der gemäßigten Zone nur zu bestimmten Jahreszeiten vorhanden. Bei einer Sonnenhöhe von weniger als 35° werden nicht mehr genügend ultraviolette Strahlen die Erdoberfläche erreichen. Im Dunst der Großstädte und Industriezentren wird das Ultraviolett auch in den Sommermonaten absorbiert. Ebenso ist hinter gewöhnlichen Fensterscheiben kein Ultraviolett mehr vorhanden (Abb. 8).

Dagegen ist das indirekte Sonnenlicht, das von den Wolken ausgestrahlt wird, bei genügend hohem Stand der Sonne reich an Ultraviolett und ist damit antirachitisch wirksam.

Nachdem es möglich wurde, die Rachitis im Tierexperiment zu studieren (MELLANBY, McCOLLUM u. a.), ist diese Wirkung des ultravioletten Lichtes rasch aufgeklärt worden. Fette und Öle, aber auch Rattenhaut und Rattenleber, die verfüttert werden, besitzen nach Bestrahlung mit ultraviolettem Licht antirachitische Eigenschaften. Der nächste Schritt war die Entdeckung, daß

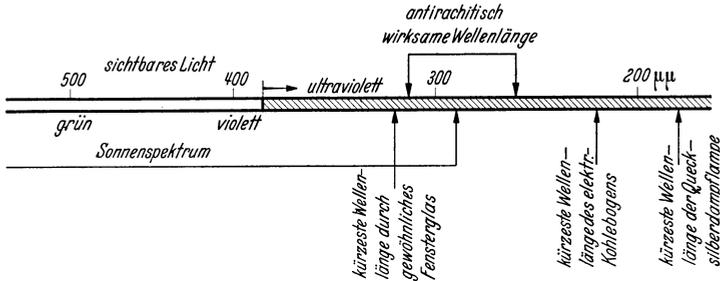
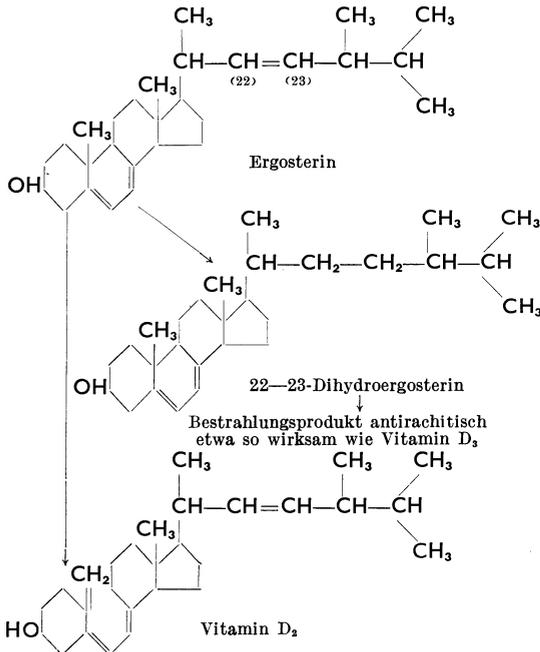


Abb. 8. Abhängigkeit der antirachitischen Wirkung von der Wellenlänge des Spektrums. (Nach BEST und TAYLOR.)

nicht Cholesterin, sondern eine Verunreinigung des Cholesterins und sein häufiger Begleiter, nämlich das verwandte Ergosterin, durch Bestrahlung wirksam wird. Das *bestrahlte Ergosterin* (Vitamin D₂) ist unter dem wortgeschützten Namen Vigantol in 0,3₀₀ iger öliger Lösung im Handel. 1 cm dieser Lösung

enthält 0,3 mg kristallisiertes D-Vitamin, was einem Gehalt von 12000 I.E. entspricht. Vigantol (D₂) kann das natürliche Vitamin D₃, das z. B. in großen Mengen im Lebertran vorkommt, weitgehend ersetzen. Die Muttersubstanz von D₃ ist das 7-Dihydrocholesterin der Zelle (WINDAUS u. a.).



Auch durch Bestrahlung anderer Sterinkörper entstehen Stoffe mit antirachitischer Wirkung: Das Vitamin D₁ ist später aufgeklärt worden als Molekülverbindung von D₂ mit dem unwirksamen Lumisterin. D₄ bildet sich bei der Bestrahlung von Dehydroergosterin. Auch andere pflanzliche Sterine, wie Stigmasterin und Sitosterin, gehen so in antirachitisch wirksame Stoffe über.

Das fettlösliche Vitamin D ist reichlich enthalten im Lebertran, in geringem Maße in Milch, Butter und Eigelb und in bestimmten grünen Pflanzen. Die pflanzlichen Fette und Öle sind frei davon. Der tägliche optimale Bedarf an Vitamin D wird für den Säugling und das Kleinkind auf 0,01 mg D₂ geschätzt. Bei Mangel an Ultraviolett sowie bei rasch wachsenden Kindern ist der Bedarf erhöht.

Die Resorption erfolgt durch Mitwirkung der Gallensäuren. Wird im Experiment die Galle nach außen abgeleitet, so treten osteoporotische Veränderungen auf als Zeichen des Vitaminmangels, auch wenn genügende Mengen D-Vitamin oral eingeführt werden. Die Speicherung erfolgt, wie bei den meisten anderen Vitaminen, in der Leber.

Vitamin D ist bei *Rachitis* und *Osteomalacie* ätiologisch wirksam (Abb. 9), indessen muß man bei diesen Krankheiten gleichzeitig für genügende Zufuhr von Kalk und Phosphaten sorgen, bei der Rachitis auch eine Überernährung vermeiden.

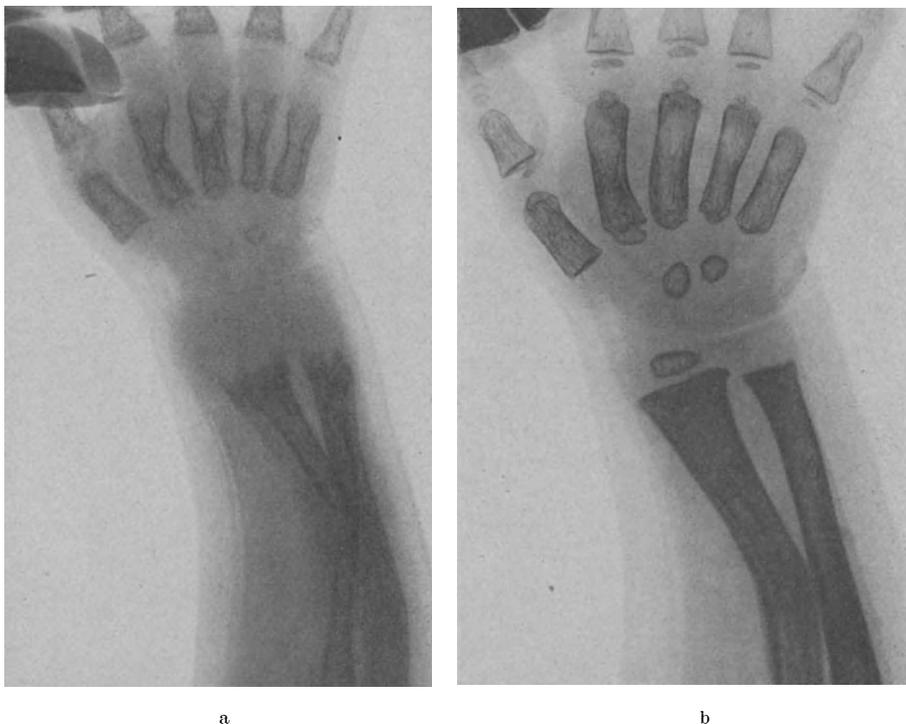


Abb. 9. Vigantolbehandlung einer kindlichen Rachitis. a Vor Behandlung. Man sieht nur angedeutete, zum Teil fehlende Knochenkerne und unregelmäßige, wie ausgefranzte Epiphysenlinien. b Nach 10wöchiger Behandlung. Die Schatten sind schärfer, die Knochenkerne scharf ausgeprägt, gut verkalkt, die Epiphysenlinien scharf. Zwischen den Knochenkernen sind die Zwischenräume enger.

Rachitis ist eine Knochenerkrankung mit Störung des Calcium-Phosphatstoffwechsels. Es findet sich u. a. eine Resorptionsstörung des Kalks (Kalk-Fettstühle), ein verminderter Phosphatgehalt des Blutes, ein zu geringer Aschegehalt des Knochens. Histologisch ist sie charakterisiert durch pathologische Veränderungen an der Knochenknorpelgrenze, und zwar tritt an Stelle der Knochentrabekel, die sich zwischen die Knorpelsäulen einschleichen, osteoides kalkarmes Gewebe. Der Knorpel wird infolgedessen stärker belastet, und es erfolgt eine kompensatorische Hypertrophie besonders der Epiphysenknorpel (rachitischer Rosenkranz u. a.).

Besonders gefährdet ist auch der wachsende Zahn (Abb. 10), dessen krystallinisches Gefüge schwer verändert wird. Es treten mikroskopisch feine Risse und Sprünge ein, die später als Eingangspforte für cariöse Vorgänge dienen. Bei extremem D-Mangel treten die bekannten sichtbaren Zahnveränderungen auf. Setzt die Avitaminose erst nach Abschluß des Verkalkungsvorganges ein, so kommt es zu osteoporotischen Veränderungen: Man sieht lokale Aufhellungen im Röntgenbild, abnorme Knochenbrüchigkeit, Lockerung der Zähne, Osteomalacie.

Alle diese Veränderungen werden durch Vitaminzufuhr oder durch Ultraviolettbestrahlung beeinflusst. Die Resorption des Kalkes wird verbessert, der Kalk-Phosphatgehalt des Blutes steigt, der Verknöcherungsvorgang wird normal. Bei rachitischen Kindern lassen sich bei den üblichen Dosen von Lebertran schon nach 8—14 Tagen deutliche Veränderungen im Röntgenbild und in den klinischen Erscheinungen erkennen. Die Zunahme der Caries im Spätwinter und Frühling ist hauptsächlich auf D-Mangel zurückzuführen, da sie weitgehend verhindert werden kann durch genügend hohe Gaben von Vitamin D (MACBEATH und ZUCKER).

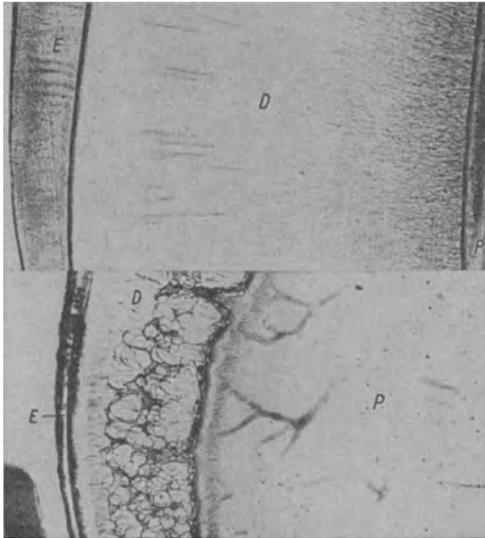


Abb. 10. Wirkung von Lebertran auf die Schneidezähne von rachitischen Hunden. Oben: mit Lebertran; unten: ohne Lebertran. E Schmelz, D Dentin, P Pulpa. Man sieht die Risse und Sprünge in dem schlecht verkalkten, schlecht kristallisierten und dünnen Schmelz und Dentin bei Vitamin-D-armer Ernährung. (Nach MELLANBY.)

Zur *Rachitisprophylaxe* erhalten Säuglinge im dritten Lebensmonat täglich 5 Tropfen Vigantolöl bis zum Verbrauch von 2 Fläschchen zu 10 ccm = insgesamt 10 mg kristallisiertes Vitamin. Aus äußeren Gründen, weil den Müttern nämlich öfters die chronische Prophylaxe lästig ist, wird heute der Vigantolstoß vorgezogen (ein Röhrchen Vigantol „forte“ [= 10 mg kristallisiertes Vitamin D₂] als einmalige Gabe); der Schutz dauert 4 bis 6 Monate. Auch bei Spasmo-
phylie wird diese Stoßtherapie angewandt. Vigantol ist in diesen Dosen völlig ungiftig, gut verträglich und ohne Nebenwirkungen.

Säuglinge und Kleinkinder erhalten als *therapeutische Dosis* täglich für 3—4 Wochen bzw. bis zur Heilung 2—3 Teelöffel Lebertran oder 15 (bis 18 bei größeren Kindern) Tropfen Vigantolöl. Bei Anwendung der Stoßtherapie werden im allgemeinen 15 mg kristallisiertes Vitamin D₂ auf einmal gegeben. Erwachsene erhalten bei Osteomalacie etwas höhere Dosen D₂, bzw. 2—3 Eßlöffel Lebertran. Bei der Behandlung der *floriden Rachitis* sollte man nur Lebertran verordnen, dessen A- und D-Gehalt garantiert wird, um eine möglichst rasche Heilung in einigen Wochen zu erzielen.

Nebenwirkungen. Bei der Bestrahlung von chemisch reinen Sterinen durch ultraviolettes Licht wird nicht nur der nützliche antirachitische Stoff gebildet, sondern gleichzeitig auch andere Stoffe mit sehr hoher Giftwirkung. Schon das *natürliche D-Vitamin* kann bei Überschreitung der obigen Dosen zur Erhöhung des Kalkspiegels führen, sowie zu *arteriosklerotischen Veränderungen*, besonders der Nierengefäße, die irreparabel sind. Gleichzeitig treten Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen, Müdigkeit und Gewichtsabnahme und im Blut eine Erhöhung des Reststickstoffs ein. Besonders gefährdet scheinen tuberkulöse Kinder zu sein. Man hat solche Zustände in einigen seltenen Fällen sogar nach im ganzen 2 l Lebertran beobachtet. Sofern der Lebertran

bei Kindern mit Zwang eingeführt wird, kann es zur „Lipoidpneumonie“ kommen. Im Tierexperiment hat man nach unmäßig hohen Lebertrandosen auch nekrotische Stellen im Herzmuskel sowie eine Schädigung des Reizleitungssystems beobachtet. Die Beweiskraft dieser Versuche ist jedoch umstritten.

A.T. 10. Einzelne Nebenprodukte der Ergosterinbestrahlung führen zu ganz besonders starken Verkalkungen. Unter ihnen ist das Dihydrat *A.T. 10* (HOLTZ 1931) therapeutisch wichtig, da es in *schwersten Tetaniefällen* wirksam ist, wenn alle anderen Maßnahmen versagen. Die Wirkung ist zu erklären mit einer Anreicherung von Calciumionen in Blut und Gewebsflüssigkeiten. A.T. 10 löst daher auch andere Calciumwirkungen aus (s. S. 404). Dieser wichtige Arzneistoff gehört in die Hand von Ärzten, die durch Blutkalkanalysen die wirksame Dosierung und die Gefahr der allgemeinen Verkalkung zu beherrschen vermögen. Er wird testiert durch Bestimmung des Gewichtsverlustes der weißen Maus, ausgedrückt in toxischen Grenzdosen (T.Gr.) (1 ccm A.T. 10 = 150 T.Gr.). Die orale Gesamtdosis, die öfters zur vollen Wirkung genügt, ohne daß die allgemeine Verkalkungsgefahr zu groß wäre, beträgt 5—8—15 ccm, auch in täglichen Einzeldosen von 1 ccm. Gelegentlich muß diese Dosis weit überschritten, oder Jahre lang, sogar lebenslänglich weitergegeben werden. Auch die Nebenschilddrüsenepilepsie reagiert auf A.T. 10.

Anhang zu Vitamin D.

Weitere Wirkungen des ultravioletten Lichts. Wie schon GROTHUS 1817 erkannt hat, sind nur diejenigen Wellenlängen biologisch aktiv, die beim photochemischen Vorgang absorbiert werden. Strahlen, die durch ein bestimmtes Medium hindurchgehen oder die reflektiert werden, sind immer wirkungslos.

Nun hat das Sonnenlicht neben der *Aktivierung des Ergosterins* weitere Eigenschaften, wie Desinfektionswirkung, *Erythemerzeugung* und *Hautbräunung*. Die dabei wirksamen Wellenlängen sind ganz verschieden. Die chemische Natur der dabei beteiligten lichtabsorbierenden Stoffe ist, abgesehen vom Ergosterin, noch unbekannt. Die *Desinfektionswirkung*, die bei Bestrahlung der Haut 1½ mm tief dringt, während in 4 mm noch eine Wachstumshemmung erfolgt, liegt bei einer Wellenlänge von 250 μ , das Hauterythem (Sonnenbrand) ist am stärksten bei 300 μ , die Hautbräunung bei 380 μ , während die Ergosterinaktivierung zwischen 250—300 μ erfolgt.

Die Allgemeinwirkungen der Sonnenbestrahlung hängen zum Teil mit der Ergosterinaktivierung zusammen (Wirkung auf Calcium-Phosphatstoffwechsel, Knochenwachstum u. a.), zum Teil mit der Erythembildung (Steigerung des Gesamtstoffwechsels, des Eiweißumsatzes, der Antikörperbildung). Weitere Lichtwirkungen, wie die raschere Blutneubildung bei anämischen Tieren, der schnellere Abbau der Nucleinsäuren, die vermehrte Toleranz für Toxine und für Alkohol, die Steigerung der Arbeitsleistung, die gelegentlich verbesserte Wundheilung sind nicht näher analysiert.

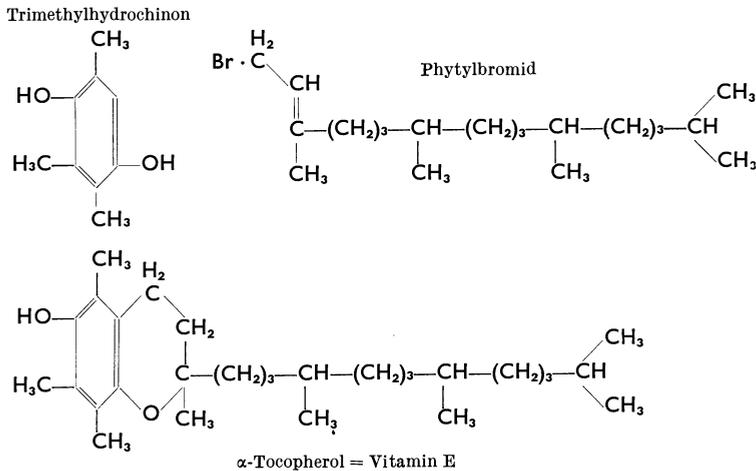
Praktisch wichtig ist auch die *Lichtaktivierung fluoreszierender Stoffe*, die z. B. in Steinkohlenteer vorkommen, wo sie zum Teil identisch sind mit den carcinogenen Stoffen. Auch bei Trypaflavin u. a. Acridinderivaten, bei Chinin und bei Porphyrinen muß man mit Lichtaktivierung rechnen. Andererseits wird durch *Lichtschutzsalben* das besonders aktive Ultraviolett abgefangen. Solche Salben enthalten gewöhnlich Aesculinabkömmlinge (Zeozon und Ultrazeozon).

Phosphorlebertran. In der früheren Medizin, die weder das Vitamin D noch seine Wirkung kannte, ist der Lebertran häufig als *Phosphorlebertran* verordnet

worden. In der Tat führt der *gelbe Phosphor* — im Gegensatz zum ungiftigen roten oder amorphen Phosphor — in kleinen Dosen im Tierexperiment zu einer verstärkten Anlagerung von Knochensubstanz. Seine Verordnung entspricht indessen nicht mehr der wissenschaftlich-ärztlichen Anschauung (s. S. 322).

Die **Vitamine E** (EVANS und BISHOP 1923) und **F** (EVANS 1934) stehen im Zusammenhang mit der *Fortpflanzung (Antisterilitätsvitamine)*. Beide Vitamine sind in der Natur weit verbreitet.

Die wichtigste Quelle des Vitamin E ist das Weizenkeimöl, aus dem es sich mit Hilfe von Fettlösungsmitteln extrahieren läßt. Chemisch ist es ein Tocopherol (H. M. EVANS). Es wurde von KARRER aufgeklärt und synthetisch



dargestellt. Bei männlichen Ratten führt Vitamin E-Mangel zu einer typischen Hodenatrophie mit Azoospermie, schließlich Aspermie. Weibliche Tiere werden unfruchtbar. Sind solche Tiere bereits tragend, so gehen die Feten intrauterin zugrunde und werden resorbiert. Die Muttertiere sind dann u. U. irreversibel steril. Bei anderen Tieren tritt unter Vitamin E-Mangel Verwerfen ein. Neuerdings wird angenommen, daß Vitamin E auf den Hypophysenvorderlappen einwirkt; es finden sich nämlich ähnliche Veränderungen im Ovar wie nach gonadotropem Hormon bzw. Progesteron. Die Testierung (nach Ratten-Einheiten) erfolgt durch Bestimmung der Dosis, die zur Verhütung der Resorptionssterilität bei 50% der E-frei ernährten Rattenweibchen ausreicht. Vitamin E hat für die Tierzucht große Bedeutung. Das Hauptanwendungsgebiet beim *Menschen* ist auf Grund dieser Tiererfahrungen der *habituelle Abort*; die Meinungen über die Wirksamkeit dieser Therapie sind geteilt.

Kommen die Jungen eines durch Vitamin E-Mangel geschädigten Muttertieres lebend zur Welt, so zeigt sich gewöhnlich zwischen dem 16. und 25. Lebenstage eine neuromuskuläre Schädigung, hauptsächlich beruhend auf einer Degeneration, später Zerstörung der Vorderhornzellen. Diese tritt nicht auf, wenn die Jungtiere vor dem 15. Tage nach der Geburt Weizenkeimöl erhalten. Nach dieser Zeit läßt sich die Lähmung nicht mehr verhindern.

Das histologische Bild erinnert weitgehend an die Veränderungen, die sich bei der *amyotrophischen Lateralsklerose* des Menschen abspielen. Auf Grund dieser Ähnlichkeit wurde Vitamin E angewandt und erwies sich im Früh-

stadium gelegentlich als wirksam, konnte auch gewisse Ausfallserscheinungen reparieren. Bei bereits abgeschlossener histologischer Zerstörung ist es wirkungslos. Man hat das Vitamin E auch bei der Muskeldystrophie versucht. Die Kombination mit dem Vitamin B-Komplex, besonders mit hohen Dosen von Vitamin B₁, soll recht günstig wirken.

Vitamin F (natur) besitzt eine große Reihe von höheren ungesättigten Fettsäuren, wie die Linol- und Linolensäure, sowie (am stärksten wirksam) eine Okto-dekadiensäure. F-Mangel führt unter anderem an der Ratte zu Hauterscheinungen (Trockenheit, Rauheit, Schuppigkeit des Schwanzes [Schachtelhalmschwanz]); durch örtliches Auftragen auf die kranke Haut der Ratte wird die Heilwirkung der Vitamin F-Stoffe testiert.

Vitamin K. Bei Neigung zu Blutungen ist auch das von DAM und SCHÖNHEYDER 1934 entdeckte „*Koagulationsvitamin*“ zu berücksichtigen. Die Wirkung dieses Stoffes wird an Kücken testiert, die besonders empfindlich sind gegen einen Vitamin K-Mangel. Sie erkranken an einer *hämorrhagischen Diathese*, die mit einer charakteristischen Gerinnungsstörung des Blutes, nämlich einem *Mangel an Prothrombin*, zusammenhängt. Unter dem Einfluß von Vitamin K wird die Leber zu vermehrter Bildung von Prothrombin veranlaßt. Auch die leicht geschädigte Leber, z. B. bei Ikterus, spricht auf Vitamin K an, die schwer geschädigte Leber, z. B. im Zustande der akuten gelben Leberatrophie oder einer fortgeschrittenen Lebercirrhose, nicht mehr. Der tägliche Bedarf des Menschen an Vitamin K wird auf 1 mg geschätzt.

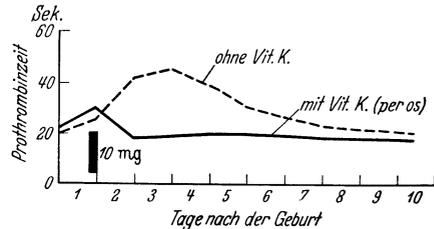
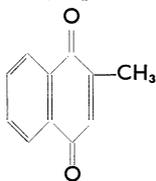
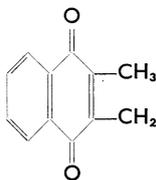
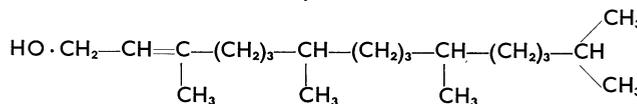


Abb. 11. Verlauf der Prothrombinzeit während der ersten Lebenswoche. Beispiele zweier gesunder Neugeborener. *Ohne Vitamin K*: Anstieg der Prothrombinzeit bis Beginn des 4. Lebenstages: physiologische, vorübergehende Hypoprothrombinämie. *Mit Vitamin K* (oral verabreicht): Anstieg der Prothrombinzeit bleibt größtenteils aus. Die Prothrombinzeit wurde nach der Mikromethode von FRECHTER bestimmt. (Nach F. KOLLER.)

2-Methylnaphthochinon



Phytol



Phyllochinon = Vitamin K

Vitamin K ist besonders reichlich enthalten in grünen Blättern. Von tierischen Organen besitzt die Leber den höchsten Gehalt. Der wirksame Stoff ist löslich in Petroläther. Chemisch handelt es sich um einen Abkömmling des schon an sich wirksamen 2-Methyl-1,4-Naphthochinons. Im natürlichen Vitamin ist

an diesen Grundkörper ein Phytolrest angelagert, wie er ähnlich auch in den Vitaminen A und E sowie im Chlorophyll vorkommt. Das gleiche Grundskelet kehrt auch in den Geschlechtsanlockungsstoffen des Seeigels wieder (R. KUHN). Vitamin K ist ähnlich wie die Vitamine A und E nicht wasserlöslich und muß zur Beschleunigung der Resorption erst in wasserlösliche Form übergeführt werden. Das geschieht physiologisch durch die Vermittlung der Gallensäuren. Bei Störungen des Gallenflusses kann daher das Vitamin K nicht ohne weiteres resorbiert werden. Für solche Fälle steht ein wasserlöslicher, synthetisch dargestellter Verwandter, der 1,4-Dibernsteinsäureester des 2-Methyl-Naphthohydrochinons (Synkavit), zur Verfügung, der zudem örtlich reizlos und weitgehend ungiftig ist, sich daher auch zur parenteralen Zufuhr eignet.

Mangel an Prothrombin findet sich besonders beim *Neugeborenen*. Er äußert sich in hämorrhagischen Diathesen der verschiedensten Art (*Melaena neonatorum* u. a.). Bei solchen Säuglingsblutungen soll Vitamin K unter gleichzeitigem Anstieg des Prothrombins sogar in Dosen von nicht mehr als $\frac{1}{2}$ mg eine wunderbare Wirkung entfalten. Die übliche Dosierung von Synkavit beträgt 2 Tabletten zu 0,01 täglich, 2—4 Tage lang, in schweren Fällen 2 Ampullen zu 0,01 intramuskulär über die gleiche Zeit, besonders bei den gefürchteten intracraniellen Blutungen.

Auch beim *Stauungsikterus* ist eine Verminderung des Prothrombins im Blut nachgewiesen worden. Diese ist um so stärker, je vollkommener der Verschuß ist, da ohne Gallensäuren kein Vitamin K zur Resorption kommt. Die cholämischen Blutungen sowie die allgemeine Blutungsneigung nach Gallenoperationen hängen damit zusammen. Die Erfahrung hat gezeigt, daß man mit Vitaminmengen, die das Prothrombin des Blutes vermehren, und die sowohl vor wie nach der Operation zugeführt werden, die Blutungsneigung günstig beeinflusst (Synkavit 30—40 mg oral oder intramuskulär täglich, 4 Tage vor der Operation beginnend, eventuell noch nachher). Auch andere Blutungen, wie z. B. bei Sprue und HERTERSchem Infantilismus, beruhen zum Teil auf Mangel an Vitamin K, bzw. auf dessen verschlechterter Resorption.

Die Ausarbeitung einer auch klinisch verhältnismäßig leicht und rasch ausführbaren Bestimmungsmethode des Prothrombingehaltes im Blute (QUICK u. a.) sichert die Indikation für die Anwendung des Vitamin K und gestattet die Überwachung des Heilerfolges, ähnlich wie die Blutzuckerkontrolle die Richtschnur der Insulinbehandlung abgibt. Für die Forschung auf diesem Gebiete ist weiter wichtig, daß durch ein Oxydationsprodukt des Cumarins ein Prothrombinmangel mit schweren Blutungen erzeugt werden kann.

Vitamin H (Hautvitamin). Dieses Vitamin ist enthalten in Hefe, Milch, Kartoffeln u. a. Es kommt in Form eines unreinen Extraktes in den Handel, dessen wirksamer Bestandteil sich als identisch mit *Biotin* erwies. Es ist für den kindlichen Organismus unentbehrlich (GYÖRGY). Beim Fehlen des Faktors in der Nahrung kommt es zu einer Vermehrung des Sekrets der Talgdrüsen, das auch qualitativ verändert ist, bei gleichzeitiger Degeneration der oberen Epithelschichten (*Seborrhöe*). Ein besonders großer Bedarf besteht bei reichlicher Zufuhr von Eiweiß und von Fetten, da Biotin hierdurch inaktiviert wird. *Die praktische Bedeutung ist nicht geklärt.*

Die Schutzeigenschaften der Nahrungsmittel.

Durch die zunehmende Kenntnis der Mineralsalze und Vitamine in den Lebensmitteln ist eine neue Ernährungslehre entstanden. Man muß damit rechnen, daß alle bekannten Nahrungsmittel, sobald man sie in ihre Bestandteile zerlegt und in dieser denaturierten Form genießt, zu *Mangelerkrankungen einerseits, zu toxischen Überlastungen andererseits* führen können. Man hat sich daher nach Nahrungsstoffen umgesehen, in denen alle lebensnotwendigen Einzelbestandteile in genügendem Maße und im richtigen Verhältnis vorhanden sind und mit deren Hilfe es gelingt, die toxischen Wirkungen einseitiger Überlastungen mit Eiweiß, Kohlehydraten und Fetten zu verhindern. Solche *Schutzeigenschaften* besitzen besonders das grüne Blatt der Gemüse und Salate, die Kartoffel, Karotte, Tomate, Beeren und Früchte, *Milch*, auch gesäuerte Milch, Eigelb, in geringerem Maße auch Butter, Vollkornbrot, Leber, Fische und bei einigen extremen Formen der Ernährung das frische Blut. In Nahrungsmitteln mit guten Schutzeigenschaften finden sich auch die Vitamine in ihren natürlichen Korrelationen, was bei vielen besonderen Indikationen der Vitamintherapie (Wachstumsstörungen, Gebißerkrankungen, verminderte Resistenz gegen Infektionen, Anämieverhütung) zu beachten ist.

Solche Nahrungsmittel mit Schutzeigenschaften, in denen das Verhältnis der Energieträger zu den lebenswichtigen Mineralstoffen und Vitaminen ein besonders günstiges ist, sollten den größten Teil der täglichen Nahrung bilden, wenn auch stets unter Berücksichtigung des Energiebedarfs. Sie sollten aber auch — entsprechend zubereitet — die gesamte Krankendiät beherrschen. Für bestimmte Fälle muß allerdings nebenher auch der *Säurebasenbedarf* des Körpers berücksichtigt werden; auch die Kontrolle des *Wasserstoffwechsels* kann nötig sein.

Anhang.

Diätverfahren.

Wirkungen der Diät. Neben Nährstoffen, Mineralsalzen und Vitaminen lassen sich in der täglichen Nahrung auch andere Stoffe von therapeutischem Charakter nachweisen.

Einen Neuaufbau von Hämoglobin nach Blutverlusten erzielt man nicht nur durch Lebertherapie, oder durch eisenreiche Nahrungsmittel, wie Pflaumen, Weintrauben, Feigen, Datteln, sondern auch durch Äpfel, Aprikosen (WHIPPLE), grünes Gemüse und Chlorophyll (BÜRGI). Das aus Äpfeln gewonnene Pektin beschleunigt die Blutgerinnung (RIESSER). Unter den Flavonolen, die in Beeren und Gemüsen vorkommen, finden sich Stoffe mit coffeinähnlicher Wirkung (FUKUDA). Viele Blüten enthalten Stoffe vom Wirkungstyp der weiblichen Geschlechtshormone (STEIDLE). Es sind insulinähnliche Stoffe bekannt, die z. B. in gewissen Heidelbeerblättern vorkommen und sekretinähnliche Stoffe z. B. im Spinat. Die Kartoffel wirkt an der weißen Ratte stärker antiphlogistisch als hohe Calciumdosen (MAHN). Bei Nierengiften wie Cantharidin und Uransalzen erhält man eine Schutzwirkung durch Karotten und Weißkohl (ELLINGER). Auch die Ödeme bei Belastung mit Fleisch werden im Tierexperiment durch solche Gemüse verhindert. Bei Lebergiften ist eine Schutzwirkung durch lipotrope Stoffe vom Typ des Lecithins, Betains und Xanthins nachgewiesen. Glykokoll hat eine ausgesprochene Senkung des Grundumsatzes zur Folge; im gleichen Sinne kann bei hohem Glykokollgehalt auch Fleisch wirken. Wir stehen mitten in einer Bewegung, die die Grenzen zwischen Lebens- und Arzneimitteln von Grund aus auflockern muß (HAFFNER).

In bestimmten allgemein verwendeten Nahrungsmitteln sind auch natürliche *Gifte* vorhanden, die aber bei den Zubereitungsverfahren meistens zerstört

werden, wie z. B. das *Phasin* in rohen Bohnen und Bohnenkeimlingen, das öfters zu Todesfällen geführt hat, wenn Bohnen zur Rohkost verwandt wurden, das aber durch Kochen zerstört wird. Auch sei an den Blausäuregehalt der Rangoonbohne (*Phaseolus lunatus*) und an die Giftstoffe der Frühlingslorchel (*Helvella esculenta*) erinnert.

Anregung der Verdauungstätigkeit. Nach diesen Vorbemerkungen über die *Einzelbestandteile* der täglichen Nahrung läßt sich auch die Wirkung der verschiedenen *Diätformen* besser verstehen. Es gibt starke *Magensaftlocker*, wie die Extraktivstoffe aus Fleisch, Kaffee und Alkohol, wie Gewürze und Bittermittel. Spinatgenuß wird wegen des Sekreteingehaltes von manchen mit Pyrosis beantwortet. Besonders wichtig für die Krankenernährung sind die *Genußstoffe*, die auf das Geschmacks- und Geruchsempfinden einwirken und den Wohlgeschmack der Speisen bedingen. Zum Teil handelt es sich um natürliche Bestandteile der Lebensmittel, zum anderen Teil entstehen sie erst bei der küchentechnischen Verarbeitung.

Reizlose Ernährung. Demgegenüber steht die *reizlose Ernährung* mit Pflanzenschleimen, besonders Reis- und Haferschleim, Obstsaften, Milch und Milchspeisen, Kartoffel- und Apfelbrei, mit Zwieback, Puddings; von Gemüse sind Blumenkohl, junge Karotten und ähnliches besonders zu erwähnen. Von Eiweißträgern werden weichgekochte Eier, Geflügel und Kalbfleisch im allgemeinen gut vertragen. Es ist auch zu bedenken, daß z. B. das Carotin aus gekochten Mohrrüben wesentlich besser resorbiert wird als aus rohen.

Schon an dieser Stelle sei erwähnt, daß bei Ernährungsstörungen sehr häufig Allergie vorliegt, und daß besondere Kostformen entwickelt worden sind, um die Ursache herauszufinden (*Suchkost*).

Abhärtung des Darmkanals. Oft wird fälschlicherweise eine solche reizlose Kost verordnet, wenn keine Schonung, sondern eine *Abhärtung des Darmkanals* am Platze ist. Man erreicht das durch feste Kost, die zum Kauen erzieht, mit grobem Brot und Brotrinden, mit festem Obst und Salaten, auch mit Sauerkraut. Das ist besonders wichtig auch für die Kiefer- und Zahnentwicklung.

Gärung und Fäulnis. Die Verwertung der Nahrung steht im Zusammenhang mit *Gärung* und *Fäulnis* im Darmkanal. *Gärung entsteht durch bakterielle Zersetzung der Kohlehydrate*, wobei Säuren wie Milchsäure und Essigsäure und Gase wie Kohlendioxyd, Wasserstoff und Methan entstehen. Bei vermehrter Gärung ist es angebracht, weniger gärfähige Nahrung zuzuführen, wie Salate, Fleisch und Fett und alle bereits vergorenen Gemüse, wie Sauerkraut u. a. Statt des gärenden Trauben- und Rohrzuckers verwendet man Milchzucker zur Süßung der Speisen. Man gibt ihn auch in hohen Dosen von 200—400 g täglich in Limonaden und kann dann verfolgen, wie das schädliche *Bacterium coli* durch den harmlosen *Bacillus acidophilus* abgelöst wird. Auch das hervorragende Mittel bei Durchfallserkrankungen des Säuglings, Caseincalcium nämlich, z. B. in Form der Eiweißmilch nach FINKELSTEIN, ist ebenfalls durch Umstimmung der Darmflora wirksam. Caseincalcium ist auch als Plasmon im Handel.

Dabei müssen gleichzeitig die stark blähenden Nahrungsmittel vermieden werden, wie Kohl- und Krautarten, Birnen, Leguminosen, frisches Obst und frisches Gebäck. Auch die meisten Biersorten werden schlecht vertragen. Die Kenntnis der blähenden Stoffe ist besonders wichtig bei dem gastrokardialen Symptomenkomplex (RÖMHELD).

Bei der bakteriellen *Darmfäulnis* dagegen werden die *Eiweißstoffe zersetzt*. Es entstehen giftige Fäulnisprodukte vom Typ des Indols, Skatols und Phenols und giftige Gase, wie Schwefelwasserstoff und Methylmercaptan. Wahrscheinlich kommen dabei auch Bakteriengifte zur Resorption, ganz besonders beim Emporwandern der Bakterienflora in den Dünndarm. In solchen Fällen muß die Eiweißzufuhr eingeschränkt und durch geeignete Maßnahmen (Milchzucker) die Entstehung einer säurebildenden Darmflora begünstigt werden. Hier wird auch ausgiebig Gebrauch gemacht von der fäulniswidrigen Wirkung der Säuren selber. Milchsauer vergorene Nahrungsmittel wie Sauermilch, Buttermilch können geradezu als Heilmittel bei den verschiedensten Darmerkrankungen und Ernährungsstörungen des Kindes angesehen werden. Besonders aber wird hingewiesen auf die von MARRIOTT eingeführte, heute wohl in allen Kinderkliniken der Welt gebräuchliche *Säure-Milchernährung* durch Zusatz von Milchsäure oder Citronensäure zur Milch (s. S. 394). Auch unschädliche lebende Milchsäurebakterien (Acidophilus-Milch, Joghurt, Kefir u. a.) sucht man im Darm zur Ansiedlung zu bringen.

Abführende und stopfende Diät. Durch bestimmte Diät kann man eine *Abführwirkung* und durch andere eine *Stopfwirkung* erzielen.

Das erstere erreicht man durch eine Kost, die einen hohen Gehalt an unverdaulicher Cellulose besitzt (Blatt- und Knollengemüse, Obst, am wirksamsten in Form der Rohkost, sowie Vollkornbrot und Kleiebrot). Backpflaumen, Feigen und saure Weine wirken durch ihren Gehalt an Fruchtsäuren, Sauerkraut und Sauerkrautlake (abführende Dosis bei letzteren je 200—300 g) durch ihren Salzmilchsäuregehalt. Pflanzliche Öle wirken in gleicher Richtung (Olivenöl und Sesamöl, eßlöffelweise), ebenso bei Kleinkindern der *Milchzucker*, teelöffelweise. Für Säuglinge wird die *KELLERSche Malzsuppe* empfohlen, die mit LÖFLUND'schem Malzextrakt angesetzt wird. Diese dient auch als sog. „Kontrastnahrung“. Bei spastischer Obstipation kann auch reizlose Kost abführend wirken.

Eine ausgesprochen *stopfende* Wirkung hat jede Diät, die ohne größere Rückstände verdaut wird, so die calorisch hochwertige und daher wenig voluminöse Eiweiß- und Fettnahrung. Doch ist zu berücksichtigen, daß bei übertriebener Zufuhr von Fleisch bei Darmkatarrh dieses ungenügend verdaut wird, im Dickdarm zu Fäulnisvorgängen führen kann und damit seinerseits die Durchfälle unterhält (gemäß Besprechung mit EICHLER). Auch die reizlose Diät wirkt gewöhnlich stopfend, besonders durch ihren Gehalt an Schleimstoffen (Hafer-, Gersten-, Reisschleim). In dem gleichen Sinne wirken der Reis selber, die Kartoffel- und die Weizenstärke.

Durch den Gehalt an Gerbsäure stopfend wirken die Heidelbeeren, die Schalen der Weintrauben und gewisse Rotweinsorten. Besonderes Aufsehen erregte die Einführung der Apfeldiät durch HEISLER und MORO. Bei dieser Diät nimmt das Kind 1—2 Tage lang ausschließlich Äpfel zu sich, so viel es vermag, auch in Form von Aplona. Nebenher ist nur Tee erlaubt. Hierbei scheint der hohe Pektingehalt wesentlich zu sein. Ähnliche Wirkungen bei anhaltender Diarrhöe erzielt man andernorts durch Bananen-, Erdbeer-, Mirabellen-, Zwiebel- und Tomatenkuren, obwohl diese nicht gleichwertig sind mit der Apfeldiät.

Entfettungs- und Mastkuren. Durch geeignete Diät lassen sich *Entfettungs-* und *Mastkuren* durchführen. Entscheidend ist dabei der Energiegehalt der Nahrung.

Eine Indikation für *Entfettungskuren* besteht nicht nur bei Personen mit zu starkem Fettansatz, sondern auch bei solchen (bei Dekompensation des Herzens, Angina pectoris und Gefäßerkrankungen, chronischer Bronchitis), die durch zu hohes Körpergewicht belastet werden. Gelegentlich, besonders überall dort, wo man schonend vorgehen will, mag es genügen, die gewohnte Nahrung weiterzugeben, indessen von allem nur die Hälfte zu erlauben und bis zum Verschwinden des Hungergefühls mit ungefetteten Gemüsen und ungezuckerten Früchten aufzufüllen. Auch kann der Hunger durch Wassertrinken gestillt werden. In schweren Fällen wird man auf die genaue calorische Berechnung der Einnahmen und Ausgaben nicht verzichten können.

Mastkuren bestehen in der Mehreinnahme von energiereicher Nahrung, wenn nötig unter gleichzeitiger Beschränkung der Ausgaben. Sie sind auch bei langanhaltenden Fieberzuständen angebracht, bei denen der tägliche Bedarf an Energie — wie beim Typhus abdominalis — auf 4000—5000 Cal. ansteigen kann. Um solche Mengen zuzuführen, braucht man eine kompakte Nahrung, die möglichst frei von Ballaststoffen ist. Man gibt also vorwiegend Fette (Milch, Sahne, Butter) unter Zulage von Vitamin A — auch Fleisch in mäßigen Mengen, letzteres besonders dann, wenn ein außergewöhnliches Frostgefühl beseitigt werden soll — und unter Berücksichtigung seiner spezifisch-dynamischen Wirkung. Nach den Beobachtungen von COLEMANN fiel infolge ausreichender Ernährung die Typhusmortalität von 16 auf 9,3%. Auch starke Blutverluste müssen durch erhöhte Nahrungszufuhr ausgeglichen werden. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Eiweißverluste, die zu ersetzen sind.

Zur *Anregung des Hungergefühls* bedient man sich der Gewürze, Säuren und Bittermittel. Eine besonders starke Wirkung erzielt man durch Traubenzucker (1—2 Eßlöffel Dextropur auf ein Glas Wasser morgens nüchtern). Die Wirkung beruht auf der Mobilisierung von Insulin. In dem gleichen Sinne wirkt eine kohlehydratreiche Nahrung, die bei Mastkuren möglichst frei von Cellulose sein soll: Toast, Cerealien, Mehl, Kartoffeln, Reis, Früchte- und Gemüsesäfte und möglichst freigiebig Anwendung von Rohr- oder Traubenzucker.

In vielen Fällen wird man sich auch der (wenn auch meistens unwirtschaftlichen) *diätetischen Nährmittel*, der Zucker (s. S. 32), *Lipoide* (s. S. 35), *Proteine* (s. S. 28), Vitamine bedienen können, darunter: Sanatogen, Somatose, Promonta, Maltropon, Ovomaltine und besonders der wohlfeilen Präparate Larosan und Plasmon (Casein-Calciumpräparate), für Säuglinge Larosan als Eiweißträger, *Dextropur* und Kinderzucker nach STÖLTZNER. Bei Säuglingen, die infolge von Frühgeburt, Pylorospasmus atrophisch werden, sind *Buttermehlvollmilch* und *Buttermehlbrei* nach MORO besonders empfehlenswert. Doch wird der Wert solcher Nährmittel meist weit überschätzt, z. B. entsprechen 100 g Somatose (calorisch) etwa 350 g mageren Rindfleisches.

Leberschutzdiät. Eine besondere Form der Mastkur wird zum *Leberschutz* durchgeführt. Die Auffüllung der Leber mit *Glykogen* durch Traubenzucker, Insulin, N. N. Rindenhormon und möglicherweise *Lecithin* führt zu einer erhöhten Resistenz gegen Gifte und Infektionen. Eine solche Diät hat sich besonders bei katarrhalischem Ikterus, akuter gelber Leberatrophie und Lebercirrhose als notwendig erwiesen. Gleichzeitig sind alle exogenen und endogenen Lebergifte nach Möglichkeit auszuschalten. Eine Zufuhr von Fleisch kann u. U. eine sofortige Erhöhung des Harnurobilins zur Folge haben. *Tierisches Eiweiß* ist daher zu verbieten, ebenso schlecht emulgierte *Fette*, die zu erhöhter Galleproduktion führen würden.

Bei Unterfunktion der Leber infolge Anlegung einer ECKSchen Fistel treten nach Fleischezufuhr bei den Versuchstieren schwere, mit *psychischen* Störungen einhergehende, auch tödlich verlaufende Fleischintoxikationen auf (FISCHLER). Diese können durch Darmspülungen beseitigt werden. — Bei Unterbindung des Gallenganges bleiben Hunde 1 Jahr am Leben, wenn sie eine kohlehydratreiche Kost erhalten. Bei ausschließlicher Fleischnahrung gehen sie im Verlaufe einer Woche zugrunde. Erhalten die Tiere nur 1—2 Tage reine Fleischkost, so entwickelt sich häufig ein Ascites, wird fleischfreie Kost gegeben, so geht der Ascites wieder zurück (BOLLMANN und MANN). Bei Wiederholung des Versuches sind immer kleinere Fleischmengen nötig, um Ascites bei demselben Tier herbeizuführen.

Beim Menschen kann eine übertriebene Eiweißzufuhr nach Fastenkuren einen schweren Kollapszustand herbeiführen (zitiert nach SCHWIEGK). Auch durch fettreiche Ernährung wird die Resistenz gegen Lebergifte erheblich vermindert (BOLLMANN und MANN).

Bei reichlicher Zufuhr von *Kohlehydraten*, *Gemüsen* und *Früchten* ist dementsprechend die schädliche Fett- und Eiweißzufuhr — abgesehen von Milch, *wenig* Butter und Eiern — auf ein Minimum einzuschränken, in schweren Fällen ganz zu vermeiden. *Gesäuerte Milch* pflegt besonders gut vertragen zu werden und ist dringend anzuraten, da eine starke Kalkzufuhr — neben Xanthin und Guanin — bei experimenteller Leberschädigung, z. B. durch Tetrachlorkohlenstoff (CCl₄), lebensrettend wirken kann. Wichtig ist in solchen Fällen die Sorge für den Stuhlgang.

Ganz ähnliche Grundsätze haben sich als zweckmäßig bei akuter und chronischer *Pankreatitis* erwiesen. Der Pankreasschmerz kann bekanntlich ausgelöst werden, wenn man 2—3 ccm Narkoseäther ins Duodenum hineinspritzt (KATSCH), daneben auch durch Magnesiumsulfat (STEPP) und durch eine reichlich fetthaltige Mahlzeit. In akuten Fällen empfiehlt sich Fastenkur über 2—3 Tage, dann Kohlehydratkost mit genügend Früchten, langsam reichhaltiger werdend. Später sind auch Süßmilch als Zusatz zu Speisen und saure Milch erlaubt. Zu Eiern, Käse und wenig Fleisch soll man nur vorsichtig übergehen. Die rätselhafte erscheinende Mitteilung nicht weniger Chirurgen, daß eine einfache Probepankreatomie für Pankreaskranke nützlich sei, erklärt sich einfach dadurch, daß vor und nach der Operation längere Zeit keine Nahrung aufgenommen wird (KATSCH).

Diät bei Erkrankungen der Gallenwege. *Entzündungen der Gallenblase*, aber auch gewisse Fälle von *Cholelithiasis* verlangen möglichst *Ruhigstellung der Gallenblase* und Vermeiden jeder brusken Entleerung. Am sichersten wirkt der Hunger. Indessen genügt im allgemeinen das Verbot starker Chologoga, wie schlecht emulgierter Fette und Öle, fettreicher Nahrungsmittel und Eidotter (s. S. 347). Bei guter Emulgierung, z. B. in Form von Milch (besser als saure Milch), Buttermilch, Joghurt usw., wirken die Fette weniger cholagog. Gleichzeitig mit der Regulierung des Gallenflusses ist die diätetische Behandlung der primären Infektionsherde im Darm notwendig.

Hat der Gallenstein bereits die Gallenwege versperrt, so kann er unter Umständen durch cholagog wirkende Stoffe ausgetrieben werden (Ölkur); die sich bildenden Kalkseifen sind irrtümlicherweise häufig als herausbeförderter Gallenstein angesprochen worden.

Nierenschutzdiät. Ganz andere diätetische Grundsätze haben sich zum *Nierenschutz* als zweckmäßig erwiesen. Nach VOLHARD ist bei akuter Glomerulonephritis kein Verfahren wirksamer als eine über 2—3—6 Tage durchgeführte Hunger- und Durstkur. Es pflegt dann stoßweise ohne weitere Maßnahme eine gewaltige Diuresis mit Ausschwemmung der harnpflichtigen Stoffe einzusetzen. Eine geringe

Belastung bedeutet auch die Ernährung mit Traubenzuckerlösungen, die im Körper schlackenlos verbrennen. Andere Kohlehydrate, Fruchtsäfte und Gemüse, zu denen später übergegangen wird, bürden ebenfalls der Niere nur eine geringe Mehrarbeit auf. Nach ELLINGER wird die Niere nach Karotten und Kohlarten resistent gegen bestimmte Nierengifte wie Uran und Cantharidin. Nach eigenen Versuchen an weißen Ratten wird dadurch auch die Nierenschädigung durch überwiegende Fleischernährung verhindert.

Bei *Nierenkrankheiten*, die mit hohen Eiweißverlusten im Harn und einer dementsprechend starken Verminderung des Serumalbumins einhergehen, sind im Gegensatz zur früheren Diätlehre auch große Mengen tierischen Eiweißes nötig, unter Vermeidung von Kochsalz und von gewissen Kochsalz-Ersatzpräparaten. Dagegen ist gegen eine ausgiebige Verwendung von Gewürzen, Küchenkräutern und von Titrosalz Spezial (chloridfrei), Hosal, Curtasal nichts einzuwenden.

Entwässernde Diät. Zur raschen *Entwässerung des Körpers* bei anderen Krankheiten, die mit lokalen und allgemeinen Ödemen einhergehen (Herzkrankheit, allergische Zustände, Kreislaufstörungen) wird neben der Hungerkur auch die Obstkur (1—1½ kg. täglich) oder die Karrelkur (1 l Milch täglich) angewandt. Besonders aber eignet sich dazu die kochsalzarme Ernährung. Durch die Kochsalzverluste wird nicht nur das osmotisch gebundene Wasser mitgerissen (1 l Wasser auf 6 g Kochsalz), sondern es kommt gleichzeitig zu einem Überwiegen des Komplexes Calcium-Kalium-Magnesium in den Geweben. Eine solche kochsalzarme Diät wirkt daher gleichzeitig antiphlogistisch, antiallergisch und antitetanisch. Die Mobilisierung von Ödemen ist mit allen diesen Verfahren oft einfacher zu erzielen als durch die üblichen Diuretica.

Eine besonders starke Entwässerung erzielt man auch durch die *Trockenkost*. Dieses anstrengende Verfahren, ursprünglich als SCHROTHSche Kur durchgeführt, hat sich besonders bei stark sezernierenden Bronchiektasien mehr und mehr durchgesetzt.

Diät bei Erkrankungen innersekretorischer Drüsen. Durch eine vitaminreiche und eiweißarme Diät erfolgt ein *Schutz der Epithelkörperchen* bei Tetaniesymptomen. Hier ist das Verbot des Fleischgenusses besonders wichtig, da nur die fleischfressenden Tiere auf Exstirpation der Epithelkörperchen mit Tetanie reagieren. Dabei sind gleichzeitig kalkreiche Nahrungsstoffe angebracht, um den Gehalt des Blutes an ionisiertem Calcium zu erhöhen. Aus demselben Grund ist eine zu stark basische Diät sicher nicht am Platze.

Merkwürdigerweise hat Milchzucker eine günstige Wirkung. Man nimmt an, daß diese Zuckerart, aber auch Galaktose und die Milch selbst, unter Mitwirkung der Darmflora zu einer besonders starken intestinalen Säurebildung und damit zu einer besseren Kalkresorption führt. Doch sind die Verhältnisse zu wenig untersucht.

Wichtig ist auch der *Schutz der LANGERHANSschen Inseln*. Die neueren Erkenntnisse auf diesem Gebiete zielen in der Richtung, daß nicht allein Fette und Kohlehydrate, wie man früher annahm, an der diabetischen Stoffwechselstörung beteiligt sind, sondern in erheblichem Maße auch die Eiweißkörper, die ebenfalls als Quelle von Ketokörpern erkannt wurden. Durch einseitige Eiweißdiät können daher schwere Schädigungen gesetzt werden (s. S. 31).

Auch hier geht die Entwicklung in neuerer Zeit weg von übermäßiger Eiweißzufuhr, in Richtung einer mehr vegetabilen Diät (Gemüse-Fettkuren) und — im Beginn unter freigiebiger Verwendung von Insulin — in Richtung einer besseren Ausbalancierung der einzelnen Nahrungsbestandteile, bei Mäßigkeit im ganzen. Hierbei ist gleichzeitig zu berücksichtigen, daß pflanzliche Eiweißkörper weniger glykosurisch wirken als tierische. Besonders ist auch das Verhältnis von ketogenen und antiketogenen Stoffen zu berücksichtigen. Auf 1,5—2,0, selten sogar 3,0 g ketogene Stoffe, wie z. B. Fette (s. S. 34), soll mindestens 1 g Kohlehydrat (s. S. 32) kommen. In jüngster Zeit wird auch schon wieder das „Fett“ eingeschränkt.

Einen *Schutz des Körpers gegen Überfunktion der Schilddrüse* erzielt man durch vitaminreiche Diät. Besonders müssen die Vitamine A und C berücksichtigt werden. Tierisches Eiweiß ist dagegen möglichst zu verbieten, da es bei Basedow infolge seiner spezifisch-dynamischen Stoffwechselsteigerung zu einer akuten Verschlimmerung führen kann. Auch viele andere Krankheitszustände werden zweckmäßigerweise mit vitaminreicher Ernährung behandelt.

Gichtdiät. Bei *Störungen des Harnsäurestoffwechsels* ist eine purinarme Ernährung angebracht. Die Verwendung von Fleisch, Fisch und besonders von allen drüsigen Organen sollte vermieden oder stark eingeschränkt werden. Einen besonders hohen Puringehalt besitzen Thymus 0,99%, Leber 0,28%, Milz 0,26%, Niere 0,24%, Zunge 0,165%, Lunge 0,156%. Mit der Sicherheit eines Experimentes kann durch solche Lebensmittel der Gichtanfall ausgelöst werden. Als gefährlich gelten auch Sprotten, Ölsardinen, Sardellen, Anchovis u. a. Am zweckmäßigsten ist eine vegetarische, lactovegetabile Ernährung unter Berücksichtigung von Milch, Milchprodukten, Fetten und unter Vermeidung von alkoholischen Getränken.

Basische und saure Ernährung. Von großer praktischer Bedeutung ist weiter der *Säurebasengehalt* der Nahrung. Bei *starkem Basenüberschuß* (Kartoffeln, die meisten Gemüse und Früchte, Rohkost, Milch) erhält man eine antiallergische und antiphlogistische Wirkung. Wichtig ist dabei die richtige Behandlung der Gemüse, die nicht abgekocht, sondern gedämpft werden, da der Basengehalt, gleichzeitig mit einem großen Teil der Vitamine ins Kochwasser übergeht. Bei dieser Kost wird auch der Urin alkalisch und verhindert die Bildung von Uratsteinen.

Bei *Säureüberschuß* (Fett, Fleisch, Eier, Käse, Nüsse, Rosenkohl, Preiselbeeren) erhält man demgegenüber in bestimmten Fällen eine Verstärkung der Entzündungsreaktion. Tetanische und allergische Symptome, auch die eklamptischen Anfälle werden durch Fleischgenuß verstärkt, wobei im Falle der Tetanie vielleicht auch der Phosphatreichtum des Fleisches ungünstig wirkt. Günstig ist dagegen gelegentlich die Wirkung auf Wunden, die sich schneller reinigen unter Beschleunigung der regenerativen Vorgänge. Der Urin wird sauer und verhindert die Bildung von Phosphat- und Oxalatsteinen. Pflanzenfresser reagieren auf Säureüberschuß mit den Zeichen der Säurevergiftung. Davon wird besonders das Knochensystem betroffen. Der Mensch dagegen vermag wie der Fleischfresser durch Bereitstellung von Ammoniak die Säure zu entgiften.

Eine extreme Form von Säurediät ist die Fett-Fleisch-Ernährung. Hierbei werden besonders hohe Säurewerte im Urin beobachtet, die durch Ausscheidung von Oxybuttersäure und Acetessigsäure hervorgerufen werden. Diese Säuren

sind starke Harninfektionsmittel. Eine solche *ketogene Diät* wird z. B. zur Behandlung der Epilepsie verwandt; das Verschwinden der Anfälle soll mit der stark entwässernden Wirkung zusammenhängen.

Wechselt man ab mit stark basischer und stark saurer Diät, so erhält man die sog. *Scharukelkost*. Sie leistet Hervorragendes bei Infektionen der Harnwege.

Außerordentlich nutzbringend ist bei allen Diätverfahren die Kenntnis der üblichen Küchenkräuter, Gewürze u. dgl.: Fenchel, Kümmel, Majoran, Wachholderbeeren, Thymian, Salbei, Dill, Estragon, Petersilie, Basilikum, Zwiebel, Knoblauch, Rettich, Schnittlauch, Liebstöckel, Citrone, Senf, Pfeffer, Nelken, Vanille, Zimt, Ingwer, Maggiwürze und schließlich auch Essig und andere organische Säuren.

Unzweifelhaft lassen sich oft mit einfachen Diätregeln bessere therapeutische Wirkungen erzielen als mit bekannten Arzneistoffen, auch unter Berücksichtigung des empirisch Tastenden aller Diätbehandlung. Ebenso ist oft die Kenntnis der Diätverfahren notwendig, um ein Optimum an Arzneiwirkung zu erreichen und um eine antagonistische Wirkung von Arzneistoff und Diät zu vermeiden.

Daher ist die Lehre von der Diät ein wichtiger Bestandteil der Arzneimittel- lehre wie der Krankenbehandlung überhaupt.

Schrifttum.

Stoffwechsel.

BAUR, M.: Pharmakologische Beeinflussung der Körperleistung im Sport. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **184**, 51 (1937). — BURNET, ET. et W. R. AYKROYD: L'alimentation et l'hygiène publique. Société des Nations Genève. Tome IV, No 2, 1935. — FELLEBERG, v.: Das Vorkommen, der Kreislauf und der Stoffwechsel des Jods. Erg. Physiol. **25**, 176 (1926). — KLEEBERG, J. u. H. BEHRENDT: Die Nährpräparate und Sauermilcharten. Stuttgart 1930. — KLINKE, K.: Neuere Ergebnisse der Calciumforschung. Erg. Physiol. **26**, 235 (1928). — KOLLER, F.: Das Vitamin K und seine klinische Bedeutung. Leipzig 1941. — LINTZEL, W.: Neuere Ergebnisse der Erforschung des Eisenstoffwechsels. Erg. Physiol. **31**, 844 (1931). — NOORDEN, C. VON und H. SALOMON: Handbuch der Ernährungslehre. Berlin 1920. — RUBNER, M.: Ernährung. Handbuch der Lebensmittelchemie, Bd. 1, S. 1145. 1933. — SCHWEIGART, H. A.: Der Ernährungshaushalt des Deutschen Volkes. Berlin 1937. — STARLING, E. H.: The feeding of nations. London 1919. — STEPP, W., J. KÜHNAU u. H. SCHROEDER: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung, 2. Aufl. Stuttgart 1937.

Biologische Strahlenwirkung.

SCOTT, C. M.: Some quantitative aspects of the biological action of x and γ Rays. Med. Res. Council. **1937**, Nr 223. — TAPPEINER, H. v. u. A. JODLBAUER: Die sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Substanzen. Leipzig 1907. — WELS, P.: Beobachtungen am bestrahlten Zellkern. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **189**, 113 (1938). — ZIMMER, K. G.: Strahlungen. Berlin 1937.

III. Hormone.

Als *Hormone* bezeichnet man seit STARLING die in das Blut übertretenden wirksamen Stoffe der innersekretorischen Drüsen. Durch die Prägung dieses Wortes wurde eine Reihe von Tatsachen, die bis dahin zusammenhanglos standen, in glücklicher Weise zusammengefaßt. Die Hormone beherrschen neben anderen Wirkstoffen (Vitaminen, Fermenten u. a.) den Stoffwechsel und die physiologischen Funktionen der Zellen und Gewebe. Zusammen mit dem

zentralen und dem peripheren Nervensystem sind sie die *Vermittler der inneren Einheit und Ganzheit des lebenden Körpers*.

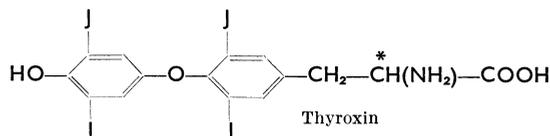
Für die *Physiologie* sind die Hormone von endgültiger Bedeutung. Für die *Pharmakologie* dagegen handelt es sich um eine bestimmte Entwicklungsstufe der Forschung. Die Ansicht nämlich, daß diese im Tierkörper selbst hergestellten natürlichen Wirkstoffe allen anderen derartigen Stoffen bei therapeutischer Anwendung an Wirksamkeit und Ungiftigkeit überlegen sein müßten, hat sich längst als irrig herausgestellt. Unter den sympathomimetischen Stoffen z. B. ist das körpereigene Adrenalin bei therapeutischer Anwendung bei weitem das giftigste. Die chemische Aufklärung der Hormone bedeutete daher den Anreiz, diese Produkte der lebenden Natur durch Darstellung ähnlicher Stoffe noch zu übertreffen. In dieser Hinsicht sei auch auf die Synthese schlecht löslicher Hormonabkömmlinge hingewiesen, die, in Suspension zugeführt oder gar in Krystallform ins Gewebe implantiert, einen gleichmäßigen Hormonstrom in das Blut abgeben, wodurch die physiologischen Vorgänge besser nachgeahmt werden, als das mit den leicht löslichen Hormonen selber möglich ist (Depotinsuline u. a.).

Heute wissen wir, daß starre Grenzen gegenüber anderen Wirkstoffen nicht existieren. Fließende Übergänge bestehen zwischen Hormonen und Vitaminen, und der gleiche Stoff, wie die Ascorbinsäure, wird bei einzelnen Tierarten und beim Menschen als lebenswichtiges Vitamin mit der Nahrung zugeführt, bei anderen Tierarten, wie der weißen Ratte, in der Nebennierenrinde als Hormon synthetisiert. Auch zwischen den Hormonen, die den inneren Drüsen entstammen, und den körpereigenen Wirkstoffen, die in Haut, Muskulatur, Bindegewebe und Nervenendigungen gebildet werden (Histamin, Acetylcholin, Adenosin, Adenylsäure u. a.), bestehen keine deutlichen Grenzen. Zuletzt bestehen allerengste Beziehungen zum Fermentsystem der Zelle.

Die einzelnen Hormone entfalten zwar gewöhnlich in der Schwellendosis spezifische Wirkungen. Bei allmählicher Erhöhung der Dosis dagegen sind immer neue Angriffspunkte nachweisbar, so daß letzten Endes mehr oder weniger alle Funktionen des Körpers und der Zellen in Mitleidenschaft gezogen werden; unter anderem sind auch Erregungs- und Hemmungswirkungen auf andere innersekretorische Organe nachweisbar. Hormone werden angewandt bei endokrinen Ausfallserscheinungen in Form der *spezifischen Substitutionstherapie*; sie können aber auch bei vielen anderen krankhaften Zuständen (Herz-, Gefäß-, Kreislaufstörungen, Wassersucht, Fettsucht, Obstipation, Amenorrhöe u. a.) zur *symptomatischen Therapie* benutzt werden, wobei die gleiche Störung sich häufig durch die verschiedensten Hormone im gleichen Sinne beeinflussen läßt.

1. Schilddrüse.

Die physiologische Funktion der Schilddrüse wurde von KOCHER u. a. aufgedeckt. Er beschrieb 1893 das Krankheitsbild der Cachexia strumipriva nach Radikaloperation des Kropfes. Er wies gleichzeitig, wie vor ihm ORD u. a., die Wirksamkeit von oral zugeführter getrockneter Schilddrüse nach.



Der Jodgehalt der Schilddrüse wurde von BAUMANN entdeckt. Wir wissen heute, daß ein in der Kolloidsubstanz der Schilddrüsenbläschen enthaltener Eiweißkörper, das *Thyreoglobulin*, der Hauptträger des Jodes ist; daraus entsteht *Jodthyreoglobulin*, das Haupthormon der Schilddrüse. Bei Bedarf wird

* Optisch-aktives C-Atom.

die Kolloidsubstanz verflüssigt, dann das Hormon auf dem Wege durch das Epithel der Bläschen dem Kreislauf zugeführt (*Loeser*). Das Hormon ist enthalten in getrockneter Schilddrüse (*Glandulae thyreoidae siccatae*), deren Jodgehalt nach DAB 6 0,18% betragen soll. Die orale Verabreichung von *Thyreoidae siccatae* genügt den meisten praktischen Anforderungen. Bei alkalischer Hydrolyse tritt eine jodierte Aminosäure auf, das *Thyroxin*, das von *KENDALL* aus der Schilddrüse isoliert und von *HARRINGTON* 1926 synthetisch dargestellt worden ist (Jodgehalt 65,3%). In der Schilddrüse finden sich außerdem geringe Mengen von *Dijodtyrosin*, die möglicherweise physiologische Bedeutung haben. Zuletzt wurde nachgewiesen, daß sich in der Schilddrüse bei hoher Außen-

temperatur (z. B. 30—33°) ein Stoff bildet, der die Verbrennungen im Muskel herabsetzt (*G. MANSFELD*).

Die menschliche Schilddrüse enthält ungefähr 20 mg Thyroxin. Von diesem Vorrat wird täglich ungefähr 1 mg an das Blut abgegeben. Die Schilddrüse bildet so einen Speicher für das Blutjod, dessen normale Menge 12—15 γ -% beträgt, in Fällen von Myxödem auf 3—6 γ erniedrigt, bei Basedow auf 70 γ erhöht sein kann.

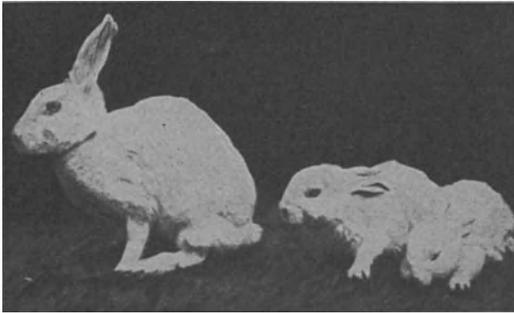


Abb. 12. Wirkung der Schilddrüsenentfernung auf das Wachstum junger Kaninchen. Alter der Tiere: 12 Wochen. Links normales Tier (1630 g), rechts 2 operierte Tiere (840 und 760 g). (Nach *BASINGER*.)

Die Bildung und Abgabe des Thyroxins steht unter dem Einfluß des Hypophysenvorderlappens (thyreotropes Hormon) und ist in geringerem Maße auch von anderen inneren Drüsen abhängig. Die Schilddrüsenfunktion wird aber auch durch das zentrale und periphere Nervensystem geregelt. Zuletzt können von der Diät starke Wirkungen ausgehen. So wirkt das Vitamin A allein oder im Gemisch mit anderen Vitaminen hemmend auf bestimmte Thyroxinwirkungen.

Die *Unterfunktion* der Schilddrüse äußert sich im Kindesalter als *sporadischer Kretinismus*, später als *Myxödem*. Die juvenile Form äußert sich in Störungen des Skelettwachstums (Abb. 12) und in frühzeitiger Synostose der Schädelknochen mit oft völligem Aufhören der geistigen Entwicklung. Die Schilddrüsenzweige sind daher immer idiotisch oder unterbegabt, im Gegensatz zu den chondrodystrophischen oder Hypophysenzweigen. Frühzeitige Behandlung mit getrockneter Schilddrüse kann besonders die Wachstumsstörung beheben.

Das Myxödem ist kenntlich durch ödemartige Schwellung der Haut. Diese entsteht durch Neubildung von Bindegewebe unter Einlagerung von viel Flüssigkeit und von Fett. Damit einher geht eine Senkung des Grundumsatzes und dementsprechend eine Verlangsamung aller physiologischen Vorgänge. Auch ohne Myxödem kann sich die Unterfunktion der Schilddrüse bemerkbar machen in geistiger Trägheit, Fettsucht, Erniedrigung des Blutdrucks, Verlangsamung des Pulses, Stuhlträgheit und Wasseransammlung und zuletzt in Hautsymptomen (trockene, rissige Haut, Ausfall der Haare). Solche Erscheinungen können auf Schilddrüsenzufuhr ansprechen.

In anderen Ländern hat man in den letzten Jahren schwere Fälle von Angina pectoris, die jeder internistischen Behandlung trotzten, mit vollständiger Thyreoidektomie behandelt. Dabei fällt der Grundumsatz auf 60% des normalen, und wird anschließend mit Hilfe von

Schilddrüsenzufuhr auf eine Senkung von 25—30% einreguliert, so daß keine Ödem-
bildung auftritt. Bei diesem Vorgehen ist eine erhebliche Schonung des Kreislaufes
möglich.

Die *Überfunktion* der Schilddrüse führt zu *BASEDOW*scher Krankheit. Die
starke Erhöhung des Basalstoffwechsels hat eine Beschleunigung aller physiolo-
gischen Funktionen zur Folge. Typisch für Basedow sind die Vergrößerung
der Schilddrüse, das Hervortreten der Bulbi, die Beschleunigung des Herzens
und ein erhöhter Bedarf an Nährstoffen, Mineralsalzen und Vitaminen. Offen-
sichtlich liegt eine Übererregbarkeit des Sympathicus vor, und die Warnung
vor dem synergistischen Adrenalin und adrenalinartigen Stoffen ist begreiflich.

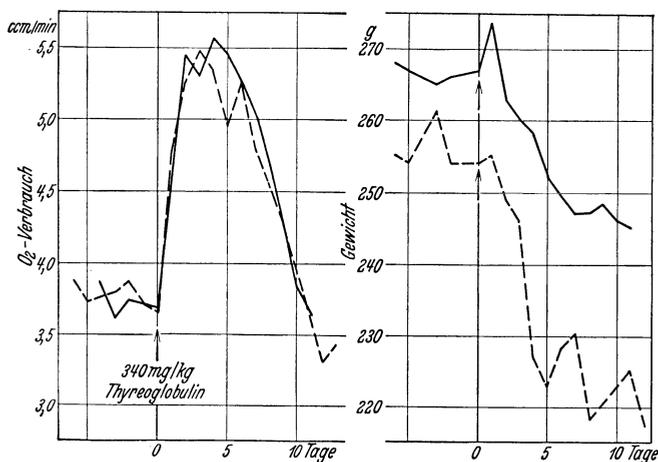


Abb. 13. Das Verhalten des Sauerstoffverbrauches (linke Kurven) und des Körpergewichtes (rechte Kurven) an 2 Ratten nach Einspritzung von 340 mg Thyreoglobulin pro Kilogramm. (Nach GADDUM.)
Man sieht den starken Anstieg des Sauerstoffverbrauches bei gleichzeitigem Gewichtssturz.

Der Patient wird gefährdet durch anhaltende Diarrhöen und Tenesmen, besonders aber durch plötzliches Herzversagen. Auch werden alle bekannten Herzkrankheiten durch den thyreotoxischen Zustand ungünstig beeinflusst. Im Versuch an Katzen fand H. BAUER 8 Tage nach Injektion von 3—4 mg Thyroxin Ekg-Veränderungen und Nekrosen im Herzmuskel. In seltenen Fällen ist auch eine schwere Hepatitis mit acidotischem Stoffwechsel nachzuweisen. Die gleichen Symptome können beim Gesunden durch Zufuhr von Schilddrüse, Thyroxin oder von Jodsalzen auftreten (Jodbasedow). Bekannt sind auch die Beziehungen der Schilddrüse zu verschiedenen Giften, so zum Blei (Bleibasedow), zum Kohlenoxyd, Toluol, Nicotin und besonders zum Thymol.

Pharmakologie und Toxikologie. *Jodthyreoglobulin* in Form der getrockneten Schilddrüse und *Thyroxin* besitzen die gleichen pharmakologischen Wirkungen; diese sind gering beim gesunden Menschen und lassen sich am auffälligsten bei Myxödem verfolgen.

Die erste Wirkung der Schilddrüsenhormone zeigt sich an der *Diurese*, die — unter Mobilisierung von Kochsalz und Wasser aus den Geweben — nach wenigen Stunden einsetzt. Daneben findet sich eine Mehrausschwemmung von fast allen Harnbestandteilen.

Die Hauptwirkung der Schilddrüse, die *Steigerung des Grundstoffwechsels* (Abb. 13) nämlich, setzt beim Menschen gewöhnlich nach einer Latenzzeit von

1—2 Tagen ein, oft auch später: 1 mg Thyroxin erhöht bei subcutaner Zufuhr den Stoffwechsel um rund 2%. Mit dem Gesamtstoffwechsel steigt auch der Umsatz der Kohlehydrate, Fette und Eiweißkörper. Der *Blutzucker* steigt, die blutzuckersenkende Wirkung des Insulins wird vermindert — was man letzthin zur Behandlung der spontanen Hypoglykämie ausgenutzt hat —; bei Überdosierung der Schilddrüse kann dagegen eine gefährliche Hypoglykämie eintreten. Der *Glykogengehalt der Leber* wird verringert — was bei Lebergiften und Leberschäden zu berücksichtigen wäre —; es tritt Neigung zu *Azidosis* auf. Die *Mehrverbrennung der Fette*, z. B. bei Entfettungskuren, macht sich am Körpergewicht bemerkbar. Der *erhöhte Eiweißabbau* zeigt sich an der vermehrten Stickstoffabgabe.

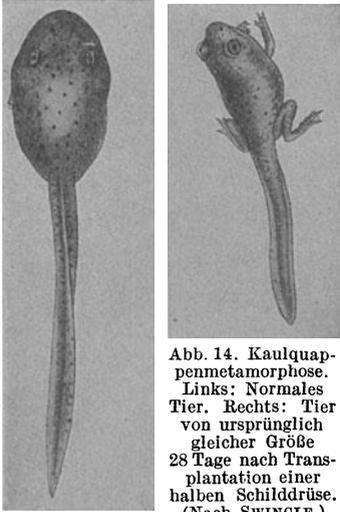


Abb. 14. Kaulquappenmetamorphose.
Links: Normales Tier. Rechts: Tier von ursprünglich gleicher Größe 28 Tage nach Transplantation einer halben Schilddrüse. (Nach SWINGLE.)

Die *Wertbestimmung der getrockneten Schilddrüse* erfolgt heute auf chemischem Wege durch Bestimmung des Jod- oder Thyroxingehaltes. Dadurch wurden die pharmakologischen Wertbestimmungen überflüssig. Die *Acetonitrilreaktion* stützte sich auf die starke Resistenzsteigerung gegen dieses Gift, die man durch Verfütterung von Schilddrüse an der weißen Maus beobachtet (REID HUNT). Eine weitere pharmakologische Wertbestimmung beruht darauf, daß die *Differenzierung der Organe bei Wachstum* unter dem Einfluß der Schilddrüse steht. Man verfolgte daher die Metamorphose an der Kaulquappe, am Axolotl oder an den Salamanderlarven (Abb. 14). Auch ist der starke *Gewichtsabfall* bei Meer-schweinchen nach chronisch-toxischen Schilddrüsen-dosen zur Testierung benützt worden.

Mit jeder Erhöhung des Stoffwechsels ist notwendigerweise eine *Beschleunigung des Kreislaufs* verbunden. Man macht daher von der Schilddrüse Gebrauch, um bei darniederliegendem Kreis-

lauf die Bildung von Thromben zu verhüten. Auch die Funktionen der übrigen Organe halten Schritt mit dem erhöhten Stoffwechsel. Man erreicht daher eine starke Wirkung der Schilddrüse bei gewissen Formen der Obstipation, der Wassersucht und anderen Erkrankungen. Weiter ist eine Reizung der Knochenmarkstätigkeit und eine Mehrbildung von Antikörpern wie Opsininen, Agglutininen u. a. beschrieben worden. Es gibt Fälle von cyclisch verlaufender Schizophrenie, in denen die Entwicklung des katatonen Erregungszustandes einhergeht mit einer Retention von stickstoffhaltigen Stoffen. Solche Fälle konnten durch Schilddrüsenzufuhr vor Rückfällen geschützt werden (GJESSING).

Schilddrüse wird auch zum Ausgleich von *Wachstums- und Entwicklungsstörungen* angewandt, wobei besonders — bei der üblichen Dosierung — die Bildung des Knochenskelets begünstigt wird. Andererseits verursachen hohe Gaben einen vorzeitigen Schluß der Epiphysenlinien und hemmen dadurch das Wachstum. Wegen der besseren *Durchblutung der Haut und Steigerung der Schweißsekretion* dient Schilddrüse auch der Behandlung von Hautkrankheiten, die mit Trockenheit der Haut einhergehen.

Die Schilddrüsenpräparate werden nur langsam abgebaut und wirken daher kumulativ. Bei fortgesetzter Verabreichung von getrockneter Schilddrüse können Bruchteile eines Gramms nach wenigen Wochen Kumulationserscheinungen machen. Schilddrüsenpräparate dürfen daher nur *intermittierend* gegeben werden, oder es muß die genaue Erhaltungsdosis z. B. bei Myxödem klinisch festgelegt sein.

Dosierung. Die benötigte Hormonmenge ist individuell sehr verschieden. Es empfiehlt sich mit kleinen Mengen zu beginnen und diese vorsichtig und langsam zu steigern. Als Tagesdosis werden für den Erwachsenen 0,03—0,05—0,1—0,3 und mehr der *Glandulae thyreoideae siccatae* angegeben. Die letzte Dosis (3mal 0,1 g täglich) ist in der Regel bei Myxödem wirksam. Von einigen Autoren werden im Anfang hohe, dann kleine Dosen verordnet.

Bei Entfettungskuren muß man mit dem drohenden Versagen des Herzens rechnen. Das kann veranlaßt sein durch einen zu raschen Schwund des interstitiellen Fetts, sowie durch die oben erwähnten Nekrosen im Herzmuskel. Man schützt sich dagegen durch tägliche Kontrolle des Gewichtes. Gleichzeitig sind indessen die ersten thyreotoxischen Symptome von seiten des Herzens (Tachykardie) zu beachten. Daneben können nach und nach die übrigen Basedow-Symptome sich einstellen. Im Experiment hat man durch oft wiederholte Gaben von Thyroxin eine *Gewöhnung* herbeigeführt.

Ergänzungsteil.

Jodpräparate. Jod wurde 1811 von COURTOIS entdeckt und kurz nachher in die Therapie eingeführt. Indessen wird praktisch gesehen schon seit Jahrhunderten Jodtherapie mit Hilfe von jodreichen Naturstoffen getrieben, z. B. mit veraschten Schwämmen (*Carbo Spongiae*) oder mit Blasentang (*Fucus vesiculosus*), die beide von chinesischen Ärzten seit ältester Zeit als Mittel gegen Kropf oder als Entfettungsmittel angewandt worden sind. Nachdem man den hohen Jodgehalt der Schwammkohle entdeckt hatte, lag es nahe, Jod selber für den gleichen Zweck zu versuchen (COINDET 1820). Über Jod als lebensnotwendiges Element s. S. 26.

Jod ist in Krystallform an der Luft in violetten Dämpfen flüchtig. Das Aufstellen von Jod in Schulzimmern zur Kropfprophylaxe ist indessen nach FÜHNER unzweckmäßig wegen der unregelmäßigen Verdampfung; Vollsalz ist eher brauchbar (s. S. 27). Jod ist schwer löslich in Wasser, dagegen leicht löslich in Alkohol (*Tinctura Jodi* 7%, s. S. 478) und in wässriger Jodkalilösung.

Rp. LUGOLSche Lösung: Jodi 1,0

Kalii jodati 2,0

Aquae dest. ad 100,0¹.

S. 2—3 mal täglich 10 Tropfen in Wasser. — NB. Nach PLUMMER.

Jod ist stark reaktionsfähig und ist auch ein Oxydationsmittel. Als Anion kommt es vor in Jodsalzen wie Kalium jodatum, die leicht wasserlöslich sind. Auch setzt sich elementares Jod im Reagensglas leicht mit sehr vielen organischen Verbindungen um, z. B. in Jodecasein, Jodpepton, Jodstärke, Jodfette usw. Solche jodhaltigen Verbindungen werden zum Teil sehr langsam im Darmkanal aufgespalten und verhalten sich dann — mit Ausnahme der schwer spaltbaren Jodfette — wie anorganische Jodsalze.

Schicksal im Körper. Das freie Jod setzt sich zum größten Teil sehr schnell zu Jodalkalien oder organischen Jodverbindungen um. Zum kleinen Teil bleibt es allerdings unverändert oder es geht in noch unbekanntes pharmakologisch aktive Verbindungen über. Daher erzielt man mit innerer Verabreichung von Jod (z. B. 1 Tropfen Jodtinktur auf ein Glas Wasser zur Vorbeugung gegen Schnupfen

¹ LUGOLSche Lösungen sind verschieden zusammengesetzt. Die amerikanische Pharmakopoe bezeichnet als LUGOLSche Lösung das folgende Rezept: Jodi 10,0, Kal. jodat. 20,0, Aq. dest. ad 200,0 ccm.

und Erkältungen) andere Wirkungen als mit Jodalkalien. Auch die vorübergehende Hemmung der Samenbildung bei männlichen Tieren wird zwar durch Jod, nicht aber durch Jodalkalien herbeigeführt. Von anderen Autoren wird angenommen, daß die Jodide selbst nicht wesentlich anders wirken wie Kochsalz, daß indessen langsam geringe Spuren von wirksamem Jod in Freiheit gesetzt werden.

Die Jodalkalien werden zum größten Teil rasch mit dem Harn ausgeschieden, die ersten Spuren schon nach 5—10 Minuten, der größte Teil in 48 Stunden. Ein Rest ist jedoch noch nach 10—20 Tagen im Körper. Daher ist bei allen Jodverbindungen mit *Kumulationserscheinungen* zu rechnen. Die Ausscheidung

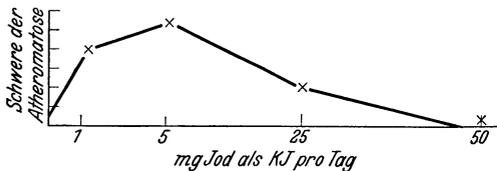


Abb. 15. Wirkung von Jodkali auf die Atheromatose durch Cholesterinfütterung beim Kaninchen. Man sieht, daß in diesem Falle die pathologischen Veränderungen durch kleine Dosen von Jodkali verstärkt, durch hohe Dosen verhindert werden. (Nach BREUSCH und THIERSCH.)

erfolgt durch die Niere, teilweise auch durch die Speichel-, Schweiß- und Talgdrüsen, wahrscheinlich unter Auftreten von freiem Jod, das örtlich reizt. So erklären sich wohl auch die Magenbeschwerden, daher nach dem Essen zu verabreichen. Infolge Ausscheidung durch den Speichel kann Stomatitis auftreten. In der sauren Reaktion

der Talgdrüsen kann besonders leicht elementares Jod in Freiheit gesetzt werden (Jodschnupfen, Stomatitis, Conjunctivitis, Jodacne). Bei diesem *Jodismus* mag auch eine eigentümliche *Gefäßwirkung* der Jodide beteiligt sein (zentrale Erregungszustände). Es ist zweckmäßig, diesen Zustand zu unterscheiden von den Erscheinungen der *allergischen Jodüberempfindlichkeit* (allergische Symptome der verschiedensten Art). Das im Blut zirkulierende Jod wird selektiv in der Schilddrüse gespeichert. Dort geht es teilweise in Thyroxin über. Die Wirkung der Jodsalze erinnert daher in vieler Hinsicht an die Schilddrüsenwirkung. Auch durch sehr kleine Joddosen, die nicht intermittierend gegeben werden, kann daher noch ein drittes Vergiftungsbild auftreten, nämlich der *Jodbasedow* und zuletzt *Jodkachexie*.

Eine 58jährige Dame erhielt wegen einer nicht einmal bestehenden Arteriosklerose von ihrem Hausarzt Jodkalium. Obwohl sie zum Skelet abmagerte, eine dauernde Pulsbeschleunigung über 140 und schließlich Vorhofflimmern bekam und unter ständiger Erregung, Schlaflosigkeit und Atemnot litt, wurde ihr das Jod weitergegeben (LESCHKE).

Eine wichtige *Unverträglichkeit* der Jodalkalien ist bei der gleichzeitigen Verordnung von *Jodsalzen und Nitriten* zu berücksichtigen. In saurer Lösung, wie in der Magensalzsäure, wird nämlich elementares Jod frei und macht Magenreizung. Weitaus gefährlicher ist die gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Verordnung von *Jodalkalien und Quecksilbersalzen*. Bei innerlichen Gaben von Jodiden und Einstäuben von Kalomel ins Auge, oder Spülungen der Harnwege mit Sublimatlösungen sind schwerste Verätzungen beobachtet worden. Es entsteht nämlich das gefährliche Quecksilberjodid.

Pharmakologie. Die örtliche Wirkung des elementaren Jods ist S. 478 beschrieben. Die *Allgemeinwirkung* der Jodsalze ist hauptsächlich als *Stoffwechselwirkung* aufzufassen, daneben ist eine unmittelbare Gefäßwirkung beteiligt. Doch kommt vielleicht auch eine physikochemische Wirkung ins Spiel. Bekanntlich stehen die Jodide zusammen mit den Rhodanverbindungen an dem äußersten Ende der HOFMEISTERSCHEN Reihe (s. S. 379).

Im Experiment kann man durch Fütterung von Cholesterin oder durch wiederholte Adrenalininjektionen Veränderungen der Arterien herbeiführen,

die an die menschliche Arteriosklerose erinnern. Es ist wichtig, daß eine solche *experimentelle Arteriosklerose* durch Jodsalze verhindert wird, obwohl im Experiment nur ganz bestimmte Joddosen in diesem Sinne wirken (Abb. 15). Durch solche Versuche hat die Jodbehandlung der Arteriosklerose eine rationale Basis erhalten bei Coronarsklerose, Aortitis und sonstigen arteriosklerotischen Veränderungen.

Rp. Kalii jodati 1,5
 Aqu. dest. ad 50,0
 S. täglich 1—2 Teelöffel.

Die *Kolloidwirkung* der Jodide wird besonders deutlich bei intravenöser Injektion hoher Dosen. Es findet sich nämlich unmittelbar anschließend eine Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Sofern hierbei eine Dosis von 10 g überschritten wird, zeigen sich beim Menschen nach $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ Tagen allgemeine Ödeme mit Gehirnerscheinungen, gelegentlich unter tödlichem Ausgang (OSBORNE). Dabei sind immer auch die katastrophalen Folgen einer *Jodüberempfindlichkeit* zu bedenken. Es ist daher zweckmäßig, jeder intravenösen Injektion die Probe auf Überempfindlichkeit vorzuschicken (1 g Natriumjodid 3mal täglich 2 Tage lang).

Die Kolloidwirkung zusammen mit der möglichen Erweiterung der Blutgefäße drückt sich indessen auch bei kleineren oralen Dosen aus durch die starke *Permeabilitätsveränderung der Gewebe*. Die Sekretionen werden angeregt, obwohl man die Jodsalze vorzugsweise nur zur Behandlung der Bronchitis alter Leute verwendet (3%ige Jodkaliumlösung eßlöffelweise). Die Lungentuberkulose wird bemerkenswerterweise auffällig verschlimmert.

Als Kolloidwirkung betrachtet man auch die Behandlung *syphilitischer Gummata* — die auch bei Ulceration unter Jodtherapie rasch abheilen — und von skrophulösen Lymphomen mit großen Jodkalidosen (0,5—2,0 g, 2—3mal täglich). Die Jodsalze wirken hier resorptionsfördernd. Sie dürfen jedoch nur bei gesunder Niere angewandt werden. Früher sind zum Teil enorme Mengen verabreicht worden, bei Actinomycosis bis zu 45 g Jodnatrium täglich. In solch extremen Dosen ist Jodkali am besten zu vermeiden.

Abgesehen von der Kolloidwirkung besitzen indessen die Jodsalze eine spezifische Verwandtschaft zu bestimmten inneren Drüsen, besonders zur Schilddrüse s. o. Merkwürdigerweise wirkt Jod indessen in kleinen Dosen auch auf den *Vorderlappen der Hypophyse* und bewirkt von dort aus eine verminderte Sekretion des thyreotropen Hormons. Gelegentlich werden daher Thyreotoxikosen durch sehr kleine Joddosen nicht verschlimmert, sondern gebessert; völlig gesichert ist die Wirkung hoher Joddosen zur Vorbereitung von Kropfoperationen nach PLUMMER (s. S. 26). Durch kurzdauernde (8—14 Tage) Kuren mit LUGOL-Lösung wird eine *Senkung des Basalstoffwechsels* herbeigeführt, mit Verschwinden der thyreotoxischen Erscheinungen (Beruhigung des Herzens und des Zentralnervensystems, Rückgang der Stoffwechselstörungen), so daß die nachfolgende Operation mit geringeren Gefahren verbunden ist. Diese Wirkung ist nur einmal zu erzielen, anschließend hat in jedem Falle die Operation stattzufinden, so daß diese PLUMMERSche Kur ausschließlich für den Bedarf des Chirurgen bestimmt ist. Bei dieser Vorbehandlung soll die Mortalität der Operation von 3,5 auf 0,7% gefallen sein. Noch deutlicher ist die Hypophysenwirkung mit anschließender Stoffwechselsenkung beim *Dijodtyrosin* (auch als *Jodgorgon* im Handel). Es ist aber wichtig festzustellen, daß im allgemeinen trotz zeitweiser Besserung der Basedowsymptome die Operation nicht zu umgehen ist, da anschließend an die

Stoffwechselsenkung durch langsamen Übergang des aus dem Dijodtyrosin abgespaltenen Jods in Thyroxin eine Verschlimmerung zu befürchten wäre. Wichtig ist die Behandlung der schwersten komatösen Zustandsbilder des Basedow mit hohen Joddosen, z. B. in Form von *Endojodin*.

Jodverbindungen als Röntgenkontrastmittel. Die Eigenschaft, einen Röntgenschaten zu erzeugen, kommt im Prinzip allen Verbindungen von Elementen höheren Atomgewichtes zu. Abgesehen vom Bariumsulfat (s. d.) spielt aber nur das Jod als röntgenschatengebendes Element eine praktische Rolle. Das beruht auf der Möglichkeit, Jod auf verschiedenste Art in organische Verbindungen einzuführen, es so zu entgiften und ihm weiter damit verschiedene Eigenschaften hinsichtlich Löslichkeit und Verteilung im Organismus zu verleihen.

Die wasserunlöslichen jodierten Fette (Jodipin und Lipiodol) sind ölige Kontrastmittel, die zur Darstellung des Bronchialbaumes (Bronchographie), des Rückenmarkkanals (Myelographie), des weiblichen Genitalapparates (Hysterosalpingographie) u. a. Verwendung finden. Soweit sie nicht auf natürlichem Wege wieder entleert werden, ist zu beachten, daß sie sehr lange Zeit am Orte der Applikation zurückbleiben.

Das Tetrajodphenolphthalein (*Jodtetragmost*) und ähnliche Verbindungen werden elektiv von der Leber in die Galle hinein abgeschieden. Bei der Eindickung der Galle in der Gallenblase wird ihre Konzentration dort so hoch, daß die Gallenblase einen Röntgenschaten erzeugt (GRAHAM und COLE). Das Präparat wird in Dosen von 2,5—4 g intravenös oder oral verabreicht. Bis zum Kontrasteffekt in der Gallenblase vergehen mehrere Stunden (*Cholecystographie*).

Nach intravenöser Injektion ungiftiger, gut harnfähiger Jodverbindungen gelingt die Röntgendarstellung von *Nierenbecken* und *Harnleiter*. Dazu ist es notwendig, daß der Harn diese Verbindungen in einer Konzentration erhält, die mindestens 2% Jod entspricht. Solche Verbindungen sind: *Perabrodil* (HECHT) (Dosis 7—10 g), *Uroselektan* (BINZ) (Dosis 12—15 g) u. a. Von Perabrodil werden z. B. 20 ccm der 35%igen Lösung, auf Körpertemperatur erwärmt, nicht schneller als in 2 Minuten injiziert. Zur Prüfung auf die nicht seltene Jodüberempfindlichkeit soll man 1 ccm, in 60 Sekunden injiziert, vorausschicken. Als Frühsymptome der Überempfindlichkeit werden Juckreiz der Augenbindehaut, Niesen und Reizhusten angeführt. Die Bekämpfung der allergischen Symptome erfolgt wie üblich (s. S. 141). Die Zeit der günstigsten Schattenwirkung liegt meist um 10—20 Minuten nach der Injektion (*Ausscheidungsurowgraphie*). Die gleichen Präparate werden auch zur Kontrastfüllung des Nierenbeckens durch den Harnleiterkatheter benutzt (*Pyelographie*), sowie zur Darstellung von Gefäßen (Arteriographie, Varicendarstellung, Gelenkhöhlen u. a.).

Von neueren Präparaten ist das *Biliselectan* zur Darstellung der Gallenblase zu erwähnen (3 g peroral). Ein weiterer Fortschritt wurde durch jodhaltige, in kolloider Form vorliegende, organische Verbindungen erzielt, die spezifisch im Retikuloendothel gespeichert werden, daher zur Röntgendarstellung von Milz und Leber dienen, darüber hinaus auch zur arteriographischen Darstellung der Gehirngefäße. Hier steht das *Hepatoslectan* zur Verfügung (Äthylester der Trijodstearinsäure), wovon 60 ccm der 50%igen kolloiden Lösung, intravenös injiziert, zur Darstellung von Leber und Milz verwendet werden. (Gemäß Besprechung mit G. HECHT.)

2. Nebenschilddrüsen.

Die *Nebenschilddrüsen* oder *Epithelkörperchen*, Glandulae parathyreoideae, sind der Schilddrüse benachbart, zum Teil in ihr eingebettet. Sie regulieren den *Kalkstoffwechsel*. Dabei bedürfen sie indessen der Mitarbeit anderer Faktoren (Vitamin D, Säurebasengleichgewicht).

Eine *Unterfunktion* der Glandulae parathyreoideae führt zur *Tetanie*. Sie ist besonders häufig im Kindesalter (Frühjahrstetanie) und oft mit Rachitis vergesellschaftet. Sie kommt aber auch beim Erwachsenen vor (Schwangerschaftstetanie u. a.). Oft beruht die Tetanie auf einer Verminderung des Blutkalks, der beim tetanischen Kind vom Normalwert 10 mg auf 7—8 mg-% gefallen sein kann. Es können aber auch bei Unterfunktion der Nebenschilddrüsen die

typischen Erscheinungen (CHVOSTEK-, ERB-, TROUSSEAU'sches Zeichen) bei normalem Kalkgehalt des Blutes eintreten, dann nimmt man eine Entionisierung von Calcium an.

Tetanie kann indessen auch ohne irgendwelche Beteiligung der Nebenschilddrüsen entstehen, und zwar dadurch, daß durch Verschiebung des Säurebasengleichgewichts oder durch komplexe Bindung von Calcium die Menge der Calciumionen im Blut vermindert wird (s. S. 277). In der Heilungsphase der Rachitis entsteht ein erhöhter Phosphatgehalt des Blutes, was gleichfalls zu einer Entionisierung des Blutkalkes führt, so daß die Erscheinungen der Tetanie auftreten. Bei der Behandlung der Rachitis sollte man daher die zusätzliche Zufuhr von Kalk nicht vergessen.

Auf der anderen Seite kann der Blutkalk extrem erniedrigt sein, ohne daß die Erscheinungen der Tetanie auftreten, z. B. bei der Urämie, bei der Werte bis zu 4 mg-% gefunden wurden. In solchen Fällen ist der Kalk besonders stark ionisiert. Die gleiche antitetanische Wirkung erzielt man durch Säuerung des Körpers (Salmiak, Calciumchlorid per os) (s. S. 392).

Jede Form der Tetanie reagiert augenblicklich auf Kalkzufuhr, ein Zeichen dafür, daß allein der verminderte Kalkgehalt des Blutes verantwortlich ist, und nicht etwa, wie man früher annahm, unbekannte Gifte, die bei Unterfunktion der Epithelkörperchen entstehen.

Das wirksame Hormon wurde durch COLLIP 1925 gefunden und weitgehend gereinigt. Es ist ein Eiweißkörper. Es führt nur bei parenteraler Zufuhr zu einer Erhöhung des Blutkalkes bei gleichzeitiger Verminderung des kolloiden Anteils des Blutkalkes, der mehr in die ionisierte Form übergeht. Dabei findet sich außerdem nach therapeutischen Dosen des Hormons ein Absinken der Serumphosphate, ebenso wie nach hohen Dosen im Beginn der Wirkung (Abb. 16).

Demgemäß kann eine Tetanie bei Tier und Mensch auch durch COLLIP-Hormon verhindert werden. Seine praktische Bedeutung ist indessen gering, da eine große Reihe anderer ebenso wirksamer therapeutischer Verfahren zur Behandlung der Tetanie zur Verfügung stehen (Diät, Calcium- und Säuretherapie, Vitamin D, A.T.10). Auch wirkt das COLLIP-Hormon nur sehr langsam. Der Höhepunkt seiner Wirkung ist erst in 6—20 Stunden erreicht, während bei intravenöser oder intramuskulärer Injektion von Calciumsalzen eine fast augenblickliche drastische Wirkung eintritt. Das ist besonders bei lebensbedrohlichen Zuständen wichtig, z. B. bei akutem Laryngospasmus, oder bei Krämpfen der Atemmuskulatur, bei denen eine sofortige Entspannung mit COLLIP-Hormon nicht zu erreichen ist, wohl aber durch Injektion von Calciumsalzen. [5—10 ccm einer 10%igen CaCl_2 -Lösung langsam i.v., bei Kleinkindern 2—5—10 ccm Calciumgluconatlösung 10% (SANDOZ) i.m.] (s. S. 405).

Bei Überdosierung des COLLIP'schen Hormons kommt es neben Allgemeinsymptomen zu einer Steigerung des Blutkalkes bis auf 15—20 mg-% unter gleichzeitigem Anstieg der Serumphosphate. Außerdem wird die Nierenschwelle für

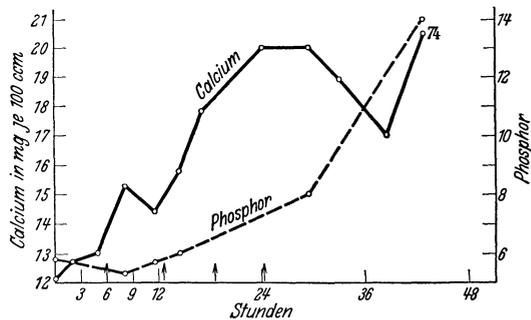


Abb. 16. Wirkung wiederholter Injektionen von Parathyreoidea-hormon auf den Calcium- und Phosphorgehalt (mg/100 ccm) im Blutserum eines normalen Tieres. Hund von 10 kg Körpergewicht, männlich. Bei jedem Pfeil wurden jeweils 6 ccm Extrakt (2 Rinder-Epithelkörperchen) subcutan injiziert. (Nach COLLIP, CLARK und SCOTT.)

diese Stoffe erniedrigt, so daß gewaltige Mengen von Kalk und Phosphaten durch die Niere abfiltriert werden (Abb. 16). Dadurch kann es gelegentlich zum Versagen der Nierenexkretion und zu schweren Nierenverkalkungen kommen; der Nachschub der abfiltrierten Kalk-Phosphatmengen erfolgt aus dem Apatit der Knochen. Dort bilden sich multiple fibröse Knochenherde ähnlich dem Bilde der *Ostitis fibrosa cystica* (RECKLINGHAUSEN). In der Tat liegt diesem Krankheitsbilde eine Überfunktion der Epithelkörperchen, gewöhnlich durch Tumorbildung, zugrunde. Die Behandlung besteht in Exstirpation der Tumoren.

3. Nebennierenmark.

Die blutdrucksteigernde Wirkung von Auszügen des Nebennierenmarks (SCHÄFER 1894) beruht auf ihren Gehalt an 1-Adrenalin. Die wirksame Substanz wurde von TAKAMINE in kristallisierter Form gewonnen und ihre Konstitution aufgeklärt. Diese großen Leistungen wurden gekrönt durch die synthetische Darstellung des Adrenalins (STOLZ 1903). Historisch gesehen erfolgte damals die erste Synthese eines Hormons.

Adrenalin (Suprarenin oder Epinephrin) (Formel s. S. 288) ist ein *Brenzkatechinabkömmling*, der sich im Gewebe durch spezifische Reaktion verrät (Eisenchloridreaktion, Chromsäurereaktion). Dieses *chromaffine Gewebe* findet sich nicht nur im Mark der Nebenniere, sondern auch an anderen Stellen, besonders in der Nähe des sympathischen Grenzstrangs.

Beim Umgang mit Adrenalin- bzw. Suprareninlösungen ist deren besondere Empfindlichkeit gegen Oxydation zu berücksichtigen. Diese äußert sich in einer bräunlichen Färbung der Flüssigkeit unter Bildung von Adrenochrom, was gleichzeitig eine Giftigkeitssteigerung bedeutet. Die Zersetzung ist besonders zu befürchten bei alkalischer Reaktion und bei der Einwirkung von Licht und Wärme. Die Sterilisation solcher Lösungen, z. B. nach Verdünnen der durch Säurezusatz stabilisierten käuflichen Suprareninlösung, darf daher nur nach neuerlichem Zusatz von wenig Salzsäure vorgenommen werden.

Physiologie. *Adrenalin* ist zusammen mit *Insulin* der wichtigste *Regulator des Zuckerstoffwechsels*. Adrenalin erhöht den Blutzuckerspiegel, Insulin erniedrigt ihn. Wird eine Hyperglykämie (*erhöhter Traubenzuckergehalt des Blutes*) ausgelöst, etwa durch 0,2—0,5 ccm einer Adrenalinlösung 1 : 1000 subcutan, oder in mehr direkter Weise durch Zufuhr von 2 Eßlöffel Traubenzucker auf ein Glas Wasser, so wird der Körper durch Ausschüttung von Insulin gegensteuern. Tritt dagegen Hypoglykämie ein, z. B. durch Injektion von 10 Einheiten Insulin, so wird der Körper mit Ausschüttung von Adrenalin antworten. Dieser Antagonismus äußert sich auch in vielen anderen Funktionen: z. B. wirkt Insulin anti-ketogen, Adrenalin dagegen ketogen.

Zu dieser Stoffwechselwirkung des Adrenalins tritt eine Nervenwirkung: Adrenalin ist das wichtigste *Erregungsmittel der sympathischen Nervenendigungen*. Insulin wirkt, wenn auch wenig, auf den Parasympathicus.

Die Nebennieren des Menschen enthalten rund 8—9 mg Adrenalin. Diese Mengen würden genügen, um bei plötzlicher Überschwemmung des Blutes den sofortigen Tod herbeizuführen. Nur kleinste Bruchteile dieses Vorrates werden gewöhnlich ins Blut abgegeben, weniger als 0,1—0,2 γ pro Minute pro Kilogramm. Dosen von 0,2—0,3 γ besitzen nur eine Blutzuckerwirkung, sind dagegen zu gering, um eine allgemeine Erregung des Sympathicus herbeizuführen.

Erst bei besonderen Anforderungen, wie bei plötzlichen Gewaltleistungen, Erstickungszuständen, Aufregungen oder unter dem Einfluß von Giften wie Nicotin, Kohlenoxyd und bei zentral erregenden Stoffen erfolgt eine *plötzliche Ausschüttung von Adrenalin*, so daß im Blut ein Wert bis zu 1γ pro Minute pro Kilogramm erreicht wird. Dann setzen sympathische Reizerscheinungen ein.

Man stellt sich vor, daß durch diese Adrenalinausschüttung *im Fall der Not eine zusätzliche Kraftleistung* ermöglicht wird: Dabei werden nämlich die *Blutspeicher* entleert (Abb. 17); auf diese Weise wird mehr Hämoglobin zum Transport des Sauerstoffs zur Verfügung gestellt (Überwindung des toten Punktes beim Sport). Das *Herz* schlägt schneller und entleert sich vollständiger, der *Blutdruck* steigt. Durch die veränderte Blutverteilung werden Herzmuskel und willkürliche Muskulatur besser mit Sauerstoff versorgt. Aber auch die *Muskelleistung* selbst wird durch Adrenalin direkt verbessert.

Das Mehr an Stoffwechselprodukten muß schneller verarbeitet werden: der *Stoffwechsel* steigt, die *Atmung* wird vermehrt; um dem vermehrten Luftwechsel zu genügen, erweitern sich die *Bronchiolen*.

Auch die *Sinnesorgane* passen sich den erhöhten Anforderungen an: Die Pupillen erweitern sich, bei Tieren steigt der *Kampftrieb*: Das Fell sträubt sich.

Andere Funktionen, die für den Notfall nicht wichtig sind und die nur unnütze

Energieanforderungen an den überlasteten Körper stellen würden, werden stillgelegt: Der Magen-Darmkanal erschlafft. So lassen sich die wichtigsten Adrenalinwirkungen und Nebenwirkungen unter dem Bilde der Notfallfunktion vereinigen.

Es hat sich herausgestellt, daß die peripheren Adrenalinwirkungen deutlicher zutage treten, wenn der zugehörige sympathische Nerv durchschnitten und degeneriert ist. So wird z. B. durch Exstirpation des Ganglion cervicale superius beim Kaninchen die zugehörige Pupille gegen Adrenalin überempfindlich, was zur Bestimmung der im Blute kreisenden AdrenalinKonzentrationen verwandt wird. Mit Hilfe dieser Methode läßt sich z. B. auch die Ausschüttung von Adrenalin aus den Nebennieren unter der Einwirkung von Insulin und Histamin oder nach den oben aufgeführten Giften nachweisen. Überempfindlichkeit des Erfolgorgans gegen Adrenalin nach Degeneration des entsprechenden Nerven ist auch beim Menschen beobachtet worden.

Pathologische Störungen der Adrenalinabgabe beobachtet man bei Nebennierentumoren. Sie können sich kenntlich machen durch anfallsweise Überschwemmung des Blutes mit Adrenalin und Auftreten der entsprechenden sympathischen Reizerscheinungen: Tachykardie, Blutdruckerhöhung und allgemeine Labilität des Gefäßsystems. In solchen Fällen ist dann gewöhnlich ein chirurgischer Eingriff angezeigt.

Eine Unterfunktion des Nebennierenmarks ist nicht mit Sicherheit bekannt, da das übrigbleibende chromaffine Gewebe die Funktion übernimmt. Die



ADDISONsche Krankheit, bei der große Teile Mark mit zugrunde gehen können, besteht wesentlich in einer Unterfunktion der Nebennierenrinde. Da im Wirkungsbilde des Adrenalins sein Einfluß auf Herz und Gefäße weit im Vordergrund steht, zudem das Adrenalin von den anderen Herz- und Gefäßmitteln, die mit ihm in die gleiche pharmakologische Reihe gehören, nicht abgetrennt werden kann, so ist die Pharmakologie und Toxikologie dieses Stoffes an anderer Stelle besprochen worden (s. S. 283).

4. Nebennierenrinde.

Nach vielen Vorarbeiten wurde die Funktion der Nebennierenrinde durch SWINGLE und PFIFFNER 1930 aufgeklärt. Bis dahin war es zweifelhaft, ob der ADDISONschen Krankheit ein Versagen des Marks oder der Rinde zugrunde liegt, da die Tuberkulose, die den Prozeß auszulösen pflegt, gleichmäßig beide Teile befällt. Diese Frage ist heute entschieden, da die ADDISON-Symptome auf ein Nebennierenrindensextrakt, das Cortin, ansprechen. Dieses enthält ein Gemisch verschiedener Hormone, die genau noch nicht bekannt sind. Darunter finden sich u. a. zwei nahe verwandte Sterinkörper, *Corticosteron* und *Desoxycorticosteron*, die auch pharmakologisch annähernd die gleichen Wirkungen besitzen, und die die meisten durch Exstirpation der Nebennieren herbeigeführten Ausfallserscheinungen mehr oder weniger vollständig reparieren. Diese stehen chemisch in naher Beziehung zu den Geschlechtshormonen (s. S. 87), besonders zum Testosteron. Daraus erklärt sich wohl, daß bei Überproduktion von Rindenhormon, z. B. bei Rindentumoren, beim sog. *Hirsutismus* der Frau, maskuline Züge auftreten.

Die Corticosteroide werden heute auch synthetisch dargestellt. Das Corticosteron (REICHSTEIN 1937) ist als *Cortenyl*, das Desoxycorticosteronacetat als *Cortiron* im Handel. Die synthetische Herstellung dieser wirksamen Prinzipien bedeutete einen gewaltigen Fortschritt. War doch bis dahin zur Erhaltung des Lebens eines ADDISON-Patienten täglich der Extrakt aus 1500—2500 g frischer Nebennierenrinde notwendig, was in Anbetracht der Kleinheit dieses Organs (es wiegt beim Menschen bloß 10—15 g) nur unter gewaltigen Kosten zu erreichen war. Es muß allerdings darauf verwiesen werden, daß ein vollständiger Ersatz des komplexen Cortins durch die synthetischen Stoffe zwar bei dem Symptom der Adynamie durchaus erreicht ist — sofern nämlich gleichzeitig eine strenge Regelung des Mineralhaushaltes durchgeführt wird — daß indessen andere ADDISON-Symptome weniger gut auf die Corticosteroide allein reagieren. Demzufolge sind diese Präparate auch bei leichteren Störungen der Rindentätigkeit überaus wertvoll und auch wirtschaftlich tragbar; da wasserunlöslich, werden sie in Öl gelöst verabfolgt.

Die pharmakologische Testierung der wirksamen Stoffe erfolgt gewöhnlich an Ratten, Katzen oder Hunden, denen die Nebennieren exstirpiert wurden, und die mit Hilfe solcher Stoffe auch jahrelang die Exstirpation überleben.

Das auffälligste Symptom nach Exstirpation der Nebennieren ist die rasch einsetzende *Adynamie* der willkürlichen Muskulatur (Abb. 18). Diese läßt sich durch Cortin oder die synthetischen Sterone prompt beseitigen. Sie hängt zusammen mit einer charakteristischen Störung des *Muskelstoffwechsels*, die sich besonders an der verzögerten Resynthese des *Muskelglykogens* bemerkbar macht.

Auch in der Leber findet sich nach Nebennierenexstirpation ein Glykogenschwund. Gleichzeitig besteht *Hypoglykämie*, es zeigt sich eine Insulinüberempfindlichkeit und eine Adrenalinunterempfindlichkeit. Die Veränderung des Muskelstoffwechsels zeigt sich auch an einer toxischen Kreatinurie.

Außer dem Kohlehydratstoffwechsel wird auch der *Fett- und Lipoidstoffwechsel* von der Nebennierenrinde aus weitgehend beherrscht. Die Synthese der Fettsäuren zu Muskelfett, die in der Darmepithelzelle vor sich geht, versagt beim Fehlen des Cortins und wird durch künstliche Zufuhr des Hormons wieder in Gang gesetzt. Auch die Darmresorption anderer Stoffe, so des Traubenzuckers und des Lactoflavins, soll unter dem Einfluß der Nebennierenrinde stehen, und zwar wird eine Beziehung dieses Organs zu den *Phosphorylierungsvorgängen* angenommen.

Von ganz besonderer Bedeutung ist die Beziehung der Nebennierenrinde zum *Mineralstoffwechsel* und damit auch zum Wasserhaushalt. Es hat sich gezeigt, daß hier der Kochsalzstoffwechsel ähnlich gesteuert wird wie der Kalkstoffwechsel durch die Epithelkörperchen. Typisch sind daher sowohl nach Exstirpation der Drüsen als auch bei der ADDISONschen Krankheit die *schweren Kochsalzverluste*, die frühzeitig zu einem Absinken des Blutkochsalzspiegels und im weiteren Verlauf zu einer Salzangelurämie führen können. Das gibt die Erklärung dafür, daß bestimmte ADDISON-Symptome sich auch durch Zufuhr von Kochsalz günstig beeinflussen lassen. Gleichzeitig mit den Kochsalzverlusten tritt eine *mangelnde Ausscheidung von Kaliumionen* in Erscheinung. Diese häufen sich im Serum an und führen zu einer besonderen Empfindlichkeit des Organismus gegen Kalisalze. Daher läßt sich durch eine strenge, aber sehr schwer durchführbare kaliumarme Diät bei ADDISON-Kranken ein gewisser therapeutischer Erfolg erzielen. In neuerer Zeit wird bei der diätetischen Behandlung auch eine Zulage von Natriumbicarbonat empfohlen.

Auf Grund dieser tiefgreifenden Störung im Mineralhaushalt findet sich nach Exstirpation der Nebennierenrinde auch eine enorme *Eindickung des Blutes* mit Verlangsamung der Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Auch der *Kreislauf* unterliegt der Steuerung nicht nur durch das Nebennierenmark, sondern auch durch die Nebennierenrinde. Charakteristisch für die ADDISONsche Krankheit sind der niedrige Blutdruck sowie eine typische Kreislaufregulationsstörung, die darin besteht, daß der Kreislauf der ADDISON-Kranken nicht in der Lage ist, sich plötzlichen Anforderungen genügend anzupassen. Diese Symptome der Rindenschwäche reagieren auf Cortininjektion. Allgemein ist bei hypotonen Zuständen an die N.N.-Rinde zu denken, z. B. auch bei bestimmten *Schockzuständen*. Auch der Gesamtstoffwechsel weist Veränderungen auf. So fand sich nach Cortinzufuhr zwar keine Veränderung des Grundumsatzes, wohl

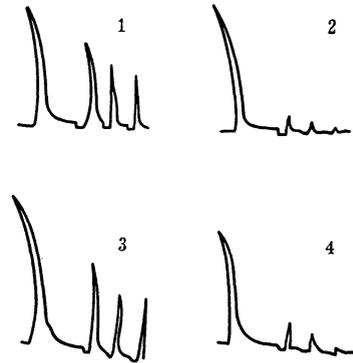


Abb. 18. Muskelwirkung des Rindenhormons an der nebennierenlosen Ratte, demonstriert am Gastrocnemius nach rhythmischer faradischer Reizung des Nerven. (Nach EVERSE und DE FREMERY.)

1 Normaler Ablauf der Muskelzuckungs- und -ermüdungskurve. 2 Vorzeitige Erschöpfung des Muskels eines nebennierenlosen Tieres. 3 Völlige Normalisierung der Muskelreaktion eines nebennierenlosen Tieres durch vorhergehende Behandlung mit Cortin. 4 Wiederauftreten der krankhaften Muskelschwäche beim nebennierenlosen Tier nach Absetzen des Cortins.

aber wurde die Muskularbeit ökonomischer, es scheint sich allgemein eine innere Sauerstoffersparnis des Gewebes einzustellen. Damit hängt wohl zusammen, daß auch bei gesunden Tieren und Menschen die Muskelermüdung durch Rindenhormon hinausgeschoben wird.

Die Nebennierenrinde greift tief ein in die *Entgiftungsvorgänge*. Für Barbitursäuren, Tribromäthylalkohol, Morphin und besonders für Toxine ist das im Experiment nachgewiesen. So z. B. wird auch die nach Diphtherietoxin auftretende schwere Herzmuskelschädigung durch Rindenhormon günstig beeinflußt, woraus man seine Anwendung bei postdiphtherischer Herzmuskelschwäche und bei den entsprechenden Lähmungen ableitete.

Die entgiftende Funktion der N.N.-Rinde zeigt sich auch darin, daß diese unter der Einwirkung endogener und exogener Gifte und Bakterientoxine, aber z. B. auch bei gesteigerter Muskularbeit hypertrophieren kann.

Es hat sich gezeigt, daß addisonähnliche Symptome auch ohne histologische Zerstörung der Nebennierenrinde auftreten können. Sie finden sich z. B. gelegentlich schon während der *Schwangerschaft*. Besonders eindrucksvoll ist die Wirkung des Rindenhormons bei schwerstem Schwangerschaftserbrechen. Dieses entsteht nach neueren Forschungen durch übermäßige Beanspruchung der Nebennierenrinde in den ersten Schwangerschaftsmonaten, und diese besondere Beanspruchung soll aufhören, sobald der Fetus selber Rindenhormon in genügender Menge produziert. In solchen Fällen kann man mit Rindenhormon eine prompte Wirkung erzielen, auch in Fällen, in denen die früher üblichen Arzneimittel versagt hatten. Schwere anatomische Läsionen der Nebennierenrinde zeigen sich öfters bei *Infektionskrankheiten* wie Diphtherie, Scharlach, Sepsis u. a., auch bei *Verbrennungen* und *Erfrierungen*, sowie bei *Strahleneinwirkungen*. Bei all diesen Krankheiten können sich typische Symptome einer Rindenschwäche entwickeln, besonders auffallend die Adynamie, die dann auf Zufuhr von Rindenhormon anspricht. Eine besondere Bedeutung besitzt die *Leberschutztherapie* mit Hilfe von Cortin.

Während man in leichteren Fällen von Rindenschwäche mit Diätmaßnahmen auskommt, müssen in schweren Fällen je nach dem Grade der Störung kleine (2—5 mg täglich) oder große (bis 35 mg täglich) Mengen des Cortirons zusätzlich verabreicht werden. Neben der perlingualen Anwendung wird auch die subcutane Einpflanzung des wasserunlöslichen Hormons in Form von Tabletten zu je 50 mg empfohlen. Aus solchen Tabletten wird täglich etwa 0,25 mg herausgelöst und man erzielt so eine Dauerwirkung.

Eine gefährliche *Nebenwirkung* der synthetischen Sterone besteht im Auftreten einer Hypertension, unter Umständen schwerster Natur, mit Herzschwäche und gelegentlich tödlichem Ausgang. Gleichzeitig scheint in solchen Fällen regelmäßig eine Hypoglykämie aufzutreten, gelegentlich auch schwere Ödeme, sogar Lungenödem, die mit der Kochsalzzufuhr zusammenhängen, so daß vor der routinemäßigen Anwendung solcher Stoffe dringend gewarnt wird.

5. Thymus.

Die offensichtlichen Beziehungen der Thymusdrüse zu den Wachstumsvorgängen und besonders zur Geschlechtsentwicklung sind lange Zeit im Experiment nicht faßbar gewesen. Da das Drüsengewebe von der Geburt an atrophiert und langsam dem lymphatischen Gewebe Platz macht, so war mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Funktion der Thymusdrüse nur in den ersten

Stufen der Entwicklung zu erwarten. Gewisse Wirkungen von Thymusextrakten beobachtete RIDDLE an der Taube: Die Bildung der Eischale hängt mit der Thymusdrüse zusammen. Von grundsätzlicher Bedeutung ist dagegen die Wirkung derartiger Extrakte auf das Wachstum und die Geschlechtsentwicklung von weißen Ratten, die über mehrere Generationen mit Thymusextrakten behandelt wurden (ROWNTREE).

In der 1. Generation z. B. fand der Descensus der Testes zwischen dem 35. und 40. Tage statt, in der 6. Generation nach 3—4 Tagen. Ähnlich verhielten sich die Öffnung der Vagina, Augen und Ohren, das Erscheinen der Zähne und des Haarkleides. Eine therapeutische Bedeutung haben diese Versuche bis heute nicht erlangt, auch sind sie bisher von anderer Seite nicht bestätigt worden. Ebenfalls unbestätigt ist die Ansicht, daß die wesentliche Wirkung des Thymushormons in einer energetischen Nutzbarmachung des Glykogengehaltes in Leber und Herzmuskel bestehen soll (BOMSKOV).

6. Bauchspeicheldrüse (Pankreas).

Frühzeitig hat man bei schweren Diabetikern Degenerationsvorgänge in den LANGERHANSschen Inseln festgestellt. Durch die Entdeckung des *experimentellen Pankreasdiabetes* (v. MERING und MINKOWSKI 1889) wurde nachgewiesen, daß die lange vermutete Beziehung zwischen Pankreas und Diabetes zu Recht besteht. Wirksame Extrakte wurden 1922 von BANTING und BEST in Kanada isoliert.

Heute wissen wir, daß es seltene Diabetesfälle gibt, in denen nicht die LANGERHANSschen Inseln primär erkrankt sind, sondern der Hypophysenvorderlappen (diabetogenes Hormon). Nach zusätzlicher Exstirpation der Hypophyse tritt an pankreasexstirpierten Hunden keine Hyperglykämie mehr auf (HOUSSAY). Andererseits führen Injektionen von Vorderlappenextrakten unter Umständen zu echtem Diabetes unter Auftreten schwerer Degenerationen im Inselorgan. Auch erfolgen Blutzuckerregulationen über Mark und Rinde der Nebenniere sowie über die Schilddrüse, deren Hormon, das Thyroxin, dem Insulin entgegenwirkt. Auch Lues kann den Diabetes herbeiführen.

Insulin ist ein hochmolekularer schwefelhaltiger Eiweißkörper. Da die genaue chemische Konstitution nicht bekannt ist, so wird Insulin nicht nach dem Gewicht, sondern nach pharmakologischen Einheiten dosiert. Eine Insulin-einheit ist diejenige Dosis, die bei einem Kaninchen von 2 kg nach 24stündigem Hunger den Blutzucker von 0,1 auf 0,045% senkt. Bei diesem Grenzwert setzen beim Kaninchen klonische Krämpfe ein, die durch Injektion von Traubenzucker sofort unterbrochen und behoben werden. Das im Handel befindliche Insulin wird aus der Pankreasdrüse des Schweines und anderer Schlachttiere und sogar von Fischen gewonnen. Nach dem Vorbild der Universität Toronto wird unser Insulin durch das *deutsche Insulin Komitee* klinisch geprüft.

Die menschliche Pankreasdrüse enthält rund 300—400 E. Bei Diabetikern sind Mengen von 200—300 E. bestimmt worden. Es ist demnach wiederum eine mehrfach tödliche Dosis von Insulin in den LANGERHANSschen Inseln enthalten. Die Ausschüttung von Insulin muß daher aufs genaueste reguliert werden. Man schätzt den täglichen Bedarf bei einem gesunden Menschen auf etwa 12 Einheiten, der aus dem Insulinvorrat abgegeben wird.

Die Bildung des Insulins erfolgt unter dem Einfluß der Hypophyse. Die *Ausschüttung* wird in erster Linie durch den Blutzucker reguliert. Daher kann man gelegentlich durch Zufuhr von Traubenzucker hypoglykämische Symptome

erzielen (*Heißhunger*, Durst, Schweißausbruch). Man benutzt diese Hungerreaktionen zu Mastkuren (2—3 Eßlöffel Dextropur auf ein Glas Wasser morgens nüchtern). Im gleichen Sinne, nämlich in dem einer Ausschüttung von Insulin, ist auch das Adrenalin wirksam, das seinerseits vermehrt aus dem Nebennierenmark abgegeben wird, sobald der Insulinspiegel im Blute steigt. Dadurch erfolgen — auch von der Hypophyse her — sehr wichtige Gegenregulationen. Aber auch das Zentralnervensystem, und zwar ein *Zentrum im Mittelhirn*, ist an der Ausschüttung von Insulin beteiligt. Auf dem Umwege über diese Zentren — nach anderen Autoren gleichzeitig als Lebergifte — wirken die blutzuckersenkenden Stoffe vom Typ des *Synthalins*, eines Abkömmlings des Guanidins. Sie sind zentrale Krampfgifte, die nicht insulinartig wirken, sondern eine Ausschüttung des körpereigenen Insulins zur Folge haben.

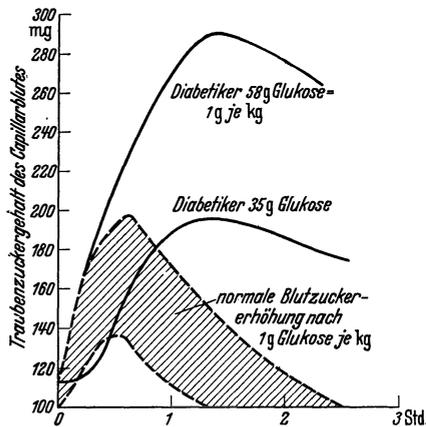


Abb. 19. Blutzuckercurven beim Normalen und beim Diabetiker nach Zufuhr von Traubenzucker. Man sieht, daß der Diabetiker eine bestimmte Gabe von Traubenzucker mit einem sehr starken und anhaltenden Anstieg des Blutzuckers beantwortet. (Nach PETERS und VAN SLYKE.)

Eine *Mindersekretion* der LANGERHANSschen Inseln führt zu Diabetes mellitus. Sie äußert sich hauptsächlich in einer mangelhaften Verarbeitung der Kohlehydrate und Ketokörper (Abb. 19). Für einen derart geschädigten Inselapparat ist charakteristisch, daß durch reichliche Zufuhr von Kohlehydraten eine weitere Schädigung gesetzt werden kann. So läßt sich der unvollständige sog. SANDMEYERSche Diabetes des Hundes durch Belastung mit Kohlehydraten in einen echten Diabetes überführen (ALLEN). Andererseits läßt sich die

Funktion der Inselzellen durch Fettfütterung, aber auch durch Hunger und Insulinzufuhr stilllegen, so daß eine gewisse Schonung erzielt wird. Bei lang durchgeführter Behandlung mit Depotinsulin kann sogar eine Inaktivitätsatrophie der Inselzellen nachgewiesen werden, ein Hinweis, daß die prophylaktische Anwendung von Insulin z. B. bei nur bedrohten Kindern nicht gerechtfertigt ist. Es ist auch eine *Überfunktion* der LANGERHANSschen Inseln bekannt, die gewöhnlich durch Tumoren hervorgerufen wird (Hyperinsulinismus). In solchen Fällen treten anfallsweise die Symptome der Hypoglykämie auf. Hier zeigen sich Übergänge zu den anfallsweise auftretenden gutartigen Schwächezuständen, die auf erniedrigtem Blutzucker beruhen und durch Zufuhr von Traubenzucker prompt behoben werden.

Pharmakologie. Insulin bewirkt bei normalen und diabetischen Personen eine *Senkung des Blutzuckers* (Abb. 20). Jede Form des erhöhten Blutzuckers wird durch Insulin herabgesetzt. Besonders wichtig ist die Beeinflussung der alimentären Glykämie. Die Zuckertoleranz wird durch Insulin verbessert. Die *Verlangsamung der Glucoseverwertung*, die als erstes Zeichen im Diabetes zu gelten hat, wird *durch Insulin aufgehoben*.

Die Senkung des Blutzuckers geht nach subcutaner Injektion gewöhnlich ziemlich rasch vor sich. In 1—2 Stunden, häufiger nach 3—5 Stunden,

gelegentlich erst nach 10 Stunden, ist der tiefste Blutzuckerstand erreicht. Die Wirkung einer mittleren Dosis hält 6—8—10, gelegentlich auch 24 Stunden an.

Die Senkung des Blutzuckers geht einher mit einer Steigerung des Glykogenansatzes in Leber und Muskulatur. Man stellt sich vor, daß die normale Verbrennung des Traubenzuckers durch energetische Vorgänge weitergeht, daß indessen der *physiologische Nachschub aus den Glykogenspeichern aufhört*. Hierbei scheinen die Vorgänge in der Muskulatur wichtiger zu sein als in der Leber. Gleichzeitig ist ein verbesserter Zuckerverbrauch nachgewiesen, und zwar findet sich nach Insulin eine Steigerung des respiratorischen Quotienten (GRAFE).

Mit der Senkung des Blutzuckers verschwindet langsam auch der *Harnzucker* des Diabetikers. Wenn der Blutzucker unter die Nierenschwelle gesenkt ist (unter 0,16%), so kann kein Zucker mehr im Harn erscheinen. Beim Menschen rechnet man, daß für jede zugeführte Einheit Insulin etwa 1—2 g Traubenzucker aus dem Harn verschwinden. Aus der Gesamtmenge des Harnzuckers läßt sich so ungefähr die nötige Insulinmenge berechnen. Es gibt indessen Fälle, in denen auf 1 Einheit 6 g Traubenzucker verschwinden, und andere, bei denen umgekehrt mehrere Einheiten notwendig sind, damit 1 g Traubenzucker weniger ausgeschieden wird. Man muß auch damit rechnen, daß gelegentlich das Gewebe an Traubenzucker verarmt, ohne daß der Blutzuckergehalt sich wesentlich ändert.

Die *Anreicherung der Leber mit Glykogen* (mit Hilfe von Traubenzucker-Insulinkuren) bedeutet gleichzeitig einen Schutz gegen Lebergifte, der durch Anreicherung mit Lecithin noch erhöht wird. Die oft verordnete Milchnerapie ist demgegenüber unzweckmäßig (s. S. 339). Sobald die ersten Zeichen der drohenden akuten gelben Leberatrophie auftreten (Ikterus), sollte man daher mit einem wirksamen Leberschutz beginnen (2—3mal täglich 10—20 Einheiten Insulin zusammen mit Traubenzucker). Diese Verfahren sind auch bei Lebercirrhose und anderen Lebererkrankungen gelegentlich von Wert. Nach anderer Meinung können größere Insulinmengen, gelegentlich schon 10 Einheiten, zu einer Glykogenverarmung der Leber führen; für solche Fälle, z. B. bei Icterus catarrhalis, werden heute Nebennierenrindenextrakte, wie Cortison, empfohlen (EPPINGER).

Insulin wirkt auch auf den *Abbau der ketogenen Nahrungsstoffe*. Als solche hat man nicht nur wie früher die Fettsäuren aufzufassen, die nach dem Schema der β -Oxydation (KNOOP) zu β -Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton abgebaut werden. Die gleichen Endprodukte entstehen vielmehr auch beim

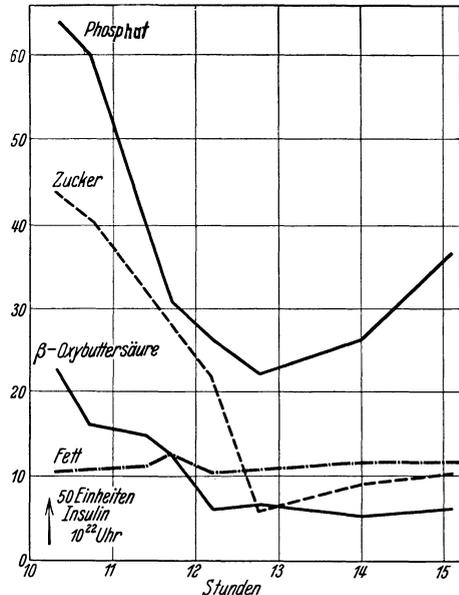


Abb. 20. Hund mit Pankreasdiabetes. Einige Tage ohne Insulin. Wirkung des Insulins auf Blutphosphate (mg-%), Blutzucker (cg-%), Beta-oxybuttersäure (mg-%), Blutfett (mg/ccm). (Nach CHALKOFF, MACLEOD, MARKOWITZ und SIMPSON.)

Abbau gewisser Aminosäuren wie Leucin, Tyrosin, Phenylalanin, so daß das Nahrungseiweiß zum Teil als Lieferant von Ketokörpern, zum Teil aber auch als Zuckerquelle wirken kann. Auch ist ein ketogenes Hormon im Vorderlappen der Hypophyse nachgewiesen (BURN):

Nach Injektion von Insulin verschwinden Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure aus Harn und Blut, Aceton aus der Atemluft. *Jede Form der ketogenen Acidosis wird durch Insulin beeinflusst*, mögen die Ketokörper durch Diabetes, durch Hungeracidosis, durch vorübergehende Narkose und Operation, durch schwere anhaltende Diarrhöen (wie bei der Sommerdiarrhoe der Kinder oder Cholera) oder durch andere pathologische Zustände entstehen.

„Die Fette verbrennen im Feuer der Kohlehydrate“, und man stellt sich vor, daß die antiketogene Wirkung von Insulin durch eine Mehrverbrennung von Kohlehydraten bzw. als „gekoppelte Reaktion“ erfolgt. Ebenso wahrscheinlich indessen ist eine unmittelbare Wirkung auf den Abbau der Ketokörper. Durch besonders starke Unterfunktion der LANGERHANSschen Inseln entsteht auch eine Transportlipämie. Hunde mit Pankreasdiabetes gehen nicht an der Hyperglykämie, sondern an *Verfettung der Leber* zugrunde. Die *Lipämie* des Diabetikers gilt als besonders ungünstiges Zeichen. Sie pflegt auf Insulinzufuhr zu reagieren. Insulin wirkt auch auf den *Eiweißstoffwechsel*, und zwar besitzt es eine eiweißsparende Wirkung. Bemerkenswert ist auch die Veränderung des *Wasserhaushalts*. Diese Insulinwirkung ist um so mehr zu berücksichtigen, als die Diabetiker schon an sich durch eine Tendenz zur Wasserretention und zur Ödembildung ausgezeichnet sind, die sich besonders bei Haferkuren äußert, dann aber durch Insulin in gefährlicher Weise verstärkt werden kann; durch die Ödembildung können bei Herzkranken eine schwere Belastung des Herzens und damit Anfälle von Atemnot auftreten. Auch weitere Symptome des Diabetes, wie *Polyurie* (durch Ausscheidung von großen Traubenzuckermengen verursacht), der *Heißhunger* und *Durst* des Diabetikers, können auf Insulin verschwinden. Andererseits bewirkt das Hormon eine Mehrbildung von Magensaft, so daß gelegentliche *Hyperazidität* beobachtet wird. Im Coma diabeticum wird auch die verminderte *Alkalireserve* durch Insulin beeinflusst, so daß es nicht mehr nötig ist, die Gefahr einer Alkalischädigung durch Zufuhr hoher Dosen von Natriumbicarbonat oder Soda auf sich zu nehmen, die vor der Entdeckung des Insulins zur Bekämpfung der Acidosis verwendet wurden.

Eine der wichtigsten Entdeckungen auf dem Gebiete der Psychiatrie ist die Behandlung der *Schizophrenie* mit Inselhormon (SAKEL). Der dadurch herbeigeführte schwere hypoglykämische Schock mit epilepsieähnlichen Anfällen kann schlagartig den katatonen Zustand durchbrechen. Ähnliche Wirkungen beobachtet man auch bei hohen Krampfdosen von Cardiazol (v. MEDUNA), sie sind demnach nicht spezifisch für Insulin. Das Inselhormon wird auch bei Morphinismus zur Unterstützung der Entziehungskur verordnet.

Therapie. Wichtig ist ein gut standardisiertes Präparat, das möglichst eiweißfrei (Gefahr der Sensibilisierung, gewöhnlich sich äußernd in Urticaria, auch durch interkurrente Behandlung mit Seren herbeizuführen) und reizlos ist (Gefahr einer Fettgewebsnekrose). Man sollte daher jedesmal an einer anderen Stelle spritzen und hohe Insulindosen lieber auf mehrere Stellen verteilen. Einige Insulinpräparate enthalten blutzuckersteigernde Stoffe (BÜRGER).

Bei Anwendung von Insulin ist zu bedenken, daß nach subcutaner Zufuhr die Wirkung nach etwa 3—5 Stunden den Höhepunkt erreicht, innerhalb von 24 Stunden abklingt. Bei intravenöser Injektion wirkt das Insulin zwar prompter, jedoch sind auch die Gegenregulationen (Ausschüttung von Adrenalin) stärker. Auch verschwindet das Insulin innerhalb der ersten zwei Stunden aus dem Blut, so daß nach dieser Zeit ein wesentlicher Unterschied zwischen subcutaner und intravenöser Zufuhr nicht mehr vorhanden ist. Die Einspritzung in die Venen wird daher wohl nur angewandt, um die Behandlung des Coma diabeticum einzuleiten.

Was die *Indikation* der Insulinbehandlung des Diabetikers angeht, so ist bekannt, daß man bei junglichem Diabetes trotz strengster Diät ohne Injektion nicht auskommt. Beim Erwachsenen hingegen wird man zum Insulin nur greifen, wenn die Diätbehandlung (s. S. 62) nicht ausreicht, also vielleicht in $\frac{1}{4}$ der Fälle. Sie ist notwendig, wenn bei Einstellung mit einer Diät, die einen Gehalt von 100 g Kohlehydrat besitzt, die außerdem einen den Bedarf deckenden Caloriengehalt und genügende Mengen von Eiweiß, Vitaminen, Mineralien garantiert, eine Zucker- und Acidosisfreiheit nicht zu erzielen ist. Darunter fallen auch solche Fälle, in denen trotz Entziehung von Kohlehydraten große Zuckermengen im Harn auftreten, da hier Kohlehydrate auch aus dem Eiweiß gebildet werden. Bei jedem Diabetiker aber wird man für Insulin sorgen, sofern *ernstere Komplikationen* auftreten (Allgemeinfektionen, bei Pneumonie und anderen fieberhaften Erkrankungen, interkurrente Tuberkulose, Karbunkulose, diabetische Gangrän, vor Narkose und Operationen). Nach Abheilen der Komplikationen kann das Insulin gewöhnlich wieder abgesetzt werden, wenn der Patient auf eine entsprechende Diät neu eingestellt wird. Bei solchen interkurrenten Erkrankungen sind außerdem die notwendigen Insulinmengen gänzlich andere wie ohnedem. Die notwendigen Insulinmengen sind auch abhängig von der *Muskelarbeit* und der *Außentemperatur*. Bei *Acidosis* sind sehr viel größere Insulinmengen notwendig, während bei Alkalosis, z. B. nach Darreichung von Alkalien, vielleicht auch bei stark basischer Diät, Insulin eingespart werden kann. Auch bei *fettarmer Ernährung* sinkt der Insulinbedarf. Grundsätzlich sollte man möglichst kleine, aber wirksame Dosen geben, da bei großen Dosen Gegenregulationen auftreten.

Die nötige Insulinmenge pflegt man annähernd aus der Menge des Harnzuckers im Tagesurin zu berechnen. Im Durchschnitt werden täglich 30 Einheiten gegeben, 15 Einheiten etwa $\frac{1}{2}$ Stunde vor dem Mittagessen, 15 Einheiten vor dem Abendessen. Die Wirkung des Insulins läßt sich nachweisen durch Bestimmung des Harnzuckers und der Acetonkörper. Dementsprechend werden Insulinzufuhr und Diät, insbesondere die erlaubten Mengen von Kohlehydraten gegeneinander abgewogen. In schweren Fällen, z. B. bei drohendem Koma, muß die Insulindosis erheblich gesteigert werden, aber nicht ohne Zusatz von Glucose.

Das *Coma diabeticum* ist bekanntlich eine Säurevergiftung durch sog. Ketokörper (s. S. 35). Hält diese (große KUSSMAULsche Atmung, tiefe Bewußtlosigkeit, Acetongeruch) längere Zeit an, so sind schwere Wasser- und Salzverluste, ein Kollaps der Zirkulation und vielleicht schwere irreversible Veränderungen im Zentralnervensystem zu befürchten. Das Coma diabeticum muß daher rasch behandelt werden (innerhalb von 24 Stunden).

Die Mindestdosis beim Koma beträgt 50—100 Einheiten Insulin subcutan, evtl. intravenös. Ist nach einer Stunde keine Besserung eingetreten, so injiziert man nochmals 50 E., evtl. stündlich wiederholt, bis zur Wirkung. Da bei starker Insulinwirkung das acidotische Koma unmerklich in das hypoglykämische Koma übergehen kann, so ist es notwendig, zusammen mit dem Insulin große

Traubenzuckermengen (20—40 g Traubenzucker in 5—50%iger Lösung) wiederholt zu injizieren. Man erreicht dadurch gleichzeitig ein rascheres Verbrennen der Ketokörper.

Gelegentlich sind 2000—3000 Einheiten notwendig, um das Coma diabeticum zu durchbrechen. So wurde kürzlich ein Fall beschrieben, der erst nach 12stündigem Koma in die Behandlung kam und der erst durch 2800 Einheiten Insulin — innerhalb von 8 Stunden und zur Hälfte intravenös zugeführt — unter Zusatz von 80 ccm einer 50%igen Traubenzuckerlösung bei gleichzeitiger Kreislaufbehandlung ins Bewußtsein zurückgerufen wurde (NICOLAI). Beim Erwachen aus dem Koma ist Traubenzuckerzufuhr besonders nötig. Sie ist auch erforderlich, falls Zweifel bestehen, ob das Koma hypoglykämischer oder diabetischer Natur ist.

Die Behandlung des Coma diabeticum verlangt weiter eine besondere Sorge für Herz und Kreislauf (Strophanthin, auch Analeptica). Dabei muß an die Möglichkeit eines Kollapstodes des Diabetikers ohne vorherige KUSSMAULSche Atmung gedacht werden, der nach GRAFE im Weltkrieg häufig, zuletzt die Regel war. Auch die durch Polyurie entstehende *Exsikkose* sowie die aus gleicher Ursache entstehende *Hypochlorämie* müssen bei der Therapie berücksichtigt werden. So wird gelegentlich die Insulinresistenz durch große Kochsalzdosen aufgehoben. Die Behandlung ist für andere Formen der Azidosis sinngemäß abzuändern. Bei Berücksichtigung der Einzelheiten können etwa $\frac{2}{3}$ der Patienten gerettet werden. Im fortgeschrittenen Koma hingegen versagt auch die Insulinbehandlung häufig.

Toxikologie. Die Gefahr jeder Insulinanwendung ist der hypoglykämische Schock. Eine Insulindosis von 5 Einheiten, die man früher zu Mastkuren verordnet hat, gilt als harmlos.

Nach Zufuhr von 10 Einheiten sind bei insulinempfindlichen Personen Todesfälle beobachtet worden. Herzranke sind besonders gefährdet, weshalb bei ihnen eine Hypoglykämie strikt vermieden werden soll. Da man fast immer mehr als 10 Einheiten verordnet, so ist eine Aufklärung des Patienten notwendig: Sobald die *ersten Erscheinungen der Hypoglykämie: Kopfschmerzen*, Schwächezustände, *Heißhunger*, *Schweißausbruch*, Angstgefühle, Herzklopfen und Tachykardie auftreten, soll er sofort zwei Eßlöffel Traubenzucker oder anderen Zucker zu sich nehmen oder soll eine bereitgestellte Zuckerlimonade trinken. Die Wirkung wird in 15—20 Minuten sichtbar.

Nehmen die Symptome zu (Verwirrungszustände, auch schwere Delirien, Bewußtlosigkeit u. a.), so sind *Traubenzuckerinjektionen* nötig. Hierbei muß man berücksichtigen, daß der normale Blutzuckergehalt des Erwachsenen etwa 5 g beträgt und daß demnach bei einer Senkung des Blutzuckerspiegels auf die Hälfte 2,5 g Zucker allein aus dem Blut verschwinden und sicher noch viel mehr aus den Geweben. Es sind also große Zuckerdosen notwendig: z. B. 50—100 ccm einer 25%igen Zuckerlösung intravenös. Die Hypoglykämie läßt sich zur Not auch mit subcutaner Injektion von 0,2—0,5 mg Suprarenin in wenigen Minuten beheben. Hat schon der epileptiforme Krampfzustand eingesetzt, ist ein schwerer Kreislaufkollaps oder das tiefe hypoglykämische Koma eingetreten, so kommt bei Diabetikern oft auch ärztliche Hilfe zu spät, während z. B. Schizophrene auch ein stundenlanges Koma überleben. Der hypoglykämische Zustand tritt gelegentlich schon nach 1—2 Stunden, gewöhnlich nach 3—5 Stunden, und wiederum in seltensten Fällen erst 10 Stunden nach der Insulininjektion auf.

Im Pankreas wird noch ein weiteres sog. Kreislaufhormon gebildet, das *Kallikrein* (KRAUT und FREY). Es besitzt blutdrucksenkende und gefäßerweiternde Wirkung und wird — in Form von *Padutin* — besonders bei Behandlung der Angina pectoris angewandt. Seine chemische Natur ist noch weitgehend unbekannt.

Ergänzungsteil.

Depotinsuline, insulinähnliche Stoffe und Verwandtes.

Wegen der Unbequemlichkeit der täglich mehrfach wiederholten Injektion und der damit immer erneut verbundenen Infektionsgefahr, hat man viele Anstrengungen gemacht, das Insulin in eine peroral wirksame Form überzuführen — bis heute ohne Erfolg. Dagegen ist auf einem anderen Wege ein wesentlicher Fortschritt erzielt worden.

Die beim schweren Diabetiker notwendige tägliche Insulindosis ist um ein Vielfaches höher als diejenige Menge, die vom gesunden Inselapparat ans Blut abgeben wird (12 Einheiten). Der Mehrbedarf hängt zusammen mit den über das Nebennierenmark und andere innere Drüsen erfolgenden Gegenregulationen, die durch die stoßartige Wirkung des Insulins in Gang gesetzt werden. Bei Dauerinfusionen von Insulinlösungen im Experiment braucht man daher nur einen Bruchteil der sonst üblichen Menge. Man hat das Insulin daher in schwer lösliche, als Suspension zu injizierende oder schwer resorbierbare Form gebracht, aus der sich erst allmählich das wirksame Insulin abspaltet. An Stelle der stoßartigen, rasch abklingenden Wirkung tritt so eine weniger heftige, gleichmäßig protrahierte Wirkung. Die wichtigsten dieser *Depotinsuline* sind das *Protamininsulin* (HAGEDORN), entstanden als schwerlösliche Verbindung bei der Einwirkung von Protamin auf Insulin, das ebenfalls schwerlösliche *Protamin-Zinkinsulin*, wobei noch eine spezifische Senkung des Blutzuckers durch Zink selber ins Spiel kommt. Diese Verbindung hebt sich auch am pankreaslosen Hund als besonders wirksam hervor (BÜRGER) und wird heute wohl am meisten angewandt. Von ähnlicher Wirkung sind das *Surfen-Insulin* (Klar) und das *Nativinsulin* (Höchst). Bei all diesen Handelspräparaten braucht man wesentlich weniger Insulineinheiten, da die Gegenregulationen schwächer sind. Im allgemeinen werden 30% eingespart. Infolge der protrahierten Wirkung läßt sich die Zahl der Injektionen vermindern. Man braucht in 70—90% der Fälle täglich nur noch eine einzige Injektion, niemals mehr als zwei. Bei einer täglichen Gesamtkohlehydratmenge von 150—170 g, bei Schwerarbeitern bis zu 300 g sind täglich höchstens 40—50—60 Insulineinheiten erforderlich, oft sehr viel weniger. Die Depotinsuline sind nicht brauchbar, wenn eine schnelle Wirkung gewünscht wird, z. B. bei der Behandlung des Coma diabeticum. Auch haben sie den Nachteil, daß alle Änderungen der Diät, der Muskeltätigkeit u. a. durch Änderung der Dosis sehr viel schwerer auszugleichen sind. Daher sieht man vielleicht häufiger als bei gewöhnlichem Insulin die Zeichen einer zu niedrigen oder zu hohen Insulindosis. Von einzelnen Klinikern werden sie nur für ganz bestimmte Fälle empfohlen. Die Umstellung von Altinsulin auf Depotinsulin muß unter genauer Kontrolle des Blutzuckers vorgenommen werden.

Die größte Schwierigkeit bei der Verwendung von Depotinsulinen bilden die leicht übersehbaren Symptome der Hypoglykämie. Schon im Tierexperiment sind die Prodromalerscheinungen der Hypoglykämie weniger ausgeprägt als beim

Altinsulin. Die *neurovegetativen* Störungen, die das Bild der Vergiftung mit Altinsulin so eindrucksvoll machen, treten bei den Depotinsulinen völlig in den Hintergrund. Gelegentlich sind anhaltende *Kopfschmerzen*, in der Frühe beginnend, das einzige schleichende Symptom der Hypoglykämie.

Bei stärkerer Wirkung können dann sofort schwere *psychische* und *sensorische* Störungen (Verwirrungszustände, auch vollkommene Bewußtlosigkeit fast ohne Vorboten) eintreten. Dieser schleichende Verlauf der Hypoglykämie kann die Einstellung des Diabetikers beträchtlich erschweren, da durch die Hypoglykämie unübersehbare Gegenregulationen in Gang gesetzt werden. Auch ist der hypoglykämische Zustand nach Depotinsulin nicht mit einmaliger Zuckerzufuhr zu beseitigen. Es kann notwendig sein, diese noch über Stunden mehrmals zu wiederholen. Hypoglykämische Zustände können noch 24 Stunden und mehr nach der Injektion von Depotinsulin auftreten. Die örtliche Verträglichkeit guter Depotinsuline ist nicht wesentlich anders als beim Altinsulin.

Einzelne Teilwirkungen des Insulins sind auch nach gewissen *Pflanzenextrakten* nachzuweisen. So führt der *Heidelbeerblätterttee* gelegentlich zu einer mäßigen Senkung des Blutzuckers. Er enthält wahrscheinlich wirksame Guanidinkörper. Spezifisch antiketogene Stoffe scheinen auch im Apfel vorzukommen. Auch bei vorsichtiger Oxydation des Zuckers (Karamelbildung) entstehen Stoffe, die eine gewisse antiketogene Wirkung besitzen (Glucosane). Sie sind z. B. als *Salabrose* im Handel, können aber in größeren Mengen durch lokale Reizwirkung Diarrhoe verursachen. Mit gewissen synthetischen Stoffen vom Typ des Synthalins sind übertriebene Hoffnungen verknüpft worden.

Süßstoffe. Man hat sich besondere Mühe gegeben, geeignete Süßstoffe als Zuckerersatz zu finden, die den Blutzucker nicht beeinflussen. An der Spitze steht *Saccharin* (Benzoessäuresulfimidnatrium). Der Süßwert des reinen Stoffes, gemessen an der Geschmacksschwelle, ist etwa 550mal stärker als der des Zuckers. Da indessen gewöhnlich stärker gesüßt wird als nur bis zur Geschmacksschwelle, auch der Süßwert mit der Konzentration sich ändert, so gebraucht man etwa $\frac{1}{30}$ der Zuckermenge. Energetisch gesehen, ist Saccharin wertlos. Sein Vorzug besteht darin, daß es als absolut unschädlich anzusehen ist. Im Selbstversuch hat man bis zu 520 g innerhalb von 25 Tagen genommen, ohne Schaden zu leiden, und auch in einem Tierversuch, der über mehrere Generationen lief, erwies es sich trotz höchster Dosierung als unschädlich (K. B. LEHMANN). Das Reichsgesundheitsamt selbst ist für seine Unschädlichkeit eingetreten. Diese hängt wohl zusammen mit der schnellen und vollständigen Ausscheidung im Harn innerhalb 16—18 Stunden. Gelegentlich kann der lang anhaltende süße Geschmack oder der von einigen empfindlichen Personen empfundene bittere Nachgeschmack zur Beeinträchtigung des Appetits führen. Die üblichen G-Tabletten enthalten auf 1 Teil Saccharin 4 Teile NaHCO_3 und besitzen 110fache Süßkraft..

Etwa halb so süß wie Saccharin ist *Dulcin* (Para-Phenetidin-carbamid), das während des Weltkrieges in riesigen Mengen als Zuckerersatz benutzt wurde. (Im Handel in Tabletten zu 0,05.) Es besitzt nicht den bitteren Beigeschmack des Saccharins und wird viel verwendet, ist aber in größeren Mengen (1 g und mehr) pharmakologisch nicht indifferent und kann als süßschmeckendes Antipyreticum bezeichnet werden. Größere Mengen Dulcin als 1 g sind rezeptpflichtig.

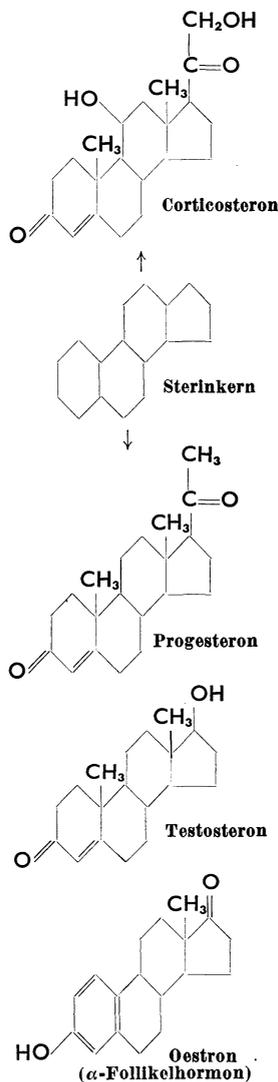
In dem synthetisch dargestellten *Sorbit (Sionon)* liegt heute ein für Diabetiker geeigneter Süßstoff vor, der im Gegensatz zu dem „energieleeren“ Saccharin und Dulcin gleichzeitig, jedenfalls für leichtere Fälle, eine nicht zu vernachlässigende Energiequelle bildet.

Sionon wird gewonnen durch Reduktion von Glucose. Chemisch gesehen stellt es einen 6wertigen Alkohol dar. Der Energiegehalt von 100 g Sionon entspricht 390 Calorien. Seine Süßkraft beträgt etwa $\frac{1}{3}$ von der des Zuckers. Die Blutzuckererhöhung nach Sionon beträgt nur etwa $\frac{1}{6}$ der gleichen Menge Traubenzucker. Dementsprechend findet sich keine Vermehrung des Harnzuckers. Auf Grund aller Versuche wird Sionon gut verwertet, und zwar geht es über Milchsäure in Glykogen über (THOMAS). Nur ein kleiner Teil (1—3%) geht durch den Harn verloren. Leider besitzt Sionon keine antiketogene Wirkung, und bei schwer Zuckerkranken erscheint es in größeren Mengen im Harn. Auch treten gelegentlich nach der Tagesdosis (30—70 g) Durchfälle auf. Ähnlich wie Sionon verhält sich das *Inulin* (s. S. 32).

7. Männliche Geschlechtsdrüsen.

Die Kenntnis der innersekretorischen Funktion des Hodens ist uralt. Bei Tieren und Menschen, die sich im Wachstumsalter befinden, wird durch die Kastration — neben dem Verlust der sekundären Geschlechtsmerkmale — die bekannte auffallende Veränderung des körperlichen und psychischen Habitus herbeigeführt. Kastration nach völligem Abschluß der sexuellen Entwicklung ist dagegen häufig nur von geringen Ausfallserscheinungen gefolgt.

Zur Testierung des Hormons dient der *Hahnenkammtest*. Als internationale Einheit wird diejenige Menge angesehen, die, während 4 Tagen täglich zweimal in Öl injiziert, an kastrierten Tieren das gleiche Wachstum der Fläche des Hahnenkamms auslöst wie die gleichzeitig als Kontrolle verabreichte Menge von 100 mg Androsteron (lichtelektrisch gemessen). Als Test dient auch die Bestimmung des Größenwachstums des Penis der kastrierten Ente oder der Samenblase von Mäusen (Abb. 21). Das Hormon löst auch den Umklammerungsreflex an Winterfröschen aus, führt bei kastrierten Meerschweinchen zur Erektion und Ejakulation und bewirkt Erhaltung der Spermatozoenbeweglichkeit im Nebenhoden der Ratte und damit Steigerung der Befruchtungsfähigkeit. Erstaunlich sind die riesigen Mengen von Stierhoden (50—75 g) oder von Männerharn (300—400 ccm), in denen die für den Hahn notwendige Einheit gefunden wird. An dieser Tatsache sind alle früheren Untersucher mit ihren ephemeren, rein psychisch bedingten Erfolgen gescheitert.



Die wirksame Substanz ist das aus Stierhoden isolierte *Testosteron* bzw. das im Urin vorkommende *Androsteron*. Es ist nahe verwandt mit den weiblichen Sexualhormonen *Oestron* und *Progesteron*.

Die Bildung dieses Hormons erfolgt nicht in den samenbildenden Zellen, sondern in den sog. SERTOLISchen Zwischenzellen, die bei der Vasoligatur oder bei der Röntgenbestrahlung im Gegensatz zu den samenbildenden Zellen erhalten bleiben, so daß bei solchen Eingriffen keine hormonale Störung zu erfolgen braucht.

Das Testosteron ist verantwortlich nicht nur für die Ausbildung des Geschlechtsapparats, sondern auch für die der *sekundären Geschlechtsmerkmale*. Mit seiner Hilfe lassen sich im Tierexperiment auch Geschlechtsumwandlungen

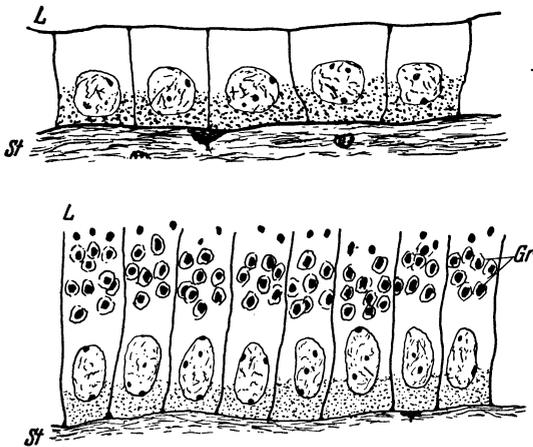


Abb. 21. Vesiculardrüsentest. (Nach LÖWE und VOSS.) A Schleimhaut der Samenblase beim kastrierten Mäusemännchen. B Regeneration nach Injektion von männlichem Sexualhormon. Gr Sekretgranula, L Lumen der Samenblase, St Stroma der Drüsenzotte. Man sieht nach Hormonzufuhr das Auftreten der Sekretgranula.

erzielen, wobei auch ein Antagonismus von männlichen und weiblichen Geschlechtshormonen zum Vorschein kommt. Dies läßt sich klinisch bei einer abnorm starken Wirkung von Follikelhormon verwerfen. Die Wirkung des Androsterons bzw. Testosterons kann durch Bestimmung des Harnkreatins kontrolliert werden (SCHITTENHELM). Bei erloschener Geschlechtsfunktion ist nämlich — ähnlich wie bei Kindern vor der Pubertät — eine Kreatinurie nachzuweisen, die nach Androsteron ausbleibt.

Therapeutisch erfolgt seine Anwendung (in Form von Erugon, Testoviron u. a.) bei deutlichen Ausfallerscheinungen der männlichen Keimdrüse, besonders bei Totalverlust, daneben bei bestimmten Depressionszuständen der Männer; hier ist die Wirkung wohl überwiegend suggestiver Natur. Man versucht es auch bei beginnender Prostatahypertrophie (50 I.E. 1—2mal wöchentlich *intramuskulär*, in neuerer Zeit auch perlingual, sowie durch Einreiben geeigneter Hormonlösungen in die Haut).

Anhang.

Yohimbin

ist das Alkaloid aus *Coryanthe Yohimbe*, deren Rinde von den Eingeborenen Westafrikas gegen Impotenz gebraucht wird. Das reine Alkaloid führt bei Tier und Mensch zu Erektionen. Hierbei ist ein doppelter Angriffspunkt ermittelt worden. In der Peripherie setzt eine *Gefäßerweiterung* ein durch Lähmung der vasomotorischen Sympathicusendigungen, die bei hohen Dosen auf Adrenalin nicht mehr ansprechen (RAYMOND HAMET.) Diese periphere Wirkung wird verstärkt durch *erhöhte Erregbarkeit des Sacralmarks*. Es wird verordnet als *Yohimbinum hydrochloricum* in Tabletten zu 0,005, 3—4mal täglich. Sub-

cutane Injektionen der gleichen Einzeldosis, 2—3mal wöchentlich führen zu einer allgemeinen *Senkung des Blutdrucks* und werden gelegentlich bei Arteriosklerose verwandt. Dabei muß man mit Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und anginösen Anfällen rechnen.

8. Weibliche Geschlechtsdrüsen.

Die Ovarien sind die Bildungsstätte der weiblichen Geschlechtszellen. Auch liefern sie die weiblichen Geschlechtshormone, die zusammen mit den Hormonen des Vorderlappens der Hypophyse die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale, den Eintritt der Pubertät und die Vorgänge während

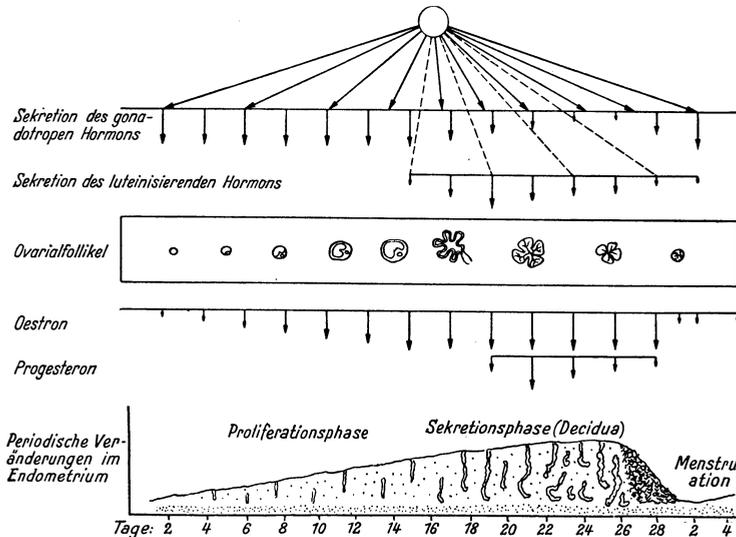


Abb. 22. Wirkung von Hypophysen- und Ovarialhormon auf den Uterus. (Modifiziert nach GRAB.)

der Geschlechtsreife und der Schwangerschaft regulieren und deren Ausfall das Klimakterium zur Folge hat (Abb. 22).

Durch die gleichen Hormone wird auch der Geschlechtszyklus in Gang gehalten, der im Zusammenhang steht mit der Reifung und Ausstoßung des Eis und mit der Einpflanzung des Eis in der Uterusschleimhaut.

Oestradiol. Diese Veränderungen erfolgen durch das *Gegenspiel zweier im Ovarium gebildeter Hormone, Oestradiol und Progesteron*. Oestradiol (= Dihydro-oestron) wird gebildet in den GRAAFschen Follikeln. Sein Oxydationsprodukt ist das im Harn erscheinende *Oestron*. Nur unmittelbar vor der Geburt wird auch Oestradiol ausgeschieden. Als Endprodukt des Progesterons tritt *Prägnandiol* im Harn auf.

Oestradiol ist verantwortlich für die *vegetativen Ovarialfunktionen* (Wachstum des Genitalschlauchs, Muskeltonus, Sekretionen) und für die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, eingeschlossen die Milchdrüsen. Es beherrscht auch gemeinsam mit dem Progesteron die *generativen Leistungen* des Ovars, nämlich die *Cyclusfunktion*.

Beim Tier ist die Periode des Follikelsprungs von charakteristischen Veränderungen in den Geschlechtsorganen und von gesteigertem Geschlechtstrieb begleitet (Brunst oder Oestrus). Dementsprechend spricht man von Präoestrus und Metoestrus, während die Ruhepause zwischen zwei Brunstperioden als Dioestrus abgetrennt wird. Im Präoestrus kommt es zum Dickenwachstum des Scheidenepithels. Im Scheidenausstrich finden sich daher Epithelzellen. Im Oestrus verhornen diese und lagern sich zu großen Schollen zusammen (Schollenstadium). Die Ablösung der Schollen erfolgt im Metoestrus unter Mitwirkung von eingewanderten Leukocyten. Im Ausstrich findet man nun neben den verhornten Schollen massenweise Leukocyten. Nach Ovariektomie hört der Zyklus auf. Diese Veränderungen dienen zur Testierung des Follikelhormons (ALLEN 1922).

Diese erfolgt durch den sog. ALLEN-DOISY-Test: 1 I.E. ist diejenige Menge eines Stoffes, die unter sonst gleichen Bedingungen denselben Grad der Keratinisierung des Vaginal-epithels (Schollenstadium) von kastrierten Mäusen (M.E.) oder Ratten (R.E.) bewirkt, wie 0,1 γ Oestron. 1 g Oestradiol enthält 20 Millionen M.E., 1 g Oestron 8 Millionen M.E. Beim Menschen wirkt Oestradiol 5mal stärker als Oestron. Bei der biologischen Prüfung, z. B. im Urin, werden Oestradiol und Oestron zusammen bestimmt. Man bezeichnet sie daher auch mit dem gemeinsamen Namen *Follikulin*. Die Veresterung des Oestradiols mit Benzoessäure führt zu einer verstärkten und verlängerten Wirkung (Progynon), weil eine Resorptionsverzögerung damit verbunden ist. 1 mg dieses Präparates entspricht 10000 M.E.

Auch beim Menschen werden durch Oestradiol—Oestron cyclische Veränderungen an der Schleimhaut des Genitalschlauchs ausgelöst. Beim Kinde wird die dünne vaginale Mucosa durch Zufuhr solcher Hormone mit einem epidermisähnlichen festen Epithel bedeckt. Gleichzeitig wird ein stark saures Vaginalsekret gebildet. Da Gonokokken unterhalb eines p_H von 6,0 zugrunde gehen, so sind gewisse günstige Erfahrungen bei infantiler Gonorrhoe erklärlich. Auch bestimmte Vaginalerkrankungen des Weibes reagieren gelegentlich auf diese durch Oestradiol ausgelöste Veränderung. Die epithelaufbauende Wirkung des Oestradiols zeigt sich auch in Uterus und Tube (Wachstum der Decidua und der Muskelfaser, daneben stärkste Durchblutung der gesamten Genitalsphäre). An der kastrierten Frau bewirken 350 000—400 000 M.E. die Proliferationsphase.

Durch Oestradiol in genügender Dosis wird gleichzeitig die *Entwicklung der Milchdrüsen* bis zum Vorstadium der Lactation in Gang gesetzt, während die Bildung der Milch selbst durch ein Hormon des Hypophysenvorderlappens, das *Prolactin*, bewirkt wird. Durch Oestradiol in hohen Dosen wird demgegenüber die Milchbildung geradezu verhindert; die für die Frau notwendige Dosis wird mit 50 000—100 000 M.E. angegeben. Hierbei tritt gleichzeitig eine Verhärtung der Mamma und eine Erektion der Brustdrüsen auf. Eine *Hemmungswirkung des Oestrone*s zeigt sich auch bei der Implantation des Eies.

Sonstige pharmakologische Wirkungen. Auch außerhalb der eigentlichen Geschlechts-sphäre entfaltet das Oestron ausgesprochene pharmakologische Wirkungen. Auffallend ist die *Erweiterung der peripheren Gefäße*, sichtbar z. B. im Capillarmikroskop (Behandlung von Zirkulationsstörungen und chronischen Hauterkrankungen), mit unter Umständen erheblicher *Temperatursteigerung der Haut* (Behandlung von Frostschäden). Letzthin ist es auch für die Behandlung des Magen- und Duodenalulcus empfohlen worden. Wichtig ist weiter die Beeinflussung der *hormonalen Korrelationen*, insbesondere auf dem Umwege über den Hypophysenvorderlappen, was z. B. zu einer Hemmung der normalen Schilddrüsenfunktion führt. Im Tierexperiment sieht man nach *hohen Dosen* (etwa 100fache Überdosierung über längere Zeit) Hemmung des Knochenwachstums sowie der Knochenmarkstätigkeit mit Ausgang in Anämie, daneben Atrophie der Ovarien.

Wegen seiner peripheren Wirkungen wird das Follikelhormon, ebenso wie das Diäthylstilboestrol auch an *Männer* verabreicht. Hierbei sind zu bedenken die sog. *paradoxen Wirkungen* (Wachstum von Prostata, Samenblase, COWPERSche Drüsen), die Wirkung auf die männliche Brustdrüse (Schwellung, Schmerzhaftigkeit, sogar Sekretion von Colostrum) und die *antimaskuline Wirkung* (Hodenschädigung u. a.). Diese Gefahren sind indessen

äußerst gering und werden eigentlich nur nach extrem hohen Dosen beobachtet, die antimaskuline Wirkung z. B. nach 480 mg Diäthylstilboestrol in 97 Tagen.

Progesteron. Nach dem Follikelsprung und dementsprechend nach dem Austritt des Eies in die Bauchhöhle und nach Weiterbeförderung durch das Flimmerepithel des Eileiters bildet sich das Follikelepithel um zum *Corpus luteum* und liefert nun ein chemisch ähnlich gebautes, physiologisch aber völlig verschiedenes Hormon, das *Progesteron*. Dieses wird heute als Proluton C auch synthetisch dargestellt (BUTENANDT).

Progesteron erscheint etwa 24 Stunden nach der Ovulation als Prägnandiol im Harn und wird von da ab etwa 10 Tage lang ausgeschieden. Es besitzt zum Teil synergistische, zum Teil antagonistische Wirkung zum Oestron. Es bereitet zusammen mit diesem das Endometrium vor zur Einpflanzung des Eies (stärkere Durchblutung, deciduale Umwandlung der Uterusdrüsen und des Bindegewebes). Es hemmt weiter die nächste Ovulation und die durch Follikelhormon ausgelösten cyclischen Veränderungen bei kastrierten Tieren. Bleibt das Ei unbefruchtet, so bildet sich das Corpus luteum rasch zurück und die Prägnandiolausscheidung hört auf. 2 $\frac{1}{2}$ Tage später setzt die Menstruation ein, durch die die neu aufgebaute Schleimhaut mit Drüsen und Decidualzellen wieder abgelöst und ausgestoßen wird.

Seine höchste Ausbildung und seine wichtigste Funktion erreicht das Corpus luteum in der Schwangerschaft. Die Exstirpation wird vom Tier in der ersten Zeit der Trächtigkeit regelmäßig, sehr häufig aber auch beim Menschen mit Abortus beantwortet.

Weitere Wirkungen. Die durch das Follikelhormon ausgelösten Uterusbewegungen werden durch das Hormon des Corpus luteum stillgestellt, so daß die ungestörte Einbettung vor sich gehen kann, während durch Oestradiol diese Einbettung geradezu verhindert wird. Die *Gefäßwirkungen* des Oestradiols finden sich auch beim Progesteron, allerdings im schwächeren Maße, doch fehlen dem letzteren die unerwünschten Wirkungen auf die Brustdrüse. Progesteron wird daher bevorzugt bei Männern angewandt, z. B. bei Behandlung des Magenduoodenalulcus.

Die *Testierung des Hormons* erfolgt nach CLAUBERG am Kaninchen, indem diejenige Dosis bestimmt wird, die die Umwandlung der Proliferationsphase der Uterusschleimhaut in die Sekretionsphase zur Folge hat.

Sonstige hormonale Korrelationen. Übergeordnet ist den beiden Hormonen der *Hypophysenvorderlappen*, der mit Hilfe der *gonadotropen Hormone* sowohl auf die Follikelzellen einwirkt, als auch auf das Corpus luteum (*luteinisierendes Hormon*). Andererseits erfolgen von den Ovarien her hormonale Wirkungen auf die Hypophyse. Das Follikelhormon führt zur Sekretion von luteinisierendem, Progesteron zur Sekretion von gonadotropem Hormon im engeren Sinne. Möglicherweise entsteht die Menstruation durch Ineinandergreifen der hormonalen Wirkungen von Ovarien und Hypophysenvorderlappen. Diese Wechselwirkung ist besonders ausgeprägt in der Schwangerschaft.

Stoffe mit hormonalen Eigenschaften finden sich auch in der *Placenta*. Diese sind identisch oder nahe verwandt mit den Hormonen von Ovarium und Hypophysenvorderlappen. Es ist anzunehmen, daß die Placenta sowohl die *Bildungsstätte* als auch das *Depotorgan* solcher Hormone darstellt.

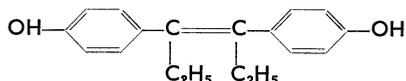
Oestronähnliche Stoffe finden sich auch in vielen Blütenpflanzen, im Naturhonig und z. B. im Ichthyol (s. S. 492).

Therapie. Das Follikelhormon wird aus Schweinsovarien dargestellt und ist als Menformon, Unden u. a. im Handel; der Benzoesäureester des Dihydro-

oestrone zeichnet sich durch protrahierte Wirkung aus (Progynon B oleosum u. a.). Die Präparate sind bei oraler Zufuhr nur etwa zu $\frac{1}{3}$ wirksam, da in der Leber eine Inaktivierung stattfindet. Besonders leicht wird dagegen das Follikelhormon in alkoholischer Lösung durch Zunge und Pharynx resorbiert. Auch percutan wird es aufgenommen. Die Dosen schwanken zwischen 500 M.E. und 200 000 M.E., entsprechend 50 γ bis 20 mg Oestron. Sie finden Anwendung bei Unterentwicklung des Geschlechtsapparates sowie bei anderen Formen des pathologischen Hormonmangels (d. h. bei bestimmten Formen von Regelstörung, Dysmenorrhoe, Sterilität u. a.); gemeinsam mit Progesteron werden sie auch zur Auslösung des Sexualzyklus verwendet. Von der epithelaufbauenden Wirkung macht man Gebrauch in Fällen von Pruritus und Kraurosis vulvae, Altersvaginitis, Vulvovaginitis infantum; daneben zeigen sich oft auch bei Endometritis günstige Ergebnisse. Bei anderen Störungen des Geschlechtszyklus, insbesondere bei zu starken und unregelmäßigen Blutungen und im Klimakterium, steht neben dem Oestron auch das gonadotrope Hormon des Vorderlappens in Form von Prolan (täglich i. m. 1000 Ratteneinheiten bis zur Gesamtmenge von 4000 R.E. vor dem erwarteten Follikelsprung) oder das aus dem Gelbkörper der Sau isolierte Hormon des Corpus luteum (Luteogan und Proluton), auch synthetisch dargestellt als Proluton C, zur Verfügung. Das letztere wird häufig mit Erfolg in der Therapie des drohenden oder habituellen Abortus angewandt. Solche Stoffe mögen in den meisten Fällen gleichzeitig psychisch wirken. Es ist aber wichtig, darauf hinzuweisen, daß beim weiblichen Geschlecht viele extragenitale Störungen, die landläufigerweise nicht mit der Geschlechtsfunktion in Zusammenhang gebracht werden (gewisse Hauterkrankungen wie Acne vulgaris, Haarausfall, Stuhlverstopfung, Kreislaufstörungen, Arthritis, nervöse Erscheinungen: das Ach und Weh des Weibes), durch Zufuhr von Ovarialhormonen oft günstig beeinflußt werden. Diese entfalten auch *anti-thyreotrope Wirkung*.

Die *Nebenwirkungen* der Ovarialhormone betreffen im wesentlichen die Geschlechtsorgane; auch nach kleinen Dosen können Menstruationsstörungen, langdauernde Blutungen, Spannungen der Brust entstehen, die mehr als bisher zu berücksichtigen sind (SCHROEDER).

Diäthylstilboestrol. Typische Oestronwirkungen erhält man heute auch durch synthetische Stoffe, die nicht mehr die geringste chemische Verwandtschaft mit dem Oestron besitzen. Das bekannteste Präparat dieser Gruppe ist das *Diäthylstilboestrol* (dessen Dipropionat als Cyren B im Handel ist).



Dieser Stoff ist im Tierexperiment bei oraler Zufuhr 10mal wirksamer als Oestron und in allen Einzelheiten ihm wesensgleich. Es sei nur erwähnt, daß sich an der kastrierten Frau die Proliferationsphase wie durch Oestron erzielen läßt, und daß durch zusätzliche Progesterongaben auch Menstruation erzwungen wird. Diese Ähnlichkeit äußert sich sogar in seinen toxischen Eigenschaften: Er führt in hohen Dosen wie Oestron zu einem übermäßigen Uteruswachstum mit degenerativen, gelegentlich myomatösen Vorgängen in der hyperplastischen Schleimhaut und damit möglicherweise zur Sterilität. Er verhindert, wie Oestron, die Implantation des befruchteten Eies und die Lactation. Am Hunde zeigt

sich eine Hemmung der Knochenmarkstätigkeit und damit Anämie. Hier kann auch die veränderte Blutungs- und Gerinnungszeit hineinspielen, die letzten Endes sogar eine hämorrhagische Diathese auslösen könnte. Es tritt auch, wie nach Oestron, eine Hemmung des Skeletwachstums ein. Es besteht strenger Rezeptzwang wie auch für die Ovarialhormone.

Die *Hypophyse* (Hirnanhang) besteht aus vier histologisch und funktionell scharf getrennten Teilen: aus Vorder-, Mittel- und Hinterlappen, sowie der Pars tuberalis, deren Funktion noch unbekannt ist. Der

9. Hypophysenhinterlappen

hängt durch den Hypophysenstiel mit dem Zwischenhirn zusammen und besteht aus modifiziertem Gliagewebe mit einem dichten Geflecht von Nervenfasern mit eingestreuten Drüsenzellen. Er wird auch als *Pars nervosa* bezeichnet. Auch das benachbarte Zwischenhirngebiet kann bestimmte hormonale Funktionen des Hinterlappens übernehmen.

Die Blutdruckwirkung wurde von SCHÄFER, die Uteruswirkung von DALE 1906 beschrieben. Gesamtauszüge des Hinterlappens sind seit langem im Handel (Hypophysin, Pituitrin, Pituglandol u. a.). Diese Präparate entsprechen auch heute noch den meisten Anforderungen.

Es ist indessen bekannt, daß mindestens 2 verschiedene Hormone in solchen Gesamtauszügen enthalten sind: *Oxytocin* (Orasthin) und *Vasopressin* (Tonephin). Die Uteruswirkung der Gesamtauszüge beruht auf ihrem Gehalt an *Oxytocin*; die Wirkung auf den Blutdruck, die Capillarwirkung, die Erregung der Darmmuskulatur und die diuresehemmende Wirkung sind dem *Vasopressin* zuzuschreiben.

Testierung. Die chemische Konstitution von Orasthin und Tonephin ist unbekannt. Alle Hypophysenpräparate müssen daher pharmakologisch ausgewertet werden. Die Testierung der Uteruswirksamkeit erfolgt am isolierten Uterushorn des virginellen Meerschweinchens. Eine weitere exakte Testierungsmethode ist die am Uterus der puerperalen Katze, 4—7 Tage nach dem Wurf (SCHÜBEL). Als Vergleich dient ein von VOEGTLIN dargestellter Hypophysenauszug: Man spricht daher von VOEGTLIN-Einheiten (V.E.). Die Testierung des Tonephins erfolgt am Blutdruck von Hunden. Es läßt sich indessen auch am Dünndarm des Kaninchens oder durch Bestimmung der diuresehemmenden Wirkung oder der vermehrten Kochsalzausscheidung an der Ratte testieren.

Wirkung auf Uterus. Der menschliche *Uterus* wird erst gegen Ende der Schwangerschaft gegen Hypophysenpräparate überempfindlich. Man hat früher solche Stoffe verabreicht, um Wehen auszulösen und zu steigern, unabhängig vom Stadium der Geburt. Das war mit großen Gefahren für Mutter und Kind verbunden. Gelegentlich tritt nämlich trotz vorsichtiger Dosierung an Stelle einer Verstärkung der normalen rhythmischen Tätigkeit eine Dauerkontraktion des Uterus ein. Sie kann so heftig sein (Tetanus uteri), daß eine Uterusruptur mit innerer Verblutung erfolgt. Auch kann durch Abklemmen des Placentakreislaufs eine Erstickung des Kindes eintreten. Bei einem so gewaltsamen Eingriff werden sich auch schwere Störungen im weiteren Verlauf der Geburt ergeben. Der Gebrauch von Hypophysenpräparaten in der *Eröffnungsperiode*

muß daher der Klinik vorbehalten bleiben. Ein geeignetes Mittel für dieses Stadium ist vielmehr das *Chinin*. Offensichtlich sensibilisiert das Chinin den Uterus für den Angriff der hormonalen uteruswirksamen Stoffe.

Auch in der *Austreibungsperiode* werden Hypophysenpräparate heute nur mit Vorsicht angewandt. Immer mehr scheut man sich, in den wohlkoordinierten, wenn auch langsamen Ablauf der Wehentätigkeit einzugreifen, da bei physiologischer Geburt die Geburtswege der Mutter und das Kind selber am besten geschont werden. Die übliche Dosis von 3 VOEGTLIN-Einheiten darf daher nur bei bestimmten Indikationen, d. h. nur bei ausgesprochener Wehenschwäche und bei völlig eröffnetem Muttermund, gegeben werden. Sie wird subcutan oder intramuskulär verabreicht. Per os sind die Präparate wirkungslos. Die

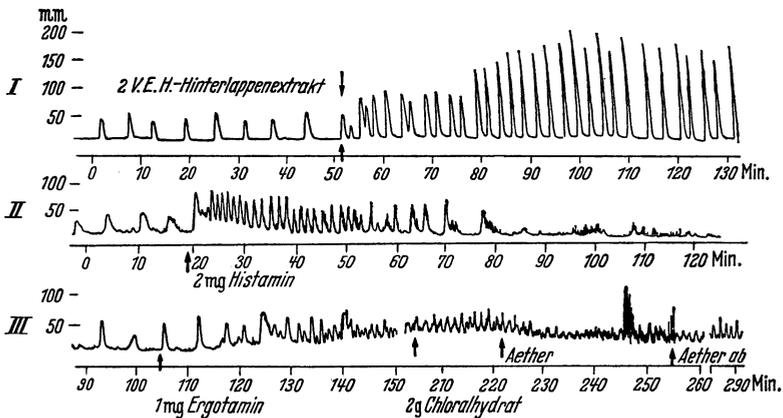


Abb. 23. Wirkung von Arzneistoffen auf den menschlichen Uterus bei subcutaner Injektion. Registrierung des intrauterinen Drucks während der Wehen. (Nach BOURNE und BURN 1927.)

Reaktion tritt in 3—5 Minuten ein und dauert 5—10 Minuten. Doch kann der unphysiologisch hohe Druck gegen den Beckenboden und den Kopf des Kindes zu Zerreißen und Blutungen führen.

Es gibt viele Ärzte, die Hypophysenpräparate *nur noch in der Nachgeburtsperiode anwenden*. In diesem Stadium können sie lebensrettend wirken; besondere Gefahren sind bei sonst gesunden Menschen nicht mehr damit verbunden, obwohl, wenn möglich, die physiologische Abtrennung der Placenta abgewartet werden sollte. Bekanntlich erfolgt bei der Lösung der Placenta vom Uterus eine Zerreißen der Verbindungsgefäße. Die Blutstillung aber entsteht nicht durch Kontraktion der Gefäße, sondern durch den Uterusmuskel, der sich zusammenzieht und dabei die Gefäße abklemmt. Eine ungenügende Uteruskontraktion bedeutet daher die Gefahr einer schweren Nachblutung.

Hier wirken Hypophysenpräparate, wenn nötig intravenös verabfolgt, augenblicklich blutstillend. Auch eine gewisse Dauerwirkung läßt sich durch wiederholte Injektion erreichen. Doch sind für den letzteren Zweck *Mutterkornpräparate* besser geeignet, und zwar sowohl bei Nachgeburtsblutungen als auch im Puerperium (Abb. 23).

Nebenwirkungen. Die *Nebenwirkungen des Hypophysenhinterlappens*, die sich auch bei den in der Geburtshilfe gebräuchlichen Dosen äußern können, sind bestimmt durch den Gehalt an *Vasopressin*. Davon werden in erster Linie die

Capillaren betroffen. Daraus erklären sich ein eigentümlich fahles Aussehen und eine Blässe der Lippen. In dieser Hinsicht stellt Vasopressin den *Antagonisten des Histamins* dar (HAFFNER). Diese Hautblässe kann schon 1—2 Minuten nach der Injektion auftreten und hält 30—60 Minuten an. Mit dem Hautmikroskop beobachtet man ein Verschwinden der oberflächlichen Capillaren und kleinsten Venen, auch im oberflächlichen Venenplexus. Besonders auffallend ist die *Blutdrucksteigerung*, die nicht etwa durch Erregung der sympathischen Nervenendigungen, sondern durch unmittelbare *Erregung der glatten Gefäßmuskulatur* entsteht und daher im Gegensatz zum Adrenalin alle Gefäße gleichzeitig betrifft. So kann es durch Kontraktion der Coronargefäße zu Anfällen von *Angina pectoris* und zu anderen Herzstörungen (Bradykardie, Extrasystolen u. a.) kommen. Sofern hingegen diese Herzwirkung nicht zu fürchten ist, wie bei Kindern, so kann Tonephin ein gutes Mittel bei schweren Kreislaufschäden sein (BESSAU). Nicht nur die Gefäßmuskulatur, sondern auch andere *glatte Muskulatur* spricht auf Vasopressin an. So kann gelegentlich ein Bronchialmuskelkrampf entstehen. Auch Kopfschmerz, Herzklopfen, Übelkeit, Erbrechen können eintreten. Diese Nebenwirkungen sind besonders stark bei intravenöser Injektion. Es gibt Fälle, in denen man Hypophysenpräparate geben möchte und in denen man eine Blutdruckwirkung besser vermeidet (Angina pectoris und andere Herzkrankheiten, Neigung zu Eklampsie). Auch führt der Gesamtauszug zur Hemmung der Diurese und bei *schweren Nierenschädigungen* sogar zur *Anurie*. In solchen Fällen würde man *besser* Oxytocin geben, obwohl auch Oxytocin nie ganz frei von

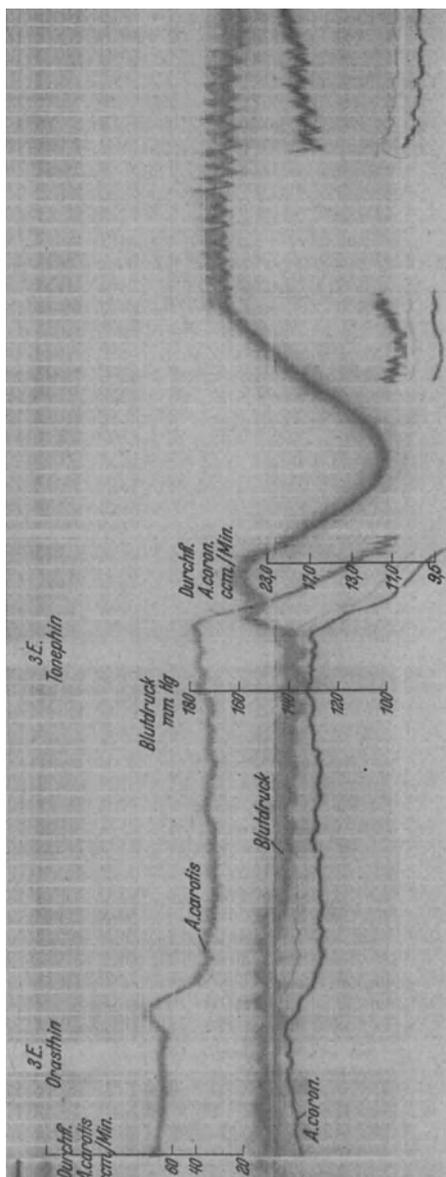


Abb. 24. Wirkung von Orasthin und Tonephin auf die Blutdurchströmung der A. carotis und der vorderen Coronarterie, gemessen mit der REINSCHEN Stromuhr. Hund, 19 kg. Chloralarkose. Spontanatmung. Durchfluß der vorderen Coronarterie und der rechten Carotis. Blutdruck in der Arteria femoralis. Injektion von 3 E. Orasthin (uteruswirksame Hinterlappenfraktion) und 3 E. Tonephin (Blutdruckwirksame Fraktion). Man sieht, daß die registrierten Funktionen nur auf Tonephin ansprechen. (Nach DIBTRICH).

Vasopressin ist, und daher auch nach hohen Dosen von Oxytocin die obigen Zwischenfälle nie ganz ausgeschlossen werden können.

Dagegen ist die *tonisierende Wirkung* des Gesamtauszugs bzw. Vasopressin auf die glatte Muskulatur von *Darm, Gallenblase* und *Urethra* von größtem therapeutischem Interesse. Hypophysenpräparate wirken *lebensrettend bei postoperativen Magen-Darmparalysen*. Man beginnt gewöhnlich mit 5 Einheiten, häufig sind indessen viel größere Dosen notwendig, um die ersten Darmbewegungen und den Abgang von Flatus herbeizuführen. Man setzt in solchen Fällen das Hypophysin auch einer intravenös infundierten Kochsalzlösung zu.

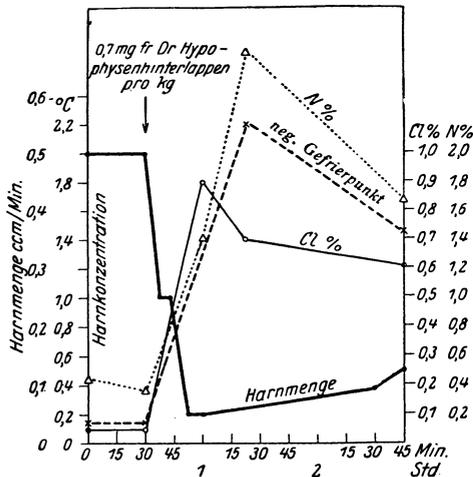
Auch bei schwerem Meteorismus, der auf die üblichen *Carminativa* nicht anspricht, läßt sich ein Abgang der quälenden Blähungen erzielen. Solche oft bedrohlichen Zustände entstehen bekanntlich hauptsächlich durch Aerophagie und können zu Herzstörungen wie Angina pectoris und Kreislaufkollaps führen. Sie können besonders quälend sein vor dem Exitus letalis. Der pharmakologische Angriffspunkt des Hypophysins ist auch hier die glatte Muskulatur des Darmrohrs. In ähnlicher Weise können gelegentlich auch Gallen- und Nierensteine durch Hypophysenpräparate ausgestoßen werden (3 bis 6 VOEGTLIN-Einheiten).

Der *Diabetes insipidus* beruht bekanntlich auf einer Störung des Hypophysenhinterlappens oder des benachbarten Zwischenhirns. Im Tier-

Abb. 25. Hund, 7 kg. Vor 2 Stunden in Chloräthyl-Äthernarkose dezerebriert. Verlauf der Hypophysenanti-diurese. 0,7 mg frische Drüse pro Kilogramm. ●—● Harnmenge in Kubikzentimeter/Minuten der linken Niere. ×—× Harnkonzentration (negativer Gefrierpunkt). ○—○ Chlorgehalt des Harns in Prozent. △ . . . △ N-Gehalt des Harns in Prozent. (Nach S. JANSSEN.)

experiment läßt sich zeigen, daß nach Exstirpation des Hinterlappens der Hypophyse die Niere ihre Fähigkeit, den Harn zu konzentrieren, verliert und daß gleichzeitig Polyurie einsetzt. Bei Zufuhr der physiologischen Mengen von Hinterlappenhormon ist dieser Zustand reversibel: Die Diurese wird gehemmt und es wird ein konzentrierter, kochsalzhaltiger Harn ausgeschieden (VERNEY, JANSSEN u. a.). Es handelt sich dabei um eine unmittelbare Wirkung auf die Niere, die sich auch an der isolierten Niere (Herz-Lungen-Nierenpräparat) nachweisen läßt (Abb. 25). Auch beim Menschen sind nach VAN DER VELDEN Hypophysenpräparate wirksam (5—10 E. täglich). Gleichzeitig mit der verminderten Harnmenge und der erhöhten Kochsalzkonzentration verschwinden auch der quälende Durst und das Frostgefühl. Es hat sich herausgestellt, daß auch Aufsnupfen von Hypophysenpulver wirksam ist (*Pituigan-Schnupfpulver*). Die Behandlung ist eine Substitutionstherapie, während die pathologische Veränderung dadurch nicht berührt wird.

Der Klinik gelingt es in etwa 95% der Fälle, den Patienten mit Diabetes insipidus auf Hormonschnupfpulver in ähnlicher Weise einzustellen wie den Zuckerkranken auf Insulin. Auch rectale Zufuhr ist z. B. bei allergischen Erscheinungen möglich. Neben der Diurese-



hemmung wird von der Klinik eine *verminderte Bronchialsekretion* beschrieben (H. MARKS) und darauf soll seine Wirkung in *Asthmamitteln* (s. S. 284) beruhen.

Läßt man einen Patienten, der oft an die Aufnahme von riesigen Wassermengen (10—15 l täglich) gewöhnt ist, trotz Hypophysinzufuhr ähnliche Flüssigkeitsmengen weiter zu sich nehmen, so entsteht die Gefahr der *Wasservergiftung* mit Erbrechen, Konvulsionen und zuletzt schwerem Koma. Ähnliche Symptome können auch bei nephritischen Ödemen auftreten, wenn große Wassermengen zugeführt werden. Sie beruhen wahrscheinlich auf einem Ödem des Gehirns. Der Hypophysinwasserstoß ist auch zur Diagnose der genuinen Epilepsie herangezogen worden. Er kann bei Hirntumoren lebensgefährlich sein.

Ergänzungsteil.

Secalegruppe und Abortiva.

Secale cornutum, das holzharte Sklerotium des Pilzes *Claviceps purpurea*, der auf der Ähre des Roggens schmarotzt, aber wegen seiner Farbe, seiner Größe und seines geringen spezifischen Gewichts leicht von den gesunden Körnern abgetrennt werden kann, hat in früheren Zeiten zu schweren Massenerkrankungen geführt (*Ignis Sacer*).

Dieser oft epidemische Ergotismus pflegte unter zwei verschiedenen Formen zu verlaufen. Entweder kam es — infolge von Dauerkrämpfen der peripheren Blutgefäße — zu Kältegefühl und schweren Schmerzen, dann zum Absterben von Fingern, Zehen, Nasenspitze, Ohren (*Ergotismus gangraenosus*). Oder aber es standen zentrale Erscheinungen im Vordergrund wie *Dauerkontrakturen der Beugemuskeln* oder *klonische Krämpfe*, einhergehend mit irreparablen histologischen Veränderungen des Zentralnervensystems und schweren Verkrüppelungen (*Ergotismus convulsivus*). Die konvulsive Form wird mit verursacht durch gleichzeitigen Mangel an Vitamin A (MELLANBY), ist daher in früherer Zeit auch mit Milch, Butter, Eiern u. a. behandelt worden. Enthält das Getreide weniger als 0,1% Mutterkorn und weniger als 0,1% Kornradesamen, so ist das als harmlos anzusehen.

Beide Formen des Ergotismus führten bei der schwangeren Frau gelegentlich zum Abortus. Meistenteils indessen ist auch bei schwerer, ja tödlicher Vergiftung ein Abgang der Frucht nicht beobachtet worden. Obwohl die kriminelle Anwendung von Mutterkorn von Zeit zu Zeit versucht wird, gilt das Mittel heute nicht mehr als Abortivum, ebensowenig wie die Reinalkaloide. Dagegen steht die therapeutische Wirkung von Mutterkorn als Uterusmittel seit LONITZERS Kräuterbuch 1582 außer Zweifel. Dort wird sogar die richtige Dosis (3 Sklerotien = 0,5 g) angegeben. Neuerdings besteht strenger Rezeptzwang.

Bemerkenswerterweise wird Ergotismus nur in den ersten 4 Monaten nach der Ernte beobachtet (POULSSON), ein Hinweis, daß die wirksamen Alkaloide beim Lagern zersetzt werden; diese Zersetzung geht auch bei den meisten galenischen Zubereitungen vor sich. Es wurde daher notwendig, die Chemie der wirksamen Stoffe näher kennenzulernen und andererseits pharmakologische Testmethoden zu entwickeln.

Die *Chemie des Mutterkornes* wurde in Jahrzehnten in schwierigen Untersuchungen klargestellt, die in 3 Stufen erfolgten: Zuerst fand man einige *biogene Amine* auf: *Histamin*, *Tyramin* und *Acetylcholin*. Diese Stoffe sind bei parenteraler Injektion uteruswirksam oder oxytocisch. Man hat versucht, Mutterkorn durch pharmakologisch gegeneinander abgestimmte Mischungen aus Histamin und Tyramin zu ersetzen (Tenosin). Die kurz dauernde Wirkung, das Versagen bei oraler Zufuhr, die fehlende Gangrän unterschieden diese Stoffe von den Mutterkornalkaloiden.

Später gelang die Auffindung dieser spezifisch gangränbildenden, uteruswirksamen und wasserunlöslichen Mutterkornalkaloide, die bei der *Testierung am Hahnenkamm* zu sichtbaren Gefäßkrämpfen, Cyanose und Gangrän führen (*Ergotoxin* und *Ergotamin*) (Abb. 26).

Der Gehalt des Mutterkorns an Ergotamin beträgt bis zu 2% (STOLL). Das DAB. 6 fordert einen bestimmten Gehalt an wasserunlöslichen Alkaloiden (mindestens 0,05%). In anderen Ländern muß jedes Secalepräparat am Hahnenkamm testiert werden.

Diese führen bei peroraler und parenteraler Zufuhr zu *lang anhaltenden tetanischen Kontraktionen* des Uterus. In geringerem Maße ist auch die glatte Muskulatur des Darmkanals beteiligt. Eigentümlich ist diesen Alkaloiden ein



Abb. 26. Hahnenkamm, durch Gangrän verkleinert. Die Gestalt des Kammes vor den Versuchen ist in Umrissen gezeichnet. (Nach BARGER und DALE.)

Antagonismus gegen Adrenalin, und zwar werden nur die fördernden Fasern des Sympathicus betroffen, nicht die hemmenden Fasern. Durch Vorbereitung mit hohen, klinisch nicht anwendbaren Dosen von Secale wird dementsprechend die Blutdrucksteigerung und Herzbeschleunigung durch Adrenalin verhindert, während andere sympathicomimetische Wirkungen, wie z. B. die hemmende Wirkung auf den Darmkanal, erhalten bleiben.

In pharmakologischer Hinsicht sind Ergotoxin und Ergotamin identisch. Diese Gruppe der Mutterkornalkaloide wird im allgemeinen

nur in der Nachgeburtsperiode angewandt, da bei vorzeitiger Anwendung mit der Gefahr des Tetanus uteri, mit Uterusruptur oder Absterben des Kindes gerechnet werden muß. Diese Gefahr ist besonders groß bei schlechter Lage des Kindes oder bei engem Becken.

Gynergen (= Ergotamin) wird in Tabletten zu 0,001 oder Ampullen zu 0,0005 angewendet, von letzteren $\frac{1}{2}$ —1 Ampulle subcutan oder intramuskulär. Große Vorsicht und Überwachung notwendig!

Es läßt sich noch eine *zweite Gruppe* spezifischer, aber wasserlöslicher *Mutterkornalkaloide* in krystalliner Form gewinnen (*Ergometrin* und *Ergobasin*, 1934). Sie müssen heute pharmakologisch als die *Hauptalkaloide* des Mutterkorns angesehen werden. In Pulvern und Infusionen von Secale cornutum ist ihre Wirkung vorherrschend, obwohl bei Vergiftung die gangräneszierende Ergotoxinwirkung in den Vordergrund tritt. Als besonders gehaltreich hat sich das Fluidextrakt erwiesen, so daß man von der Verwendung anderer galenischer Präparate besser Abstand nehmen sollte. Pharmakologisch gesehen besitzen sie ebenfalls eine schwache Hahnenkammwirkung. Sie sind indessen nur andeutungsweise Antagonisten des Adrenalins, besitzen im Gegenteil sympathico-

mimetische Wirkungen. Sie unterscheiden sich weiter von der Ergotoxingruppe durch eine andere oxytocische Wirkung. Sie verursachen zwar *erhöhten Tonus der Uterusmuskulatur*, aber keine tetanischen Dauerkontraktionen, vielmehr beschleunigen und verstärken sie die gewöhnlichen rhythmischen Bewegungen des Uterus. Die Wirkung von Ergometrin setzt bei oraler Zufuhr etwa nach 10—15 Minuten ein. Die Tonuserhöhung dauert etwa 1 Stunde, die Nachwirkung in Gestalt einer erhöhten rhythmischen Tätigkeit der Uterusmuskulatur etwa 1—2 Stunden. Daher sind solche Präparate besonders geeignet zur Kontrolle der Nachgeburtsblutungen sowie zur Förderung der Involution des Uterus im Puerperium. Auch verhindern sie die Stauung der Lochialsekrete und damit die Ausbreitung örtlicher Infektionen und thrombophlebitischer Vorgänge. In dessen sollte eine derartige Therapie nur einige Tage lang durchgeführt werden.

Rp. Extract. Secalis cornuti fluid. 10,0

S. 3mal täglich 10—15 Tropfen. Wegschließen! — NB. Exakter als Ergometrin „Merck“.

Wichtig ist, daß die Gefahr des Tetanus uteri nach Ergometrin sehr viel geringer ist als bei Anwendung der Ergotoxingruppe und sogar geringer als bei den Hypophysenpräparaten. Von einzelnen Geburtshelfern wird das Ergometrin auch an Stelle des Chinins zur Einleitung der Geburt empfohlen. Doch tut man gut, hier weitere Erfahrungen abzuwarten.

Verordnet man das übliche Secalepulver, so wird man mit einer kombinierten Wirkung der Ergotoxin-Ergometringruppe rechnen müssen.

Rp. Secalis cornuti pulv. 0,5

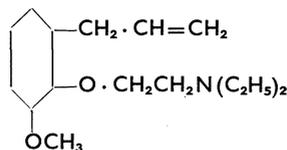
D. tal. dos. Nr. VI

S. 3—6mal am Tage 1 Pulver. Wegschließen!

Bei längerer Anwendung aller Secalealkaloide wird man auf die Zeichen der drohenden *Secalevergiftung* zu achten haben: Neben Brechreiz und Erbrechen treten Parästhesien, Ameisenlaufen, Kältegefühl und sichtbare Kreislaufstörungen in den betroffenen distalen Körperteilen auf, gelegentlich ausgehend in trockene Gangrän besonders der Zehen und Finger. Besonders gefährdet sind dabei Patienten mit Arteriosklerose, Hochdruck, Herzkrankheiten u. a. In solchen Fällen kann schon nach 4 mg Gynergen, innerhalb von 4 Tagen subcutan verabfolgt, Vergiftung eintreten. Das Mittel ist dann sofort abzusetzen und durch heiße Bäder, Nitrite und Theophyllin für Erweiterung der Gefäße zu sorgen. Die Gangrängefahr ist bei Anwendung der Ergometringruppe geringer.

Secale ist auch bei Krankheiten angewandt worden, die mit einem erhöhten Tonus des Sympathicus einhergehen, z. B. bei Basedow und Hypertonie. Die Wirkung in solchen Fällen ist zum mindesten zweifelhaft, obwohl gelegentlich der Grundumsatz gesenkt und damit quälende Symptome gelindert werden können. Dagegen wirkt das Ergotamin (Gynergen) oft in Fällen von Migräne, und zwar durch Erweiterung der Hirngefäße. In hohen Dosen kann es Angina pectoris auslösen.

Gravitol (Diäthylaminoäthyläther des Methoxy-6-Allylphenols) ist ein synthetisches Produkt, das am Uterus secalartig wirkt, das indessen die übrigen Nebenwirkungen der Mutterkornalkaloide nicht mehr besitzt. Man verabreicht es in der Nachgeburtsperiode und bei atonischen Blutungen in Dragées zu 0,2 g (3—6 Dragées pro Tag in Wasser nach den Mahlzeiten).



Hydrastis canadensis ist ein ebenfalls peroral wirksamer, ungefährlicher, aber kurz dauernder Secaleersatz mit den uteruswirksamen Alkaloiden Hydrastin und Hydrastinin. Chemisch sind sie Verwandte des Narkotins. Es wird bei Menstruationsstörungen angewandt als Fluidextrakt. Nach sehr hohen Dosen dieser Alkaloide treten Blutdrucksteigerung und zentrale Lähmungen auf. Das Hydrastininium chloratum (DAB. 6) ist ein Methylhydrastininchlorid (0,025 3mal täglich in Pillen).

Rp. Extract. Hydrast. fluid. 10,0

S. 15—20 Tropfen 3mal täglich. — NB. Beginnend einige Tage vor der erwarteten Menstruation.

Das *Hirtentäschelkraut*, *Capsella bursa pastoris*, wird öfters von einem Pilz (*Cystopus candidus*) befallen, der möglicherweise in Beziehung steht zu der gelegentlich beobachteten Uteruswirkung, während der Gehalt solcher Präparate an Acetylcholin und Tyramin als gänzlich unwirksam angesehen werden muß.

Abortiva. Wie jedes glattmuskelige Organ wird auch der Uterus von sympathischen und parasymphatischen Fasern versorgt. Am nicht graviden Uterus bestehen die üblichen Antagonismen. In der Schwangerschaft dagegen spricht das Organ auf alle stärkeren Erregungen, mögen sie auf dem Wege des Sympathicus oder des Parasympathicus verlaufen, mit Kontraktion an. Besonders gefürchtet sind wegen der Gefahr für die Frucht die reflektorischen Erregungen, die bei stärkerer Reizung des Colons — z. B. durch die Drastica und die Abführmittel der Anthrachinonreihe, besonders Aloe — auf den Uterus überstrahlen. Aber auch die Mittel der Adrenalin- und Pilocarpingruppe sollte man bei schwangeren Frauen nicht verwenden.

Andere im Volke bekannte *kriminelle Abortiva* sind in hohen Dosen *Chinin* und *Salicylsäure*. Vor dem Gebrauch solcher Mittel während der Schwangerschaft muß ausdrücklich gewarnt werden. Sofern ihre Verordnung wegen einer interkurrenten Krankheit unumgänglich nötig scheint, sollte der behandelnde Arzt unter Vermeidung einer zu hohen Dosis auf genaueste Signierung achten, wenn er eine Kollision mit den Gesetzen vermeiden will.

Besonders liefert das Pflanzenreich seit ältesten Zeiten solche abortiv wirkenden Stoffe. Hauptsächlich handelt es sich dabei um Drogen, die giftige ätherische Öle enthalten. Als besonders bekannt haben zu gelten die thujonhaltigen Abortiva, wie *Lebensbaum* (*Thuja occidentalis*), *Sadebaum* (*Juniperus Sabina*) und *Rainfarn* (*Tanacetum vulgare*). Auch die Salbei enthält Thujon, doch ist über ihre Anwendung zu Abortivzwecken wenig bekannt geworden. Die Angabe, daß der in unseren Gärten gezogene Rosmarin abortiv wirkt, beruht wahrscheinlich auf Verwechslung mit dem wilden Rosmarin oder *Sumpfporst* (*Ledum palustre*), dessen wirksames ätherisches Öl als Ledumcampher bezeichnet wird. Sonstige durch Gehalt an ätherischen Ölen giftig und eventuell abortiv wirkende Pflanzen sind die *Raute* (*Ruta graveolens*), die *römische Kamille* (*Anthemis nobilis*), *Osterluzei* (*Aristolochia clematitis*) und die *Haselwurz* (*Asarum europaeum*). Großes Aufsehen hat eine Zeitlang auch das *Petersilienöl* (*Oleum Petroselinii*, als *Apiol* im Handel) erregt. In all diesen Fällen beruht die abortive Wirkung von hohen Giftdosen auf der sich entwickelnden schweren Blutüberfüllung im kleinen Becken. Durch ihren Gehalt an dem Alkaloid Taxin wirken die Zweige, Nadeln und Samen der *Eibe* (*Taxus baccata*). Im Gegensatz

zu den Samen ist das süßschmeckende Fruchtfleisch der roten Eibenbeeren ungiftig. Auch Muskatnüsse und Gewürznelken sind versucht worden. *Tabakabkochungen* können durch starke Erregung der autonomen Ganglien abortiv wirken.

Von anorganischen Stoffen ist der *gelbe Phosphor* zu erwähnen, der unter anderem zu einer hämorrhagischen Diathese führt, die auch die Placenta in Mitleidenschaft ziehen kann. *Bleisalze* sind viel verwendet worden. Sie führen zu charakteristischen degenerativen Vorgängen im Syncytium der Placenta. Auch *Mangansalze* haben hier und da eine Rolle gespielt.

Unter allen aufgeführten Stoffen findet sich nicht ein einziger, der eine elektive Giftwirkung auf die Frucht im Mutterleibe ausüben würde. Auch die eintretenden Uterusveränderungen führen keineswegs regelmäßig zum Ausstoßen der Frucht, sofern diese nicht aus anderen Gründen bereits geschädigt ist. Im Gegenteil wirken alle diese Stoffe im allgemeinen erst abortiv, nachdem eine schwere, oft mit tödlichem Ausgang verbundene Allgemeinvergiftung der Mutter bereits eingetreten ist. Sehr oft kommt es zu schwerer oder tödlicher Vergiftung der Mutter ohne die geringste Störung der Schwangerschaft. (Gemäß Besprechung mit H. VOLLMER.)

Das heute rezeptpflichtige Apiol hat in früheren Jahren zu schweren Polyneuritiden geführt, und zwar durch Verfälschung mit *Triorthokresylphosphat*. Der letztere Stoff ist letzthin gelegentlich zu Backzwecken mißbräuchlich benutzt worden. Warnung, da 2—3 Tropfen, z. B. in Form von Keks, nach 3—4 Wochen schwerste Lähmungserscheinungen herbeiführen können, die mit spinaler Kinderlähmung verwechselt worden sind! Seit kurzem wird Blaufärbung u. a. für das Reich vorgeschrieben.

Zur Ergänzung der Abortiva seien hier diejenigen Gifte angeführt, die eine *Keimschädigung* zur Folge haben wie Radium und Röntgenstrahlen, sowie weitere Gifte wie Pb, Hg, As, CS₂ u. a., sofern sie Kachexie hervorrufen. Es gibt auch viele Gifte, die ohne Abort zu erregen, in den *Placentarkreislauf* übergehen und die Frucht schädigen. Hier sei vor allem auf *Opiate* und Barbitursäuren hingewiesen.

10. Hypophysenvorderlappen.

Der *Vorderlappen der Hypophyse* ist drüsiger Natur und entstammt dem Ektoderm. Histologisch lassen sich *acidophile* (eosinophile) und *basophile* Drüsenzellen unterscheiden, von denen die ersteren wahrscheinlich mit dem Wachstum, die letzteren mit der Sexualfunktion verknüpft sind. In der Drüse ist noch eine dritte Zellart enthalten, die von sauren oder basischen Farbstoffen nicht gefärbt wird. Adenome, die von dieser dritten *chromatophoben* Zellart ausgehen, können die acidophilen und basophilen Zellen völlig zugrunde richten. Damit erlischt Wachstum und Geschlechtsfunktion.

Zum Verständnis der *Pathologie des Hypophysenvorderlappens* ist es zweckmäßig, zunächst die zentrale Stellung dieses Organs im Verband der innersekretorischen Drüsen zu erörtern. Es hat sich herausgestellt, daß jedes innersekretorische Organ mit Hilfe spezifischer Hormone von der Hypophyse aus dirigiert wird. Andererseits gehen nervöse Impulse vom Gehirn zur Hypophyse.

Wachstumshormon. Frühzeitig bekannt wurde der *Riesenwuchs*, der sich auch durch Injektion von Vorderlappenextrakt erzielen läßt (Abb. 27). Die Bildungsstätten dieses *Wachstumshormons* sind wahrscheinlich die eosinophilen

Drüsenzellen. Adenome dieser Zellen führen im Wachstumsalter zu Riesenzwuchs, nach Abschluß des Wachstums zu Akromegalie.

Erfolgt in dieser Wachstumsperiode eine mangelnde Hormonbildung der acidophilen Zellen, so setzt *Zwergwuchs* ein. Dabei lassen sich, durch Mitbeteiligung anderer Hormone, mindestens 3 verschiedene Typen von Hypophysenzwergen unterscheiden. Das *akute* Versagen dieser Zellen führt zur SIMMONDSSchen Kachexie, einer Stoffwechselstörung, die extreme Abmagerung zur Folge hat. In gewissen Fällen von *Zwergwuchs*, wie auch bei SIMMONDSScher Kachexie beobachtet man entsprechend dem Tierexperiment Besserung durch parenterale Zufuhr von *Wachstumshormon* (Präphyson) (Abb. 28).

Solche Präparate sollen nach Möglichkeit kein gonadotropes Hormon enthalten, da hierdurch Pubertas praecox, beim Mädchen auch zystische Degeneration der Ovarien entstehen können. Bei SIMMONDSScher Krankheit wird auch Implantation von Kalbshypophyse z. B. in die Muskulatur angewandt.

Gonadotropes Hormon. Deutlich davon unterschieden ist ein zweites Hormon, das bei der infantilen weiblichen Maus oder Ratte den Zyklus auslöst und

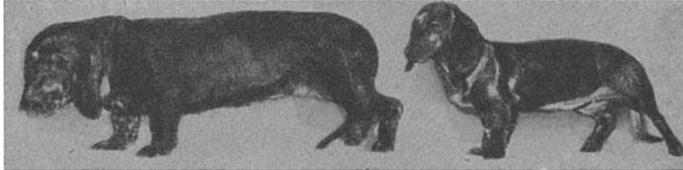


Abb. 27. Wirkung von Hypophysenvorderlappen auf das Wachstum von Hündinnen des gleichen Wurfs. Links nach 35wöchiger Behandlung. Rechts Kontrolle. (Nach EVANS und Mitarbeiter.)

auch beim Männchen den Geschlechtsapparat zur Entwicklung bringt (*gonadotropes Hormon*). Es wird gebildet in den basophilen Drüsenzellen. Exstirpation der Hypophyse macht Aufhören der Genitalfunktion und Atrophie der Genitalorgane.

Implantation des Hypophysenvorderlappens beim infantilen Tier verursacht durch Vermittlung des freiwerdenden Hormons Wachstum des Ovars, Reifung der Follikel, Ovulation und Bildung der corpora lutea. Neben dem eigentlichen gonadotropen Hormon wird noch ein luteinisierendes Hormon vermutet.

Unterschieden vom gonadotropen Hormon, das aus der Hypophyse (z. B. *Prähormon*) oder dem Serum trächtiger Stuten (z. B. *Anteron*) zu gewinnen ist, sind die aus Placenta und Schwangerenharn herstellbaren *Prolane*. Diese entstehen durch leichte chemische Veränderung der genuinen Hormone, und zwar wirkt Prolan A ähnlich wie das gonadotrope, Prolan B ähnlich wie das luteinisierende Hormon. Die Prolane wirken im Gegensatz zu den gonadotropen Hormonen nur bei Anwesenheit einer funktionstüchtigen Hypophyse; sie sind daher unsicherer in der Wirkung, was auch bei der klinischen Anwendung — z. B. für die Behandlung von Entwicklungsstörungen, sowie von Menorrhagien, die mit einer ungenügenden Ausbildung eines Corpus luteum zusammenhängen — oder bei der Behandlung des Kryptorchismus — zu berücksichtigen ist.

Die Hormone greifen direkt an der Keimdrüse an, denn am kastrierten Tiere sind sie wirkungslos. Die Anregung der Keimdrüsen findet sich außer bei infantilen auch bei reifen und senilen Tieren. Sie tritt nur nach parenteraler, nicht nach oraler Zufuhr ein.

Tumoren dieses Apparates führen zur *CUSHINGSchen Krankheit*, charakterisiert durch abnorme, oft groteske Fettverteilung, mit Striae abdominales und dunkelgefärbtem Gesicht. Hinzu treten Blutdruckerhöhung und Arteriosklerose. Auch der Kalkstoffwechsel kann betroffen sein (Osteoporose). Eine Unterfunktion

wird durch Funktionsstörung, aber häufiger durch Tumoren in der Nachbarschaft, besonders am Hypophysenstiel, ausgelöst. Es entwickelt sich das FRÖHLICHsche Syndrom (*Dystrophia adiposogenitalis*) mit Infantilismus bzw. Verlust der Sexualfunktion, ebenfalls mit abnormer Fettsucht.

Das gonadotrope Hormon hängt beim männlichen Geschlecht zusammen mit dem *Descensus der Testes* und wird zu diesem Zweck therapeutisch verwendet. Beim Weibe erscheint es kurz nach Beginn der Schwangerschaft, gewöhnlich 5 Tage nach dem ersten Aussetzen der Periode, in Harn und Kot (ASCHHEIM-ZONDEKSche Reaktion) (Abb. 29).

2 ccm Urin, in 6 Dosen verteilt, werden innerhalb von 2 Tagen infantilen Mäusen injiziert. Innerhalb von 100 Stunden nach der Injektion werden Blutpunkte an den Ovarien, sog. Follikelhämatome und Luteinisierung der Follikel beobachtet.

Früher hat man die Reifung der Follikel und das Einsetzen des Oestrus als Test benutzt. Diese Veränderungen sind indessen weniger spezifisch und finden sich auch bei Untersuchung des Urins in der Menopause, bei gewissen Tumoren, sogar kurz vor Migräneanfällen. Dagegen findet sich die spezifische Reaktion auch bei Blasenmole und Chorionepithelium (Test für Radikaloperation).

Weitere Vorderlappenhormone.

Wichtige Beziehungen des Vorderlappens bestehen auch zu anderen innersekretorischen Drüsen, deren Tätigkeit und histologischer Aufbau durch Vermittlung der „tropen“ Hormone gesteuert wird (*corticotropes, adrenalotropes, pancreotropes* Hormon u. a.). Andererseits weist auch die Hypophyse nach Exstirpation peripherer innersekretorischer Organe histologische Veränderungen auf.

In seiner Wirkung weitgehend erforscht ist auch das *thyreotrope* Hormon des Vorderlappens. Es scheint ebenfalls aus den acidophilen Zellen zu stammen, da bei Riesenwuchs und Akromegalie (durch acidophile Tumoren entstehend) gleichzeitig eine starke Stoffwechselsteigerung vorhanden sein kann. Andererseits pflegt der Hypophysenvorderlappen nach Schilddrüsenexstirpation zu hypertrophieren. Nach Injektion des thyreotropen Hormons setzen schnell histologische Veränderungen in der Schilddrüse mit Stoffwechselsteigerung und sogar anderen Basedowsymptomen ein. Experimentelle Untersuchungen geben

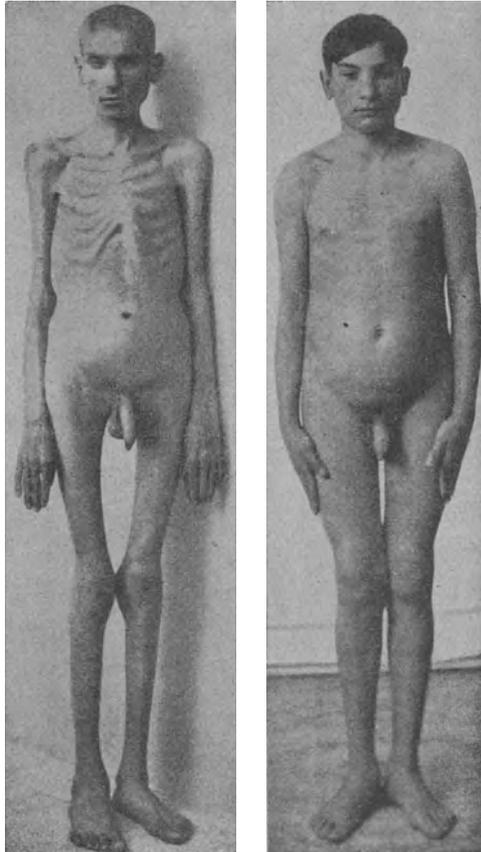


Abb. 28. SIMMONDSSche Krankheit vor und nach Behandlung mit Hypophysenvorderlappenpräparat. [Nach LUCACER: *Riforma med.* 48, 547 (1932).]

weiter Aufschluß über Beziehungen des Vorderlappens zur Milchsekretion (*Prolactin*), Dieser Stoff wird an der Vergrößerung des Taubenkropfes nach sog. RIDDLE-Einheiten testiert. Das Hormon vermag nur zu wirken, wenn die Brustdrüse durch Oestradiol und Progesteron genügend vorbereitet ist, wenn andererseits die Hemmung durch das Follikelhormon infolge Ausstoßung der Placenta in Wegfall kommt. Der Vorderlappen greift auch tief in den Zuckerstoffwechsel (*diabetogenes Hormon*) und in den Fettstoffwechsel (*ketogenes Hormon*) ein. Nach häufiger Injektion von Vorderlappenextrakten hat man beim normalen Hund Degeneration und hyaline Entartung der LANGERHANSschen Zellinseln beobachtet. Diese kurzen Angaben illustrieren genügend die zentrale Funktion des Hypophysenvorderlappens.

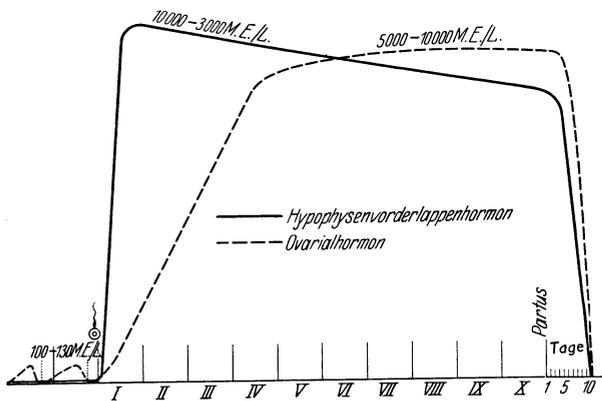


Abb. 29. Ausscheidung von Hormonen im Harn bei Schwangerschaft. (Nach SEITZ.)

Den vielfältigen Verflechtungen entsprechend ist das Bild der Hypophysenstörungen außerordentlich wechselnd (*pluriglanduläre Störungen*). Das ist besonders bei allen Tumoren der Fall, die nicht nur eine Mehrsekretion der spezifischen Hormone, sondern gleichzeitig auch durch Druck auf die Nachbarzellen eine Mindersekretion anderer Hormone zur Folge haben können.

Daher beobachtet man bei Tumoren des Hypophysenvorderlappens gleichzeitig mit dem Riesenwuchs normale oder erloschene Sexualfunktion. Bei Tumoren der chromatophoben, d. h. nicht mit sauren und basischen Farbstoffen färbbaren Drüsenzellen und bei Tumoren des Hypophysenstiels scheint der Druck auf die benachbarten hormonproduzierenden Zellen besonders stark zu sein. Häufig treten hier auch Veränderungen im Thalamus hinzu (*Dystrophia adiposogenitalis*).

Schrifttum.

Hormone.

BRAUNMÜHL, A. v.: Die Insulinschockbehandlung der Schizophrenie. Berlin 1938. — FÜRTH, O. u. a.: Physiologie und Pathologie der Hormonorgane. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, 1. Hälfte, S. 67. Berlin 1930. — GELLING, E. M. K., H. JENSEN u. G. E. FARRAR: Insulin. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-Bd. 5. 1937. — HOLTZ, FR.: Wirkstoffe der Nebenschilddrüsen. Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Erg.-Bd. 3, S. 151. Berlin 1937. — REINWEIN, H. u. a.: Aussprache über die Praxis der Depotinsulinbehandlung. Med. Klin. 1940 II. — SCHAUMANN, O.: Wirkstoffe des Hinterlappens der Hypophyse. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-Bd. 3, S. 61. Berlin 1937. — STAUB, H.: Pankreas. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, 1. Hälfte, S. 557. 1930. — TRENDELENBURG, P.: Die Hormone, Bd. 1 u. 2, Berlin 1934. — BARGER, G.: Ergot and Ergotism. London 1931. A. LOESER und H. MARKS: Hormontherapie. Leipzig 1942.

IV. Pharmakologie der allgemeinen Gewebsreaktionen.

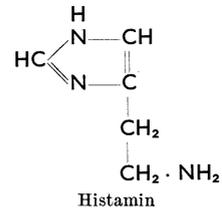
1. Wirkstoffe der Gewebe.

Als **Wirkstoffe der Gewebe** läßt sich eine Reihe von Stoffen zusammenfassen, die unter physiologischen und pathologischen Bedingungen im Gewebe frei werden und dort typische, mit den biologischen Reaktionen verknüpfte Veränderungen auslösen. Die wichtigsten dieser Stoffe sind: Histamin, Acetylcholin und Adenosinphosphorsäure.

Die *lokale Regulierung des Kreislaufs* erfolgt bekanntlich auf verschiedenen Wegen: Die schnelle Angleichung an die vermehrte und verminderte Funktion wird wie gewöhnlich durch nervöse Mechanismen in Gang gesetzt (Loven- und Axonreflexe und Schmerzreize). Aber auch bei Ausschaltung dieser Nerven bleibt die lokale Regulierung erhalten, so daß neben nervösen auch chemische Faktoren beteiligt sein müssen.

Dazu gehört die Verschiebung der Gewebsreaktion durch Ansammlung von Kohlensäure oder Milchsäure, oder der Sauerstoffmangel des Gewebes, der eine Erweiterung der Arteriolen, eine Eröffnung bisher verschlossener Capillaren und eine rasche Durchströmung zur Folge hat. Außerdem sind auch andere chemische Stoffe beteiligt.

Wird in einem Teilgebiet des Körpers kurze Zeit die Zirkulation unterbrochen, so erfolgt anschließend eine *reaktive Hyperämie*. Diese Reaktion ist sehr empfindlich und wird bereits ausgelöst durch 5 Sekunden langes Abklemmen der Arterie. Bei dieser reaktiven Hyperämie hat GADDUM das Freiwerden von *Histamin* nachgewiesen. Auch z. B. nach Kurzwellendurchflutung, nach Diathermie und Fangopackung findet sich eine Erhöhung des Histamingehaltes des Blutes (HILDEBRANDT). Auch die Kausalgie steht irgendwie im Zusammenhang mit freiwerdendem Histamin (GASK). Bei der Hyperämie infolge *erhöhter Muskeltätigkeit* sind wahrscheinlich noch andere körpereigene, gefäßerweiternde Stoffe (Acetylcholin, Adenosinkörper) beteiligt (ZIFF).



Von gewisser praktischer Bedeutung als gefäßerweiternde Stoffe, z. B. bei Behandlung von Angina pectoris oder anderen Gefäßspasmen, sind auch Gewebsextrakte wie *Herzhormon* (HABERLANDT), *Lacarnol*, *Padutin* u. a. Diese enthalten zum Teil Adenosinphosphorsäure, zum Teil noch unbekannte Wirkstoffe.

2. Entzündung.

Der Vorgang der *Entzündung*, charakterisiert durch die klassischen Entzündungssymptome: Tumor, Rubor, Calor, Dolor und Functio laesa, entsteht durch ein Nacheinander der verschiedensten nervösen und chemischen Mechanismen.

Auslösende Ursache ist eine Schädigung der Gewebszelle, die durch Sticheln, Kratzen, Gefrieren, Verbrennen, aber auch durch Eindringen zahlreicher Entzündungserreger, Stoffe wie Säuren (Ameisenspiritus), Senföl, Terpentin, Canthariden, Crotonöl (auch Chloroform, Chloralhydrat, Campher, Ammoniak) entsteht. In jedem dieser Fälle entwickelt sich eine typische dreifache Reaktion (LEWIS).

Rubefacientia, Vesicantia, Pustulantia. Zunächst tritt eine *lokale Röte* auf, die besonders deutlich ist bei aufgehobener Zirkulation. Sie entsteht durch histaminähnliche Stoffe (H.-Stoffe), die eine Erweiterung der Capillaren und der feineren Arteriolen zur Folge haben. Anschließend bildet sich ein *scharlachroter Hof* um die ursprüngliche Röte, die fleckenförmig nach allen Seiten

ausstrahlt. Er entsteht infolge reflektorischer Erweiterung der Arteriolen durch Axonreflexe und wird daher durch lokale Betäubung unterdrückt. Zum Schluß hebt sich aus der ursprünglichen lokalen Röte langsam eine *Quaddel* hervor. Sie entsteht als Wirkung der H.-Stoffe durch Transsudation von Blutplasma aus den strotzend gefüllten Capillaren. Stoffe, die diese dreifache Wirkung herbeiführen, nennt man *Rubefacientia*.

Diese dreifache Reaktion ist bei *Dermographismus* enorm gesteigert. Bei solchen Patienten können so große Histaminmengen in den Kreislauf übergehen, daß Magensaft sezerniert wird (Kalk).

Auch in den ersten 5 Tagen nach *Verbrennungen* ist ein allmählicher Anstieg des Histamins nachgewiesen worden. Hier bestehen wahrscheinlich Beziehungen zu Hyperacidität und Magenulcus, die sich im Anschluß an Verbrennungen einstellen (GADDUM).

Die Kreislaufwirkungen des Histamins sind S. 258 beschrieben.

Bei länger dauernder lokaler Reizung sammelt sich die transsudierte Flüssigkeit in Höhlräumen zwischen Epidermis und Papillarschicht. Diese vergrößern sich, und es entstehen feinere und gröbere Bläschen (*Vesicantia*).

Diese einfachste Form der Entzündung wird nun durch verschiedene sekundäre Vorgänge kompliziert. Die fortgeschrittene Schädigung der Gewebszelle ist mit Zerfall von Protoplasmaeiweiß und von Kernsubstanz verbunden. Die dadurch freiwerdenden Nucleotide und Nucleinsäuren, in geringerem Maße auch Histamin selber, aber auch die Abbauprodukte von Proteinen der Gewebszellen und Bakterien wirken — im Gegensatz zu negativ chemotaktischen Stoffen wie Milchsäure, Glycerin, Gallensäuren — chemotaktisch auf die Leukocyten. Diese nehmen zunächst ihre typische Randstellung in den Capillaren ein und wandern anschließend amöboid durch die Wand hindurch. Sie sammeln sich auch in der Ödemflüssigkeit und in den Bläschen an, deren Inhalt dadurch in Eiter übergeht. In früherer Zeit hat man solche Zustände auch in therapeutischer Absicht erzeugt mit Hilfe der *Pustulantia*. Da hierbei, oft unter Hinzutreten lokaler Infekte, ausgedehnte Zerstörungen im Corium und sogar im subcutanen Fettgewebe entstehen können, die nur unter Narbenbildung ausheilen, so wird man besser darauf verzichten.

Einzelerscheinungen der Entzündung. Die im vorhergehenden kurz gekennzeichneten chemischen Vermittler des Entzündungsvorganges spielen nun herein in die verschiedensten Einzelerscheinungen der Entzündung. Sie sind auch beteiligt bei der infektiösen Entzündung, die indessen erst an späterer Stelle erörtert sei (s. S. 130).

Die auffälligsten Veränderungen im entzündlichen Gebiet sind diejenigen, die sich am *Gefäßapparat* abspielen. Nach Capillarisation und Hyperämie setzt eine Lockerung des Gefäßendothels, eine erhöhte Permeabilität oder sogar eine Zerbrechlichkeit der Capillaren ein (*hämorrhagische Entzündung*). Die als *antiphlogistisch* bezeichneten Stoffe äußern sich hauptsächlich an diesen Gefäßfunktionen.

Die Entzündung wird auch beeinflusst durch Veränderungen, die sich an der *kollagenen Faser* des Bindegewebes abspielen. Unter dem Einfluß der entzündlichen Exsudation aus den durchlässig gewordenen Capillaren, und infolge der Transsudatbildung in den Lymphräumen kommt es zunächst zur Dehnung dieser Fasern, gewöhnlich begleitet von Schwellungserscheinungen. Die Reversibilität dieses Dehnungsvorgangs läßt sich deutlich machen durch Anwendung der *Adstringentia*, die durch spezifisch-chemische Beziehungen zur kollagenen

Faser ausgezeichnet sind, infolgedessen auch den Entzündungsvorgang beeinflussen (s. S. 415). Beim Fortschreiten der Entzündung kommt es zur Verflüssigung und Auflösung der Intercellularsubstanz (RÖSSLE).

Der *Entzündungsschmerz* entsteht weniger durch die exsudativen Vorgänge, als vielmehr infolge der chemischen Veränderungen, die sich in der Zelle abspielen (örtliche Hypertonie, Acidosis, H.-Stoffe) und die ihrerseits wieder in Beziehung stehen zur Blutversorgung, daher auch durch Verbesserung der Strömungsverhältnisse zu beeinflussen sind. Schmerz kann aber auch entstehen infolge von Verlust des Epidermisschutzes, so daß die Nervenendigungen freigelegt werden. Diese Form des Schmerzes, auch als Juckreiz auftretend, läßt sich durch örtliche Anästhesie (s. S. 223), durch Verschorfung oder Gerbung der freiliegenden Nervenendigungen (s. S. 134), aber auch durch juckstillende Mittel (s. S. 228) beheben.

Entscheidend für das Schicksal des entzündeten Gewebes, ob dieses nämlich ohne wesentliche Gewebsverluste regeneriert wird oder ob im Gegenteil Einschmelzung und Ulcusbildung auftreten, ist der **örtliche Sauerstoffmangel**. Dieser entsteht durch die verschiedensten Ursachen: nach DRUCKREY führt jede *Schädigung der Zelle* zu örtlicher *Stoffwechselsteigerung* und Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs. Auch örtliche Hypertonie und Acidosis, die durch den Zerfall der Exsudatzellen sowie der untergehenden Gewebszellen veranlaßt werden, können auf diesem Umwege eine Steigerung des örtlichen Sauerstoffverbrauchs zur Folge haben. In ebenso hohem Maße entscheidend für den örtlichen Sauerstoffmangel ist indessen der *Antransport des Sauerstoffs*, d. h. die Gefäßveränderungen, die sich im Bereich der Entzündung abspielen. Teils auf mechanischem Wege, nämlich infolge Kompression der Gefäße durch Exsudation und trübe Schwellung der Stromazellen — teils auf nervösem Wege, nämlich durch Verlust der Eigenregulation der Gefäße — in nicht geringem Maße auch durch unmittelbare toxische Schädigung der Gefäßwand selber, kommt es zur örtlichen Stauung und Stase und damit zur Erhöhung des örtlichen Sauerstoffmangels. Um der örtlichen Steigerung des Sauerstoffverbrauchs entgegenzutreten, besitzt die heutige naturwissenschaftliche Medizin kein Verfahren außer der *mechanischen Ruhigstellung*. Um den Antransport des Sauerstoffs zu veranlassen, sucht sie durch Ableitung der Exsudate und Transsudate, z. B. auch durch einfache *Hochlagerung* des betroffenen Gliedes, die mechanische Kompression der Gefäße zu beheben, oder durch Zufuhr von Wärme und anderen Hyperämisierungsverfahren eine verstärkte örtliche Blutströmung herbeizuführen. Verläßliche Medikamente, die diese durch Sauerstoffmangel herbeigeführte örtliche Katastrophe verhindern könnten, sind bis heute unbekannt. Bei *örtlichen Gefäßspasmen* können spasmolytische Verfahren (s. S. 279) angezeigt sein.

Die *Abkapselung der Entzündung* erfolgt durch Ausfällung des Fibrinogens in den umgebenden Lymphräumen und ist allein durch Ruhigstellung, nicht aber durch Arzneistoffe zu befördern.

In den Entzündungsvorgang werden die *Granulocyten* geworfen, die durch ihre bactericiden und phagocytären Eigenschaften, aber auch durch Bildung *gewebsabbauender Fermente* den Abwehrkampf des Gewebes unterstützen. Ähnliche Eigenschaften besitzen auch die *Monocyten*, während gleichzeitig das *Reticuloendothel* durch Bildung von Opsoninen die Phagocytose der Granulocyten in Gang setzt, auch an Ort und Stelle oder als allgemeine Reaktion des gesamten

Reticuloendothels chemische Antikörper der verschiedensten Art erzeugt. Am Entzündungsvorgang beteiligen sich auch die *Lymphocyten*, die hauptsächlich durch Bildung von *Trephonen* den geregelten Ablauf der regenerativen Vorgänge gewährleisten.

Ein in der ärztlichen Erfahrung bewährter und gleichzeitig weitgehend gefahrloser Eingriff in derartige örtliche Entzündungsvorgänge (z. B. bei Venenentzündung) läßt sich mit Hilfe des *Blutegels* (*Hirudo officinalis*) durchführen. Das beim Biß in das Gewebe übergehende *Hirudin* hat an sich keine besonderen therapeutischen Eigenschaften, es unterhält vielmehr nur die Blutung und damit den Säftestrom an der Bißstelle. Durch diese *Drainage* wird die Gewebsspannung vermindert und damit der Druck auf die Venen und Lymphgefäße. Die Folge davon ist eine Verminderung der örtlichen *Anoxämie*. Gleichzeitig indessen wird ein Teil der örtlich entstandenen Entzündungsprodukte nach außen abgeleitet, ein anderer Teil infolge des *verbesserten Säftestroms* schneller zur Resorption gebracht. (Gemäß Besprechung mit JARISCH.)

Auch die in der Praxis viel verwandten sog. *ableitenden Verfahren*, wie Anwendung starker Hautreize, Abführkuren, Wasserentziehung, Aderlaß u. a. werden wesentlich durch Beeinflussung der örtlichen Kreislaufverhältnisse wirken.

Humorale und nervöse Beeinflussung der Entzündung. Vom höheren biologischen Gesichtspunkte aus ist es notwendig, auch den Gesamtorganismus und seine Beziehungen zur Entzündung zu betrachten. Wohl die stärksten Wirkungen gehen vom Mineralstoffwechsel aus (phlogistische Wirkung von Kochsalz — antiphlogistische von Ca-Mg-K). Von *Vitaminen* ist besonders die Ascorbinsäure durch ihre Capillarwirkung beteiligt, von *Hormonen* das Adrenalin. Dem lokalen Entzündungsreflex übergeordnet ist das Zentralnervensystem. Daher läßt sich die Entzündung nicht nur durch lokal wirkende Stoffe, wie Mucilaginoso, Adsorbentien, Salben und Pasten, Kamille, und nicht nur durch örtlich aufgebrauchte Lokalanästhetica, sondern auch durch Anästhesierung der großen Ganglien des Sympathicus und letzten Endes auch durch zentrale Analgetica beeinflussen. Örtlich entzündungshemmend wirken auch die *Adstringentien*. Ihre praktische Bedeutung in dieser Hinsicht ist so überragend, daß von vielen Ärzten adstringierend mit entzündungswidrig gleichgesetzt wird. Aus äußeren Gründen sind sie an anderer Stelle abgehandelt (s. S. 415).

a) Entzündungsbekämpfung.

α) Örtlich antiphlogistisch wirkende Stoffe.

Mucilaginoso. Der natürliche Schutz der Schleimhäute gegen die eingedrungene Schädlichkeit besteht in der Sekretion von *Schleim*. Die Wirkung der Schleimstoffe wird deutlich gemacht durch das schöne Beispiel von SCHMEDEBERG:

In der Himbeere findet sich auf die Gewichtseinheit Säure weniger Zucker als in der Johannisbeere; sie enthält aber 13mal soviel von jenen kolloidalen Bestandteilen als die letztere. Dadurch wird in der Himbeere die Säure abgestumpft, und sie wird zu einer süßschmeckenden Frucht.

In der gleichen Weise werden in den Mund eingeführte, lokal reizende Stoffe durch den Schleimgehalt des Speichels und der Schleimdrüsen unschädlich gemacht. Auch die Schleimdrüsen in Speiseröhre, Magen-Darmkanal sowie in den Luftwegen erfüllen den gleichen Dienst. Ist aber bereits eine Entzündung eingetreten, so werden durch den Schleimüberzug die bloßliegenden Nervenendigungen gegen die weitere Reizung abgedeckt, so daß der Entzündungsvorgang sich nicht weiter als nötig ausbreitet und nicht reflektorisch auf andere

Gebiete überspringt. Auch erfolgt unter der Schleimdecke eine raschere Ausheilung des pathologischen Vorgangs. Andererseits gibt es eine krankhafte Schleimsekretion, die nicht mehr als Abwehr einer Schädlichkeit gedeutet werden kann.

Die *Magenschleimhaut* wird durch ihren Mucinüberzug gegen die verdauende Wirkung der Magensäfte und gegen schleimhautreizende Arzneistoffe und Gifte geschützt, deren Resorption gleichzeitig verlangsamt wird.

Indessen hat es sich als zweckmäßig herausgestellt, nicht erst die Produktion von Magenschleim als Selbstschutz der Schleimhaut abzuwarten. Man tut vielmehr besser daran, durch Zugabe von tierischen und pflanzlichen Schleimstoffen die lokalreizenden und entzündungserregenden Medikamente wie Salicylsäure, Chloralhydrat und andere schlecht verträgliche Stoffe von vornherein zu entgiften. Das ist auch bei rectaler Verordnung zu berücksichtigen. Schleimstoffe, wie Mucilago Salep (eßlöffelweise), wirken auch noch im Darmkanal und werden daher bei *Diarrhöen* angewandt, um Entzündung und Peristaltik herabzusetzen.

Als tierische Schleimstoffe, die in der Praxis verwendet werden, können Leim und Gelatine gelten, die bei der Behandlung von Hautkrankheiten Anwendung finden (Zinkleimverbände s. S. 489 u. a.). Für die meisten Zwecke sind die *Pflanzenschleime* wirksamer. Ähnliche Eigenschaften besitzen auch die in Obst und Früchten weitverbreiteten *Pektine* sowie der durch Kochen von Stärke entstehende *Stärkekleister*. Solche Stoffe dienen gleichzeitig zur Geschmacksverbesserung, werden auch vom Apotheker benutzt, um durch Bildung von „Emulsionen“ schlecht lösliche Stoffe in feine Verteilung zu bringen.

Radix Althaeae und *Folia Althaeae* entstammen dem einheimischen Eibisch (*Althaea officinalis*). Offizinell ist der Eibischsirup (Sirupus *Althaeae* DAB. 6), der teelöffelweise bei Katarrh der Kinder verordnet wird. Eibisch findet sich auch in bekannten Rezeptvorschriften, wie in der *Maceratio Althaeae* F.M.B. und im *Liquor pectoralis* F.M.B.

Mucilago Salep, aus der Knolle verschiedener Orchideen (*Tubera Salep*) gewonnener Pflanzenschleim, der in der Apotheke jedesmal frisch bereitet wird. Rp.: Mucilag. Salep 200,0 — S. eßlöffelweise.

Gummi arabicum, arabischer Gummi aus gewissen afrikanischen Akazien. Die spröden Körner lösen sich bei Zusatz der doppelten Wassermenge zu einer zähen Flüssigkeit (*Mucilago Gummi arabici*) (DAB. 6). Diese wird — wie andere derartige Schleime — im Verhältnis 1:5 bis 1:10 lokalreizenden Stoffen wie Chloralhydrat zugesetzt. Pflanzenschleime dienen auch zur Stabilisierung von Emulsionen.

Flores Verbasci (Wollblume) aus *Verbascum*arten, *Semen Lini* (Leinsamen) und *Semen Cydoniae* (Quittenkerne), *Folia et Flores Malvae* aus Malvenarten, *Folia Farfarae* aus *Tussilago Farfarae*, Huflattich, *Carrageen* (Irländisch Moos) und Lichen *Islandicus* (Isländisch Moos) wirken ebenso, hauptsächlich durch ihren Schleimgehalt. Hierher gehört auch Agar-Agar, hergestellt durch Auskochen schleimiger Seealgen, eine in Wasser stark quellende Substanz, die man in der Industrie benutzt, um Tabletten beim Einbringen in Wasser zum schnellen Zerfall zu bringen.

Adsorbentien. Bei jeder stärkeren Entzündung können Wundsekrete auftreten, die schon an sich eine lokale Reizwirkung besitzen. Diese wird erheblich gesteigert, wenn infolge von Sekretstockung, Tätigkeit von Krankheitskeimen oder Fäulnisernregern Zersetzung auftritt. Dann enthalten die Exsudationen Bakterien und Bakterientoxine, Fäulnisprodukte, übelriechende Geruchstoffe u. a. Diese verstärken den Entzündungsvorgang und verhindern die Ausheilung.

Die Behandlung übelriechender Wunden mit *Holzkohle* ist seit altersher bekannt. Sie ist jetzt zugunsten der *Carbo medicinalis* verlassen, die früher aus Tierkohle bestand, heute ebenfalls aus Holz hergestellt wird. Ihre

Wirkung beruht auf dem Adsorptionsvorgang. Schüttelt man irgendeine Farbstoff- wie Methylenblaulösung mit Kohle, so wird sie rasch entfärbt, und zwar dadurch, daß der Farbstoff sich in der Grenzzone zwischen Kohle und Wasser anhäuft. Auf diese Weise kann man auch die Adsorptionskraft der Kohle bestimmen. Je stärker die Oberfläche entwickelt ist, um so mehr Farbstoff wird dort abgelagert. Mit besonderen Verfahren läßt sich erreichen, daß die einzelnen Kohlekörner von feinsten Capillaren durchsetzt werden, „aktive Kohle“. Sie besitzt dann ein hundertfach stärkeres Adsorptionsvermögen als die alte Holzkohle. Als Beispiel sei nach FÜHNER angeführt, daß 0,1 Carbo medicinalis Merck die folgenden Stoffmengen bindet: 39 ccm einer 0,15%igen Lösung von Methylenblau = 58 mg, 85 mg Sublimat, 4,5 mg Phenol und 58 mg Strychnin.

Kohle dient im trockenen Zustande auch zur Adsorption von Gasen. Darauf beruht wohl die Empfehlung von Kohle bei Darmblähungen. Hier muß sie indessen unwirksam sein, da feuchte Kohle keine Gase adsorbiert.

Bei der Adsorption sind mehrere Kräfte nebeneinander beteiligt. Wichtig ist die *Oberflächenspannung*, die dazu führt, daß alle diejenigen Stoffe besonders leicht adsorbiert werden, die die Oberflächenspannung herabsetzen. Man nennt solche Stoffe dann *oberflächenaktiv*. Dazu gehören alle *Geruchs- und Geschmacksstoffe*, aber auch viele *Toxine* und *Giftstoffe*. Eine weitere Kraft ist die *elektrische Ladung der Oberfläche*. Negativ geladene Adsorbentien wie *Bolus alba* adsorbieren im wesentlichen positiv geladene Teilchen, während die Kohle positiv und negativ geladene Teilchen gleichmäßig an sich zieht. Sie ist das *universelle Adsorptionsmittel*. Aber auch die *chemischen Eigenschaften* der Oberfläche sind mit verantwortlich für den Adsorptionsvorgang. Die Chemie kennt eine große Reihe *spezifischer Adsorptionsmittel*, von denen nur ganz bestimmte Stoffe adsorbiert werden, ohne daß einfache Beziehungen zu Oberflächenspannung und elektrischer Ladung vorhanden wären.

Carbo medicinalis wird besonders bei allen Vergiftungen durch den Magen angewandt (s. S. 336). Eine Unterlassung der Adsorptionstherapie in solchen Fällen wird als Kunstfehler bezeichnet. Besonders angenehm und wirksam auch bei infektiösen Darmerkrankungen ist das *Kohlegranulat* (*Carbo medicinalis granulatus Merck*).

Jede *Adsorption*, auch bei Verwendung von *Carbo medicinalis*, wird in hohem Maße beeinflusst durch Säuren und Alkalien, durch Salze und andere bereits adsorbierte Stoffe, durch die die Oberflächenkräfte abgesättigt werden. In jedem Teil des Darmkanals sind daher die Adsorptionsbedingungen andere, und viele Stoffe, die im Reagensglas oder in der sauren Reaktion des Magens den Oberflächenkräften der Adsorption folgen, werden im Darmkanal wieder in Freiheit gesetzt. Andere dagegen, wie Strychnin (JOACHIMOGLU), Salicylsäure (KEESER), Phenol, Phosphor, Pilzgifte (LILJESTRAND), werden von der Kohle nicht wieder losgelassen. Bekannt ist auch die Adsorption von Bakterien und Bakterientoxinen. So kann die mehrhundertfache tödliche Dosis von Diphtherietoxin durch Kohle entgiftet werden (WIECHOWSKI). Es werden aber auch viele nützliche Stoffe adsorbiert, wie Verdauungsfermente, Abbauprodukte der Nahrung und sogar Vitamine. Auch kann die physiologische Darmflora geschädigt werden. Dadurch können bei lange durchgeführter Adsorptionstherapie neben den therapeutischen Wirkungen auch unerwünschte Folgen

eintreten. In der Regel sollte daher die Adsorptionstherapie nur *mit Unterbrechungen* angewandt werden. Indessen ist die Gefahr gering, verglichen mit dem großen Vorteil, wenn es im Einzelfall gelingen sollte, Gifte oder Toxine durch Adsorption unschädlich zu machen.

Auch im Selbstversuch ließ sich die Wirkung demonstrieren durch einen Apotheker, der schon vor 100 Jahren 1 Gran = 60 mg Strychnin mit 15 g Kohlenpulver zusammen einnahm und gesund blieb.

Bolus alba, weißer Ton, besteht hauptsächlich aus Aluminiumsilicat. Sein Adsorptionsvermögen ist weitaus geringer als das der Kohle. Doch ist Ton infolge seiner fettartigen Konsistenz besonders geeignet zur Trocknung und zum Abdecken von Wunden. Bei seinem Gebrauch als Wundpuder muß wegen der Tetanusgefahr für gute Sterilisation gesorgt werden.

Mit Wasser verrührt ergibt Bolus alba ähnlich dem Lehm eine plastische Masse, die zu adsorbierenden Umschlägen, aber auch z. B. zur Behandlung des Fluor albus dient.

Bolus alba ist von China her in die europäische Medizin vorgedrungen. Dort war Kaolin ein altes Hausmittel bei Sommerdiarrhoe und bei asiatischer Cholera. Dieser Stoff adsorbiert nur in saurem Milieu, während die Adsorbate bei alkalischer Reaktion wieder in Freiheit gesetzt werden. Daher wirkt Bolus alba sicher nicht auf die unteren Darmabschnitte, außer durch Veränderung der Darmflora. Auch richtet sich die Adsorption spezifisch nur gegen einzelne chemische Stoffe; Tonarten, wie Bolus alba, Kaolin, Fullererde u. a., können je nach Herkunft und Vorbehandlung ganz verschiedene chemische Verwandtschaften besitzen. Allein durch diese Tatsache wird die Bolustherapie unsicher.

Es kommt hinzu, daß große Mengen zugeführt werden müssen, z. B. bei Dysenterie oder Fleischvergiftung 50—100 g Bolus alba, alle 3 Stunden. Darin aber tritt eine neue Gefahr auf, nämlich die mögliche Bildung von *Darmsteinen*, die Darmblutungen, Darmverlegungen und sogar Perforationen zur Folge haben können. Aus diesem Grunde ist die früher beliebte Bolustherapie bei Dysenterie fast ganz verschwunden. Auch hier leistet Carbo medicinalis Besseres.

Talcum, ein Magnesiumsilicat (Speckstein), besitzt ganz ähnliche Eigenschaften. Es ist neben Zinkoxyd das wichtigste mineralische Puder, das wegen seiner Unzersetzlichkeit den organischen Stoffen vorzuziehen ist. Die fettähnliche Konsistenz beim Verreiben ist besonders auffallend. Talcum eignet sich daher vor allem zur Abdeckung von entzündeter Haut und von Hautschrunden. Es wirkt wie ein Gleitmittel, das das Reiben von Hautfalten aneinander oder an Stiefeln und Kleidern verhindert. Es wird daher zum Schutz der Haut bei heißem Wetter und bei anstrengenden Märschen viel benutzt.

Ähnlich wirken unlösliches Aluminiumsubacetat (*Lenicet*) und Präparate aus Diatomeenerde, die z. B. in Kombination mit Milcheiweiß als *Fissan* im Handel sind.

Amylum Tritici und *A. Oryzae*, Weizen- und Reisstärke, sind gute trockene Hautpuder, besonders bei kleinen Kindern. Sie wirken wasserbindend durch Quellung. Die mögliche Zersetzung durch Gärung muß dabei berücksichtigt werden. Bei Zutritt von Feuchtigkeit, schneller beim Kochen oder in Glycerinlösung, nimmt die Stärke schleimähnliche Beschaffenheit an. Dann ist sie auch als Mucilaginosum zu verwenden und wirkt als solches reizlindernd.

Calcium carbonicum praecipitatum. Gefälltes und daher feinzerteiltes Calciumcarbonat wird besonders — außer zur Neutralisation des Magensaftes s. S. 330 — in Zahnpulvern verwendet. Man hat es früher zum Abdecken von oberflächlichen Ulcerationen benutzt. Seine Adsorptionskraft ist aber gering.

Zincum oxydatum, Zinkoxyd, ist ein in Wasser nahezu unlösliches Pulver, das in Streupudern, Salben und Pasten viel verwandt wird. Zinkpuder gelten als trocknend und beruhigend. Doch soll Zinkoxyd für Wunden nicht benutzt werden, da es hier besser löslich ist und infolgedessen nach einiger Zeit eine Reizwirkung entfalten kann (s. S. 489).

Zu den adsorbierenden Arzneistoffen gehören auch die *schwerlöslichen Wismutsalze* wie Bismutum subgallicum u. a. Sie werden vielfach verwandt zum Schutz der entzündeten und beschädigten Oberfläche. Da sie gleichzeitig adstringierend, desinfizierend und umstimmend wirken, sind sie an anderer Stelle behandelt worden (s. S. 332).

Fette, Öle, Paraffine, Wachse. Nach POULSSON sind die Fettarten für die Haut dasselbe, was die Mucilaginoso für die Schleimhäute sind. Zum Teil vertreten sie sich auch, wie denn z. B. Oleum Olivarum — oder weniger gut Oleum Paraffini — auch bei Schleimhautentzündungen beruhigend wirkt (Schnupfenmittel); während man andererseits die Schleimstoffe bei bestimmten Hauterkrankungen zu Hilfe nimmt, wenn nämlich Fette nicht vertragen werden oder sonst nicht am Platze sind.

Einteilung und kurze Charakteristik der einzelnen Stoffe. Der Herkunft nach unterscheidet man *pflanzliche, tierische* und *mineralische Öle* und Fette.

Die pflanzlichen Öle sind Triglyceride der Fettsäuren, die ihre Konsistenz dem Gehalt an Ölsäure verdanken. Sie zersetzen sich bei niedriger Temperatur langsam, bei höherer Temperatur unter der Einwirkung von Fermenten schneller unter Abspaltung der Fettsäuren. Sie werden *ranzig* und gleichzeitig entzündungserregend. Die wichtigsten in der Therapie verwandten *Pflanzenöle* sind Oleum Olivarum (Olivenöl), Oleum Sesami (Sesamöl), Oleum Lini (Leinöl), Oleum Amygdalarum (Mandelöl), Oleum Rapae (Rüböl), Oleum Ricini (Ricinusöl, z. B. zur Pflege der Haare), Oleum Arachidis (Erdnußöl). Sie werden gewonnen durch Auspressen von Pflanzensamen. Erdnußöl kann „gehärtet“ werden; in diesem Zustande (Ol. Arachidis hydrogenatum) wird es nicht mehr ranzig.

Einen besonders hohen Schmelzpunkt unter den Pflanzenölen besitzt Oleum Cacao (Kakaobutter), das bei gewöhnlicher Temperatur fest ist, bei etwa 30° schmilzt und zur Erhöhung des Schmelzpunktes von Salbengrundlagen verwendet wird, auch zur Anfertigung von Suppositorien dient.

Die **tierischen Fette und Öle** sind ebenfalls Triglyceride der Fettsäuren; zum Teil besitzen sie einen hohen Gehalt an Ölsäure oder wie die Trane an anderen ungesättigten Säuren (Linolsäure, Linolensäure, Oktadekadiensäure, auch als Vitamin F₀ bezeichnet u. a.). Diese sind daher dünnflüssig wie die Pflanzenöle. Sie enthalten gelegentlich pharmakologisch aktive Stoffe (s. S. 40). Durch einen steigenden Gehalt an Palmitin- und Stearinsäure werden die Fette fester. Einen niedrigen Schmelzpunkt (36—42°) besitzt Adeps suillus (Schweinefett). Es wird leicht ranzig, besonders unter der Einwirkung von Luft und Licht, oder durch höheren Wassergehalt. Es erfolgt dann nämlich Hydrolyse unter gleichzeitiger Oxydation durch den Luftsauerstoff. Um das zu verhindern, erhält Schweinefett antioxidative Zusätze, z. B. von Benzoeharz

(*Adeps benzoatus*). Von einzelnen Praktikern wird es als souveräne Salbengrundlage bezeichnet, da es gut schmiert, reizlos ist, bei Ekzemen meist gut vertragen wird, sich mit Seife leicht abwaschen läßt, und da auch die Abgabe von Medikamenten aus dem Schweineschmalz gut ist. Ein Ersatz des Schweineschmalzes durch Vaseline oder Paraffinsalbe ist nicht immer möglich, wohl aber durch pflanzliche, tierische oder synthetische Fette von gleichem Schmelzpunkt und ähnlicher Schmierfähigkeit wie etwa gehärtetes Erdnußöl. Durch hohen Schmelzpunkt ist *Sebum ovile* (Hammeltalg, 45—50°) und *Cera flava* (gelbes Bienenwachs 62—66,5°) ausgezeichnet. Aus dem letzteren wird durch Bleichen weißes Bienenwachs (*Cera alba*) hergestellt.

Von den übrigen tierischen Fetten deutlich unterschieden sind *Adeps Lanae* (Wollfett) und *Cetaceum* (Walrat). *Wollfett* wird durch Extraktion von Schafwolle hergestellt und ist ein Gemisch von Fettsäureestern des Cholesterins und von niederen Cholesterinestern. Die letzteren werden leicht gespalten und veranlassen den bald auftretenden Geruch. Das ungereinigte Wollfett, eine dunkelbraune, schmierige, übelriechende Masse — unter dem Namen *Oesyypus* bereits im alten Griechenland verwendet — wird von der Haut gut vertragen, während das gereinigte Wollfett gelegentlich zur Überempfindlichkeit führt. *Walrat* wird aus dem Potwal gewonnen, darin sind die Fettsäuren statt mit Glycerin oder Cholesterin mit Cetylalkohol verestert. Infolge ihrer chemischen Konstitution wird Wollfett wenig und Walrat gar nicht ranzig. Auch haben sie die bemerkenswerte Eigenschaft, daß sie erhebliche Mengen von Wasser aufnehmen können. Das wasserhaltige Wollfett, das dadurch sowie durch Zusatz von etwas Paraffin besser schmierfähig geworden ist, wird als *Lanolin* bezeichnet. Diese Stoffe teilen die Eigenschaft der Wasseraufnahmefähigkeit auch anderen Salbengrundlagen mit, denen sie zugesetzt werden. Wegen seines hohen Schmelzpunktes (40°) ist Wollfett allein weniger als Salbengrundlage geeignet.

Die **Paraffine** sind Gemische aus höhermolekularen Kohlenwasserstoffen, die je nach der Molekülgröße flüssig, salbenartig oder fest sind. Sie werden aus dem rohen Erdöl durch fraktionierte Destillation gewonnen. Eine Zersetzung dieser chemisch stabilen Verbindungen findet nicht statt. Im Gegenteil kann man sie nach Resorption kleinster Mengen vom Darm aus monatelang in Leber und Muskulatur nachweisen. Ins Gewebe injiziert bleiben sie ohne Reizerscheinungen jahrelang liegen als Zeichen einer völligen Indifferenz, doch können sie in seltenen Fällen, z. B. als Paraffinsalbe in Prothesen, zu örtlicher Überempfindlichkeit führen. Auf der Haut sind sie unter Umständen keineswegs harmlos, da sie deren physikalische Eigenschaften gänzlich verändern können.

Paraffinum liquidum wird in Handelspräparaten vielfach benutzt als Lösungsmittel für desinfizierende Stoffe, z. B. in Schnupfenmitteln. Es hat eine gewisse reizmildernde Wirkung auf Schleimhäute. Dagegen wird es — besonders leicht von Kindern — in dieser Form aspiriert und führt dann gelegentlich zu *Paraffinpneumonien* oder zu chronischen Entzündungs- und Vernarbungsvorgängen der Lunge, wie sie auch nach Behandlung der oberen Luftwege mit Ölen, Fetten und Lipoiden beobachtet werden. Es dient weiter als Gleitmittel oder Erweichungsmittel bei chronischer Verstopfung (s. S. 359).

Aus rohem Erdöl werden auch sog. *Mineralöle* gewonnen, die schwere Toxikodermien auslösen können und in denen carcinogene Stoffe nachgewiesen wurden.

Vaselineum flavum (gelbes Vaseline vom Schmelzpunkt 35—45°) und das gebleichte *Vaselineum album* (weißes Vaseline) werden in Salben und Salbenmischungen vielfach verwendet. Das letztere besitzt wegen der chemischen Behandlung, die es zur Bleichung durchmacht, unter Umständen eine örtliche Reizwirkung. *Vaselineum flavum* ist indifferent.

Gelbes und weißes Vaseline schmierern ebenso gut wie Schweinefett, machen die Haut geschmeidig und haben den großen Vorzug, daß sie völlig haltbar sind. Da sie indessen an sich, ohne Zusatz von hydrophilen Stoffen, kein Wasser aufnehmen können, auch kein Wasser oder Wasserdämpfe durchlassen, so verstopfen sie die Poren, hemmen die Perspiratio insensibilis, führen dadurch zu einer örtlichen Wärmestauung, können sogar zur örtlichen Erzeugung von Schweiß verwendet werden. Auch lockern sie die Haut auf. Man beobachtet daher nach Vaselineanwendung eine deutliche Quellung der Hornschicht, wobei eine Imbibition der obersten Hautschichten mit Vaseline beteiligt sein mag. Aus diesen Gründen werden Vaseline und zum Teil auch Salben, die aus Vaseline bestehen, bei Ekzemen häufig schlecht vertragen. Es kann nach kurzer Zeit, hauptsächlich infolge der Wärmestauung, starker Juckreiz auftreten. Vaseline kann bei übertriebener, lang andauernder Anwendung zu *Pigmentierung* der Haut und anderen Hauterscheinungen führen; in der billigen Kosmetik spielt Vaseline die Hauptrolle.

An dieser Stelle muß auch *Glycerin*, der bekannte dreiwertige Alkohol (gemäß DAB. 6 mit 15% Wassergehalt), erwähnt werden. Auf die Haut oder auf die Schleimhäute aufgebracht, dringt es rascher in die Tiefe als Fette und Öle. Es ist daher als Schleppersubstanz zur Erzielung einer Tiefenwirkung besonders geeignet. Da Glycerin ein wasseranziehendes Mittel ist, so wird die trockene und rauhe Haut aufgelockert und geschmeidig. Aus dem gleichen Grund kann es beim Freiliegen von Nervenendigungen Schmerz verursachen. Es besitzt gleichzeitig desinfizierende Eigenschaften und kann benutzt werden, um Krusten aufzulösen. Es eignet sich als Salbengrundlage, wenn Fette und Öle nicht vertragen werden, oder die Salbe leicht abwaschbar sein muß, wie bei behaarter Kopfhaut (*Unguentum Glycerini* DAB. 6). Im Organismus wird das süßschmeckende Glycerin rasch verbrannt oder in Zucker umgewandelt. Bei hohen Dosen indessen werden erhebliche Mengen durch den Kot (Abführwirkung) und weitere durch den Harn ausgeschieden. Diese letzteren wirken durch einen unbekanntenen Mechanismus auf die Nierenkolik (s. S. 458). Bringt man einige Kubikzentimeter reinen Glycerins in das Rectum, so tritt eine Abführwirkung ein, und zwar infolge Reizung der Schleimhautnerven durch die Wasseranziehung (s. S. 360).

Weitere officinelle Salbengrundlagen. Durch Mischung der verschiedenen Bestandteile entstehen weitere gebrauchsfertige officinelle Salbengrundlagen wie *Lanolin* (wasserhaltiges Wollfett mit geringen Mengen von Vaseline), *Unguentum molle* (Vaseline und Lanolin), *Unguentum leniens* (Mandelöl, Wachs, Walrat, Wasser und Rosenöl), *Unguentum cereum* (Wachssalbe, aus Erdnußöl und gelbem Wachs), *Unguentum Glycerini* (Weizenstärke, Traganth, Glycerin, Weingeist und Wasser). Für die Ausrüstung der Schiffsapotheken sowie zum Gebrauch in tropischen Ländern dürfen in den Salben das Schweineschmalz, das Öl und das Vaseline bis zu einem Drittel ihres Gewichtes durch gelbes Wachs, weißes Wachs oder Ceresin ersetzt werden.

Die physikalischen Eigenschaften der Salben und Salbenmischungen. Zu den vorerwähnten Zwecken kann man von Ölen, Fetten und fettartigen Stoffen nur Gebrauch machen, wenn ganz bestimmte **Voraussetzungen** vorliegen.

Konsistenz, Haftfähigkeit und Haltbarkeit. Salben müssen eine bestimmte *Konsistenz* besitzen. Diese ist hauptsächlich abhängig vom *Schmelzpunkt*. Niedrige Schmelzpunkte besitzen *Glycerin, Olivenöl* und andere Pflanzenöle, *Lebertran, Paraffin, liquidum* u. a. Sie sind brauchbar, um einen leicht deckenden Film auf der Haut zu erzeugen und ihre Geschmeidigkeit zu erhöhen. Um in Salben verwandt zu werden, brauchen sie einen Zusatz von Fetten und fettartigen Körpern mit höherem Schmelzpunkt. Einen mittleren Schmelzpunkt besitzen *Schweinefett, Vaseline, Lanolin* sowie die meisten Salbenmischungen des Handels, besonders auch die meisten kosmetischen Präparate, wie Coldcream, Eucerincreme, Nivea-creme u. a. Dadurch entsteht nämlich die gebräuchliche Salbenkonsistenz. Hohen Schmelzpunkt besitzen *Oleum Cacao, Sebum ovile, Cera flava* und *Cera alba* sowie *Paraffinum solidum*. Sie dienen dazu, dünnflüssigen Fetten und Ölen die richtige Konsistenz zu verleihen. Bienenwachs erhöht auch die *Haftfähigkeit* der Salben.

Die *Haltbarkeit* der zu Salbenzwecken verwendeten Fettkörper soll berücksichtigt werden. Insbesondere sollen sie nicht ranzig werden, eine Eigenschaft, als deren Maß der Verbrauch von Wasserstoffsuperoxyd im Fett angesehen wird (LEA-Zahl). Wie oben erwähnt, gibt es wichtige und darunter gänzlich unentbehrliche Fette wie *Wollfett* u. a., die gegen Luft und Licht durchaus unempfindlich sind.

Der p_H -Wert der Salben. Salben, die auf die Haut gebracht werden, sollen den *physiologischen Säureschutz der Haut* nicht stören. Ein Zusatz z. B. von Borax oder Seife kann schädlich wirken, und die heutige Kosmetik ist weitgehend zu sauren Salben übergegangen.

Das Optimum in dieser Hinsicht sollten Salben bilden, die auf einen bestimmten p_H -Wert, zweckmäßigerweise von etwa 3,7, eingestellt sind, wie die von MARCHIONINI eingeführte Acidermsalbe, deren säuernde Eigenschaften durch Zumischung von Milchsäure und Citronensäure entstehen und die in zwei verschiedenen Säuregraden im Handel ist (p_H -Wert 2,3 oder 4,6). Die *Tegacidsalbe* und Säuremantel „Ingelheim“ enthalten einen Milchsäure-Natriumlactatpuffer. *Borsäure*-Salbe bildet keinen Säureschutz.

Auch bei Anwendung von Pudern muß auf das p_H der Haut geachtet werden. Durch die meisten Puder wird die Haut alkalisch, nur nach wenigen — wie Lenicetpuder und Lenicetformalinpuder — etwas sauer.

Rp. Vaselini

Adipis lanae

Aq. dest. aa 30,0

Säuremantel „Ingelheim“ (p_H 3,7) 5,0 (—10,0)

M.f. ung.

S. Saure Salbe. — NB. Der Milchsäurepuffer von p_H 3,7 läßt sich auch herstellen durch Mischen von 10 g Milchsäure, 3 g Natriumlactat und 10 g Wasser (gemäß Besprechung mit v. CZETSCH).

Wasserverdunstung und Wärmeabgabe. Salben sollen nach Möglichkeit auch der chemischen Zusammensetzung und den physikalischen Eigenschaften *des Hautfettes* entsprechen. Dieses besteht hauptsächlich aus Cholesterinestern ähnlicher Zusammensetzung, wie sie im Wollfett vorkommen, welches sowohl für Wasser und Wasserdämpfe, wie für Fett und fettlösliche Stoffe bis zu einem bestimmten Maße durchlässig ist, es erfolgt daher *keine Störung der Wasserverdunstung* und der *Wärmeabgabe*, wie das die Kohlenwasserstoffe, insbesondere *das Vaseline*, tun. Der weitgehende Gebrauch von Wollfett sowie des ganz ähnlichen *Cetaceums* wird dadurch verständlich.

Abgesehen von denjenigen Umständen, wo man eine örtliche Hemmung der Wasserverdunstung und Wärmeabgabe mit anschließender Schweißsekretion erzielen will — in dieser Hinsicht wirken die Paraffine um so stärker, je dicker sie aufgetragen werden —, wird von einer Salbe ein bestimmtes *Wasseraufnahmevermögen* gefordert. Dieses kann weitgehend reguliert werden durch Zusatz von Wollfett oder Cetaceum bzw. der wirksamen Stoffe Cholesterin, Cholesterinester, Cetylalkohol. So beträgt die Höchstmenge an Wasser, die von 100 g Schweinefett aufgenommen wird, etwa 7,5 g. Diese sog. Wasserzahl von 7,5 schnell bei Zusatz von 2% Cetylalkohol auf 240 in die Höhe. Vaseline kann überhaupt kaum Wasser aufnehmen, aber mit Zusatz solcher hydrophilen Stoffe gelingt es, bis zu 500% Wasser hineinzuemulgieren. Ein solches hydrophiles Präparat ist z. B. das *Eucerin*.

Kühlwirkung der Salben. Mit dem Wasseraufnahmevermögen hängt auch die *Kühlwirkung* der Salbe zusammen. Indessen ist diese Kühlwirkung durchaus nicht allein vom Wassergehalt abhängig. Es gibt Salben mit höchstem Wassergehalt, die durchaus keine Kühlwirkung besitzen.

Das älteste Rezept dieser Art stammt von GALEN, der eine Emulsion aus Rosenknospen, Olivenöl, Wachs und Wasser verschrieb. Solche Mischungen sind heute unter dem Namen Coldcream im Handel. Sie bilden nicht sehr stabile „Wasser in Öl“-Emulsionen, die in der Haut zerfallen und das Wasser zur Verdunstung freigeben, während sog. „Kühlsalben“, wenn sie Vaseline enthalten, das in ihnen enthaltene Wasser nicht freigeben; sie wirken nicht kühlend, sondern örtlich erwärmend. Am besten wird daher das offizinelle *Unguentum leniens* verordnet. Solche Präparate haben gleichzeitig jucklindernde Eigenschaften, die durch Mentholzusatz noch verstärkt werden.

Allgemeine Pharmakologie der Fette und fettähnlichen Stoffe. Fette und Öle haben eine *abdeckende Wirkung*. Sie bilden so einen mechanischen Schutz gegen eindringende Schädlichkeiten. Unter der gebildeten Schutzdecke kann sich die Heilung von Schrunden und Fissuren der Haut besser vollziehen. Sie haben eine mechanische *Pufferwirkung* und *Schmierwirkung*. Beides kann zur Ruhigstellung einer Wunde beitragen, indem das Reiben der Wundränder untereinander und mit dem Verbandzeug verringert wird. Sie dienen der *Geschmeidigkeit der Haut*. Nach einem Bilde von JÄGER verhalten sich die verhornten Epithelschollen der Haut wie die Lamellen einer Wagenfeder. Bei der Arbeit müssen sie sich gegeneinander verschieben können, dazu müssen sie geschmiert werden, was physiologisch durch das Hautfett geschieht. Bei Mangel an Hautfett kommt es zu Rissen und Schrunden. Alle Fette und fettähnlichen Stoffe haben eine *antiphlogistische Wirkung*. Das äußert sich besonders deutlich darin, daß durch solche Stoffe der Sonnenbrand gemildert wird. Eine alte Volkserfahrung zeigt aber auch, daß sie gegen Brandblasen wirksam sind. Sie besitzen eine *antibullöse Wirkung*, die sich auch auf die blasenerzeugenden Gifte erstreckt.

Die meisten Salbengrundlagen besitzen eine *krustenauflösende Wirkung*. Diese fehlt den Paraffinen. Einzelne Fettarten besitzen eine *austrocknende Wirkung* bei nässenden Wunden. In dieser Hinsicht sei das *Wollfett* erwähnt. Ähnlich verhält sich der gealterte Lebertran. Aus Waltran haben in letzter Zeit ELÖD und EICHHOLTZ eine Salbe hergestellt, die deutlich gerbende, juckstillende und quellungshemmende (antionkische) Wirkungen entfaltet. Dabei muß bedacht werden, daß Quellung gelegentlich der erste Schritt zur Verleimung

der kollagenen Faser ist. Eine austrocknende Wirkung besitzen auch die *Pasten*, indessen nur, sofern sie nicht mit Vaseline angesetzt sind. Die mit Vaseline angesetzte alte LASSARSche Zinkoxydpaste kann kein Wasser aus der Haut aufnehmen, da die Stärke- und Zinkoxydpartikelchen von einer wasserundurchlässigen Schicht von Vaseline umgeben sind. Pasten mit austrocknender Wirkung können daher nur mit tierischen oder pflanzlichen Fetten und Ölen hergestellt werden. Im gequollenen Gewebe erfolgt ein rascherer Abbau der Eiweißkörper durch autolytische und bakterielle Vorgänge. Es wird leichter passierbar für Gifte und Bakterien, so daß es wichtig sein kann, mit austrocknenden Mitteln einer Gewebsquellung entgegenzuwirken. Bestimmte Fette und fettähnliche Körper besitzen eine *granulationsfördernde Wirkung*. Diese hängt zusammen mit den darin vorkommenden ungesättigten Verbindungen, wie sie in besonders reichlichem Maße in *Waltran und Lebertran*, aber auch in bestimmten Erdölfraktionen (*Granugenol* Knoll) vorkommen. Natürliche Fette und Öle können auch weitere pharmakologisch aktive Stoffe enthalten, z. B. die Vitamine A, D, E, F u. a.

Die wichtigsten Unterschiede zwischen den verschiedenen Salbengrundlagen. Die Anwendung der Salben bei *nässenden Wunden* und Ekzemen ist nicht ohne Gefahr. Hier zeigt sich am deutlichsten der große Unterschied, der zwischen Vaseline und Paraffin auf der einen Seite, den tierischen und pflanzlichen Fetten und Ölen auf der anderen Seite besteht.

Der hermetische, durch Vaseline und Paraffin herbeigeführte *Abschluß von der Luft* verhindert das normale Eintrocknen der Wundsekrete: Die Haut wird aufgeweicht und maceriert. Gleichzeitig tritt eine *Behinderung im Abfluß der Sekrete* ein. Die örtlich reizenden Wundsekrete stauen sich. Da diese gleichzeitig ein gutes Kulturmedium für alle pathogenen Keime bilden, entsteht die Gefahr einer *lokalen Infektion*. Durch Behinderung der Schweißsekretion tritt gleichzeitig eine *lokale Erwärmung* ein. Auch die Verordnung von Kühsalben ist an nässenden Hautstellen nicht günstig. Hautpasten dagegen — hergestellt durch Zusatz von Stärke, Bolus, Zinkoxyd, Talcum u. a. Pulvern zur Salbengrundlage — sind besonders geeignet zur Aufnahme von Feuchtigkeit, sofern diese Salbengrundlage nicht aus Vaseline oder Paraffin besteht. Bei stärker nässenden Hautdefekten wird man immer die Behandlung mit Umschlägen, z. B. unter Zusatz von Kaliumpermanganat oder Tannin, vorziehen.

Die pharmakologischen Unterschiede zwischen den verschiedenen Salbengrundlagen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

Die Salben als Träger von Medikamenten. Die Salben dienen aber hauptsächlich zur Herantragung von Medikamenten an die Haut und Fixierung an Ort und Stelle. Wenn hierbei eine Dauerwirkung der Medikamente verlangt wird, so sind diejenigen Stoffe als Träger ungeeignet, die im Kontakt mit der Haut ranzig werden und dadurch eine Reizwirkung entfalten, wie Schweinefett und Olivenöl. Gehärtetes Erdnußöl, Wollfett und Cetaceum, Paraffin und Vaseline sind dann zweckmäßiger.

Die Fette und Wachse mit hohem Schmelzpunkt (Talg und Wachs) sind für die obigen Zwecke weniger gut zu verwenden bzw. nur als Zumischung. Sie dienen aber z. B. als Träger für entzündungserregende u. a. Stoffe, wenn eine Dauerwirkung erzielt werden soll. Hier sei an den Salicyltalg erinnert.

Der wichtigste Faktor aber für die Abgabe von Medikamenten aus der Salbengrundlage ist deren **physikalische Struktur**. Man unterscheidet in dieser Hinsicht die häufigsten „*Wasser in Öl*“-Emulsionen und die bis heute weniger gebrauchten „*Öl in Wasser*“-Emulsionen wie z. B. Physiol. Ob beim Zusammen-

Tabelle 2. Pharmakologische Wirkungen der verschiedenen Salbengrundlagen.

	Kohlenwasserstoffe: Vaseline, Paraffin, Borsalbe u. a.	Tierische und pflanzliche Fette und Öle	„Wasser in Öl“- Emulsionen mit Wollfett, Cholesterin, Cetylalkohol u. a.	„Öl in Wasser“- Emulsionen mit Schleimstoffen, Eiweißkörpern, Lecithin u. a.
1. Abdeckende Wirkung	+	+	+	+ ¹
2. Mechanische Pufferwirkung	+	+	+	+
3. Schmierwirkung	+	+	+	+
4. Säureschutz der Haut	—	—	—	+ ²
5. Ersatz der Hautfette	—	—	z. B. Wollfett	—
6. Antibullöse Wirkung	+	+	+	?
7. Störung der Wärmeabgabe	+++	+	+	—
8. Störung der Wasserverdunstung	+++	+	+	—
9. Örtliche Schweißsekretion	+++	+	+	—
10. Kühlwirkung	—	+	in Kühl- salben	—
11. Antiphlogistische Wirkung bei nicht nässenden Wunden	+	+	+	+
12. Antiphlogistische Wirkung bei nässenden Wunden	—	+	+	+
13. Krustenauflösende Wirkung	—	+	+	+
14. Austrocknende Wirkung	—	—	z. B. Wollfett ³	—
15. Abgabe von Medikamenten	wechselnd	wechselnd	wechselnd	wechselnd

treffen eines fettartigen Stoffes mit Wasser der eine oder andere Typus entsteht, hängt vom verwendeten Emulgator ab. So liefern Cholesterin, Cholesterinester, Cetylalkohol, Wollfett, Cetaceum „Wasser in Öl“-Emulsionen, dagegen Lecithin, Eiweiß, Schleime, Stearate, Polysaccharide, Pectine u. a. „Öl in Wasser“-Emulsionen. Haben wir z. B. einen wasserlöslichen Stoff, wie Salicylsäure bzw. Salicylate, vor uns, so wird dieser aus einem wässrigen Medium, also aus einer „Öl in Wasser“-Emulsion, leichter in die Haut übergehen. Wenn z. B. Vaseline 1 Teil der darin enthaltenen Salicylsäure abgibt, so findet man 2 Teile bei Schweinefett, 8 Teile bei „Wasser in Öl“-Emulsion und 40 Teile bei „Öl in Wasser“-Emulsion (MONCORPS). Je nach der Salbengrundlage wird auch die örtliche Wirkung der Medikamente verschieden sein. So genügt z. B. bei Eucerin cum aqua ein 0,5—1%iger Gehalt an Salicylsäure, um eine Keratolyse herbeizuführen. Bei Lanolin und Vaseline sind 5%, bei Pasta Zinci und Adeps suillus sogar 15% erforderlich.

Andererseits wird ein stark fettlöslicher Körper wie *Schwefel* leichter aus einem fettigen Medium, also z. B. aus einer „Wasser in Öl“-Emulsion, aus Vaseline und Schweinefett aber besonders leicht in die Haut übergehen. Der Unterschied dieser beiden Emulsionstypen ergibt sich besonders eindrucksvoll aus dem wiedergegebenen Versuch (Abb. 30).

Durch die Aufnahme in Salben kann die Resorption des wirksamen Medikaments verlangsamt, oft ganz aufgehoben werden, wie z. B. bei Phenol und bei anderen lipoidlöslichen Stoffen, bei denen der Verteilungsquotient Öl: Wasser stark zugunsten der Öllöslichkeit liegt. Werden größere Körperflächen mit Salbe behandelt, so treten noch besondere Gefahren hinzu: Hemmung der

¹ Abhängig von Konsistenz, Haftfähigkeit, Schmierfähigkeit u. a.

² Aciderm, Tegacid, Dulgonsalbe zum Säureschutz.

³ Außerdem: Gewisse Pasten (nicht LASSARsche Zinkpaste), *alter* Lebertran.

Schweißverdunstung und Wärmestauung. Jetzt kann aber auch die allgemeine Giftwirkung der Medikamente ins Spiel kommen. So sind bei Kindern Todesfälle beobachtet worden nach Anwendung von Resorcin-, Pyrogallol-, Salicyl- und β -Naphthol-Salben.

Aber auch die Anwendung von indifferenten Salben kann durchaus fehl am Platze sein. So sind z. B. Ekzeme oder Pilzinfektionen der Haut infolge Behandlung mit Zinksalbe u. a. künstlich über Jahre verlängert worden.

Offizinelle Salben. Durch Mischung der Salbengrundlagen mit pharmakologisch aktiven Stoffen entstehen eine Reihe von vielfach verwendeten und offizinellen Salben, wie *Unguentum Acidi borici* (10%ige Borsalbe), *Unguentum Cerussae* (30%ige Bleiweißsalbe), *Unguentum Hydrargyri album* (etwa 2,7%ige weiße Quecksilberpräcipitatsalbe), *Unguentum Hydrargyri flavum* (etwa 10%ige gelbe, d. h. feinzerteilte Quecksilberoxydsalbe), *Unguentum Hydrargyri rubri* (etwa 10%ige rote, d. h. grob zerteilte Quecksilberoxydsalbe), *Unguentum Kalii iodati* (etwa 10%ige Kaliumjodid-salbe), *Unguentum Zinci* (10%ige Zinkoxydsalbe), *Unguentum Argenti colloidalis* (15%ige Silbersalbe), sowie auch komplizierter zusammengesetzte Salben wie *Unguentum contra Scabiem* (Krätze-salbe) (Inhalt: Schwefel, Birkenteer, Schweineschmalz, Kaliseife).

Kamille. Während die bisher aufgeführten Stoffe ihre antiphlogistische Wirkung durch Schutz der entzündeten Oberfläche ausüben, greift die Kamille — in Form von Umschlägen, Tees oder Inhalationen — in den Entzündungsvorgang selber ein. Der Mechanismus ist bisher nicht geklärt.

Flores Chamomillae, Kamillenblüten, von *Matricaria Chamomillae*, enthalten im ätherischen Öl das Azulen ($C_{15}H_{18}$), einen *antiphlogistisch wirksamen*, blau fluoreszierenden Kohlenwasserstoff (HEUBNER). Bei experimentell durch ultraviolettes Licht oder Senfölerbeigeführten Entzündungen sind Kamillenblüten das stärkste örtliche Antiphlogisticum, das bekannt ist. (Behandlung von Entzündungsvorgängen an Haut und Schleimhäuten, die für Umschläge, Spülungen oder Inhalation zugänglich sind.) Von anderen Autoren wurde außerdem ein *spasmolytisches* Glucosid gefunden (carminative Wirkung). Kamillenblüten sind daher ein wohlbegründetes und unentbehrliches Heilmittel.

Azulen findet sich auch in der Schafgarbe.

β) Auf dem Blutwege wirkende antiphlogistische Stoffe.

Die Entzündungsreaktion wird beherrscht vom *Mineralstoffwechsel*. Das einfachste Verfahren ist die Entziehung von *Kochsalz*. In den Diätregeln der „civitas Hippocratica“ von Salerno, der ältesten medizinischen Fakultät Europas, findet sich in leoninischen Versen der Satz: Salz würzt die Speisen und erzeugt Hautjucken. Schon damals war daher bekannt, daß durch Kochsalz-

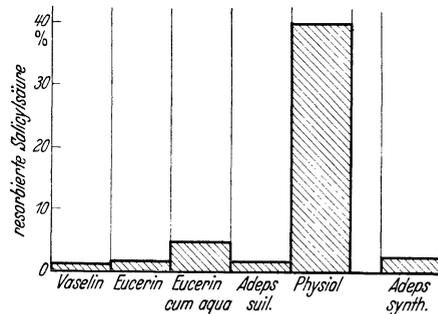


Abb. 30. Graphische Darstellung der Salicylsäureresorption aus Salben. Hergestellt unter Benutzung der Angaben von MONCORPS im Arch. f. exper. Path. Bd. 175. Die Salicylsäureresorption aus synthetischem Fett ist in Versuchen, die nach der von MONCORPS angegebenen Technik angestellt wurden, ermittelt worden.

zufuhr der Ablauf der Entzündung nicht günstig beeinflußt wird, offensichtlich durch die so herbeigeführte lokale *Ödembereitschaft* und ihre Folgen.

Antagonistisch zu Kochsalz und daher *antiphlogistisch* wirken *Calciumsalze* sowie der pharmakologische Komplex Ca : K : Mg (s. S. 413).

Analgetica, wie die Salicylate, Atophan, Morphinum u. a., wirken antiphlogistisch durch *Beeinflussung der Entzündungsreflexe*. Ein lehrreicher Fall, der diesen Mechanismus illustriert, wird in der Literatur angeführt: „Bei einem akuten Gelenkrheumatismus schwanden nach einem hemiplegischen apoplektischen Insult mit dem Erlöschen der Empfindung auch die entzündlichen Schwellungen der Gelenke“ (zitiert nach MEYER-GOTTLIEB). Damit ist erwiesen, daß vom Zentrum her der periphere Entzündungsvorgang zu beeinflussen ist.

Es ist im höchsten Maße zweifelhaft, ob sich ähnlich der Calciumwirkung auch mit organischen Stoffen in therapeutischen Dosen auf dem Blutwege eine unmittelbare Entzündungshemmung erzielen läßt, wie das besonders vom Atophan angegeben wird. Sie findet sich indessen gewöhnlich nur bei hohen, nahezu tödlichen Dosen und ist dann als unspezifisch toxische Begleiterscheinung aufzufassen. Auch hat die Klinik noch zu entscheiden, in welchen Fällen durch eine solche allgemeine antiphlogistische Therapie der Krankheitsablauf verbessert und wann er verschlechtert wird.

b) Entzündungserregung.

Nach heutiger Auffassung ist die Entzündung häufig eine zweckmäßige Reaktion zur Abwehr eingedrungener Schädlichkeiten. Gelegentlich, besonders bei chronischem Verlauf und bei kachektischen Zuständen, kann diese Entzündungsreaktion ungenügend sein. Nur träge und undeutlich prägen sich dann die Kardinalsymptome der Entzündung aus. Auch bei bestimmten akuten und lokalen Infektionen kann es zweckmäßig sein, die Reaktion zu verstärken.

Durch entzündungserregende Verfahren wird die Zirkulation der Säfte und damit die Resorption, Entgiftung oder Ausstoßung der eingedrungenen Schädlichkeit oder der pathologischen Stoffwechselprodukte beschleunigt. Man spricht von einer *nutritiven* oder *heilsamen Reizung* (SCHMIEDEBERG). Im Vordergrund stehen dabei einfache physikalische Verfahren, wie Bestrahlung mit Sonne und Ultraviolett, oder Anwendung von Wärme in Form von Glühlichtbädern, heiße Kompressen mit Zusatz von Leinsamen, Kamillensäcke, Fangoschlamm. Durch besonders starke Tiefenwirkung zeichnen sich die Kurzwellentherapie und die heiße Packung mit geschmolzenem Paraffin aus (Ambrine). Auch viele Desinfektionsmittel wirken hauptsächlich dadurch, daß sie gleichzeitig einen Entzündungsreiz setzen.

Eine örtliche Entzündung von therapeutischem Charakter wird auch durch die eigentlichen hautreizenden Stoffe herbeigeführt. Je nach der Wahl und je nach der Anwendungsdauer wird man milde, starke und drastische Entzündungsreaktionen erhalten. Bei Kindern, bei Kachektischen, bei schlecht heilender Haut sowie überall dort, wo die Haut unmittelbar dem Knochen aufliegt, wird man nur die mildesten Mittel anwenden und diese auch nur für kurze Zeit, da durch eine stärkere Entzündung große Wundflächen geschaffen werden können. Auch muß man unterscheiden die *rasch wirkenden* Stoffe wie Senföl, Campher, Ammoniak, Ameisenspirit, durch die eine schnelle Beeinflussung

der Krankheitssymptome erfolgt, und die *langsam wirkenden* Stoffe, wie Terpentin, Canthariden, Capsicum, die gleichzeitig eine mehr andauernde Wirkung entfalten. Die entzündungserregende Wirkung beschränkt sich durchaus nicht auf die angeführten Stoffe. Schon die hypertonischen Lösungen einfacher Mineralsalze, wie z. B. von Kochsalz, können im gleichen Sinne wirken. Die therapeutische Anwendung der *Solbäder* hängt damit zusammen. Auch an örtlichen Krankheitsherden kann man auffallende Wirkungen sehen. Bringt man z. B. bei ulcerierender Gingivitis Emser Quellsalz in Substanz in den Interdentalraum bzw. die Tasche, so kann dort infolge Verbesserung der Zirkulation eine rasche Reinigung eintreten, oft schon nach einer einzigen Behandlung (O. MÜLLER).

Um die Wirkung solcher Entzündungsreize verständlicher zu machen, sei das Beispiel der *Dioninlösung* angeführt (s. S. 216). Bringt man diese ins Auge, so tritt ein kurzes Brennen auf, dem eine starke Rötung und Schwellung der Conjunctiva folgt, hervorgerufen durch Austritt seröser Flüssigkeit aus den Gefäßen. Nach einigen Stunden wird die Flüssigkeit wieder aufgesaugt, und mit ihr gleichzeitig die in das Gewebe abgelagerten krankhaften Produkte. Es wird daher als *resorptionsförderndes Mittel* angewandt, um Hornhauttrübungen aufzuheben.

Solche Verfahren werden hauptsächlich bei oberflächlich gelegenen Entzündungsherden und Eiterungen angewandt. Aber auch bei *tiefer gelegenen Krankheitsherden* können sie zweckmäßig sein, so bei Entzündung der serösen Häute, wie bei Pleuritis und Gelenkerkrankungen, weiter bei Adnexentzündungen, bei Angina pectoris, Gallen- und Nierenkoliken. Entwicklungsgeschichtlich gehen aus den Rückenmarkssegmenten bestimmte, ebenfalls segmental gegliederte Abschnitte der Haut, der Muskulatur, des Knochensystems und der inneren Organe hervor. Diese Zugehörigkeit äußert sich in den sog. *HEADSchen Zonen* (Abb. 31). Man stellt sich vor, daß der Reizzustand eines inneren Organs auf dem Wege des Sympathicus zu dem zugehörigen Rückenmarkssegment weitergeleitet wird und hier auf die benachbarten motorischen und sensiblen Neurone überstrahlt. Dort können akute und bei längerer Reizung möglicherweise auch chronische Veränderungen entstehen, die sich in der Peripherie durch Muskelspasmen oder durch Schmerzzonen äußern. Hier sei auch an die *segmentären Gefäßkrämpfe* in der chirurgischen Literatur erinnert.

Umgekehrt ist auch der Nachweis erbracht, daß von den *HEADSchen Zonen* her Wirkungen auf das innere Organ erfolgen, das dem gleichen Segment angehört. Applikation von Wärme äußert sich in Spasmolyse des entsprechenden Magen-Darmabschnittes und der Gallenblase, Kälte erhöht den Spasmus — und dies erfolgt auf reflektorischem Wege —, denn offensichtlich wird durch Wärme und Kälte die Temperatur nur in den obersten Hautschichten verändert. Viel verwendet werden für diesen Zweck heiße Kataplasmen aus Leinsamen, die einen fetten Brei liefern, der länger heiß bleibt, oder aus Fango und anderen Moorarten, aus Kartoffeln u. a., die für die verschiedensten inneren Erkrankungen (Gallenleiden, Ulcus ventriculi, Frauenleiden u. a.) empfohlen werden. Einige Autoren verabreichen diese Kataplasmen so heiß, daß sie schmerzen, und daß rote Flecke mit brauner Pigmentierung zurückbleiben (KATSCHE).

Ähnlich wirken die *entzündungserregenden Arzneistoffe*. Man stellt sich vor, daß die Gefäßreaktion, die in der Haut vor sich geht, reflektorisch auch auf den inneren Anteil des Segments überstrahlt. Wird einem Tier Kongorotlösung in die Brusthöhle injiziert, so kann durch eine starke Hautreizung die Resorption

des Farbstoffs erheblich beschleunigt werden, offenbar durch Erweiterung der Pleuragefäße. Solchen Tierversuchen entspricht auch die klinische Erfahrung. Legt man z. B. bei *Icterus catarrhalis* ein Capsicumplaster auf die entsprechende HEADSche Zone, so kann eine Steigerung der Diuresis eintreten (ADLERSBERG).

Die frühere Ansicht, daß man Stauungszustände der inneren Organe durch solche Verfahren auf die Haut ableiten könnte (*Derivantia*), trifft möglicherweise dann zu, wenn erhebliche Blutmengen in das Hautorgan abgeleitet werden, wie z. B. bei den Senfmehlpackungen. Solche Maßnahmen können ähnlich wirken wie Aderlaß, z. B. bei Überbelastung

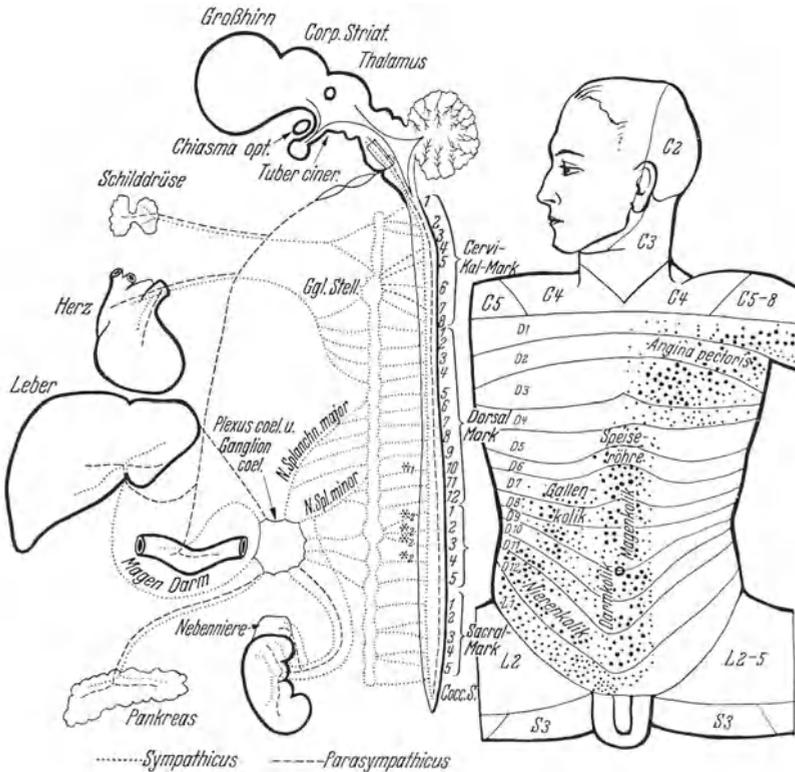


Abb. 31. HEADSche Zonen.

des kleinen Kreislaufs infolge von Bronchopneumonie oder von Capillarbronchitis. Es kann dann ein schneller Umschwung erfolgen: die ödematösen Schleimhäute schwellen ab, so daß eine erleichterte Atmung und verbesserte Expektoration die Folge sind. Solche ableitenden Verfahren werden z. B. auch bei Hirnswellung und Hirnhyperämie, bei Gehirnblutungen und nach traumatischer Schädigung des Gehirns gelegentlich angewandt. Bei zentraler Verwirrtheit z. B. als ein Zeichen der Hirnswellung, kann nicht nur der Aderlaß wirken, sondern z. B. auch ein Senfumschlag auf die Füße. Gewisse nach Abführmitteln auftretende Allgemeinerscheinungen lassen sich nur durch eine ableitende Wirkung erklären (s. S. 361).

Zuletzt wirken starke Hautreize *analeptisch* auf Kreislauf und Atmung. Davon macht man Gebrauch bei Atemlähmung und bei Kollapszuständen.

Eine solche reflektorische zentrale Erregung wird auch durch viele andere örtlich reizende Stoffe in Gang gesetzt, so durch Reiz auf die Nasenschleimhaut mit Hilfe der Riechsalze (s. S. 293); vom Magendarmkanal her durch Hoffmannstropfen, Campherspiritus; durch

subcutane Injektion von Äther oder Campheröl oder — wie im Notfall in anderen Ländern üblich — von hochprozentigen Spirituosen.

Senf. Der Samen von *Brassica nigra* enthält das stark reizende Allylsenföl (C_3H_5NCS) in glykosidischer Bindung; diese wird beim Anrühren des Senfmehls mit Wasser durch Fermentwirkung langsam aufgespalten. Bei der üblichen *Senfwicklung* (2 Hände voll Senfmehl auf 1 l warmen — nicht heißen — Wassers) soll daher zunächst der Geruch nach Senföl abgewartet werden, bevor man die Packung macht.

Beim Aufbringen auf die Haut des Kindes bei Bronchopneumonien erfolgt nach kurzer Zeit starke Röte; später stellen sich stechende Schmerzen und intensives Brennen ein. Wird das Kind unruhig, etwa nach 3—5 Minuten, so muß es gewaschen werden. Das Senföl bleibt nämlich nicht oberflächlich liegen, sondern dringt langsam in die Tiefe und erzeugt Blasen, die schlecht heilende Hautdefekte hinterlassen können. Eine einfache Form der Anwendung ist auch das *Senfpapier*, das mit lauwarmem Wasser angefeuchtet wird und das man bei Angina pectoris, Erbrechen, Kopfschmerzen usw. 3 bis 5 Minuten lang auf die entsprechende HEADSche Zone legt.

Es wird auch das reine Senföl in Mischung mit Bolus alba angewandt (auf je 100 g Bolus alba 3—5 Tropfen). Je nach der Größe des Kindes werden 200—300 g mit Wasser zu einem Schlamm angerührt, der auf den Rumpf des Kindes fingerdick aufgetragen wird. Das Kind wird in Tücher eingehüllt und bis zu 5 Minuten umhergetragen. Dann erfolgt ein Reinigungsbad von 36° C. Bei guter Reaktion muß die Haut krebsrot erscheinen, die Röte soll etwa 1/2 Stunde lang anhalten. Kontraindikation: Schwer darniederliegender Kreislauf und Krampfbereitschaft. Oft ist vorherige Stützung des Kreislaufs z. B. mit Strophanthin nötig (DUKEN).

Terpentinöl, *Oleum Terebinthinae*, wird gewonnen durch Destillation aus Fichten- und Kieferharz. Es besteht hauptsächlich aus einer Mischung der verschiedensten Terpene. Ähnlich zusammengesetzt ist das *Latschenöl* aus *Pinus pumila*.

Es wird auch von der Haut aus rasch resorbiert und erscheint an Glucuronsäure gekoppelt im Harn, der infolge der darin enthaltenen ionenartigen Stoffe einen veilchenähnlichen Geruch annimmt.

Es wird gelegentlich als *Rubefaciens* angewandt: Rohes Terpentinöl in feuchtem, warmem Wolltuch aufgenommen, erzeugt nach 1/2 Stunde Rötung und starkes Brennen und bei längerer Anwendung Blasen und Hautnekrosen. Die *Inhalation von Terpentinöl* dient zur Behandlung schlecht abheilender akuter und besonders *chronischer*, mit starker Schleimsekretion einhergehender *Bronchitiden*, z. B. in Form der Terpentinpfeife. Offensichtlich entsteht, ähnlich wie bei inhalierten Salzlösungen, eine lokale Entzündung von therapeutischem Charakter, die eine Umstimmung der Schleimhaut und daher *Sekretionshemmung* zur Folge hat, wobei möglicherweise auch seine antiseptische und desodorierende Wirkung beteiligt sein mag. Terpentinöl enthält das Nierengift *Pinen*, das auch von der Haut aus resorbiert wird und zu Nierenschädigung führen kann (Albuminurie und Hämaturie). Die innere Anwendung, z. B. als Gallenmittel, ist verlassen worden, da — gelegentlich schon nach 1 Eßlöffel — neben der Nierenschädigung schwere örtliche Reizzustände des Magens entstanden sind. Wegen seines gelegentlichen *Phellandrene*gehaltes kann Terpentinöl auch abortiv wirken. Die Gesamtgiftigkeit des Terpentinöls ist daher nicht zu vernachlässigen.

Eine ähnliche Wirkung besitzt **Oleum Eucalypti**, das Öl aus dem australischen *Eucalyptusbaum*, der heute in den Malariagegenden zur Austrocknung des Geländes viel angepflanzt wird. Es wird besonders bei putriden Bronchitiden und bei Lungengangrän inhaliert, indessen auch innerlich verordnet. Nach 3 g sind Vergiftungen beobachtet worden ähnlich denen nach Terpentinöl, nach hohen Dosen auch klonisch-tonische Krämpfe. Es ist auch als Abortivum mißbraucht worden.

Der Hauptbestandteil des Öls ist das Eucalyptol (DAB. 6), eine campherartig riechende Flüssigkeit, die chemisch identisch ist mit dem Cineol aus Flores Cinae. Es ist auch in Eucalyptusbonbons enthalten.

Rp. Oleum Eucalypti 10,0,

D. ad vitrum patentatum. S. 2mal täglich 10—15 Tropfen.

Canthariden oder „spanische Fliegen“ sind eine Käferart, *Lytta vesicatoria*, die in wärmeren Teilen Europas oft in Massen auftritt. Der wirksame Bestandteil ist Cantharidin. Es ist auch in verwandten Insektenarten enthalten. Es wird als Cantharidenpflaster (*Emplastrum Cantharidum ordinarium* DAB. 6) angewandt. Im Gegensatz zu Senföl und Terpentinöl dringt das Cantharidin nicht in die Tiefe der Haut, sondern wirkt oberflächlich. Die erste Reaktion entsteht langsam in 2—4 Stunden. 6—8 Stunden nach Entfernung des Pflasters sieht man dann die Bildung *oberflächlicher* Blasen, die — ähnlich den Brandblasen — der Nachbehandlung bedürfen. Läßt man das Pflaster zu lange sitzen, so entstehen tiefgreifende Geschwüre. Als Nachwirkung zeigen sich bleibende braunpigmentierte Flecken, was man besonders bei Frauen berücksichtigen muß (POULSSON).

Bei Anwendung von Cantharidenpflaster kann die wirksame Substanz resorbiert werden, besonders bei Kindern kommt es dann zur Reizung der Harnwege. Bei mißbräuchlicher innerer Anwendung, z. B. in „Liebestränken“, erfolgt neben Verätzung in Mund und Magen-Darmkanal schwerste Entzündung der Harnwege: Glomerulonephritis, Entzündungen von Blase und Urethra. Gleichzeitig können schmerzhafte Erektionen auftreten. Bei hohen Dosen sind blutiger Durchfall, Anurie, Kollaps und Tod beobachtet worden. Als Gegenmittel anschließend an die übliche Magenwaschung und Darmentleerung gibt man Pflanzenschleim.

Crotonöl. Tiefgreifende, lang anhaltende, *drastische* Entzündungseffekte erhält man mit dem BAUNSCHEIDTSchen Verfahren. Ein stark entzündungserregendes Öl (z. B. Oleum Crotonis 2,0, Oleum Lauri ad 10,0) wird auf die Haut gebracht und mit Hilfe eines besonderen Apparats durch feine Nadeln in die Tiefe geimpft. Dieses Verfahren bewährt sich gelegentlich bei der Behandlung von schwer beeinflussbaren Neuritiden.

Auch viele *Pflanzenharze* besitzen eine starke örtliche Reizwirkung. In bestimmten Hahnenfußgewächsen kommen cantharidinartige Stoffe vor. Auch viele Lilien- und Zwiebelgewächse, der Mauerpfeffer und andere Sedumarten, der Seidelbast, die Wolfsmilchgewächse können z. B. schwere Augenentzündungen herbeiführen. Besonders gefährlich ist der Giftsumach; bei Überempfindlichkeit ist die Becherprimel hautreizend (s. S. 139).

A n h a n g :

Spanischer Pfeffer. Zu den lokal reizenden Stoffen gehören in gewissem Sinne auch die Früchte des spanischen Pfeffers, *Fructus Capsici*. Es handelt sich um die

bekannten roten oder rotgelben Schotenfrüchte (Paprika), aus denen die 10%ige rötlich gefärbte *Tinctura Capsici* gewonnen wird ($\frac{1}{2}$ Teelöffel in 1 Glas Wasser zum Gurgeln bei Angina). Der wirksame Stoff ist das Capsaicin, das zu dem bekannten *Hitzegefühl* mit Hyperämie, Brennen und sogar Schmerzempfindung führt, ohne daß irgendwelche entzündliche Schädigungen hinzutreten. Ähnliche *Wärmestoffe* sind Radix Zingiberis (Ingwer) und Fructus Piperis (Pfeffer). Solche Wärmestoffe werden besonders als Zusatz zu sog. Cocktails verwendet.

Aconitin. Aconitum napellus, Sturmhut oder Eisenhut, enthält besonders in den Wurzelknollen, Tubera Aconiti, ein stark wirkendes Gift, das *Aconitin*, dessen tödliche Dosis mit etwa 4 mg, sogar mit 0,6 mg, angegeben wird. Es ist das stärkste Gift unter den Alkaloiden.

Eine lokale Einreibung oder Pinselung mit der alkoholischen *Tinctura Aconiti* führt im Gegensatz zu den entzündungserregenden Stoffen nicht zu einer allgemeinen Gewebsreaktion. Das Aconitin wirkt vielmehr elektiv *erregend* auf die *sensiblen Nervenendigungen* und erzeugt dadurch ein Gefühl von Wärme, Brennen oder Ameisenkriechen. Anschließend ist die Empfindlichkeit für Schmerz und Berührung herabgesetzt. Es macht sich das eigentümliche *Handschuhgefühl* bemerkbar. Lokal wird die Tinctura Aconiti bei Neuralgien und Zahnschmerzen angewandt. Die eigentümliche Aconitwirkung am isolierten Froschherzen (Auslösung peristaltikähnlicher Bewegungen) kann zur Testierung aconithaltiger Präparate benutzt werden (FÜHNER).

Für den innerlichen Gebrauch ist wegen der hohen Giftigkeit ein besonders scharf dosierbares Präparat notwendig. Empfohlen werden die Aconit-Dispert-Tabletten mit einem Gehalt von 0,05 mg Aconitin (schwaches Präparat) bzw. 0,2 mg (starkes Präparat), 1—2 Tabletten täglich unter strengster Kontrolle der beginnenden Vergiftungssymptome.

Nach der Resorption wirkt Aconitin ebenfalls auf die sensiblen Nervenendigungen und führt nun auf der gesamten Körperoberfläche zu den gleichen Sensationen von Brennen und Stechen, endigend in allgemeiner Taubheit der Haut. Bei toxischen Dosen werden auch die motorischen Nervenendigungen betroffen. Es treten fibrilläre Zuckungen der Muskulatur auf. Auch mit frühzeitigen Herz-, besonders Überleitungsstörungen ist zu rechnen. Die tödliche Vergiftung betrifft besonders das Zentralnervensystem. Nach Erregungserscheinungen der verschiedensten Art, auch von seiten des Kühlzentrums, kommt es zu zentraler Lähmung, selten zu schweren Krämpfen und Tod durch Atmungsstillstand.

Veratrin. Ähnlich wie Aconitin wirken Veratrin und Protoveratrin. Diese Alkaloide finden sich in Veratrum album (Nießwurz) und in ausländischen Veratrumarten, z. B. in Semen Sabadillae, „Läusesamen“. Geringste Mengen des Alkaloids oder der gepulverten Pflanzenteile erzeugen bei der Einatmung *heftigste Reizwirkung* auf die Schleimhäute. Im weiteren Verlauf der Vergiftung erweisen sie sich als *Muskelgifte* (Veratrinkontraktur). In der Praxis wird Sabadilllessig verwendet als *Antiparasiticum*. Bei Anwendung dieses Essigs auf größere Wundflächen ist die Gefahr der Allgemeinvergiftung vorhanden (Herz- und Vasomotorenkollaps).

3. Pharmakologie der Wundheilung.

Geschichtliche Entwicklung. Das häufige Auftreten von Wundinfektionen konnte auch den ältesten und primitivsten Völkern nicht verborgen bleiben; ebensowenig konnte ihren offenen Augen die fäulniswidrige Wirkung bestimmter Naturprodukte entgehen. Infolgedessen sind zu allen Zeiten und in allen Erdteilen Wundbalsame der verschiedensten Herkunft im Gebrauch. Darunter finden sich noch heute wertvolle Stoffe wie der Perubalsam, dessen lebensrettende Wirkung bei sonst tödlich verlaufender Erdinfektion der Wunde im Experiment nachgewiesen wurde.

Nach der Einführung von Feuerwaffen verbreitete sich bei den alten Chirurgen der Glaube, Schußwunden seien als vergiftet anzusehen und müßten mit siedendem Öl oder glühendem Eisen ausgebrannt werden. Eine Umwälzung hierin bedeutete die Zufallsbeobachtung des Feldchirurgen AMBROISE PARÉ, der selbst erzählt, wie er während des Feldzuges nach Piemont, nachdem ihm (1536) das Öl zum Ausbrennen der Wunden ausgegangen war, mit Erstaunen feststellte, daß die nicht nach den damaligen Regeln der Kunst behandelten Verwundeten statt zu sterben, wie er befürchtete, sich viel besser befanden als die mit siedendem Öl gebrannten und daß ihre Wunden schneller und besser heilten.

Den nächsten großen Fortschritt brachte die Erkenntnis von IGNAZ SEMMELWEIS, daß die Übertragung des „Leichengiftes“ auf Gebärende durch anatomisch arbeitende Ärzte erfolgt, wodurch die erschreckend hohe Mortalität in den damaligen Gebärkliniken bedingt war. Er konnte auch gleich das wirksame Gegenmittel: sorgfältigstes Waschen der Hände mit Chlorkalk, angeben (1848).

Während SEMMELWEIS noch mit heftigen Widerständen zu kämpfen hatte, konnte — nachdem PASTEUR die Verbreitung der Hefepilze durch die Luft nachgewiesen und die Übertragung ansteckender Krankheiten auf dem gleichen Wege wahrscheinlich gemacht hatte — JOSEPH LISTER mit der antiseptischen Wundbehandlung in der Chirurgie viel leichter durchdringen. Ihm gelang es, durch Verwendung des mit Carbonsäure getränkten Okklusivverbandes (1867) die Sterblichkeit nach Amputationen von 45,7% auf 15% zu erniedrigen. Dem leitenden Grundsatz in dieser Frage gab EMIL VON BEHRING Ausdruck, daß nämlich das aussichtsreichste Verfahren der Wundbehandlung darin bestände, die von außen kommenden Schädlichkeiten und Krankheitsursachen fernzuhalten oder unschädlich zu machen, aber die lebende Zelle und das lebende Gewebe in Ruhe zu lassen (1891). Er hat die Heilkunst durch das Tetanusserum bereichert, dem später andere wichtige Seren gefolgt sind.

Nachdem man erkannte, daß die Gefahr der Einschleppung von Bakterien aus der Luft überschätzt worden war, mußte dieser BEHRINGSche Leitsatz dann der aseptischen Behandlung der Wunden in der Chirurgie die Wege ebnen. Dieses Verfahren beherrschte seitdem das Feld fast ausschließlich, bis zuerst mit dem Jodoform, Vioform und Isoform gewebsfreundliche Antiseptica gefunden wurden, die geeignet sind, bei verschmutzten und infizierten Verletzungen antibakteriell zu wirken, ohne das gesunde Gewebe zu schädigen und ohne die Wundbehandlung zu verzögern, die sogar die Abwehrkräfte des Körpers zu steigern instande sind. Darüber hinaus kann man heute auch anstreben, durch Verwendung zweckmäßig gewählter Arzneimittel die Granulation, Epithelisierung und Vernarbung zu beschleunigen. Auch bei der Behandlung von Brandwunden sind neuartige und erfolgversprechende Wege beschritten worden, wie z. B. die Einführung der Gerbsäuremethode durch DAVIDSON (1925).

a) **Allgemeines.** Die Wundheilung ist mit dem Vorgang der Entzündung eng verkoppelt und beim Auftreten entzündlicher Nekrosen als regenerativer Vorgang mit ihr verbunden.

An sich gehört der Entzündungskomplex keineswegs zum Begriff der Wundheilung. Das geht schon daraus hervor, daß Wunden, die durch äußere Gewalt gesetzt sind, per primam intentionem heilen können, daß andererseits auch Wunden, die per secundam intentionem, d. h. unter Granulationsbildung, ausheilen, keine Entzündungserscheinungen aufzuweisen brauchen. Der Begriff der Wundheilung umschließt nämlich an sich nur die *einfachen Gegenäußerungen des Körpers*: Aufnahme und Wegschaffung krankhaften Materials (*resorptio* und *remotio*), wozu auch die Demarkation und Abstoßung von Gewebsequestern

gehört und woran in erster Linie die phagocytierenden Blut- und Gewebszellen beteiligt sind, weiter die Erneuerung von Geweben (*regeneratio*) — entweder vom entsprechenden, nicht zerstörten Gewebe aus, aber auch durch nicht vollwertigen Ersatz durch anderes Gewebe oder durch Metaplasie — weiter die gewebliche Ausfüllung und Umwandlung (*organisatio*) durch Bildung von Granulationsgewebe, und durch andere organisatorische Vorgänge, wie die narbige Schrumpfung des Gewebes. Als letzte Stufen der einfachen Wundheilung lassen sich die Vorgänge der Anpassung (*accommodatio*) und des Ausgleiches (*compensatio*) ansehen. Dieser *einfachen Wundheilung* läßt sich die *durch Entzündungsvorgänge u. a. gestörte Wundheilung* entgegenstellen (DIETRICH).

Ein besonderes Gebiet ist das der *Brandwunden* sowie das der durch Zellgifte *chemisch gesetzten Wunden*. Letzten Endes können die örtlichen Wundvorgänge von allgemeinen Symptomen begleitet sein, wobei hauptsächlich an die Resorption der Wundgifte, Bakterientoxine u. a. erinnert sei; im Gegensatz dazu wird auch die Wundheilung vom Gesamtkörper aus weitgehend beeinflusst. Aus diesen allgemeinen Darlegungen ergibt sich die Einteilung des Stoffes.

b) Die einfache Wundheilung. Die Wundheilung stellt einen sehr komplexen Vorgang dar, der für das naturwissenschaftliche Verständnis — wie alle komplexen Vorgänge in der lebenden Natur — in seine Teilvorgänge aufgelöst werden muß. Es hat sich nämlich erwiesen, daß solche Teilvorgänge besonders leicht durch chemische Stoffe beschleunigt oder verlangsamt werden können, und daß man auf diesem Umwege dann häufig auch den Gesamtablauf der Wundheilung beherrschen kann.

Mißt man nach CARRELL von Tag zu Tag die Wundfläche von tiefreichenden, nicht allein das oberflächliche Epithel betreffenden Wunden, so läßt sich feststellen, daß die Wundheilung von einem bestimmten Stadium ab — sofern sie ungestört verläuft, — entsprechend einer mathematischen Formel vor sich geht, so daß man die Verkleinerung der Wundfläche im voraus berechnen kann. Alle Störungen der Wundheilung müssen sich dann in Veränderungen des Kurvenablaufs bemerkbar machen.

Zur Wundheilung gehören bestimmte mechanische Vorbedingungen: Das Inruhelassen der Wunde nach Ruhigstellung ist bekanntlich oberster Leitsatz bei jeder rationellen Wundbehandlung. Ruhigstellung ist auch notwendig, weil sich z. B. durch Massage des geschädigten Gewebes im Tierexperiment Reflexe auslösen lassen, die gefährlichen Kreislaufkollaps zur Folge haben. Dem dienen die mechanischen Maßnahmen zur Ruhigstellung des Gewebes und der Gewebsspalten, wie *fixierende Verbände und Schienung, Zinkleimverbände* und Gipsverbände, das Ankleben von Verbandstoffen mit Mastisol oder Pflaster, sowie unter anderem das Verfahren der *steilen Hochlagerung* zur gleichzeitigen Verbesserung der örtlichen Zirkulation (s. S. 107).

Dem *mechanischen Wundschutz* dient eine Reihe chemischer Stoffe, die kurz erwähnt seien. *Collodium* stellt eine rund 4%ige feuergefährliche Lösung von Cellulosenitrat (Schießbaumwolle) in weingeisthaltigem Äther dar. Auf die trockene Haut gestrichen, bildet diese einen festhaftenden, firnisartigen Überzug, der infolge Schrumpfung ein Zusammenziehen der Wundränder zur Folge hat, und gleichzeitig blutungsstillend und gewebskomprimierend wirkt. Bei sezernierenden Wunden wird der Abfluß der Sekrete verhindert. Ringförmige Umpinselungen z. B. des Fingers sind zu vermeiden. *Collodium elasticum* (mit Zusatz von Ricinusöl) bildet einen weniger leicht zerbrechbaren Film, der auch das Gewebe weniger komprimiert.

Gereinigte Baumwolle, *Gossypium depuratum* oder *Verbandswatte* stellt die peinlichst entfetteten Samenhaare von *Gossypium*arten dar. Die officinelle Verbandswatte saugt

das 10,5fache ihre Gewichtes an Blutserum auf und übertrifft dadurch Holzwoollwatte, Mull u. a. In Form des sog. *Tampons* dient sie als Trägerin von Arzneistoffen.

Calcium sulfuricum ustum, gebrannter Gips, bildet beim Mischen mit der Hälfte seines Gewichtes an Wasser eine in etwa 10 Minuten erhärtende Masse. In gebranntem Gips sind nämlich leicht wasserlösliche Anhydrite vorhanden, die sich beim Anrühren mit Wasser lösen, dann aber in das schwerer lösliche Dihydrat ($\text{CaSO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$) übergehen. Dieses krystallisiert aus in langen Nadeln, die sich verfilzen und in eine steinartige Masse übergehen. Zusatz von 5% Glycerin verlangsamt das Erstarren auf etwa 1 Stunde, Zusatz von Natriumsilikat (Wasserglas) beschleunigt es. Gipsreste werden von der Haut mit mäßig konzentrierter Kochsalzlösung entfernt.

Zu diesem Zwecke werden aber auch *Salbenverbände* angewandt, die durch Abhalten mechanischer Reize von der Oberfläche der Wunde, unter Umständen



Abb. 32. Patient 25 Jahre. Schußwunde im Rücken. Die untere Kurve I entspricht dem Wundareal. Die obere Kurve II entspricht dem Wundareal plus neugebildetem Epithel. Die Entfernung zwischen den Kurven entspricht der Narbe. Man sieht hier das wohlbekannte Phänomen, daß die Narbe sich zu erweitern anfängt, noch bevor die Wundheilung abgeschlossen ist, und daß sich diese Erweiterung noch eine Zeitlang fortsetzt.

[Nach CARREL u. HARTMANN: J. of exper. Med. 1916.]

auch durch mechanische Pufferwirkung das Aneinanderstoßen der Wundränder und Wundborken untereinander und mit den Verbandstoffen verhindern. An sich ist hierzu jede „indifferente“ und sterile Salbengrundlage geeignet. In der Praxis arbeitet man hauptsächlich mit 2–10%iger Borvaseline, daneben auch mit Lebertransalbe und für kürzere Zeit auch mit Zinkpaste. Die letztere dient auch zum Abdecken der Wundränder gegen abfließende Wundsekrete.

Ein weiterer wichtiger Vorzug des Salbenverbandes ist die Erleichterung des Verbandwechsels, das Vermeiden der Borkenbildung.

Bei einem Wechsel der Salben sieht man häufig bessere Wirkungen. Der wichtigste Nachteil besteht in der Unübersichtlichkeit des Wundbettes — ausgenommen bei flachen übersichtlichen Wunden — und gelegentlich in der Retention infektiöser und zersetzter Massen, die eine örtliche Reizwirkung entfalten. Auch kann unter Umständen eine Anaerobierinfektion begünstigt werden.

Zur mechanischen Ruhigstellung der Wunde gehört zur Ergänzung der eigentlichen Wundbehandlung auch die geeignete *Patientenbehandlung*, die zum Ziele haben muß, das Sich-Hin-und-Herwerfen des Patienten nach Möglichkeit einzuschränken, und zwar durch *richtige Lagerung* des Patienten, durch *Schmerzbekämpfung*, auch durch Verordnen von Schlafmitteln und Opiaten, (S. 200). Andererseits soll schon an dieser Stelle auf die Diätetik hingewiesen werden.

Die heutige Medizin kennt eine große Reihe von Arzneimitteln, durch die eine *chemische Beeinflussung der einfachen Wundheilung* ermöglicht wird. Zu den unumgänglichen Vorbedingungen eines für solche Zwecke verwendeten Stoffes hat zu gehören, daß die Vorgänge der *resorptio* und *remotio* zum mindesten völlig intakt bleiben, nach Möglichkeit aber gesteigert werden.

Jede Therapie sollte ja letzten Endes die Mitarbeit des lebenden Körpers möglichst wenig stören. Die meisten Wundheilstoffe, die sich einer allgemeineren Zustimmung, auch vielleicht einer ehrwürdigen Tradition erfreuen, lassen — abgesehen von ihrer Hauptwirkung — die Vorgänge des Einwanderns von Leukocyten und der Phagocytose intakt oder beeinflussen sie im günstigen Sinne. Dazu zählen die *Wundbalsame* (besonders Perubalsam und Myrrhe) und viele ätherische Öle, die verschiedenen Teerarten, die *Jodtinktur* und die jodhaltigen Wundpuder (*Jodoform*, *Isoform*, *Vioform*), bei denen eine besonders starke Leukocytose und eine gesteigerte Freßfähigkeit der Leukocyten festgestellt werden kann, auch der *Alkohol* soll hierher zu rechnen sein (v. GAZA). Dieser Regel folgen auch die modernen *Sulfonamide* bei örtlicher Anwendung (s. dort).

Auf der anderen Seite wird man ausgesprochene Protoplasmagifte, wie Chinin und seine Abkömmlinge Vucin und Eucupin, sowie alle hypertonischen und hypotonischen Lösungen, nach denen eine Lähmung der Leukocyten und eine Hemmung der Phagocytose beobachtet wird, nicht günstig beurteilen, wenn auch bis heute durchaus ungeklärt ist, ob ein künstliches massenhaftes Hervorlocken von Leukocyten in das Wundgebiet, wie es mit bestimmten Stoffen erreicht werden kann, den Vorgang der einfachen oder gestörten Wundheilung irgendwie im günstigen Sinne beeinflußt.

Die *Vorgänge der Regeneration* werden nach neuen Forschungen hauptsächlich durch die Wundhormone gesteuert. Unter diesen sind die von den Lymphocyten gebildeten, von CARRELL u. a. studierten und von ALBERT FISCHER in weitgehend gereinigter Form dargestellten *Trephone* am besten bekannt und haben ihre Wirkung bei bestimmten Formen der verzögerten Wundheilung bereits erwiesen. Die heutige Medizin hat außer den Trephonen auch synthetische Stoffe in den Händen, die die Epithelisierung der Wunde fördern, wie z. B. *Scharlachrot* und besonders das ungiftige *Pellidol* (s. S. 504).

Daß die Regenerationsvorgänge wie jedes Wachstum auch der Vitamine bedürfen, ist unumstritten. Bei starkem Vitaminmangel wird man auch Störungen der Regenerationsvorgänge erwarten dürfen. Es gibt Vitamine, die nicht nur vom Magen-Darmkanal aus, sondern auch durch das Wundbett resorbiert werden. Es ist indessen durchaus fraglich, ob bei genügender Vitaminsättigung des Körpers irgendeine örtliche Wirkung der Vitamine auftritt, oder ob diese, von der Wunde her resorbiert, stärker auf die Wundheilungsvorgänge wirken als nach peroraler Zufuhr.

Die Ausfüllung des Wundbettes mit Granulationen ist die wichtigste Form der *Organisation*. Störungen der Granulationsbildung sind nicht selten. Sofern nicht mechanische Ursachen vorliegen, die nur durch chirurgischen Eingriff zu beseitigen sind (Fremdkörper, nekrotische Gewebspartien, Verhaltung von Wundsekreten u. a.), läßt sich die Granulationsbildung mit Hilfe bestimmter Arzneistoffe verbessern. Eine *granulationsfördernde Wirkung* von bestimmten Balsamen ist unzweifelhaft seit alter Zeit beobachtet worden.

Balsamum peruvianum (Perubalsam), eine dunkelbraune, zähe Flüssigkeit von an Vanille erinnerndem Geruch, enthält neben Benzylbenzoat (s. S. 280) einen Zimtsäurebenzylester. Er wird an der Costa del Balsamo (San Salvador) gewonnen. Er wirkt antiparasitär bei Scabies und antiseptisch bei der ersten Behandlung von verschmutzten Wunden. Im Tierexperiment entfaltet er bei sonst tödlich verlaufender Erdinfektion einer künstlich gesetzten Wunde innerhalb der ersten Stunden nach der Infektion eine lebensrettende Wirkung, und zwar auch unter besonders erschwerten Umständen, wie z. B. bei zugenähter Wunde. Er ist allerdings in dieser Hinsicht nicht ganz so wirksam wie Jodtinktur, Jodoform oder Vioform (CONRAD BRUNNER). Auch bei frischen Verletzungen des

Menschen kann er, innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Verletzung eingebracht, die Ausbreitung der Bakterien, Entzündung und Jauchung in bestimmten Fällen verhindern. Von der gesunden Haut wird er gut vertragen. Auf Wunden entfaltet er gleichzeitig eine milde Reizwirkung und wird verwendet zur Anregung von schlaffen und schmutzig belegten Wundgranulationen, wie bei schlecht heilendem *Ulcus cruris* (25%ige Lanolinsalbe). Er wird auch bei *Decubitus* angewandt (3%ige Salbe). Perubalsam ist das wichtigste Überbleibsel aus einer großen Reihe von desinfizierenden Harzen und Balsamen, die in der voraseptischen Zeit in der Wundbehandlung notwendig und zweckmäßig waren. Bei hohen Dosen wie bei *Scabies*-Behandlung — besonders bei Beschleunigung der Resorption durch Kratzeffekte — ist, neben schweren zentralen Störungen bis zur Narkose und Lähmung des Atmungszentrums, die Nierenwirkung zu berücksichtigen.

Gelegentlich führt Perubalsam zu *allergischen Reaktionen*. Er betrügt sich in dieser Hinsicht wie viele andere ätherische Öle (Thymian-, Lorbeeröl, Lavendelöl, Bergamottöl u. a.). Die letzteren sind bekanntlich häufiger in sog. Schönheitsmitteln enthalten, Bergamottöl z. B. in Kölnisch Wasser. Dieses ist gleichzeitig ein Sensibilisator für ultraviolette Strahlen und im Sonnenlicht kann so die sog. BERLOQUESCHE Krankheit entstehen.

Myrrhe wird als zunächst weißer, an der Luft hart werdender Saft aus verschiedenen orientalischen Bäumen gewonnen und wirkt desinfizierend und desodorierend. Als *Tinctura Myrrhae* allein oder besser in Mischung mit *Tinctura Ratanhiae* wird sie zum Pinseln des entzündeten oder blutenden Zahnfleisches benutzt, auch bei Quecksilberstomatitis. Myrrhe besitzt ausgesprochene gewebefreundliche Eigenschaften und ist in letzter Zeit wieder in Wundbalsamen verwendet worden, da es ähnlich wie Perubalsam nicht nur *desinfizierend*, sondern auch *granulationsfördernd* wirkt.

Rp. *Tincturae Myrrhae*

Tincturae Tormentillae ää 15,0

Olei Menthae pip. gtts. VIII

D.S. 30 Tropfen auf 1 Glas Wasser zum Mundspülen.

Neuere Arbeiten auf diesem Gebiete haben den Nachweis erbracht, daß den Doppelbindungen in organischen Stoffen häufiger eine granulationsfördernde Wirkung zukommt, wie z. B. dem *Vitamin A*, den *ungesättigten Fettsäuren* des Lebertrans und auch dem in der Granugenpaste enthaltenen ungesättigten Kohlenwasserstoff, besonders aber den hoch ungesättigten Fettsäuren vom Typ der Linolsäure, der Linolensäure und besonders einer Oktadekadiensäure, die Vitamin F-Charakter besitzen.

Über die besonderen Vorgänge der *Wund Schrumpfung* sowie über *Narbenbildung* und *Schutzpigmentbildung* ist in pharmakologischer Hinsicht noch wenig Genaues bekannt. Was die Beeinflussung der Nerven im Wundbezirk angeht, so sei auf Anästhesin, Cocain und Pantocain verwiesen (s. S. 233).

c) Die durch Entzündungsvorgänge gestörte Wundheilung. Die wichtigste Störung der einfachen Wundheilung besteht im Auftreten einer *Wundinfektion*. Diese erfolgt hauptsächlich durch Staphylokokken und Streptokokken, daneben durch die gefürchteten Gasödembacillen, durch *Bact. pyocyaneum*, selten durch *Bac. subtilis* und *Bact. Diphtheriae*.

Zur Bekämpfung von Wundinfektionen sind neben der chirurgischen Behandlung viele Verfahren angewandt worden. Das einfachste, aber wohl wenig wirksame Prinzip ist die Anwendung der *Adsorptionstherapie*, z. B. in Form

von *Carbo medicinalis* oder Bolus alba, die eine Adsorption von lebenden Bakterien und Bakterientoxinen sowie von entzündungserregenden Wundsekreten bewirken soll. Adsorptive Wirkungen haben auch die unlöslichen Wismutsalze, wie Bismutum subnitricum, Bismutum subgallicum u. a., sowie das Jodoform, Vioform und andere jodhaltige Wundpulver, abgesehen von ihrer Hauptwirkung (s. S. 479).

Ein anderer, oft versuchter Weg der Reinigung der Wunde ist das Hervorlocken eines Flüssigkeitsstromes aus der Wundfläche mit Hilfe von **osmotisch wirksamen Stoffen**. Auf diese Weise sollen Bakterien und Bakteriengifte mechanisch abgespült werden, unter gleichzeitiger Anregung der Durchblutung, wobei die örtlichen Abwehrvorgänge gesteigert werden, sowie unter Loslösung nekrotischer Wundpartien. Verwendet werden Pulvermischungen, die *Mineralsalze* (Kochsalz, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid u. a.), *Harnstoff*, *Traubenzucker* und andere Zuckerarten, z. B. auch in Form der Honigsalbe und Traubenzucker-salbe, enthalten, sowie die gleichen Stoffe in konzentrierten Lösungen. Da alle hypertonischen Lösungen Schmerzen hervorrufen, werden gewöhnlich kleine Mengen örtlich betäubender Stoffe zugesetzt (z. B. Novocain, Methylenblau, Anästhesin u. a.).

Im Weltkrieg haben amerikanische Chirurgen beobachtet, daß infizierte, mit nekrotischem Material angefüllte Wunden besser heilen, wenn sie von Fliegenmaden befallen werden, eine Beobachtung, die übrigens schon bei der Belagerung von Akkon 1804 durch den großen französischen Chirurgen LARREY gemacht worden war. Nach der ursprünglichen Annahme sollten diese Maden durch ihre Freßtätigkeit die Reinigung der Wunde fördern. Später indessen stellte sich heraus, daß auch Extrakte dieser Maden gut wirken, und als wichtigster Bestandteil solcher Extrakte erwies sich das Allantoin, aus dem sich in der Wunde rasch Harnstoff bildet. Das Verfahren ist besonders zur Behandlung der Osteomyelitis empfohlen worden.

Harnstoff besitzt in höher konzentrierten Lösungen — abgesehen von der osmotischen Wirkung, die den Säftestrom aus der Wunde hervorlockt — eiweißlösende Eigenschaften. Bis herunter zur 20%igen bzw. 15%igen Lösung treten auch desinfizierende bzw. antiseptische Wirkungen auf, so daß harnstoffhaltige Wundpulver wie Cutren wissenschaftlich durchaus begründet scheinen zur Reinigung von Wunden, nach der Reinigung indessen überflüssig sind, ja schädlich wirken infolge Verzögerung der Regenerationsvorgänge.

Mit den hypertonischen Lösungen ist bereits das Gebiet der *entzündungserregenden und entzündungsverstärkenden Verfahren* betreten worden. In diesem Sinne wirkten die früher gebräuchlichen, auch heute noch gelegentlich durchgeführten heroischen Eingriffe, wie Gebrauch des Glüheisens, Anwendung von heißem Öl und Ätzmitteln. Man erreichte dadurch vielleicht eine partielle Abtötung der eingeschleppten Bakterien.

Hauptsächlich aber entwickelt sich eine intensive örtlich begrenzte Entzündung, die, wie wir heute wissen, sich wie ein Wall, in dem die natürlichen Abwehrvorgänge gesteigert sind, den eindringenden Bakterien entgegensetzen kann. Bei den früheren Verfahren indessen wurde dieser Vorteil völlig aufgehoben durch die künstlich erzeugten nekrotischen Gewebepartien, wodurch jede Infektion bösartiger wird. Dagegen entwickelte sich möglicherweise bei diesen alten Verfahren rascher eine Demarkationsgrenze gegen das infizierte Gewebe.

Entzündungserregende Verfahren können im Stadium der Hyperämie und Exsudation die Wundreaktion fördern und dadurch eine schnellere Wundsäuberung bewirken. Sie können aber auch während der akuten Vorgänge die Tendenz zur Gewebeseinschmelzung noch verschlimmern. Sie können dagegen bei allen chronischen Entzündungen und Eiterungen eine nutritive, heilsame Reizung herbeiführen. Angewendet werden zur Zeit insbesondere *entzündungs-*

erregende Desinfektionsmittel (s. S. 471). Zur Behandlung von Wundfisteln und ähnlichem werden auch hypertonische Heilquellen und Mutterlaugen wie die von Kreuznach oder Heidelberg örtlich angewandt. Hierher gehört aber auch die Bestrahlung der Wunde bei mangelnder Heilungstendenz mit natürlichem *Sonnenlicht* und mit künstlicher *Höhensonne*, daneben mit *Röntgen-* oder *Rotlicht*. Hier sei auch an die *Reizkörpertherapie* erinnert, die eine Herdreaktion auslösen kann (s. S. 136).

Als das wichtigste medikamentöse Verfahren zur örtlichen Beeinflussung von Wundinfektionen ist die Anwendung der *Wunddesinfektionsmittel* zu betrachten, da stärker infizierte Wunden weder durch Adsorptionstherapie noch durch osmotische Therapie wesentlich zu beeinflussen sind.

An erster Stelle sei hier die Verwendung reichlicher Mengen von Wasserstoffsuperoxyd (3%) zur Unterstützung der chirurgischen Wundtoilette bei stark verschmutzten und zerfetzten Wunden erwähnt (s. S. 474). Dem gleichen Zwecke dienen auch die bewährte *Jodtinktur* und die *PREGLSche Jodlösung* (s. S. 478).

Durch die Jodlösung wird gleichzeitig eine örtlich begrenzte Entzündung eingeleitet, die sich günstig auswirken mag; eine reizlose Jodbehandlung kann nur mit Hilfe von Jodoform, Vioform u. a. jodhaltigen Wundpulvern durchgeführt werden. Man macht auch Gebrauch von noch stärker entzündungserregenden Desinfektionsmitteln. Zu diesen sind zu rechnen die *Quecksilbersalze*, besonders in Form der *roten Quecksilbersalbe* (s. S. 483), *Argentum nitricum*, besonders in Form des Höllensteinstiftes und der *LANGENBECKSchen Schwarzen Salbe* (s. S. 486) u. a. Sie fördern gleichzeitig — abgesehen von ihrer Desinfektionswirkung — im Stadium der Hyperämie und Exsudation die Wundreaktion. Rote Quecksilbersalbe dient auch als Schutz gegen Furunkelbildung durch abfließenden Eiter.

Bei allen infizierten Wunden muß eine *vorzeitige Wundschließung* durchaus vermieden werden. Das erfolgt hauptsächlich durch mechanische Maßnahmen (Einlegen von Verbandstreifen, Drainrohr u. a.). Man kann aber auch eine vorzeitige Verklebung und Verschorfung durch feuchte Umschläge verhindern, wie z. B. bei Leichtmetallverletzungen in Gewerbebetrieben. Man erreicht das z. B. mit Umschlägen von Rivanollösung 1:1000 unter Zusatz von 3%igem Wasserstoffsuperoxyd im Verhältnis 3:1. Dem gleichen Zweck dient in anderen technischen Betrieben bei solchen Verletzungen — sofern Entzündungserscheinungen vorliegen — der Alkohol-Glycerinverband (zur Hälfte Glycerin und 60% iger Alkohol).

Seitdem *CARREL* die Chlorbehandlung der Wunde als gewebsfreundliches, die mathematisch voraussehbare Verkleinerung der Wundfläche nicht beeinträchtigendes, d. h. die Regenerationsvorgänge nicht schädigendes Verfahren naturwissenschaftlich begründete und für die Praxis empfahl, hat sich immer klarer herausgestellt, daß die moderne Entwicklung in Richtung solcher gewebsfreundlicher Desinfektionsmittel geht.

Es hat sich weiter ergeben, daß z. B. schon durch 2% ige essigsäure Tonerdelösung, durch 3% ige Carbolsäure-, 1^o/₁₀₀ ige Sublimat- und sogar durch 0,6% ige Kochsalzlösung die Wundzelle geschädigt wird (v. *EICKEN*).

Als *gewebsfreundliches Verfahren* hat sich ferner die Behandlung mit Chlorpräparaten als besonders günstig erwiesen (*DAKINSche Lösung*, Chloramin u. a.). Da das freie Chlor sich rasch mit den Eiweißkörpern umsetzt, so ist eine Dauerbehandlung notwendig, entweder durch häufigen Wechsel der Umschläge oder durch Dauerberieselung. In anderen Ländern wird besonders für die Nacht auch eine 10% ige Dichloramin-Öllösung empfohlen, aus der der wirksame Stoff langsam herausdiffundiert.

In Deutschland ist man mehr zu anderen gewebsfreundlichen Desinfektionsmitteln übergegangen. Nach Vorversuchen mit den Chininabkömmlingen *Vucine*

und *Eucupin* hat heute das Desinfektionsmittel *Rivanol* (s. S. 503) als besonders gewebefreundlich zu gelten. Im Gegensatz zu ähnlichen, nicht ganz gewebesindifferenten Mitteln wie Trypaflavin kann nämlich das Rivanol in 1‰iger Lösung unter Zusatz von Novocain ($\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ %) auch in das Gewebe injiziert werden, wird dabei wegen seiner weitgehenden Reizlosigkeit glatt vertragen; es ist z. B. zum Umspritzen des Erysipels verwandt worden, obwohl eine solche Therapie wohl kaum zu empfehlen sein dürfte. Andere weniger verwendete gewebefreundliche Mittel sind *Mercurochrom* (1%ig) und *Pyoctanin* (1%ig), daneben Chinosol (s. S. 472), z. B. in Lösung 1:1000—1:2000 zur Behandlung der Wunddiphtherie. Auch *Jodoform* wird vom Gewebe gut vertragen, und wird wegen seiner austrocknenden und lang anhaltenden Wirkung vielfach als Wunddesinfektionsmittel verwendet, wobei aber seine Allgemeingiftigkeit zu berücksichtigen ist (s. S. 479).

Es hat indessen den Anschein, als ob alle diese Desinfektionsverfahren rasch abgelöst werden durch die örtliche und allgemeine Anwendung der chemotherapeutisch wirkenden Sulfonamide. Dabei muß nach Möglichkeit neben der drohenden Infektion mit Streptokokken und Staphylokokken auch die Gefahr des Gasödems berücksichtigt werden, für das eine spezifische Bekämpfung mit Hilfe des *Marfanils* im Experiment erreicht ist (DOMAGK). Aus diesem Grund wird zur Zeit zur örtlichen Wundbehandlung ein Prontalbin-Marfanilpulver im Verhältnis 9:1 empfohlen, sofern man nicht die sofortige Allgemeinbehandlung mit innerlichen Gaben von Marfanil-Prontalbintabletten im Verhältnis 1:1 vorzieht. (Je nach der Schwere des Falles alle 4—8 Stunden 1 g dieser Tabletten, auch nachts, 4 Tage lang.) Die Wirkung des Verfahrens ist heute noch umstritten. Besonders ist zu bedenken, daß durch vorhandene Gewebnekrosen die Wirksamkeit solcher Stoffe bei Anaerobierinfektion aufgehoben wird (KIRSCHNER). Überhaupt halten viele Chirurgen zur Zeit noch die chemische abortive Wundantiseptik für völlig entbehrlich, da die Wunden, rein physikalisch behandelt, ebenso gut heilen sollen und auch bei Anwendung der Sulfonamide chirurgisch behandelt werden müssen, z. B. mit breiter Wundspaltung, Entfernung des nekrotischen Gewebes, Eröffnung aller Buchten bis zur Tiefe u. a. Ohne solche chirurgische Wundversorgung können Sulfonamide gefährlich sein, ja, die dann zu erwartenden Komplikationen können durch die antipyretische Wirkung dieser Stoffe noch verschleiert werden (Kontrolle der Blutbilder!).

Noch ein weiteres chemotherapeutisches Agens wird in neuerer Zeit bei örtlicher Infektion empfohlen, nämlich das *Atebrin* in 5—10%iger Lösung zum Umspritzen der Hautleishmaniose (Orientbeule). Die Frage des *Penicillins* ist noch in der Schwebe.

d) Brandwunden. Die charakteristische Eigenschaft der Brandwunden besteht im Auftreten einer mehr oder weniger starken Wundsekretion.

Wundsekrete können durchaus begrüßenswert sein, ja sogar eine *Heilwirkung* besitzen. Sie können andererseits, sofern eine Verhaltung dieser Sekrete vorliegt, einen chirurgischen Eingriff nötig machen. Sie können verhindern, daß Medikamente auf der Wunde — ebenso verhalten sich andere stark sezernierende Hautdefekte, besonders bestimmte tropische Hauterkrankungen — zur Wirkung kommen, da diese durch eine starke Sekretion fortlaufend weggespült werden. Die Eindämmung der Wundsekretion kann also einen entscheidenden Einfluß auf den Ablauf des Heilungsvorganges haben. Besonders aber kann eine starke Sekretion von Wundsäften, wie bei ausgedehnten *Brandwunden*, zu gefährlichen Flüssigkeits- und Salzverlusten des Körpers führen.

Bei schweren Brandverletzungen sind allerdings noch weitere Allgemeenschädigungen des Körpers zu berücksichtigen, nämlich 1. der psychische Schock, gewöhnlich von kurzer Dauer; 2. der sekundäre Schock, der zum Teil mit den gefährlichen Wärmeverlusten zusammenhängt, zum anderen Teil aber die Folge der allgemeinen Intoxikation durch die Wundgifte bildet. Dazu zählen die Transsudation von Plasma in die verbrannten Gliedmaßen und die inneren Organe, das Auftreten von Entzündungsvorgängen in Gehirn, Niere,

Nebenniere, Herzmuskel und anderswo, die Verminderung der zirkulierenden Blutmenge. Aus diesen Gründen hat die Bluttransfusion häufig eine bessere Wirkung als einfache Zufuhr von Kochsalzlösung. Auch soll ein wesentlicher Effekt der Bluttransfusion in der Abdichtung der krankhaft durchlässig gewordenen Gefäße bestehen. Kreislaufmittel sind oft nicht zu umgehen. 3. Ist das Stadium der Infektionsgefahr zu berücksichtigen, verbunden mit weiteren schweren Folgewirkungen der Verbrennung, z. B. mit schweren degenerativen Vorgängen im Herzmuskel.

Der bei starken Brandverletzungen regelmäßig auftretenden Schädigung der Nebennierenrinde wird in den letzten Jahren besondere Bedeutung für die Entstehung der Allgemeinsymptome zugemessen.

Die Behandlung solcher Brandwunden, die durch irreversible Eiweißfällung (1.—3. Grad) oder durch Verkohlung (4. Grad) entstehen, erfolgte früher auf volkstümlichem, aber durchaus rationellem Wege mit Hilfe von Ölen irgendwelcher Art oder mit sog. Brandsalben, -ölen, -pudern, -binden, die als wirksame Stoffe die antibullösen Fette und Öle neben Kalk, Kreide, Wismutsalzen u. a. enthielten. Besonders wichtig ist darunter das *Brandliniment*, *Linimentum Calcariae*, das jedesmal in der Apotheke frisch bereitet werden muß, sowie *Wismutbrandbinden*, die auch heute noch vielfach in den Vordergrund gestellt werden als provisorische Verbände, da anschließend vom Chirurgen jedes beliebige, ihm richtig scheinende Behandlungsverfahren durchgeführt werden kann. Eine Brandsalbe für die Kinderpraxis mit gleichzeitiger Kühlwirkung ist die folgende:

Rp. Zinc. oxyd. 5,0
 Aq. Calcariae 20,0
 Adip. Lanae, Vaselinei āā ad 100,0
 M.D.S. Brandsalbe.

Auch die Borsalbe wird in der Praxis zur ersten Hilfeleistung viel verwendet, da man den vorzeitigen Schluß der Wunde verhindern, und gleichzeitig die Wunde gut übersehen will. Es sei aber darauf hingewiesen, daß nach Salbenvorbehandlung die Behandlung mit wässriger Tanninlösung nicht mehr möglich ist.

Ein wesentlicher Fortschritt auf diesem Gebiet erfolgte durch zwei verschiedene neuartige Verfahren:

Vorversuche anderer Autoren hatten gezeigt, daß man durch *gerbende Stoffe* eine Verminderung der Wundsekretion erzielen kann. Das älteste derartige Verfahren ist die von BILLROTH angewandte Behandlung mit *Argentum nitricum*, das noch heute in Brandsalben verwendet wird. Wichtiger war die Einführung der *Pikrinsäure* (1/2 % ig zu Aufschlägen), die indessen zwar oberflächliche Gerbung auch der freiliegenden Nervenendigungen zur Folge hat, infolgedessen eine rasche Schmerzlosigkeit bewirkt; die entstehenden Gerbhäute sind aber nicht fest genug. Nach diesen Vorarbeiten wurde die *Tanninbehandlung* eingeführt.

Nach Reinigung der Wunde in Narkose oder Lokalanästhesie und nach Abtragen der Brandblasen — eventuell nach Anwendung des Bürstenverfahrens — läßt man jede halbe Stunde eine frisch hergestellte 2 1/2- oder 5 % ige Tanninlösung durch Umschläge oder Bäder auf die Brandwunde einwirken. Die Tanninlösung muß frisch hergestellt werden, da solche wässrigen Lösungen rasch altern und unwirksam werden; sie werden am besten statt mit Wasser mit RINGER-Lösung angesetzt, da die Gerbwirkung dadurch stärker wird.

Rp. Acidi tannici 5,0
 Solutionis Ringer (R. F.)¹ ad 100,0
 S. halbstündlich aufzutragen. — NB. 8—12mal.

¹ R. F. = Reichsformeln.

Schon durch die erste Behandlung wird eine Gerbung der freiliegenden Nervenendigungen und damit vollständige *Schmerzfreiheit* erzielt. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis sich ein *oberflächliches festes Koagulum* gebildet hat, das ist nach etwa 4—6 Stunden der Fall. Bis zum nächsten Tage hat sich dann eine feste *Wundborke* gebildet, so daß ein vollkommener Schutz der Wunde erzielt ist, wobei sich unter dem Schorf die Wundheilungsvorgänge ungestörter vollziehen können. Durch die Bildung der festen Koagulationsschicht wird die Infektion weitgehend verhindert, da infolge Austrocknens der Wunde ein schlechter Nährboden für die Bakterien geschaffen wird. Bei ausgedehnten Brandwunden erreicht man gleichzeitig ein Versiegen der *Wasser- und Kochsalzverluste* und eine *Fixierung der Wundgifte* im Koagulum. Beim Aufweichen der Koagulationsschicht, etwa durch zu frühe Bäderbehandlung, soll daher plötzlich schwerer Kollaps durch Resorption der bisher im Wundschorf fixierten Toxine eintreten können. Nach Bildung des Koagulums wird der Patient sofort bewegungsfähig, so daß man auch ausgedehnte Brandwunden oft ambulant ohne Verband an der offenen Luft ausheilen lassen kann. Es erfolgt dadurch eine besonders rasche Regeneration des Gewebes, mit geringer Narbenbildung und oft ohne Kontraktur. Auch bei nässenden Hautleiden ist eine Tanninbehandlung oft angezeigt ($\frac{1}{2}$ —5%ige Lösung). Auch wirkt nach Abtragung der Brandblasen — nach unseren eigenen Versuchen — das folgende von SCHÖNFELD angegebene Liniment schorfbildend:

Rp. Acid. tannici 5,0
 Ol. Lini
 Aq. Calcis āā ad 100,0
 M.D.S. Brandliniment.

Große Gerbsäuremengen sind auch in starken Aufgüssen von chinesischem Tee enthalten, mit denen sich im Notfall eine zweckmäßige Behandlung der Brandwunden durchführen läßt (CLARK). Auch läßt sich nach eigenen Untersuchungen das Tannin voll ersetzen durch den von FREUDENBERG rein dargestellten Gerbstoff aus dem sizilianischen Gerbsumach. Eine Gerbwirkung besitzt auch der absolute Alkohol, der, möglichst sofort nach der Verbrennung (1.—2. Grades) angewandt, das schmerzhaftige Spannungsgefühl verschwinden läßt, die Exsudationen einschränkt und anscheinend auch die Blasenbildung verhindern kann. Er eignet sich besonders für Laboratoriumsverbrennungen. Eine zu späte Anwendung des Alkohols löst schwere Schmerzen aus.

Ein weiterer Fortschritt auf diesem Gebiet erfolgte durch die Einführung der konsequenten *Salbenbehandlung* durch ORR und deren Weiterbildung durch LOEHR. Das Prinzip dieser Behandlung ist das der völligen Ruhigstellung. Es ist bis heute ungeklärt, ob der in der LOEHRschen Salbenmischung enthaltene Lebertran, abgesehen von den besonderen physikalischen Vorzügen, die er, verglichen mit dem von ORR verwendeten Vaseline, besitzt, noch chemische Wirkungen irgendwelcher Art entfalten kann. Man weist besonders auf seinen Gehalt an Vitamin A sowie an ungesättigten Fettsäuren hin. Es hat aber den Anschein, als ob der Lebertran sich hauptsächlich durch seine schwach gerbenden Eigenschaften seine Vorzugsstellung bei der Wundbehandlung verschafft hat. Im gealterten Lebertran sowie in modernen Tranpräparaten ist diese Eigenschaft wesentlich gesteigert. Auch viele pharmakologisch wenig aktive oder indifferente Puder besitzen trocknende Eigenschaften, so in erster Linie die jodhaltigen

Pulver *Jodoform* und *Vioform*, aber auch *Xeroform*, *Dermatol*, *Airol* und andere schwer lösliche Wismutpräparate.

Eine vergleichende Übersicht über die Vor- und Nachteile der verschiedenen Verfahren der Behandlung von Brandwunden zeigt die nachstehende Tabelle.

Tabelle 3.

Verfahren	Bei welchem Verbrennungsgrad anwendbar?	Örtlich analgetische Wirkung	Beeinflussung der örtlichen Bakterienflora	Vermin- derung der Re- sorption der Ver- brennungs- gifte	Hemmung der Wund- exsudation	Abfluß der Wund- sekrete aus der Tiefe	Ist Verband nötig?	Funk- tionelle und kosme- tische Wir- kung
1. Tannin	2	+++	++	+	+++	—	Oft nicht notwendig	+
2. Lebertransalbe	1—3	+	—	—	—	+	ja	+
3. Silberfolie nach Bürstenverfahren	2—(3)	+	++	+	—	+	ja	+
4. Absoluter Alkohol	1—2	+	++	+	+	+	Oft nicht notwendig	+
5. Linimentum Calcis	1—2	+	—	—	+	+	ja	+
6. Zinkpaste	2—(3)	+	+	—	—	+	ja	+
7. Wismutbrand- binde	1—3	Im Notfall zur 1. Hilfe			Bei ausgedehnten Verbrennungen genügt die örtliche Behandlung keineswegs. Hier treten die Verfahren der Allgemeinbehandlung (Bluttransfusion u. a.) in ihr Recht			

e) **Chemische Verletzungen.** Was die *Behandlung chemischer Verletzungen* angeht, so sei besonders auf Säuren (s. S. 388), Basen (s. S. 397) und chemische Kampfstoffe (s. S. 317) hingewiesen. Die Behandlung der Schlangenbisse ist S. 147, die der Insektenstiche S. 148 geschildert.

Es sei zum Schluß erwähnt, daß im großen und ganzen gesehen die Partialvorgänge der Entzündung ununterbrochen auch in den Vorgang der Wundheilung hineinspielen können, so daß von antiphlogistischen Stoffen (Calciumsalzen, Adstringentien wie *Zincum oxydatum*, Kamillenpräparaten u. a.) auch bei der Wundbehandlung gelegentlich Gebrauch gemacht wird.

Auch das Wundgewebe gehorcht den Grundgesetzen des Lebens; die Wundheilung ist daher abhängig vom richtigen anorganischen Milieu der Zelle und der Säfte und vom Spiel der Vitamine, Fermente, Hormone.

Infektionskrankheiten wie Lues und Tuberkulose, der Diabetes, aber auch allgemeine Zirkulationsstörungen, hämorrhagische Diathese, kachektische Zustände, sogar allgemeine nervöse Zustände, Tabes, Syringomyelie, multiple Sklerose können zu charakteristischen Veränderungen des Granulationsgewebes führen. Auch örtliche Faktoren, besonders die Durchblutungsstörungen durch chronische Stauung und chronisches Ödem, durch Arteriosklerose und Arteriitis obliterans oder Schädigung des Wundgewebes durch Röntgen- oder Radiumbestrahlung, können die dort ablaufenden Regenerationsvorgänge tiefgreifend beeinflussen.

Gelegentlich kann es wichtiger sein, diese äußeren und inneren Lebensbedingungen in Ordnung zu bringen, als örtliche Maßnahmen zu ergreifen.

4. Proteinkörpertherapie.

Unspezifische Reiztherapie. Die mit Zerfall von Körpereiwweiß verbundene fiebererregende Wirkung von *Eiweißinjektionen* ist seit KREHL und MATHES

bekannt. Nach heutigem Wissen hat die parenterale Eiweißzufuhr eine schwere Erschütterung des gesamten Stoffwechsels zur Folge, die u. a. zu einer veränderten Empfindlichkeit gegen Gifte und Infektionen, sowie zu einer Veränderung der Immunitätslage führen kann: Man spricht daher von *unspezifischer Reiztherapie* und man nimmt an, daß bei der Injektion von artfremdem Eiweiß pharmakologisch aktive Stoffe entstehen (Frühgifte und Spätgifte), die diese Veränderungen bewirken.

Dem Prinzip der unspezifischen Reiztherapie wird eine große Reihe von Arzneistoffen zugeordnet (Eiweißpräparate wie Caseosan, Novoprotin, Omnadin, auch viele andere Stoffe neben ihrer spezifischen Wirkung wie Schwefel und schwefelhaltige Abbauprodukte der Haut [Detoxin], Bienengift und Bakteriengifte [Pyrifer]), besonders auch abgekochte Milch (2 bis 10 ccm i. m., 1—7 Injektionen pro Woche) und viele physikalische Verfahren (Massage, Bädetherapie, Lichtbehandlung, Klimabehandlung, Diathermie u. a.), die ähnliche Reaktionen auslösen wie die Injektion von Eiweißkörpern. Auch viele andere Arzneistoffe und therapeutische Verfahren besitzen nebenher eine unspezifische Reizwirkung. Die dabei beobachteten Reaktionen sind örtlicher und allgemeiner Art.

Neben der örtlichen Wirkung an der Stelle der Injektion setzt eine *Herdreaktion* ein. Das pathologisch veränderte Gewebe ist offensichtlich besonders empfindlich für den unspezifischen Reiz und antwortet mit akut entzündlichen Vorgängen. Diese Herdreaktion ist oft verbunden mit neu aufflammenden Schmerzen und anderen Funktionsstörungen. Der Zustand des Patienten scheint sich zeitweise zu verschlimmern. Bei bestimmten Krankheiten (bei chronischen entzündlichen Gelenkerkrankungen und Muskelrheumatismus, chronischen Adnexentzündungen, gonorrhöischen Nebenhodenentzündungen, auch bei einzelnen Hautkrankheiten, besonders chronischen Ekzemen) können durch eine solche Herdreaktion offensichtlich bessere Heilbedingungen geschaffen werden. Auffällig ist z. B. auch das Aufhören der Ulcusschmerzen nach Novoprotininjektionen.

Die *Allgemeinreaktion* kann sehr verschieden sein, je nach der Wahl des Eiweißstoffes. Sie äußert sich z. B. im Experiment in einer auffälligen, lang anhaltenden Umstimmung von Versuchstieren, die infolge Gewöhnung an Morphium oder Heroin unempfindlich gegen Cocain geworden sind und die nach Milchinjektion wieder die normale Empfindlichkeit aufweisen (AMSLER). Man spricht dann auch von *statischer Therapie*. Indessen können erhebliche Unterschiede auftreten, je nachdem die Injektion subcutan, intramuskulär oder intravenös gemacht wird. Man unterscheidet dann einzelne Wirkungsphasen, mit oft gegensätzlichen Wirkungsbildern. Daher bedeutet die unspezifische Reiztherapie in vielen Einzelfällen eine Art Lotteriespiel.

Dem entspricht der oft unsichere Erfolg der parenteralen Eiweißtherapie. So beobachtet man beim gleichen Kranken Fieber oder Fiebersenkung, die verschiedensten Reaktionen der Blutbildungsstätten, des vegetativen Nervensystems, der Entzündungs- und Entgiftungsvorgänge und andere Erscheinungen, deren therapeutische Bedeutung nicht übersehbar ist, wenn auch in der Regel bei einer solchen lang dauernden *Umstimmung* die Lebensvorgänge des Stoffwechsels, der Abwehr sowie der Heilung und Neubildung lebhafter als sonst ablaufen (H. H. MEYER).

Besonders sicher ist die Fieberwirkung im *Pyrifer*. Es handelt sich um abgetötete Bakterien aus einem der Coligruppe nahestehenden, nicht pathogenen Bakterienstamme,

unter Zusatz von 0,5% Phenol. Pyrifer kann subcutan oder intramuskulär, nach HOFF am besten aber intravenös injiziert werden, wobei das Fieber nach jedesmaliger intravenöser Injektion 39° übersteigen soll. Man beobachtet in diesen Fieberzuständen ein ausgeprägtes

Überwiegen des Sympathicus. Das Präparat ist in verschiedenen Stärken im Handel und wird in Form einer Kur angewandt.

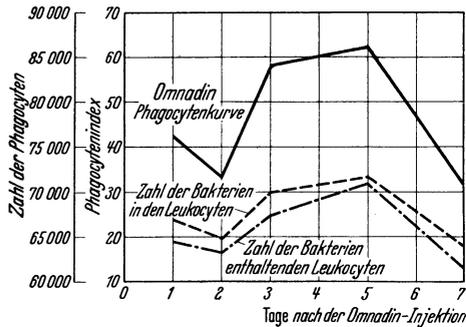


Abb. 33. Omnadinwirkung. (Nach KURODA.)

wurden von den verschiedensten Autoren die folgenden Einzelbeobachtungen registriert: Vermehrte Phagocytose (Abb. 33), Vermehrung von Opsoningehalt, von bactericider und trypanocider Wirkung, sowie Vermehrung der spezifischen Immunkörper wie Anstieg des Agglutinintiters (Abb. 34).

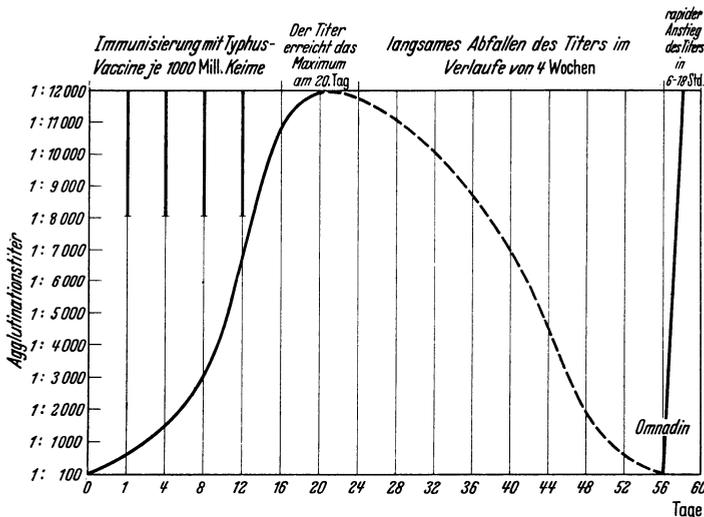


Abb. 34. Omnadinwirkung. (Nach BIELING.)

Man sollte erwarten, daß mit dieser Verbesserung der Immunitätslage zwangsläufig eine erhöhte Resistenz gegen Infektion verbunden ist. Nur in wenigen Einzelfällen ist es indessen im Experiment gelungen, die Lebensaussichten der infizierten Versuchstiere zu verbessern.

5. Anaphylaxie und Allergie.

Injiziert man einem Meerschweinchen Pferdeserum, so wird nicht nur ein unspezifischer Reiz gesetzt, es findet vielmehr gleichzeitig eine spezifische Sensibilisierung statt gegenüber Pferdeserum. Wiederholt man nämlich die Injektion des zunächst völlig harmlosen Serums nach einem Intervall von 2—6 Wochen, so geht das Tier an einem anaphylaktischen Schock zugrunde.

Das Serum anderer Tiere ist bei solchen gegen Pferdeserum überempfindlichen Tieren gänzlich unschädlich. Dieses Unterscheidungsvermögen des lebenden Organismus für Stoffe, die in chemischer Hinsicht oft völlig identisch scheinen, ist in bewundernswerter Weise entwickelt, so daß z. B. der Nachweis bestimmter Eiweißarten oft nur mit solchen biologischen Methoden erbracht werden kann.

Die *Sensibilisierung beim Menschen* erfolgt oft mit einer ähnlichen gesetzmäßigen Sicherheit wie im Tierexperiment. Als Beispiel sei die Sensibilisierung gegen die Blätter der *Primula obconica* angeführt. In den Versuchen von E. ROST und DANNENBERG wurde alle paar Tage ein Stückchen Primelblatt erst auf den einen, dann auf den anderen Vorderarm aufgelegt, und unter Uhrschildchen mit Leukoplast fixiert. Zunächst zeigte sich jedesmal nur eine leichte, juckende Hautrötung. Beim fünften Male indessen flammte die Entzündung plötzlich auf und ergriff nicht nur die zuletzt behandelte Stelle, sondern ebenso alle früheren, auch die auf dem anderen Arm. Hier sieht man auch die Spezifität solcher Sensibilisierung. Diese ist nämlich weniger leicht mit *Primula sinensis* zu erzielen, und gar nicht mit *Primula veris*. Weitere Beispiele sind die Nickelkrätze, die mit 100%iger Sicherheit die Nickelarbeiter erfaßt, falls keine Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden. Getreidestaub, der eine Milbenart (*Pediculoides ventricosus*) enthielt, führte bei nahezu 100% der Betroffenen zu Asthmaanfällen. Die Ascaridenallergie findet sich bei rund 80% der untersuchten Ascaridenträger.

Obt sind beim Menschen *sehr geringe Mengen* nötig, um den Anfall auszulösen. Polleneiweiß als auslösendes Antigen bei Heufieber wirkt noch in einer Menge von $\frac{1}{1\,000\,000}$ mg. Bei Überempfindlichkeit gegen Fisch ist eine lebensgefährliche Reaktion beobachtet worden, als man einen Tropfen Fischleim in einen Hautritz brachte und sofort abwischte. Diese Gefahr muß besonders auch bei der Desensibilisierung beachtet werden. Als Beispiel sei der folgende Fall angeführt: 29jähriger, von mütterlicher Seite belasteter Mann, der von Asthma ergriffen wurde, wenn er in die Nähe von Pferden oder Mauleseln kam. Er starb beim Versuch der Desensibilisierung 10 Minuten nach der intravenösen Injektion von 1 Tropfen Pferdeserum (BOUGHTON).

Antigene. Als die auslösende Ursache der allergischen Reaktionen kommen in erster Linie *Eiweißstoffe* der verschiedensten Herkunft in Frage, solche *ektodermaler Herkunft* (Haare, Federn, Schuppen, Wolle, Pelze) oder *Nahrungsproteine* tierischer Herkunft (Eier, Fisch, Krebse, Muscheln, Krabben, Schnecken u. a.) und pflanzlicher Herkunft (Erdbeeren, Stachelbeeren, Bohnen, Erbsen, Tomaten u. a.), zuletzt Polleneiweiß, das mit dem Heufieber in Verbindung steht. Als Eiweißwirkungen sind vermutlich auch die Überempfindlichkeiten gegen Bakterien und tierische Gifte (Milben) aufzufassen. Es gibt indessen eine große Reihe von Arzneistoffen und Giften, die keine Eiweißkörper sind, gegen die der Mensch überempfindlich werden kann, und bei denen sich typische Antigen-Antikörperreaktionen (z. B. durch Hauttest) entwickeln können. Zu den *Regelwirkungen* der Arzneistoffe können so die *Antigenwirkungen* treten. Von *Arzneistoffen* sind in dieser Hinsicht besonders unliebsam bekannt: *Jod* und *Jodverbindungen*, darunter in erster Linie *Jodoform*, weiter *Chinin*, *Nitroglycerin*, *Acetylsalicylsäure*, die Antipyretica, Novocain, die Schlafmittel aus der Reihe der Barbitursäuren; es sind aber auch Allergien gegen Quecksilber, Arsen, Nickel (Nickelkrätze in Vernickelungsbetrieben), Cadmium, gegen Farbstoffe, gegen die verschiedensten Holzarten, gegen viele Pflanzen (Primeln, Bohnen, Spargel, Hopfen u. a.) und Pflanzenextrakte (Colophonium), gegen Hilfsmittel der Bäckerei wie Persulfate und der Pelzfärberei wie Ursol (Paraphenyldiamin) beobachtet worden. Zum Verständnis der durch niedrigmolekulare Stoffe herbeigeführten Allergien sei angeführt, daß durch *Jodieren*, *Nitrieren*, *Diazotieren* von Eiweißkörpern *chemospezifische Antigene* entstehen.

Eine *Allergie* läßt sich besonders leicht durch parenterale Zufuhr des Antigens auslösen. Gelegentlich indessen entsteht die Überempfindlichkeit auch bei oraler Zufuhr, bei Einatmung und bei Kontakt mit der Haut. Wichtig ist, daß in vielen Fällen sog. unspezifische Faktoren an der Entstehung der Allergie beteiligt sind, wie Alkohol, Fette, Seifen u. a., durch die das Antigen in die Tiefe geschleppt wird. So gibt es Formen der Allergie gegen Krebse, Muscheln, Krabben, aber auch gegen chemische Stoffe, die nur dann in Erscheinung treten,

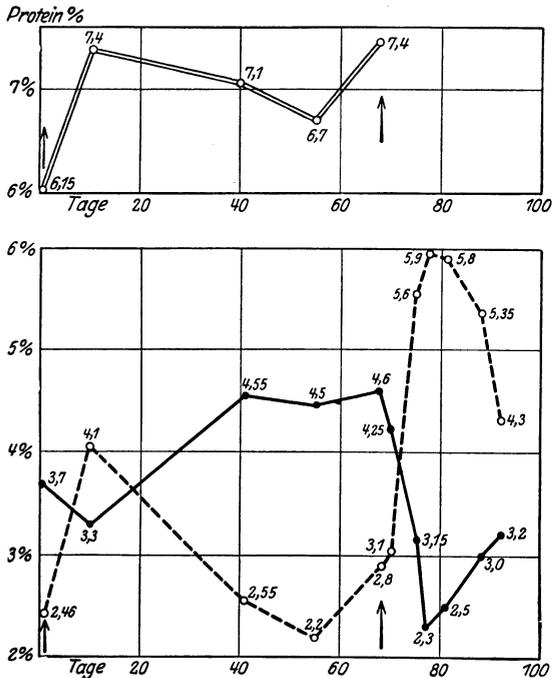


Abb. 35. Kurven von Gesamtprotein, Globulin und Albumin nach zwei in großem Abstände erfolgten i. v. Reinjektionen von 2 cm Serum. Doppelgipfel der Gesamtproteinkurve nach der ersten Injektion. ○—○—○ Gesamtprotein; ○—○—○ Globulin; ●—●—● Albumin.
(Nach BERGER.)

wenn gleichzeitig mit dem Antigen starke Alkoholica genossen werden.

Antikörper. Infolge der Sensibilisierung bilden sich *spezifische Antikörper* in Blut und Gewebe. Treffen diese zusammen mit dem zugehörigen artfremden Eiweiß, so werden Stoffe freigemacht, die pharmakologisch hochaktiv sind und die an die Wirkung des Histamins erinnern. Histamin selbst wurde bei Durchströmung der sensibilisierten Meerschweinchenlunge in der Durchströmungsflüssigkeit nachgewiesen, wenn ihr kleine Mengen der spezifischen Eiweißart zugesetzt werden. Solche Antigen-Antikörperreaktionen mit Auftreten histaminähnlicher Stoffe können aus einer Sensibilisierung des ganzen Körpers entstehen: dann ist der Antikörper auch im Plasma enthalten.

Nach der Reinjektion finden sich dann im Blut typische Veränderungen der Albumin-Globulinreaktionen, die mit einer erhöhten Labilität der Plasma-eiweißkörper verbunden sind (Abb. 35). Von der allergischen Reaktion betroffen werden einerseits die Capillaren und präcapillaren Gefäße. Diese antworten mit Erweiterung oder Verengung, mit veränderter Permeabilität (Ödemen, Blutaustritten) u. a. Betroffen wird andererseits die glatte Muskulatur. Bei genügender Sensibilisierung und genügender Menge des Antigens kann dann allgemeiner Schock auftreten. In solchen Fällen ist die Überempfindlichkeit auch übertragbar auf andere Personen (PRAUSNITZ-KÜSTNERSCHER Versuch).

Das Serum eines Allergikers wird einem Normalen in die Haut eingespritzt. Wenn 24 Stunden später an der gleichen Stelle z. B. das beschuldigte Pollenextrakt eingespritzt wird, entsteht sofort eine örtliche Rötung und Schwellung.

Es bilden sich aber auch *seßhafte Antikörper* in den verschiedenen Organen, sodaß z. B. auch am isolierten Uterus des sensibilisierten Meerschweinchens

bei Zusatz des spezifischen Eiweißkörpers eine Kontraktion auftritt (DALE). Ist diese lokale Reaktion besonders stark ausgeprägt, so spricht man auch von *Organschock*.

Im Gewebe finden sich gleichzeitig histaminzerstörende Fermente, sog. Histaminasen. Im großen wird dieses Ferment aus Darmschleimhaut dargestellt (Torantil). Es führt zur Entgiftung des Histamins und soll infolgedessen auch bei allergischen und anaphylaktischen Zuständen wirksam sein.

Grundsätzlich können die meisten Organe und Gewebe des Körpers nach der Sensibilisierung mit allergischen Erscheinungen reagieren. Besonders empfindlich ist das Knochenmark, das fast immer mit *Eosinophilie* antwortet.

Andere allergische Reaktionen finden sich an Haut und Schleimhäuten (Erytheme, Ekzeme, Conjunctivitis, *Urticaria*, QUINCKESCHES Ödem), in den Atemwegen (Heufieber, Asthma bronchiale, allergische Bronchitiden), im Verdauungstractus als abdominelle Allergien (Erbrechen, *Spasmen* des Magendarmkanals, der Gallenwege, des Blinddarms, allergische Diarrhöen, Colica mucosa mit und ohne Colitis), im Blute (Hämaturie, eventuell Purpura), im Knochenmark (Agranulocytose und Thrombopenie) und zuletzt in Erscheinungen des Kreislaufs mit Übergang in *anaphylaktischen Schock*, der den Tod des Betroffenen zur Folge haben kann.

Auch bei bestimmten *Nieren-, Leber- und Lungenkrankheiten* und bei *Rheumatismus* sind allergische Faktoren nachgewiesen worden. Auch bei *Infektionskrankheiten* sollen sich nach *Pirquet* spezifische Reaktionen nachweisen lassen. Ebenso gibt es eine lokalisierte Überempfindlichkeit der Haut, die sich ohne Allgemeinerscheinungen entwickelt und die man auf lokal seßhafte Antikörper zurückführt.

Zustände von Allergie werden aber auch vom Zentralnervensystem her beeinflusst, so daß z. B. nicht nur der Asthmaanfall, sondern auch eine *Urticaria* auf rein psychischem Wege entstehen kann. BESSAU erwähnt einen Fall von Nesselsucht nach Äpfeln. Er ließ die Patientin einen Kuchen verzehren, der keine Äpfel enthielt, und rief ihr $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Mahlzeit entsetzt zu: „Im Kuchen waren ja Äpfel.“ Sie bekam sofort auf dem ganzen Leib Nesseln.

Allergieähnlich ist auch der *angioneurotische Symptomenkomplex*, der auch ohne vorhergehende spezifische Sensibilisierung bei der Erstinjektion von Medikamenten, z. B. von Salvarsan, sich entwickeln kann, der aber auch in seltenen Fällen bei der ersten Anwendung von Pferdeserum und bei der Transfusion von homologem Blut vorkommt.

Behandlung der Allergie. Alle Formen der Allergie reagieren auf parenterale Calciumtherapie (20%ige Lösung von Liquor Calcii chlorati, 5—10 ccm langsam i.v., bzw. Calcium Sandoz i.m.). Oral sind Calciumpräparate wenig wirksam.

An Stelle der Calciumtherapie können auch sympathicomimetische Drogen, wie Adrenalin u. a., verwandt werden. *Adrenalin* kommt zusammen mit Ströphanthin besonders zur Behandlung des schweren anaphylaktischen Schocks in Betracht. Sofern die glatte Muskulatur betroffen ist, wird auch *Atropin* angewandt. Zuletzt kann man gelegentlich durch *ableitende Verfahren* günstig einwirken. Hierher gehört die Verordnung eines schnell wirkenden *Abführmittels* bei *Urticaria*. Bei psychischer Überlagerung wirken auch *Sedativa* (s. S. 173).

Der allergische Zustand kann beeinflusst werden durch gleichzeitige Intoxikation und Autointoxikation. Durch Behandlung von Gicht, chronischer Nephritis,

Leberleiden, endokrinen Störungen u. a. kann die allergische Reaktionsbereitschaft sich verändern.

Desensibilisierung. Die *spezifische Behandlung* der Allergie, die sog. *Desensibilisierung*, stützt sich auf die Tierversuche von OTTO (1909), der gegen Serum überempfindlich gemachte Meerschweinchen mit langsam steigenden Dosen des Antigens vor der anaphylaktischen Reaktion schützte. Bei denjenigen Fällen von Asthma bronchiale, bei denen das schuldige Antigen durch Suchkost oder Hauttest ermittelt, auch andere Antigene ausgeschlossen wurden, sowie in ähnlich gelagerten Heufieberfällen wird das Antigen entsprechend diesen Tierversuchen in steigenden Dosen nach ganz bestimmtem Kurschema parenteral zugeführt. Auch eine orale Desensibilisierung ist möglich, z. B. bei Hühner-eiweiß, beginnend mit 0,001 mg Trockensubstanz, in 3—6 Monaten steigend auf 15—30 g. Das gleiche Verfahren läßt sich bei allergischer Reaktionsbereitschaft gegen bestimmte Arzneistoffe wie Chinin, Antipyrin, Arsenikalien, Quecksilber, Salicylsäure u. a. anwenden.

Eine besonders große Gefahr kann verbunden sein mit der Injektion großer Serummengen, z. B. bei der Antitoxinbehandlung des Tetanus.

Die Vorgeschichte des Patienten ergibt gewöhnlich, ob er früher bereits Serum erhalten hat. Im Zweifelsfall wird die *Augenprobe* oder *Hautprobe* ausgeführt. Bringt man nämlich 1 Tropfen des 1:10 verdünnten Serums in den Augenbindehautsack, so entsteht bei Überempfindlichkeit nach $\frac{1}{2}$ —2 Stunden Jucken, Tränen und Lidödem. Zur Hautprobe setzt man mit 1:10 verdünntem Serum eine intracutane Quaddel, worauf sich bei allergischer Reaktionsbereitschaft innerhalb von 10 Minuten ein breiter Ödemwall mit ausgedehntem Erythem ausbildet.

In solchen Fällen muß eine rasch wirkende, wenn auch *kurzfristige Desensibilisierung* durchgeführt werden, falls es nicht gelingt, Serum von einer anderen Tierart zu beschaffen.

Zu diesem Zweck wird zunächst 0,5—1 ccm Serum injiziert mit Wartezeit von 3—4 Stunden bis zum Einspritzen der Gesamtmenge, am besten unter Zugabe von Calciumgluconatlösung. Dieses Verfahren läßt sich auch bei Arzneistoffallergien durchführen. So gab WIDAL einer Patientin, die 0,05 g Antipyrin nicht vertrug, auf den nüchternen Magen 0,005—0,02, nach einer Stunde experimenti causa 1,0 Antipyrin. Es war eine vollständige Desensibilisierung eingetreten. Bei *Schockerscheinungen* ist sofort Suprarenin zuzuführen (0,5 ccm der käuflichen Lösung 1:1000 subcutan oder 0,1—0,25 ccm dieser Lösung in 250 ccm physiologischer Kochsalz-, besser RINGER-Lösung zur langsamen intravenösen Injektion). Außerdem ist an Calciumlösung und Strophanthin zu denken. Bei stärkerer Beteiligung der glatten Muskulatur kann auch Atropin wirksam sein.

Der anaphylaktische Schock wird durch vorherige Behandlung mit Schlaf- und Narkosemitteln verhindert. Es kann daher zweckmäßig sein, die Seruminjektion während der Narkose, z. B. bei der Wundversorgung vorzunehmen. Nach Injektion größerer Serummengen ist eine *Antianaphylaxie* zu beobachten, die gewöhnlich 8 Tage andauert und auch z. B. gegen das Auftreten der *Serumkrankheit* schützt (s. S. 144).

Oft wird von Personen, die überempfindlich sind, ein Mittel verlangt, das sie vor der ungewollten Aufnahme von Eiern, Milch u. a. schützt. Auch hier soll eine kurzfristige Desensibilisierung möglich sein, und zwar mit Hilfe von Pepton-, „Witte“ (0,5 g, 1 Stunde vor der Mahlzeit zu nehmen, PASTEUR-VALLERY-RADOT).

Wirksamer ist die orale Desensibilisierung mit steigenden Dosen des Antigens nach bestimmtem Kurschema (F. DITTMAR).

Spezifische Antikörper und Antitoxine. Die Bildung von Antikörpern nach Injektion von Eiweiß ist ein einfaches Beispiel für das komplizierte Geschehen, wenn fremde rote Blutkörperchen, Bakterien oder Eiweißkörper vom Typ der Toxine in den Organismus gelangen. Dieser antwortet nunmehr mit der Bildung von Abwehrfermenten und Antitoxinen, wobei das Retikuloendothel als Hauptbildungsstätte anzusehen ist. Dort entstehen nach einem vielzitierten Bilde Defekte, die von überschüssiger Regeneration gefolgt sind, so daß z. B., verglichen mit dem Antigen, eine 100000fache Menge von Antitoxin produziert werden kann.

Artfremde *rote Blutkörperchen* werden auch bei der ersten Injektion langsam aufgelöst. Gleichzeitig indessen tritt eine Sensibilisierung ein, die die Bildung spezifischer Antikörper für fremde Erythrocyten zur Folge hat (Hämolyse). Diese besitzen die Eigenschaft, fremde rote Blutkörperchen auch *in vitro* aufzulösen. Bei der Injektion von artfremden Eiweißkörpern kommt es auch zur Bildung von Präcipitinen.

Bei der Injektion von *Infektionskeimen* kommt es zum Auftreten von spezifischen *Agglutininen*, *Opsoninen*, von *bactericiden* und *trypanociden* Stoffen. Die Injektion von *Toxinen*, worunter nur solche Gifte verstanden werden, die antigen wirken, führt zur Bildung von *Antitoxinen*.

Echte Toxine kommen vor bei *Tieren* (Schlangen, Bienen, Skorpionen, Spinnen usw.), bei *Pflanzen* (z. B. Ricin und Abrin), vor allem aber bei *Bakterien* (Diphtherie, Tetanus, Botulismus usw.).

6. Immunkörper.

Antitoxine. Die Antitoxinbehandlung wurde 1891 durch BEHRING begründet. Injiziert man einem Tier steigende Mengen von Diphtherietoxin, das nach dem Verfahren von ROUX (1889) aus Diphtheriekulturen leicht zu gewinnen ist, so tritt schnell eine erhöhte Resistenz der Versuchstiere gegen das Toxin auf. Beginnt man z. B. bei Pferden mit 1 ccm Toxin, so läßt sich diese Dosis allmählich steigern bis zu 1 l. Solche Pferde können 2—3 Jahre lang mit Pausen 1—2mal wöchentlich bis zu 10 l Serum liefern.

Die Bildung des Antitoxins erfolgt als Reaktion auf die Toxinwirkung, wahrscheinlich im Retikuloendothel des immunisierten Pferdes, und zwar monate- und jahrelang in weit überschießenden Mengen. Je höher die Giftigkeit des Toxins, um so mehr Antitoxin wird gebildet, auch eignen sich bestimmte Pferde besonders gut für diese Zwecke. Bei der Aufarbeitung von Immuserum reichert sich das Antitoxin in der Pseudoglobulinfraktion an. Auf diese Weise werden hochwertige Präparate erhalten.

Die *Standardisierung* des Antitoxintiters von Pferdeserum erfolgt am Meerschweinchen. Dieses wird mit der 100fach tödlichen Dosis von Diphtherietoxin vergiftet und es wird diejenige Menge an antitoxischem Serum bestimmt, die die Vergiftungserscheinung verhütet. Diese Menge wird als Antitoxineinheit *A.E.* bezeichnet.

Das Antitoxin ist nur gegen das spezifische Toxin gerichtet und nicht etwa gegen die Bakterien selbst. Die Bindung des Antitoxins an das Toxin erfolgt im Reagensglas nach stöchiometrischen Gesetzen. Im Tierkörper ist es anders. Hier wird nur derjenige Teil des Toxins gebunden, der im Serum und in den Gewebsflüssigkeiten enthalten ist, nicht dagegen die Toxinmengen, die bereits

in die Zellen übergegangen sind und sich dort fest verankert haben. So ist die gute Wirkung des Antitoxins im Beginn der Erkrankung und die schlechte Wirkung in fortgeschrittenen Fällen zu erklären.

Nach diesem von BEHRING inaugurierten Prinzip sind eine große Reihe antitoxischer Sera hergestellt worden, gewöhnlich durch Immunisierung von Pferden. Praktisch wichtig sind die Antisera gegen *Diphtherie*, *Tetanus*, *Dysenterie*, *Botulismus*, Scharlach, Gasödem und Anaerobierinfektion und gegen *Schlangengifte*. Immunsera lassen sich auch gegen giftiges Pflanzeneiweiß, Ricin und Abrin, gegen Bienen-, Wespen- und Skorpiongifte usw. herstellen. Nach dem gleichen Prinzip werden *antiinfektiöse* Seren dargestellt gegen Genickstarre, Rotlauf, WEILSche Krankheit, gegen Typ I und II der Pneumokokkeninfektion, gegen Milzbrand u. a.

Ist der Erreger der Krankheit unbekannt, so lassen sich auch die entsprechenden Antigene und Antikörper nicht herstellen. Man ist hier auf Personen angewiesen, die die entsprechende Krankheit durchgemacht haben und bei denen mit einem hohen Antitoxintiter zu rechnen ist. Dieses „Rekonvaleszentenserum“ wird bei Poliomyelitis, Masern und auch bei Scharlach angewandt.

Diphtherieantitoxin. Das antitoxische Serum soll bei der Injektion reizlos sein. Die subcutane Anwendung führt zu ungenügender Resorption und kommt nicht in Frage. Im allgemeinen genügt die intramuskuläre Injektion in den oberen äußeren Quadranten der Glutaealmuskulatur oder in den Quadriceps. Die intravenöse Injektion hat demgegenüber keine bedeutenden Vorteile mehr und kommt, wenn überhaupt, nur in seltensten Fällen zur Anwendung, da die Gefahren erheblich größer sind.

Nach intramuskulärer Injektion erreicht der Antitoxintiter in 3—4 Stunden seinen Höhepunkt. Diese *passive Immunisierung* hält 2—4 Wochen an, dann sind die passiv übertragenen Antikörper wieder aus dem Blut verschwunden.

Die Wirkung bei einer akuten Diphtherie setzt gewöhnlich in 12—24 Stunden ein: Das Fieber fällt ab und der Diphtheriebelag verändert sich. Die spezifisch antitoxische Wirkung ist überlagert von der unspezifischen Wirkung von Pferdeserum. Das Pferdeserum hat zur Folge, daß die verschiedensten Zwischenfälle eintreten können. Schon *kurz nach der Injektion* wird gelegentlich ein Kollaps des Gefäßzentrums beobachtet, der auf die üblichen Analeptica schnell anspricht, der aber gelegentlich bedrohliche Formen annehmen, sogar in seltensten Fällen (etwa 1:100 000) tödlich ausgehen kann. Dann finden sich gewöhnlich in der Vorgeschichte Symptome einer allergischen Reaktionsbereitschaft. Suprarenin (0,5 cem der Lösung 1:1000 subcutan) ist hier das souveräne Mittel. In anderen Fällen setzt — gelegentlich schon nach 10—14 Stunden, meistens aber erst nach 7—10 Tagen — die sog. *Serumkrankheit* ein, eine allergische Reaktion, charakterisiert durch Erytheme, Urticaria, Fieber: Erscheinungen, die ebenfalls als relativ harmlos anzusehen sind und die auf Kalktherapie reagieren. Diese Serumkrankheit kann 1—20 Tage anhalten. Bei der Reinjektion muß man mit *Anaphylaxie* rechnen, die frühestens in 10 Tagen auftreten, aber auch jahrelang bestehen bleiben kann. Befürchtet man eine anaphylaktische Reaktion, was in zweifelhaften Fällen durch den vorausgeschickten Augen- oder Hauttest zu entscheiden ist (s. S. 142), so kann man statt *Pferdeimmunserum* auch solches von Rindern und Hammeln anwenden. Sonst

ist es üblich, zuerst $\frac{1}{2}$ ccm Serum vorzuspritzen, um eine Desensibilisierung zu erzielen und bei guter Verträglichkeit nach 4—6 Stunden die volle Dosis zu geben. Besser ist es, in 2stündigen Pausen, von 0,1 ccm anfangend, jedesmal auf die doppelte Dosis steigend, die Gesamtmenge langsam zu injizieren. Bei Auftreten anaphylaktischer Erscheinungen muß man sofort aussetzen und später noch vorsichtiger weitergehen. Die Dosierung ist davon abhängig, wie weit die Krankheit vorgeschritten ist. Bei Diphtherieverdacht genügen 1000—2000 A.E. Die übliche Dosis in den ersten Tagen der Krankheit, die auf Grund genauer Messungen am Menschen festgestellt wurde, ist 500 A.E. pro Kilogramm, sowohl für Kinder als auch für Erwachsene. Bei Larynxsymptomen und bei schwerer toxischer Diphtherie mit Kreislaufkollaps sind oft insgesamt 10000—15000 A.E. nötig, die auch wiederholt injiziert werden. Die höchste verabfolgte Dosis betrug 500000 A.E. (Bic). Solche Mengen lassen sich nur mit Hilfe von hochwertigem Serum einführen.

Je früher injiziert wird, desto geringer ist die notwendige Dosis und um so besser ist die Prognose der Erkrankung. Das ergibt sich aus Statistiken, in denen die Mortalität bei Früh- und Spätbehandlung verglichen wurde.

Unzweifelhaft ist die hohe Mortalität bei später Anwendung des Antitoxins zum Teil dadurch entstanden, daß um so mehr schwere Fälle sich in den Hospitälern anhäufen, je weiter die Krankheit fortschreitet, während die milderen Fälle die Krankheit mehr zu Hause abmachen. Das Ausbleiben der schweren Infektion bei frühzei-

Tabelle 4.

Ort der Statistik	Philadelphia	Oslo	Hamburg
Zahl der Fälle	13000	857	7314
Wann 1. Behandlung			
1. Tag	0,4% ¹	0%	4,4%
2. „	5,0%	1,5%	6,7%
3. „	8,0%	4,0%	15,4%
4. „	—	8,0%	24,4%
5. „	—	14,0%	30,2%
6. „	14,0%	21,0%	31,4%
7. „	—	—	27,0%
über 7 Tage	—	—	33,6%

tiger Behandlung wird indessen dadurch nicht geklärt. Im Gegensatz zu solchen vielversprechenden Erfahrungen muß darauf hingewiesen werden, daß bei toxischer Diphtherie die Erfolge auch bei Frühbehandlung schlecht sind, vielleicht weil hier Mischinfektionen vorliegen.

Die Prophylaxe der Diphtherie kann bei unmittelbarer Gefährdung ebenfalls mit Antitoxin allein erfolgen. Hierzu sind 50 A.E. pro Kilogramm erforderlich. Gleichzeitig mit der passiven Immunisierung, die nur über 2—4 Wochen wirkt, kann man mit Hilfe von Toxoiden, d. h. atoxisch gemachten Toxinen wie z. B. von *Anatoxinen* bzw. *Formol-Toxoid* (BEHRING) oder von *Adsorbat-Impfstoffen* (Adsorption von Formol-Toxoid an Aluminiumhydroxyd) eine aktive Bildung von Antitoxin herbeiführen, die vielleicht jahrelangen Schutz gewährt. Solche Anatoxine sind mit Formaldehyd behandelte Toxine, die den Organismus weiter zur Antitoxinbildung veranlassen, obwohl sie ihre Giftigkeit verloren haben.

Die Diphtherie verläuft um so milder, je natürlicher die Lebensbedingungen sind. SZENT-GYÖRGYI hat darauf aufmerksam gemacht, daß das Meerschweinchen bei natürlicher Ernährung Mengen von Vitamin C aufnimmt, durch die es weniger empfindlich wird gegen Diphtherietoxin.

¹ Prozentsatz der Todesfälle.

Tetanusantitoxin. Die Antitoxinbehandlung des *Tetanus* — in der alten ärztlichen Literatur als Kinnbackenkrampf bezeichnet und mit Opium und warmen Bädern sowie Abhaltung aller äußeren Reize behandelt — hat sich als prophylaktische Maßnahme und für die Behandlung von rechtzeitig erkannten Spätfällen in der Praxis durchgesetzt. Bei ausgebildetem Tetanus dagegen sowie in Fällen, die innerhalb der ersten 7 Tage nach der Verletzung auftreten, scheinen auch höchste Dosen von Tetanusantitoxin meistens zu versagen. Dies ist zu erklären durch die eigentümliche Ausbreitung des Tetanustoxins, das bekanntlich vom Infektionsherd aus in den *Achsenzylindern der Nerven weiterwandert* und von dort aus in die zugehörigen Ganglienzellen eindringt. Diese *eigentümliche Wanderung* wurde dadurch bewiesen, daß bei Durchschneidung der Nerven die zentrale Vergiftung nicht stattfindet. So erklärt sich auch das gelegentliche Auftreten lokalisierter Muskelsteifigkeit und von Muskelkrämpfen in der Gegend des Infektionsherdes als Frühsymptom der Vergiftung. Von dort aus wird die Intoxikation zunächst auf die benachbarten Nervenzentren, dann auf das Gesamtzentralnervensystem übergreifen können. Die dann einsetzenden allgemeinen Krämpfe erinnern an die Strychninvergiftung, auch darin, daß sie reflektorisch ausgelöst werden. Nach neueren Arbeiten ist die örtliche Muskelstarre durch proprioceptive Reflexe herbeigeführt.

Das Tetanustoxin kann nur während der Wanderung vom Antitoxin neutralisiert werden. Hat sich erst einmal das Toxin in den Ganglienzellen fest verankert, so ist auch eine Antitoxinwirkung nicht mehr zu erwarten. Das geht aus Tierversuchen eindeutig hervor, in denen auch das 600fache der im Beginn der Vergiftung wirksamen Dosis 5 Stunden später völlig versagte (DÖNITZ).

Man muß also versuchen, das Toxin an der Stelle seiner Entstehung, bei der Wanderung im Nerven oder im Rückenmarkkanal abzufangen, bevor es die Ganglienzellen der Vorderhörner befällt.

Die Schutzdosis beträgt 2500 A.E. subcutan. Sie hat während des Weltkrieges nach BIERs Urteil Hunderttausenden von Soldaten das Leben gerettet.

Die prophylaktische Gabe von Tetanusantitoxin wird empfohlen für alle tetanusverdächtigen Verletzungen, das sind besonders Straßenverletzungen, landwirtschaftliche und gärtnerische Verletzungen, Verletzungen „durch den Schuh hindurch“, durch den „Unterbau von Automobilen“, offene Zertrümmerungen und Holzsplitterverletzungen. Die *Dringlichkeit der Empfehlung richtet sich nach der örtlich verschiedenen Tetanusgefahr* (aus den Münchener Leitsätzen). Die Schutzdosis ist frühzeitig zu geben und eventuell nach 7 Tagen zu wiederholen. Abgesehen von Schußverletzungen zählen auch Verbrennungen und Erfrierungen 2. und 3. Grades, sogar Verletzungen durch Knallfrösche und Spielzeugpistolen zu den verdächtigen Wunden.

Bei der Anwendung ist zu berücksichtigen, daß die Schutzdosis nicht absolut sicher ist. Im Weltscrittum sind bis 1939 mehr als 20000 Fälle bekannt, in denen die Tetanusprophylaxe versagt hat; im jetzigen Krieg sind die Erfahrungen weit günstiger. Auch sollte der Arzt nicht von den Vergiftungserscheinungen überrascht werden. In nahezu der Hälfte stellen sich leichte Erscheinungen der Serumkrankheit ein, in 20% schwere Folgezustände mit Fieber, Urticaria, Drüsen- und Gelenkschwellung. Für das Auftreten von Schockerscheinungen ist keine Statistik bekannt. Unter 50000 Injektionen soll ein Todesfall vorkommen. Um so dringender sind die vorherige Augen- und Hautprobe sowie die kurzfristige Desensibilisierung zu empfehlen.

Die Heildosis von 12500—25000 A.E. wird gelegentlich in Fraktionen aufgeteilt, von denen die erste in die Umgebung der Wunden, weitere auch endoneural, intralumbal oder subdural injiziert werden. Es besteht auch die

Möglichkeit einer aktiven Immunisierung mit Formol-Toxoid. Zwei Injektionen Toxoid im Abstand von mehreren Wochen sollen für Lebenszeit immunisieren.

Schlangenbißantitoxin. Tödliche Vergiftungen durch *Schlangenbiß* kommen in Deutschland nur selten vor. Gefährdet sind fast nur Kinder, besonders dann, wenn die Bißstelle nicht an den Extremitäten liegt oder wenn das Gift unmittelbar in eine Vene gelangt. Unter 451 in Preußen amtlich gemeldeten Kreuzotterbissen der Jahre 1907—1925 verliefen 7 tödlich (ROST), doch ist diese Statistik sicher zu ungünstig. Die meisten Todesfälle waren nämlich kompliziert durch unsachgemäße Behandlung, wie Auflegen von Kuhmist oder Verabreichung berauschender Getränke, besonders von Branntwein, Verfahren, die aufs schärfste abzulehnen sind. Doch gibt es andererseits Fälle wie der des Schlangenbeschwörers Hörselmann, der, von einer Kreuzotter in die Zunge gebissen, nach 50 Minuten starb.

In wärmeren Ländern ist die Gefahr erheblich größer. In Britisch-Ostindien wurden 1903—1905 jährlich 100000 Schlangenbisse gezählt, in Brasilien 1914 19200 Bisse, bei einer Mortalität von 20—25%.

Nicht alle Schlangen sind giftig. Auch bei den Schlangen mit Giftdrüsen gibt es ziemlich harmlose Arten. Man unterscheidet die *Proteroglyphen*, bei denen das Gift in einer Rinne des Giftzahns abfließt, und die *Solenoglyphen*, bei denen das Gift durch einen Kanal im Giftzahn ausgespritzt wird; unter ihnen finden sich die gefährlicheren Giftschlangen. Zu den letzteren gehören auch unsere Kreuzotter, die schon im südlichen Baden vorkommende Aspispiper, die Sandvipere der Mittelmeerländer und andere europäische Giftschlangen.

Bei den Schlangengiften handelt es sich nicht nur um eine einheitliche chemische Substanz, vielmehr liefern alle Schlangen immer mehrere Gifte gleichzeitig: Neurotoxine, hämorrhagische, hämolytische oder Blutgerinnungstoxine. Chemisch handelt es sich dabei um eiweißfreie sog. Sapotoxine. Aus dem Gift der Kobraschlange sind 12 verschiedene Toxine isoliert worden. Bei der einen Schlangenart wie bei der Kobra (*Naja tripudians*) steht die Wirkung des Neurotoxins im Vordergrund. Bei anderen, wie bei den Klapperschlangen (*Crotalus horridus* und *adamanteus*) und wie bei unserer Kreuzotter, überwiegen die gewebserstörenden Toxine, obwohl auch Neurotoxine im Gift enthalten sind. Da die *Todesursache* bei allen Schlangengiften in der Wirkung auf das Zentralnervensystem zu suchen ist, besonders in einer Lähmung des Atmungszentrums besteht, so ist eine Gefahr für das Leben im allgemeinen nicht mehr vorhanden, sobald diese Nervenwirkungen überstanden sind. Vom Magen her sind die Schlangengifte fast unwirksam. Vom Bindehautsack aus ist eher eine Vergiftung möglich (BONSMANN).

Die *Immunisierung gegen Schlangengifte* wurde zuerst von CALMETTE durchgeführt. Die dabei gebildeten Antitoxine sind spezifischer Natur und typisch für die einzelnen Schlangenarten. Man kann heute Antitoxine herstellen, die in spezifischer Weise allein das Neurotoxin einer einzigen Schlangenart neutralisieren, nicht die übrigen Toxine der gleichen Schlange und nicht die Neurotoxine anderer Schlangenarten. Das bei uns erhältliche *Schlangenserum* BEHRING schützt gegen den Biß aller europäischen Giftschlangen, auch gegen die Kreuzotter.

Das *Schlangenserum* wird durch Immunisierung von Pferden gewonnen, denen langsam steigende Dosen des Schlangengiftes injiziert werden. Solche Pferde müssen die 100fach letale Dosis von Schlangengift vertragen, bevor das Serum gewonnen wird. Die Testierung erfolgt an Kaninchen und Tauben, denen die tödliche Dosis Schlangengift i.v. injiziert wird. Eine bestimmte

Menge, z. B. 2 ccm, von Immuns Serum, die $\frac{1}{2}$ Stunde vor Injektion des Giftes verabreicht wird, muß diese tödliche Dosis entgiften.

Bei *Behandlung des Schlangenbisses* ist es wichtig, daß sofort eine Abschnürung des gebissenen Gliedes, am besten durch eine Schlauchbinde erfolgt. Diese darf nicht länger als $\frac{1}{2}$ Stunde liegen bleiben, dann muß man sie zeitweise lockern! Der Stichkanal des Giftzahns ist sofort breit zu öffnen und auszusaugen. Die früher gebräuchliche Umspritzung mit Kaliumpermanganat bzw. das Einreiben von Kaliumpermanganatkrystallen in die Stichkanalstellen oder von 2%igem Calciumhypochlorit (das im Tierversuch in den ersten 20 Minuten nach dem Biß wirksam ist) sind heute zugunsten von Schlangenserum aufgegeben bzw. auf Notfälle beschränkt worden.

(Schlangenserum 10—20 ccm in die Umgebung der Wunde, zum Teil in den Stichkanal des Giftzahns, außerdem 10—20—40 ccm i.m.; bei bedrohlichen zentralen Erscheinungen — falls früher keine Seruminjektionen erfolgt sind — auch i.v.)

Durch die systematische Behandlung mit Schlangenserum, das für den sofortigen Gebrauch bereitgestellt ist, wurde in Brasilien die hohe Mortalität des Schlangenbisses, die bei Erwachsenen 25%, beim Kind nahezu 100% betrug, auf 5% vermindert.

Sonstige tierische Gifte. Den Schlangengiften chemisch verwandt sind die Gifte von Bienen, Wespen und anderen Insekten (FLURY). Hauptbestandteil des *Bienengiftes* ist eine den Sapotoxinen tierischer Herkunft nahe verwandte lipoide basische Substanz. Daneben enthält es einen hämolytisch wirkenden Stoff und Ameisensäure. Neben den bekannten örtlichen Symptomen finden sich dementsprechend nach multiplen Bienenstichen und bei Überempfindlichkeit — in seltenen Fällen sogar nach einem Stich — schwere zentrale Erscheinungen (Lähmungen, Krämpfe) und Hämolyse.

Die *Behandlung der Insektenstiche* geschieht in volkstümlicher Weise mit Hilfe von Salmiakgeist, was wissenschaftlich gesehen nicht ganz abzulehnen ist, da Ammoniak manche Insektengifte ausfällt (FLURY). Ebenso läßt sich der Versuch, das Gift durch Kochsalz, Magnesiumsulfat, Gerbsäure oder Hitze unlöslich zu machen, theoretisch begründen. Auch eine chemische Zerstörung des Giftes mit Hilfe von Jodtinktur, LUGOLScher Lösung, Chlorwasser und anderen Chlorpräparaten ist möglich. Als symptomatische Behandlung sind die Anwendung örtlich betäubender Stoffe (Novocain, Anästhesin), der Borsalbenverband, der die Hautspannung herabsetzt, und Umschläge mit essigsaurer Tonerde (s. S. 420) zu bewerten.

Die Volksheilkunde kennt Bienenstiche als Mittel gegen rheumatische Erkrankungen. Bienengift ist ein Mittel der unspezifischen Reiztherapie, das nach besonderem Kurschema intracutan geimpft wird (Apicur, Apicosan, Forapin u. a.).

Vaccine. Mit diesem Namen bezeichnet man Produkte, die durch Abschwächen, Abtöten evtl. Abkochen der Erreger gewonnen werden und in denen u. a. auch hochtoxische Stoffe aus den Bakterienleibern enthalten sind. Sie dienen zur aktiven Immunisierung. Gewöhnlich werden die abgetöteten Bakterienleiber mitinjiziert, z. B. bei der Prophylaxe gegen Pest oder bei Behandlung von gonorrhöischen Komplikationen mit Arthigon oder bei Furunkulose.

Dadurch wird die Entstehung von Antikörpern veranlaßt, die spezifisch gegen die Bakterienleiber gerichtet sind: Agglutinine, Oponine, Bakteriolyse und bactericide Stoffe. Eine Mobilisierung ähnlicher Antikörper wird bekanntlich auch durch unspezifische Reiztherapie veranlaßt.

Die *Typhusprophylaxe* geht zurück auf Versuche von PFEIFFER und KOLLE (1896), die beim Menschen nach Injektion abgetöteter Typhusbacillen spezifische Antikörper im Blut auftreten sahen. Heute wird gleichzeitig gegen Paratyphus immunisiert.

Injiziert man beim Menschen solche Vaccine, so sieht man — neben Allgemeinerscheinungen, wie Temperatursteigerung, Leukocytose u. a. — nach 2—4 Tagen oder später das Auftreten spezifischer Antikörper im Blut. Diese Immunkörper sind 1—2 Jahre lang im Blut nachweisbar, dagegen soll der wirksame Schutz nur 9 Monate anhalten.

Die erste große Statistik stammt von WRIGHT 1904. Sie umfaßt 18000 geimpfte und 150000 nichtgeimpfte Angehörige der Kolonialtruppe. Der Prozentsatz von Typhuskranken war 0,19% bei der ersten Gruppe, 2,4% bei der zweiten. Aus einer amerikanischen Statistik ergibt sich eine 10fach erhöhte Morbidität bei nichttyphusgeimpften Truppen. Das Versagen der Impfung an bestimmten Stellen, z. B. im Argonner Wald, wird auf besonders massive Infektion oder auf Stämme erhöhter Virulenz zurückgeführt (RODENWALDT). Fast völlig sicher ist auch die *Choleraepiphyllaxe* (RODENWALDT). Bemerkenswert ist hierbei das Ausbleiben anaphylaktischer Erscheinungen beim Wiederimpfen der Truppe.

Zur aktiven Immunisierung dient auch das *Tuberkulin* (ROBERT KOCH 1890), dessen Wert sehr umstritten ist, Tuberkulin ist gekennzeichnet durch eine *spezifische Herdreaktion*, die sich an lupösen Stellen leicht verfolgen läßt, die aber auch die pathologischen Herde der inneren Organe, der Lymphdrüsen und des Knochensystems zum Aufflackern bringt. Nach höheren Dosen treten auch Allgemeinsymptome auf, die man im Anfang der Tuberkulinära als harmlos ansah. Zur Zeit ist man darüber anderer Meinung.

Aktive Immunisierung. Die künstliche Einimpfung von *Menschenpocken*, woran selten jemand stirbt, zur Verhinderung der weitaus gefährlicheren natürlichen Infektion, ist in China ein uraltes Verfahren. Die aktive Immunisierung mit lebenden, aber für den Menschen wenig virulenten Kuhpocken wurde zuerst von JENNER 1796 durchgeführt.

Der Impfstoff besteht aus der Glycerinaufschwemmung des Bläscheninhalts von Kuhpocken, der aseptisch entnommen wird. Darin finden sich außer den lebenden spezifischen Erregern der Kuhpocken auch lebende und tote Hautbakterien, darunter in seltenen Fällen die Erreger von Herpes zoster (Impfencephalitis). Tetanusbacillen sind in Kuhlymphnen nicht gefunden worden. Die äußerst seltenen Tetanusfälle sind wohl durch sekundäre Infektion der Impfwunde entstanden.

Durch die erfolgreiche Impfung wird ein weitgehender, wenn auch nicht völlig sicherer Schutz gegen nachfolgende echte Pocken gesetzt, der bis zu 7 Jahren anhält. Die 1919 zwangsweise in Polen eingeführte Pockenimpfung hat dazu geführt, daß 1937 nur noch ein Fall gemeldet wurde. 1921 waren es noch 5078 Erkrankungen mit 823 Todesfällen. Während des Weltkrieges sind auf deutscher Seite noch 459 Fälle gemeldet worden. In einem Lande, das wie Deutschland von den Kraftlinien des Weltverkehrs getroffen wird, und an dessen Grenzen endemische Pockenherde häufig aufflackern, kann auf die Pockenimpfung nicht verzichtet werden, und der einzelne muß die damit verbundenen, ganz vereinzelt Gefahren im Interesse des ganzen Volkes auf sich nehmen.

Die Behandlung der *Hundstollwut* (Lyssa) mit Hilfe der PASTEURSchen *Impfung* gründet sich auf berühmte Tierversuche, in denen gezeigt wurde, daß nach Vorbehandlung mit abgeschwächtem Tollwutvirus beim Hunde eine nachfolgende Infektion mit hochvirulentem Virus nicht mehr angeht. Die Abschwächung des Impfstoffes (Gehirn und Rückenmark von tollwutkranken Kaninchen) erfolgt durch bestimmte Trocknungsverfahren, durch die

sich ein Impfstoff beliebiger Virulenz darstellen läßt. Die Behandlung wird an den Pasteurinstituten (z. B. im Institut für Infektionskrankheiten Robert Koch, Berlin) durchgeführt. Glücklicherweise dauert die Inkubationszeit der Infektion nach Hundebiß einige Wochen oder sogar Monate, so daß in der Zwischenzeit durch das PASTEURSche Verfahren eine aktive Immunität geschaffen werden kann. Je mehr Zeit seit dem Biß vergangen ist, um so weniger aussichtsreich ist die Immunisierung. Auch Bisse an Kopf und Hals sind besonders gefährlich. Das tollwutverdächtige Tier wird getötet und mit eingeschickt. In Gehirn und Rückenmark finden sich bei Lyssa die NEGRI-Schen Körperchen.

Auch weitere Viruskrankheiten wie *Flecktyphus*, *Gelbfieber*, dazu *Maul- und Klauenseuche* und *Schweinepest* hinterlassen eine Immunität und sind durch Einführung der Schutzimpfung weitgehend unschädlich gemacht worden.

Schrifttum.

Wirkstoffe der Gewebe. Eiweißtherapie. Anaphylaxie. Immunkörpertherapie.

DIETRICH, A.: Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, 5. Aufl. 1939. — DOERR, R.: Allergische Phänomene. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 13, S. 650. Berlin 1929. — FLURY, F.: Tierische Gifte und ihre Wirkung. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 13, S. 102. Berlin 1929. — GADDUM, J. H. u. H. H. DALE: Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe. London 1936. — GESSNER, O.: Tiergifte. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-Bd. VI. Berlin 1938. — REDWITZ, E. v.: Die Lehre von den Verletzungen und Wunden in KIRSCHNER-NORDMANN: Die Chirurgie, Bd. I. 1940. — RIGLER, R.: Kreislaufwirkungen der Gewebsprodukte. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-Bd. VI. Berlin 1938. — SACHS, H.: Antigene und Antikörper. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 13, S. 405. Berlin 1929. — SCHLOSSBERGER, H.: Immunität. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 13, S. 508. Berlin 1929. — STARKENSTEIN, E.: Pharmakologie der Entzündung. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 13, S. 341. Berlin 1929. — WEICHARDT, W.: Die Grundlagen der unspezifischen Therapie. Berlin 1936. — ZIPF, K.: Die chemische Natur der „depressorischen Substanz“ des Blutes. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **160**, 579 (1931).

Zweiter Teil.

Pharmakologie der Teilfunktionen des menschlichen Körpers.

Nach den einleitenden Worten besteht die wesentliche Aufgabe der Pharmakologie darin, zunächst den *pharmakologischen Hauptangriffspunkt* eines chemischen Stoffes festzulegen, anschließend aber auch die *übrigen Einzelwirkungen* solcher Stoffe zu untersuchen, um ihre Leistungen besser zu verstehen.

Im folgenden sollen nun die wichtigsten Teilfunktionen des menschlichen Körpers am Leser vorüberziehen, und wir fragen uns, welche Arzneistoffe hier ihren Hauptangriffspunkt besitzen. Normalerweise befinden sich ja diese Teilfunktionen des Körpers infolge eines harmonischen Zusammenspiels in einer gewissen *Gleichgewichtslage*, aus der sie nur innerhalb des physiologischen Bereichs abweichen. Bei Krankheiten dagegen können erhebliche Störungen dieses Gleichgewichtes vor sich gehen, und es muß dann von Wert sein, die Arzneistoffe zu kennen, die diese Teilfunktionen dem Physiologischen angleichen. Die Wirkung eines solchen Arzneistoffes ist entweder eine *erregende* (auch anregende, exzitierende, stimulierende, analeptische) oder eine *lähmende* (auch beruhigende, abschwächende, mildernde, hemmende, sedative). Bei der Anwendung der Arzneistoffe muß weiter berücksichtigt werden, mit welcher *Intensität* ihre Wirkung vor sich geht. So unterschied man schon in der früheren Medizin unter den lähmenden Stoffen des Zentralnervensystems Sedativa, Hypnotica, Antispasmodica, Narkotica, demgegenüber unter den erregenden Stoffen des Zentralnervensystems die Tonica, Excitantia, Inebriantia und Tetanica, womit der steigende Grad von Lähmung und Erregung gekennzeichnet war. Der Besitz solcher Stoffe und die Kenntnis des pharmakologischen Angriffspunktes erlauben es daher, beinahe jede gewünschte Einzelorgantätigkeit im menschlichen Körper, sei es antreibend oder hemmend, zu beeinflussen, und geben dann dem Arzt die Möglichkeit in die Hand, das große Orchesterspiel im Organismus wieder zu harmonischem Zusammenklang und richtiger Tonfolge zurechtzustimmen (H. H. MEYER).

Wie man aber in der Chemie der Katalysatoren nicht nur eine Beschleunigung und Verlangsamung chemischer Reaktionen kennt, sondern auch eine Hervorrufung ganz neuer Reaktionen mit bestimmter Reaktionsrichtung, so können auch die Arzneistoffe nicht nur erregend und lähmend, sondern auch *abändernd* und *umgestaltend* in die Funktionen eingreifen. Diese Bildsamkeit der Funktionen erlaubt es uns sogar, durchaus neuartige Leistungen aus den Einzelorganen herauszulocken, wie das am auffälligsten bei den Rauschgiften ist.

Nachdem so das besondere Gift auf Grund seines Hauptangriffspunktes einer bestimmten Funktion oder einem Organ zugeordnet wurde, wird es nötig sein, auch seine übrigen Teilwirkungen kennenzulernen. Der Weg der Wissen-

schaft führte nämlich letzten Endes dahin, daß man immer mehr Teilfunktionen des Körpers mit Hilfe besonderer pharmakologischer Versuchsanordnungen aus dem Ganzen isolierte, um diese dann einzeln registrierend und messend zu erfassen. Bei Untersuchung eines Giftes wurde dieses dann durch die verschiedenen Versuchsanordnungen hindurchgeschickt, so daß man am Ende ein umfassendes Bild aller unmittelbaren Einzelwirkungen dieses Stoffes gewonnen hatte.

Diese primären Haupt- und Nebenangriffspunkte der Arzneistoffe sollen im nachfolgenden dargestellt werden, wenigstens soweit sie die Umrißlinien des pharmakologischen Wirkungsbildes besser erkennbar machen, und ohne durch ein Zuviel an Einzelheiten diese Linien zu verwischen. Man sollte sich aber klar darüber sein, daß eine solche engere „pharmakologische Analyse“, d. h. die alleinige Kenntnis der primären Wirkungen eines Giftes, ein durchaus einseitiges Bild seiner Leistungen ergeben muß, daß vielmehr auch die entfernteren Folgen dieser primären Wirkung für den Arzt von größter Bedeutung sein können, die dementsprechend nicht ganz vernachlässigt werden dürfen.

Am Anfang soll das *Zentralnervensystem* behandelt werden, das ja von jeher die Forschung besonders in Atem gehalten hat. Handelt es sich doch um ein Organ, das — abgesehen von den darin zusammengefaßten reflektorischen Verknüpfungen und abgesehen von den pathologischen Abweichungen dieses Organs aus seiner Gleichgewichtslage — durch den Fluß der Gedanken und die Macht des Gemütes die peripheren Teilfunktionen weitgehend beherrscht, so daß Lähmung oder Erregung dieses Organs auch mit besonders eindrucksvollen entfernteren Folgen verbunden sein kann.

I. Zentralnervensystem (Narkose und Verwandtes).

1. Narkotica.

a) Allgemeines.

α) Theorie der Narkose.

Als *Narkotica im allgemeinen Sinne* bezeichnet man Stoffe, die eine reversible Lähmung der lebenden Substanz zur Folge haben.

Nach der *Lipoidtheorie* von MEYER und von OVERTON ist diese Eigenschaft nicht abhängig von den chemischen Umsetzungen solcher Stoffe im Gewebe, sie entsteht vielmehr durch ihre physikalische Löslichkeit in Fetten und Lipoiden. Dadurch werden sie befähigt, den Lipidschutz der Zellmembran zu durchdringen und sich im Inneren der Zelle in den Fetten und Lipoiden anzuhäufen. Voraussetzung für den Eintritt der Narkose ist eine kritische molare Konzentration der Wirkstoffe in den Hirnlipoiden; ihr Wert wird angegeben mit rund 0,05 bis 0,1 g-Molekül je Liter, wechselnd mit der Tierart. Demgegenüber wirkt z. B. Acetylen bei gleicher molarer Konzentration doppelt so stark narkotisch wie Stickoxydul (EICHLER und MÜGGE). Über die Entstehungsweise der eigentlichen Narkose wird mit solchen Theorien nichts ausgesagt, da die Vorgänge im Protoplasma der Zelle weitgehend unbekannt sind. Demgemäß beschäftigt sich die Lipoidtheorie nur mit dem Anmarsch des narkotischen Stoffes.

Die Anreicherung geschieht überall dort in besonders hohem Maße, wo stark lipoidhaltige Organe vorliegen, in erster Linie daher im Zentralnervensystem. Aber auch das Unterhaut-

bindegewebe mit seiner Fettschicht nimmt daran teil. Daher sind Fettleibige schlecht zu narkotisieren. Auch andere Theorien der Narkose wurden aufgestellt, ohne einen wesentlichen Fortschritt in der Erkenntnis zu bringen.

Die Narkose ist reversibel, da die Narkotica — wenigstens in geringem Maße — auch in Wasser löslich sind. Daher muß das Narkoticum aus der Zelle zurückströmen, sobald die umgebende Gewebsflüssigkeit und besonders das Capillarblut an Narkoticum verarmen. Je größer der Teilungskoeffizient $\frac{\text{Lipoidlöslichkeit}}{\text{Wasserlöslichkeit}}$, desto langsamer wird die Narkose zurückgehen. Daher die lang anhaltende Wirkung des Chloroforms. Ist dagegen die Löslichkeit in Lipoiden nicht viel größer als die in Wasser, so werden solche Stoffe rasch zurückströmen, so daß in wenigen Minuten das Bewußtsein zurückkehrt, vor allem, wenn auch die Ausscheidung des Narkoticums aus dem Körper schnell erfolgt, z. B. bei der Gasnarkose. Alle Lebenserscheinungen können von der narkotischen Lähmung betroffen werden. Indessen gibt es Zellen, die sehr empfindlich sind, wie die Nervenzellen und andere, die zur vollständigen Lähmung ungleich höhere Konzentration nötig haben, wie etwa die Blutkörperchen und die Muskelzellen. Die narkotische Wirkung ist auf allen Entwicklungsstufen des Lebens nachzuweisen, und gerade aus Versuchen an niederen Tieren und an Einzellern sind uns wertvolle Aufklärungen über die Narkose zugeflossen.

Für *praktische Zwecke* verstehen wir unter Narkoticum einen Stoff, der die Fähigkeit besitzt, einen reversiblen Zustand von Lähmung der Sinnestätigkeit, Verlust des Bewußtseins, allgemeiner Empfindungslosigkeit und Reflexlosigkeit des Zentralnervensystems herbeizuführen. Das ist aber mit genügender Ungefährlichkeit nur dann möglich, wenn die verschiedenen Teile des Zentralnervensystems in ganz bestimmter Reihenfolge gelähmt werden und wenn weiter zwischen wirksamer und tödlicher Konzentration eine genügend große *narkotische Breite* vorhanden ist (s. S. 8). In der chirurgischen Narkose wird in erster Linie die allgemeine Empfindungslosigkeit erstrebt, so daß man die Narkotica auch als *Anaesthetica* bezeichnet hat.

β) Anfluten der Narkotica.

Rausch- und Exzitationsstadium. Bei einem praktisch verwendbaren Narkoticum tritt zunächst eine *Lähmung der Großhirnrinde* ein. Man spricht vom *Rauschstadium* der Narkose, denn die einsetzende Trübung des Bewußtseins ist oft mit Traumbildern und Halluzinationen verbunden. Bei einzelnen Narkosemitteln ist im Rauschstadium gleichzeitig die *Schmerzempfindung* weitgehend herabgesetzt, so daß schon während des Rausches leichte Eingriffe möglich sind, z. B. bei Äther, Chloräthyl und Stickoxydul. Frühzeitig können auch die *Abwehrreflexe der Atmung* gegen das einzuatmende Fremdgas einsetzen: neben Hustenanfällen der HERING-KRATSCHMERSche Reflex, der von den Trigeminusendigungen ausgeht und zu vorübergehendem Stillstand der Atmung führen kann, oder ein krampfhafter Verschuß der Stimmritze, gelegentlich auch ein reflektorischer Bronchospasmus, der mit leichten Symptomen des Asthma bronchiale verbunden sein kann. Andererseits kann infolge der Einatmung des Fremd gases auch eine Vertiefung der Atmung eintreten. Diese Reflexe werden um so lebhafter sein, je mehr der Reiz des Fremd gases verspürt wird, wie bei Äther oder Chloräthyl; sie können durch eine richtige Narkosetechnik weitgehend gemildert werden. Das Rauschstadium geht ohne scharfe Grenze in das mehr oder weniger

ausgeprägte, mit der Tätigkeit von tieferen Zentren zusammenhängende *Exzitationsstadium* über.

Toleranzstadium. Bei weiterem Anfluten von Narkoticum werden nunmehr die *Zentren des Rückenmarks* gelähmt. Zuerst erlöschen die oberflächlichen Reflexe, später erst die tieferen Reflexe, die besonders vom Peritoneum ausgehen, zusammen mit dem Cornealreflex. Man spricht dann vom *Toleranzstadium* der Narkose und unterscheidet hierbei die leichte und tiefe Narkose, je nachdem die tiefen Reflexe erhalten oder verschwunden sind. Der Cornealreflex ist in leichter Narkose erhalten, in tiefer Narkose erlischt er; die Pupille reagiert auch in tiefer Narkose auf Lichteinfall. Atmung und Kreislauf sollen möglichst wenig vom Normalen abweichen.

Im *Toleranzstadium* können eine ganze Reihe von gewöhnlich **gutartigen Zwischenfällen** auftreten, die aber doch bei unzureichender Beaufsichtigung ernste Folgen nach sich ziehen. Es erlöschen nämlich die Reflexe der Zunge und des Rachenraumes. Die Zunge kann zurücksinken, der Unterkiefer heruntersinken, so daß Erstickung eintreten kann (Seitwärtslagern des Kopfes, Zungenzange!). Auch werden die Wärmezentren gelähmt, so daß bei jeder Art von Narkose infolge mangelnder Fürsorge eine gefährliche Abkühlung des Narkotisierten eintreten kann, mit Gefahr der Bronchopneumonie. Seltene Zwischenfälle im Rauschstadium oder Toleranzstadium entstehen durch Verschlucken von künstlichen Gebissen, von lockeren Zähnen, durch Aspiration von Erbrochenem, von Schleim, Speichel und Blut oder von infektiösem Material, wie nach fortgeschrittener Caries. Zur Vorbereitung der Narkose gehört demnach eine gewissenhafte Untersuchung des Mundes. Auch ist ein leerer Magen zweckmäßig. Bei atonischen Zuständen, auch bei Pylorusstenose oder bei Darmverschluß, wird die Entleerung durch Magenspülung herbeigeführt, da die Aspiration der erbrochenen Massen während der Narkose nicht ganz leicht zu nehmen ist. Doch sollte man Dekrepite nicht allzu lange hungern lassen (Narkose 4 Stunden nach der letzten Mahlzeit). Auch die Entleerung des Darms kann zweckmäßig sein, am besten durch ein Reinigungsklyma. Eigentliche Abführmittel soll man dagegen spätestens 48 Stunden vor der Operation verabreichen.

An dieser Stelle muß auch auf einen *gefährlichen Zwischenfall* hingewiesen werden, der hauptsächlich in leichter Narkose beobachtet wird. Bei Mundbodenphlegmonen können nämlich durch Heruntersinken des Unterkiefers u. a. Reflexe ausgelöst werden, die über den Carotissinus verlaufen und die zu plötzlichem Herzstillstand führen können (WEESE). Diese Reflexe treten in tiefer Narkose nicht mehr auf, so daß die Narkose bei entsprechenden Erkrankungen genügend vertieft werden muß, bevor man die Gegend des Carotissinus berührt. Besonders bei Kindern ist auch der reflektorische Atmungsstillstand im Beginn der Narkose nicht ungefährlich.

Im *Toleranzstadium* der Narkose sollen **Nebenwirkungen** auf die Zentren der Medulla oblongata und auf die peripheren Funktionen des Körpers möglichst nicht auftreten. Doch bestehen in dieser Hinsicht große Unterschiede zwischen den einzelnen Narkoseverfahren. In der Chloroformnarkose z. B. bleiben die Zentren der Medulla oblongata und auch gewisse periphere Funktionen durchaus nicht intakt, und bei den anderen gebräuchlichen Narkosearten, mit Ausnahme bestimmter Gasnarkosen, sind diese Nebenwirkungen gelegentlich nicht unbedenklich. Zu berücksichtigen sind zunächst die *Atemwege*. Nach Erlöschen der Abwehrreflexe kann eine zunehmende Reizwirkung auf die Schleimhäute, eine Lähmung der Cilientätigkeit, eine Steigerung der Bronchialsekretion auftreten, was besonders für die Äthernarkose charakteristisch ist. Infolge einer verminderten Tätigkeit des Atmungszentrums werden die Lungen bei der Einatmung weniger entfaltet; so kann es bei gleichzeitiger Bronchialsekretion zur

Verlegung der Bronchiolen kommen, und es kann die Bildung von Atelektasen vorbereitet werden, die als Nachwirkung der Narkose eine so bedeutende Rolle spielen. Was den *Kreislauf* angeht, so lassen sich bekanntlich die Grundfaktoren des geordneten Kreislaufs, nämlich das Minutenvolumen des Herzens, die Gefäßreflexe zur Regulierung der Organdurchblutung, und die Tätigkeit der Blut-speicher nicht ohne weiteres verfolgen. Man beobachtet vielmehr nur die entfernteren, wenn auch genügend zuverlässigen Symptome dieser Kreislaufgrößen, nämlich Puls und Blutdruck. Im einzelnen sind hier Reflexe in Rechnung zu stellen, die z. B. in der Chloroformnarkose vom Vaguszentrum ausgehen und die Herztätigkeit verlangsamen. Auch die unmittelbaren Wirkungen des Chloroforms auf den Herzmuskel in tiefer Narkose lassen sich am Puls erkennen. Der *Blutdruck*, der dem Narkotiseur ein wichtiger Führer ist bei der Beurteilung der Narkosegefahren, hat noch besondere Bedeutung, indem er uns gewisse charakteristische Eigenschaften der einzelnen Narkosearten zu erkennen gibt. In der Chloroformnarkose findet sich z. B. schon im Toleranzstadium eine Herabsetzung des Blutdruckes. Die Gefahr eines Gefäßkollapses wird durch dieses Narkoticum besonders nahegerückt. Andererseits kann im Toleranzstadium eine Blutdrucksteigerung zustande kommen, wie in der Äthernarkose, besonders auffällig aber in der Stickoxydulnarkose und in der Acetylnarkose. Diese wiederum kann zu Herzstörungen, zu Ruptur von krankhaft veränderten Gefäßen und zu verstärkter Blutungsneigung in der Operationswunde führen. Die Wirkungen der Narkotica auf den *Magen-Darmkanal* äußern sich im Beginn der Narkose hauptsächlich als Erbrechen. Man kann feststellen, daß regelmäßig gewisse Mengen des eingeatmeten narkotischen Dampfes auch verschluckt werden und dann, falls sie örtliche Reizwirkung besitzen, Erbrechen auslösen. Beim Äther ist zudem ein gesteigerter Fluß der Verdauungssäfte nachgewiesen, der zur stärkeren Füllung des Magens führt und den Brechakt unterstützt. Aus diesem Grunde pflegt man gerade vor und nach der Äthernarkose Aktivkohle zu verordnen, um die in den Magen gelangenden Äthermengen zu adsorbieren. In den meisten Fällen entsteht das Erbrechen indessen wohl durch toxische Wirkung unmittelbar auf das Brechzentrum, weshalb besonders diejenigen Narkoseverfahren hervorgehoben werden müssen, bei denen eine deutliche antiemetische Wirkung zu erkennen ist, wie z. B. nach Tribromäthylalkohol, Äthylen und Evipannatrium. Mit oder ohne vorhergehendes Erbrechen kann bei den üblichen Narkoseverfahren, mit Ausnahme der Gasnarkosen, eine *Lähmung der Magen-Darmbewegungen* einsetzen, die in schweren Fällen in völlige Magen-Darmparalyse übergehen kann, und die bei der Äthernarkose noch kompliziert wird durch das Einströmen der Verdauungssäfte. Ohne genügend aktive Therapie (s. S. 223) kann sich daraus die Katastrophe entwickeln. Der *Uterus* wird in der Narkose mehr oder weniger gelähmt. Auch die Wehentätigkeit kann beträchtlich leiden. Fälle von Uterusatonie können sich an eine Narkose anschließen. Auch die *Nierenfunktion* bleibt in der Narkose nicht intakt. Fast immer beobachtet man in der Narkose eine starke Diuresehemmung, ohne daß die gründliche Untersuchung der Harnbestandteile zu größeren Sorgen Anlaß gäbe. Das häufige Auftreten von kleineren Eiweißmengen im Narkoseharn muß als unbedenklich gelten. Die eigentlich gefährlichen Symptome von seiten der Nieren beobachtet man vielmehr erst als Nachwirkung der Narkose. Was den *Stoffwechsel* angeht, so stellen sich auch hier auffällige Veränderungen nach den gewöhnlichen Narkoseverfahren erst in der Nachperiode heraus.

Schwere und bleibende Störungen durch Sauerstoffmangel sind bei der gut geleiteten Narkose kaum zu befürchten. Sobald schwere asphyktische Zustände während der Narkose nicht vermieden werden können, müssen auch die bekannten akuten und chronischen Folgen des Sauerstoffmangels in Rechnung gestellt werden (s. S. 439).

Kollapsstadium. Die für das Leben bedrohlichen, gefährlichen Narkosezwischenfälle treten gewöhnlich erst im *Stadium der Überdosierung*, auch *Kollapsstadium* genannt, auf. Es kommt nämlich zur allmählichen oder plötzlichen Narkose der lebenswichtigen Zentren in der *Medulla oblongata*: Die Atmung wird unregelmäßig, oberflächlich oder setzt völlig aus; der Blutdruck fällt infolge von Kreislaufkollaps, wobei besonders das Absacken des Blutes in die Blutspeicher eine verheerende Wirkung haben kann; das Herz erhält immer weniger Blut; der Puls wird klein und weich, auch unmittelbare Herzschädigungen der verschiedensten Art können eintreten. Wichtig zur Vermeidung einer Überdosierung ist die Beobachtung des Pupillenreflexes, der in diesem Stadium nicht mehr auf Lichteinfall reagiert. Eine plötzliche Pupillenerweiterung ist als besonders bedrohlich zu betrachten. Schließlich wird die Atmung stillstehen, während das Herz als ultimum moriens gewöhnlich noch einige Zeit weiterschlägt. Ein primärer Stillstand des Herzens wird — abgesehen von Ausnahmefällen — nur in der Chloroformnarkose beobachtet.

Es gibt einerseits Anaesthetica, bei denen dieses klassische Fortschreiten der Narkose in bestimmten Stufen wohl ausgebildet ist und bei denen auch die Möglichkeit einer leichten Überdosierung, soweit sie frühzeitig genug erkannt wird, keine größeren Gefahren in sich schließt: Äther, Chloroform, Acetylen und Äthylen (Abb. 36).

Es gibt andere Narkotica, mit denen man nur unter Lebensgefahr eine eigentliche, durch Verschwinden der Muskelreflexe und durch allgemeine Empfindungslosigkeit gekennzeichnete Narkose machen kann. Am gefährlichsten in dieser Hinsicht ist das Chloräthyl. Auf das ausgeprägte Rauschstadium folgt bei diesem Stoffe unmittelbar ohne Übergang die Lähmung der lebenswichtigen Zentren. Jeder Versuch, mit Chloräthyl das Toleranzstadium herbeizuführen, ist ein Kunstfehler. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei Stickoxydul. Hier ist eine leichte Narkose ungefährlich, eine tiefere Narkose indessen kann mit schweren Zwischenfällen endigen. Auch mit Avertin läßt sich keine ungefährliche Vollnarkose machen. Diese Substanz wird nur als Basisnarkoticum angewandt.

Die zur Herbeiführung der allgemeinen Empfindungslosigkeit notwendige Menge an Narkoticum wechselt beträchtlich, und die große Kunst des Narkotiseurs liegt darin, mit solchen Giften möglichst sparsam umzugehen. Den größten Einfluß auf den Gesamtverbrauch an Narkosemitteln haben schon die seelische Beruhigung und die Hoffnungsfreudigkeit des Patienten. Auch jede Unterstützung der Schlafneigung durch geeignete Maßnahmen wirkt günstig auf den Verbrauch der Narkosemittel. An dieser Stelle sei deshalb schon auf eine ausgiebige Vorbereitung mit Beruhigungsmitteln, Schlafmitteln und Opiaten sowie auf die Basisnarkotica hingewiesen.

Die **Behandlung der gefährlichen Zwischenfälle** im Stadium der Überdosierung erfordert oft den raschesten Entschluß des Narkotiseurs. Bei *Stillstand der Atmung* wird sofort bei tief gelagertem Kopf die künstliche Atmung eingeleitet, die mit anderen Methoden der Wiederbelebung und besonders der Atmungsanregung unterstützt, aber nicht durch sie ersetzt werden kann. Von Arzneistoffen kommen in erster Linie die *Weckmittel* in Betracht (s. S. 293). Liegt ein primärer *Stillstand des Herzens* vor, so kommt neben Herzmassage, dem rhythmischen Hervorziehen der Zunge und der Hochlagerung der unteren

Extremitäten auch die intravenöse Zufuhr von Herz- und Gefäßmitteln sowie von zentral analeptisch wirkenden Mitteln in Betracht. THIEL empfiehlt, 1 bis 2 Tropfen Suprarenin der käuflichen Lösung 1:1000 in Verdünnung mit Blut intrakardial zu injizieren. Da indessen ein solcher primärer Stillstand des Herzens in erster Linie bei der Chloroformnarkose beobachtet wird, hier aber auch

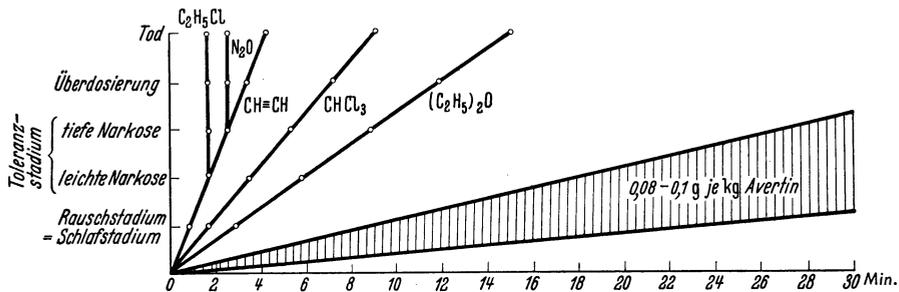


Abb. 36. Anfluten der verschiedenen Narkotica.

kleine Adrenalindosen katastrophale Folgen haben können, so empfehlen sich wohl eher einige neuere Adrenalinabkömmlinge, bei denen die Neigung, Kammerflimmern des Herzens auszulösen, gering ist, wie das mildere Sympatol oder auch die intravenöse Injektion von physiologischer Kochsalzlösung (1—2 Liter).

Zur Diagnose des eingetretenen Todes genügt nicht die Feststellung eines Stillstandes von Herz und Atmung. Es muß vielmehr das Auftreten von sicheren Zeichen des Todes, wie Totenflecke, Leichenstarre u. a. abgewartet werden; bis zum Auftreten solcher Veränderungen sind die Wiederbelebungsversuche fortzusetzen.

γ) Abfluten der Narkotica.

Hört man mit der Zufuhr von Narkoticum auf, so werden die Stufen der Narkose in der umgekehrten Reihenfolge durchlaufen. Zuerst werden die

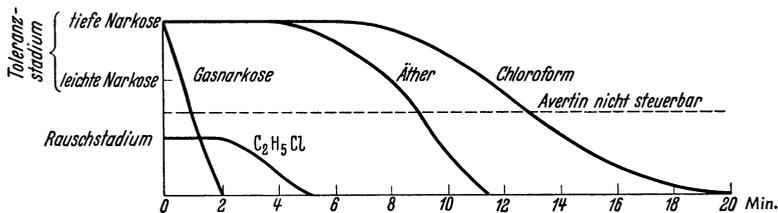


Abb. 37. Abfluten der verschiedenen Narkotica.

tiefen Reflexe, dann die oberflächlichen Reflexe zurückkehren, der Rauschzustand wird eintreten und zuletzt wird der Patient erwachen (Abb. 37). Da bei allen Inhalationsnarkosen die Ausscheidung überwiegend mit der Atemluft vor sich geht, so wird bei schlechter Atmung das Narkoticum ganz besonders langsam den Körper verlassen; durch vermehrte Atmung andererseits läßt sich die Exhalation des Giftes beschleunigen. Zu diesem Zweck kann man Gebrauch machen von Kohlensäure-Sauerstoffmischungen. Eine solche raschere Ausscheidung wird besonders bei Narkosemitteln in Betracht kommen, die an sich die Tendenz haben, länger im Körper zurückzubleiben, wie vor allem bei Chloroform.

d) Nachwirkungen der Narkotica.

Von einem guten Inhalationsnarkoticum verlangt man, daß es im Körper nicht verändert wird, vielmehr allein auf Grund seiner physikalischen Eigenschaften die Narkose herbeiführt. Es soll möglichst vollständig mit der Atemluft den Körper wieder verlassen. Der Äther z. B. wird zum überwiegenden Teile durch die Lungen ausgeschieden und weitere Spuren verlassen den Organismus außerdem mit Urin und Schweiß, so daß die gesamte eingeatmete Äthermenge innerhalb der Fehlergrenze der Bestimmungsmethode auch wieder abgegeben wird. Ähnlich günstig liegt die Ausscheidung von *Chloräthyl* und die der *Narkosegase*. Von *Chloroform* dagegen werden bestimmte, wenn auch kleine Mengen vom Körper nicht wieder abgegeben und fallen wahrscheinlich der Zersetzung anheim. Man hat sich vorgestellt, daß die Gewebswirkung des Chloroforms zum Teil durch die zurückbleibenden und zersetzten Spuren veranlaßt würde. Andererseits werden moderne Narkosemittel wie *Avertin* oder *Evipan* überhaupt als solche nicht wieder abgegeben, sondern werden mehr oder weniger vollständig im Körper aufgebrochen oder durch Koppelung entgiftet, ohne daß Gewebsschäden ähnlich denen durch Chloroform nachzuweisen wären.

Zur Beurteilung narkotisierender Stoffe gehört auch die Kenntnis ihrer Nachwirkungen. Die weitaus häufigste schwere Nachwirkung ist die *Bronchopneumonie*. Hier können die verschiedensten Faktoren zusammenwirken:

Die erhöhte *Sekretion an Speichel und Bronchialschleim* ist besonders gefürchtet bei bestimmten Äthernarkosen und durch vorherige Injektion von 1 mg Atropin zu verhindern; die Spasmen der *Bronchialmuskulatur* und möglicherweise die Lähmung des Cilienapparates, so daß der gebildete Schleim schlechter herausbefördert wird; die Lähmung des Schließreflexes der Epiglottis mit der Gefahr des Verschluckens, besonders beim Erbrechen; *Einatmung von zu kühler Luft*, die durch Verdampfung des Äthers noch mehr abgekühlt wird (Vorwärmapparate), und die *Abkühlung des gesamten Körpers* durch mangelnde Temperaturregulierung.

Der wichtigste Faktor ist die Bildung von *Atelektasen* in den schlecht durchlüfteten Lungenpartien. Dadurch erfolgt eine Stockung des Sekretes mit nachfolgender Infektion und die Entwicklung lokaler Bronchitiden und Bronchopneumonien. Unter Umständen kann sogar ein massiver Kollaps ganzer Lungenlappen eintreten. Diese schwerste Nachwirkung der Narkose kann durch Nachbehandlung mit 5—7% CO₂ in Luft und Sauerstoff vermindert werden. Dadurch wird die Zahl der postoperativen Pneumonien erheblich verringert (SCOTT und CUTLER). Ähnliches läßt sich auch durch häufiges Umlagern der Patienten sowie durch systematische Atmungsübungen erreichen.

Eine weitere schwere Nachwirkung der Narkose ist die allgemeine *Acidosis*. Da diese auch unabhängig von der Narkose nach schweren Operationen auftritt, so lassen sich Narkoseschaden und Operationsschaden oft nicht voneinander trennen. Wir kennen aber Narkosearten, bei denen wir fast regelmäßig mit Acidosis zu rechnen haben, wie z. B. nach Chloroform, in gewissem Grade auch nach Chloräthyl und Äther, dagegen bei Narkosegasen oder Avertin nur, wenn asphyktische Zustände während der Narkose nicht vermieden werden konnten. Zum Teil hängt die entstehende Acidosis auch zusammen mit einer toxischen Zersetzung des Leberglykogens oder einer Ausschüttung von Adrenalin aus den Nebennieren, wie bei der Äthernarkose. Hier tritt bekanntlich öfters auch Zucker in den Harn über. Solche Fälle können in gutem Zustande aus der Narkose erwachen. Erst nach einem Intervall von mehreren Stunden macht sich eine neue Bewußtseinstörung bemerkbar, die prognostisch sehr ungünstig sein kann (REHN). Die Diagnose ergibt sich dann aus der stark verminderten Alkalireserve,

dem Geruch nach Aceton und dem Auftreten von Acetonkörpern. Eine erhöhte Neigung zur Acidose besteht bei Kindern und Schwangeren, auch bei Diabetikern. Sie wird durch Inhalation von Kohlensäure (HENDERSON), durch Zucker und Insulin günstig beeinflusst.

Die *Gewebswirkung* der Narkotica ist bei jeder Chloroformnarkose besonders in Rechnung zu stellen, ist aber in geringerem Maße auch bei Äther, Avertin und Evipan vorhanden und fehlt völlig bei den Narkosegasen. Die Gewebswirkung ist abhängig von der Größe der Gesamtdosis. Sie ist zum Teil die Folge der örtlichen und allgemeinen *Asphyxie* und daher durch die Methoden der inneren Sauerstoffersparnis oder auch durch freigiebige Zufuhr von Sauerstoff teilweise zu vermeiden. Aus diesem Grunde empfiehlt z. B. GWATHMEY die Kombination von Chloroformnarkose mit Sauerstoffzufuhr. Die Gewebswirkung der Narkotica kann sich auch in Veränderungen der *Nierenfunktion* äußern. Während die Diuresehemmung während der Narkose und das Auftreten von Eiweiß im Urin unmittelbar nach der Narkose als gutartige Symptome gelten können, muß man andere Nierenerscheinungen, wie eine anhaltende Hemmung der Diurese, ein allmählich zunehmender Eiweißgehalt des Harns und Auftreten von Harnzylindern, wesentlich ernster bewerten. Von seiten der *Leber* beobachtet man öfters eine seröse Hepatitis, nach Chloroformnarkosen auch Ikterus und akute gelbe Leberatrophie. Ein zunehmendes Versagen des *Herzens* kann auf eine Degeneration des Herzmuskels hindeuten.

Welches Narkoticum im Einzelfalle zweckmäßig ist und ob man überhaupt das Risiko einer Narkose übernehmen kann, ergibt sich oft erst aus einer genauen klinischen Untersuchung (Herz, Blutdruck, Blutfarbstoff, evtl. Blutbild und Blutkalireserve, Lunge, Leber, Niere: Harnzucker, Harneiweiß und Sediment).

Alle Narkoseverfahren, auch die allerbesten, sind mit gelegentlichen *Todesfällen* belastet. Auch die wohlgelungene Narkose bedeutet ja ein Vergiften des Narkotisierten bis zur Bewußtlosigkeit. Es ist daher leicht verständlich, daß ein bereits vorher geschwächter Organismus zusammenbrechen kann.

Ein genaues Studium der *Narkosestatistik* ist für die Praxis notwendig, obwohl das Schicksal des Patienten mehr durch die statistisch nicht erfaßten Nachkrankheiten als durch die eigentlichen Narkosezwischenfälle bestimmt wird. Zu solchen vollständigen Statistiken aber haben sich unsere Chirurgen noch nicht entschließen können.

b) Die wichtigsten Narkosemittel.

Zum Zwecke der *Allgemeinanästhesie* stehen zur Verfügung die beiden großen Gruppen der *Inhalationsnarkotica* (Äther, Chloroform, Chloräthyl, Narkosegase) und der *Nichtinhalationsnarkotica* (rectale, parenterale und intravenöse Narkoseverfahren).

Die *Inhalationsnarkotica* werden gleichzeitig exhalieret. Äther, Chloräthyl und die Narkosegase werden vollständig in der ausgeatmeten Luft wiedergefunden. Sie sind ideale Narkotica im Sinne der Lipoidtheorie, deren Wirkungsweise überwiegend durch ihre physikalischen Eigenschaften bestimmt wird. Chloroform dagegen wird zum Teil chemisch umgesetzt, davon leitet sich ein Teil der Chloroformgiftigkeit ab.

Die Inhalationsnarkotica haben den großen Vorzug, daß man sie beim Auftreten von Zwischenfällen sofort absetzen kann und daß unmittelbar darauf

ihre Abflutung beginnt: sie sind *steuerbar*. Ein Teil von ihnen besitzt örtliche Reizwirkung und eine Gewebswirkung: Chloräthyl, Äther, Chloroform.

Besonders gut steuerbar sind die Gasnarkotica, bei denen nach wenigen Atemzügen das Einschlafen und wenige Minuten nach dem Absetzen das Erwachen erfolgt. Sie besitzen eine weitere grundlegende Eigenschaft, durch die sie sich aus den übrigen Narkosemitteln herausheben: Sie besitzen *keine lokale Reizwirkung* und *keine Gewebswirkung*. Sie verdienen daher ein besonderes Interesse.

Mit jeder *Inhalation eines Fremdgases* ist indessen das *Gefühl der Erstickung* verbunden. Erfahrungsgemäß wird die damit verknüpfte Erregung von vielen Patienten, besonders Herzkranken und Kindern, schlecht vertragen. Bei einzelnen der verwendeten Stoffe kommen *subjektive und objektive Zeichen der Vergiftung* hinzu, wie Übelkeit und Erbrechen. Dadurch können schwere Komplikationen entstehen. So sind seit langem die die *Psyche schonenden Narkoseverfahren* studiert worden. Dazu gehört der Gebrauch von Schlafmitteln, von Morphin- und Scopolamininjektionen zur Einleitung der Inhalationsnarkose. In richtiger, nicht zu hoher Dosierung können diese gleichzeitig empfohlen werden zum Einsparen von Narkoticum. Bei Berücksichtigung der Eigenarten dieser Stoffe wird die Narkosegefahr nicht erhöht. Besonders wirksam sind die rectale Avertin- und die intravenöse Evipannarkose. Solche Narkoseverfahren sind *nicht steuerbar*. Ihre Sicherheit besteht darin, daß zwischen narkotischer Dosis und letaler Dosis eine genügende narkotische Breite besteht. Bei Auftreten von Zwischenfällen muß man daher ihre physiologische Entgiftung abwarten oder Weckmittel zu Hilfe nehmen. Solche Verfahren eignen sich besonders auch für Operationen an Kopf und Hals, wo die Inhalationsnarkose Schwierigkeiten macht.

Äther.

Der Äthyläther (C_2H_5)₂O, zum erstenmal von VALERIUS CORDUS als „süßes Vitriolöl“ dargestellt, von MORTON 1846 eingeführt, ist immer noch unser wichtigstes Narkoticum. Er darf nur als Äther pro narcosi (DAB) in braunen Flaschen verwendet werden, die in *ganz* gefülltem Zustande an einem kühlen, vor Licht geschützten Ort aufzubewahren sind. Die einzelnen Stufen der Narkose sind besonders deutlich voneinander abgesetzt, so daß man die Narkose einsteuern kann auf welche Stufe man will, immer ist eine genügend große therapeutische Breite vorhanden. Auch ist die Äthernarkose mit den primitivsten Hilfsmitteln durchzuführen (s. S. 167).

Das *Rauschstadium* und anschließend das *Exzitationsstadium* des Äthers sind stark ausgeprägt. Die alte Streitfrage, ob diese Rauschzustände durch Fortfall von Hemmungen oder durch Erregung herbeigeführt werden, scheint sich teilweise zugunsten der letzteren Erklärung zu entscheiden. Man kann nämlich im Tierexperiment eine leichte, durch Schlafmittel herbeigeführte Narkose durch Zufuhr geringer Äthermengen durchbrechen. Durch Reizung der sensiblen Nervenendigungen in den Atemwegen kann gleich im Beginn ein reflektorischer, nicht besonders gefährlicher Atemstillstand erfolgen, der bei weiterem, vorsichtigem Aufträufeln von Äther von selbst vorübergeht (KRATSCHMERSCHER Reflex Abb. 38). Man muß dabei berücksichtigen, daß die ersten Atemzüge nach dem Stillstand sehr tief sind, infolgedessen viel Äther aufgenommen

wird. Auch andere störende Abwehrreflexe der Atmung, Hustenanfälle u. a. können einsetzen, so daß es nach KRECKE bei empfindlichen Menschen zweckmäßig sein kann, die Narkose mit Kölnisch Wasser einzuleiten. Je nach Bedarf kann eine leichte oder tiefe Narkose durchgeführt werden. Die Überdosierung läßt sich früh genug an den üblichen Zeichen erkennen.

Nachteile der Äthernarkose. Äther kann mit Säuren, Peroxyden und Aldehyden verunreinigt sein. Diese besitzen zum Teil starke örtliche Reizwirkung. Als besonders gefährlich hat sich das durch Zutritt von Luft und

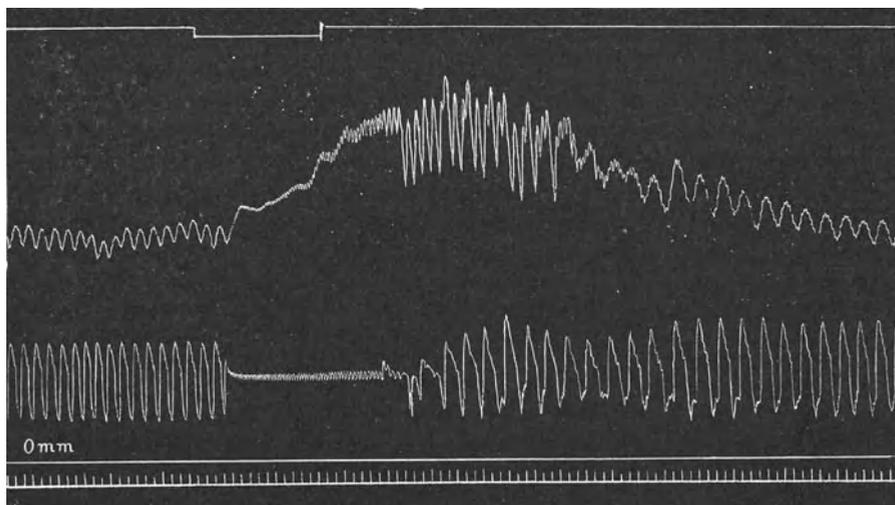


Abb. 38. HERING-KRETSCHMERScher Reflex beim Kaninchen. Blutdruck (oben) mit Quecksilbermanometer (Nulllinie über der Zeitlinie). Atmung durch Nasenkanüle und MAREYSche Kapsel registriert. Zeitmarkierung = Sekunden. Während der markierten Zeit wird in das freie Nasenloch Ammoniakdampf geblasen. (Die feinen Zacken auf der Atmungskurve während des Respirationsstillstandes sind durch den Herzschlag verursacht.) (Nach P. TRENDELENBURG.)

Licht entstehende Dioxyäthylperoxyd erwiesen. Solche Veränderungen sind daher besonders zu befürchten, wenn die Flasche nur zum Teil mit Äther gefüllt ist oder dem Licht ausgesetzt wird.

Ätherdämpfe sind brennbar und explosiv, was in der Praxis immer wieder außer acht gelassen wird. Der Gebrauch offenen Lichtes, aber auch z. B. die Anwendung des Diathermiemessers in der Nähe des Mundes oder der Lunge kann verheerende Folgen haben. Die Explosionsgefahr ist auch beim Pinseln mit ätherischen Kollodiumlösungen zu berücksichtigen. Bei sehr hoher Temperatur, z. B. in den Tropen, läßt sich mit Äther wegen seiner schnellen Verdampfung (Sp. 35°) oft keine Narkose erzielen. Ebenso versagt der Äther bei Alkoholikern.

Die Äthernarkose führt oft zur *Brechwirkung*. Im Beginn der Narkose ist dies ein Zeichen der allgemeinen Vergiftung. Tritt das Erbrechen indessen erst nach Beendigung der Narkose ein, so beruht es gewöhnlich auf dem Verschlucken von Äther. Man kann das postnarkotische Erbrechen daher durch Kohlegaben günstig beeinflussen.

Ätherdämpfe besitzen eine starke *örtliche Reizwirkung*. Dadurch kann die Gefahr einer postnarkotischen Bronchitis und Bronchopneumonie entstehen, besonders wenn der Patient nicht genügend gegen Abkühlung und Zugwind geschützt wurde. Bei Lungentuberkulose z. B. pflegt man daher keinen Äther

anzuwenden. Indessen entsteht in den meisten Fällen die postoperative Pneumonie nach vorliegender Statistik nicht durch das Narkoticum, sondern durch das Operationsverfahren oder eine nicht sachgemäße Nachbehandlung. Operationen an Gallenblase und Magen führen häufiger zu Pneumonien als solche im Unterbauch oder an den Extremitäten, weil durch den Wundschmerz das Durchatmen erschwert wird.

Eine auffallende Nebenwirkung der Äthernarkose ist die leichte *Erhöhung des Blutdruckes*. Dies ist hauptsächlich eine Folge der Gefäßverengung im Splanchnicusgebiet, und führt zu der bekannten guten Hautdurchblutung, die für die Äthernarkose typisch ist. Die Wirkung des Äthers auf den Magendarmschlauch und auf die Nieren ist oben beschrieben worden. Das Herz sowie das gesamte System der Drüsen bleiben bei einer guten Äthernarkose weitgehend unberührt. Eine leichte Herzschädigung wird auch durch gesteigerte Adrenalin-ausscheidung verdeckt. Dagegen muß man rechnen mit dem gelegentlichen Auftreten von Zucker und Acetonkörpern im Harn, auch mit anderen allgemeinen Zeichen einer narkotischen Acidosis, da eine gewisse Gewebs-, insbesondere Leberwirkung wohl nicht zu leugnen ist.

Wird Äther in kleineren Dosen innerlich gegeben, z. B. als Hoffmannstropfen, so macht sich ähnlich wie nach Chloroformtropfen ein angenehmes Wärmegefühl im Leib bemerkbar. Äther dient in seltenen Fällen auch als *Rauschmittel*. Er wird getrunken oder inhaliert. In einem Fall verbrauchte ein 32jähriger Mann für derartige Inhalationen 1 bis 1¼ kg täglich. In einigen östlichen Bezirken mußte behördlich vor dieser mißbräuchlichen Anwendung gewarnt, sogar die Rezeptpflicht eingeführt werden.

Eine örtlich beschränkte Bedeutung hat die rectale Äthernarkose nach GWATHMEY gewonnen, die als Vorläuferin der Avertinnarkose zu gelten hat. Durch Aufnahme in Olivenöl wird die örtliche Reizwirkung des Äthers beträchtlich gemildert, so daß sogar die hochempfindliche Rectalschleimhaut solche Lösungen gut verträgt. Die Ausscheidung des so zugeführten Äthers erfolgt begreiflicherweise durch die Atmung, und auch seine pharmakologischen Nebenwirkungen sind die gleichen wie bei der Einatmung — mit Ausnahme der Abwehrreflexe der Atmung und der damit verbundenen psychischen Erregung. Die Ätherölnarkose wird daher besonders in der Kinderpraxis angewandt.

Beim Aufspritzen von Äther auf die Haut tritt infolge rascher Verdunstung ein Kältegefühl auf und durch längeres Aufspritzen läßt sich in 5—10 Minuten die Haut auch gefrieren, so daß eine schmerzlose Incision möglich ist (RICHARDSON 1860). Aus dieser Indikation ist der Äthyläther durch Chloräthyl verdrängt worden.

Ein neues ätherartiges Narkoticum ist *Vinylchlorid* $\text{CH}_2=\text{CHCl}$ (LAAKE 1930). Es wird in anderen Ländern wegen seiner noch geringeren Herzwirkung zu kurz dauernden Narkosen verwandt. Pharmakologisch steht es zwischen Äther und den Narkosegasen.

Chloroform.

Von LIEBIG zuerst dargestellt, wurde Chloroform (CHCl_3) 1847 von SIMPSON eingeführt. Nur *Chloroform pro narcosi* oder Spezialpräparate sind brauchbar. Sie sind vorsichtig aufzubewahren; auch muß stets eine neue Packung genommen werden. Die Dämpfe führen in Berührung mit offener Gasflamme und bei Belichtung zur Bildung von Phosgen. Dadurch sind Todesfälle entstanden. Es hat gegen Äther den großen Vorzug, daß seine Dämpfe nicht explosibel sind. Das ist bei besonderen Umständen, z. B. in Feldlazaretten, wichtig. Auch kann der Arzt in eine Situation geraten, daß er bei Kerzenlicht einen lebensrettenden

Eingriff zu machen hat. Äther und Chloräthyl wären dann wegen der Brand- und Explosionsgefahr gefährlich.

Chloroform besitzt eine *örtliche Reizwirkung* auf die Haut, von der man zum Zwecke der Hyperämisierung Gebrauch machen kann. Es führt dementsprechend auch zur Reizung der Schleimhäute, wenn auch nicht so stark wie Äther.

Als Narkoticum ist Chloroform *viermal stärker wirksam* als Äther. Auch ätherresistente Fälle lassen sich mit Chloroform narkotisieren. Träufelt man das Chloroform auf die Narkosemaske mit derselben Geschwindigkeit, wie das beim Äther üblich ist, so kann das Herz akut mit Chloroform überschwemmt werden, so daß *nach wenigen Atemzügen der Herztod durch Kammerflimmern eintritt*. Auch bei starken Erregungszuständen oder bei gleichzeitiger Anwendung von Adrenalin in der Chloroformnarkose — oder bei Vergiftung mit Benzol, Petroläther, Äthylchlorid — ist das Herz besonders gefährdet. Bei dieser Synkope kommen drei Faktoren ins Spiel, nämlich die Vergiftung des Myokards, die Sensibilisierung des Myokards durch Adrenalin und die Hypertension. Andere Autoren sind der Ansicht, daß dieser Frühtod auch durch Erregung des Vaguszentrams erfolgen kann; Hunde z. B. gehen in der Chloroformnarkose durch starke Erregung des Herzvagus zugrunde.

Das Exzitationsstadium nach Chloroform ist allgemein wenig ausgeprägt, das Einschlafen daher besonders ruhig und erfolgt schneller als beim Äther. Das ist bei Unglücksfällen wichtig, denn z. B. bei Zerschmetterung des Oberschenkels genügen wenige Tropfen Chloroform zur Narkose (KIRSCHNER), Mengen also, die in Hinsicht auf die Gewebswirkung des Chloroforms als total unschädlich anzusehen sind. Merkwürdig ist auch die Gegenwirkung von Chloroform bei der schweren Atemstörung, die durch Kampfstoffe der Blaukreuzgruppe oder durch nitrose Gase herbeigeführt und durch wenige Tropfen Chloroform weitgehend behoben wird, offensichtlich durch eine örtliche spasmolytische Wirkung.

Im *Toleranzstadium* tritt ein erhebliches *Absinken des Blutdrucks* um 30 bis 40 mm Hg ein — zurückzuführen auf eine frühzeitige *Narkose des Gefäßzentrams* und verbunden mit Absacken des Blutes in die Venen und Blutspeicher, sowie mit Verminderung der zirkulierenden Blutmenge. Dadurch wird unzweifelhaft eine gewisse Kollapsbereitschaft herbeigeführt. An der Blutdrucksenkung kann indessen auch eine *direkte lähmende Wirkung auf den Herzmuskel* beteiligt sein. Durch diese Blutdrucksenkung sieht der Chloroformnarkotisierte — im Gegensatz zum Äthernarkotisierten — fahl und eingefallen aus.

Die Ausscheidung des Chloroforms erfolgt sehr langsam; bis zu 5 Tagen sind Spuren davon in der Ausatemungsluft nachgewiesen worden. Dementsprechend geht auch das Aufwachen aus der Chloroformnarkose nicht so schnell vor sich wie nach Äther.

Gefürchtet sind die *Nachwirkungen des Chloroforms*: zunehmende Verfettung des Herzens, das anschließend an die Narkose von Tag zu Tag mehr erlahmt, Ikterus als Zeichen langsam einsetzender akuter gelber Leberatrophie und schwere Nierenschädigungen. Besonders aber ist nach Chloroform die Gefahr der Acidosis vorhanden.

Begreiflicherweise gibt es auch im Hinblick auf diese Gewebswirkungen des Chloroforms total unwirksame Dosen. Nach eigenen Untersuchungen ist in dieser Hinsicht zwischen Chloroform und seinem nächsten Verwandten, dem Tetrachlorkohlenstoff, kein wesentlicher Unterschied. Der letztere aber wird bekanntlich als Hakenwurmmittel in weitestem Maße

auch bei schwer dekrepiten und äußerst anämischen Menschen angewandt und aus millionenfacher Erfahrung ist die unschädliche Dosis mit 2,5 ccm Tetrachlorkohlenstoff genau bekannt. Diese Menge von 2,5 ccm müssen wir daher auch für das Chloroform als total unschädlich in Hinblick auf die Gewebswirkungen für den Erwachsenen ansehen, um so mehr als im Gegensatz zur oralen Zufuhr wesentlich geringere Teile des eingeatmeten Chloroforms durch Herz und Leber hindurchpassieren. Zwar werden ja von vielen Patienten ungleich größere Chloroformdosen schadlos vertragen. Das sollte aber nicht darüber hinwegtäuschen, daß es Fälle gibt, die auf sehr geringe Dosen mit schweren Degenerationserscheinungen der Leber antworten, und daß wir *wie bei allen Lebergiften* kaum voraussagen können, ob ein solcher Fall vor uns liegt. Gerade beim Chloroform sollte man daher alle Maßnahmen ins Auge fassen, die zur Einschränkung des Giftverbrauchs führen, wobei das Tierexperiment besonders lehrt, daß nach Vorbereitung der Tiere mit Paraldehyd, Veronal, Adalin u. a. die zur Narkose notwendigen Chloroformmengen wesentlich eingeschränkt werden. Gerade bei diesem Stoff, der so langsam aus dem Körper entfernt wird, daher besonders lange seine toxische Wirkung auf das Gewebe entfalten kann, tut man gut, durch Unterstützung der Atmung für eine raschere Exhalation des Narkoticums zu sorgen.

Diese Gewebswirkungen des Chloroforms sind bei Kindern am gefährlichsten. Sie sind weiter zu fürchten im *Eiweißhunger*; hier liegt wahrscheinlich ein Mangel an entgiftenden SH-Gruppen vor, die mit halogenierten Stoffen zu reagieren pflegen. Sie lassen sich durch gleichzeitige Einatmung von Sauerstoff verringern (GWATHMEY). Auch kann man durch vorherige hohe Traubenzucker- evtl. Fleischgaben, durch Insulin, Lecithin und vielleicht Xanthin dem drohenden Zerfall der Leber und der Azidosis vorbeugen.

Braucht man indessen nur wenige Tropfen Chloroform, wie bei Gebärenden (*narcose à la reine*), oder hat man gesunde, kräftige, junge Menschen vor sich, so ist bei richtiger Technik, guter Narkosevorbereitung und sparsamem Verbrauch auch Chloroform ungefährlich. Dagegen ist sein Gebrauch zu lang anhaltenden Narkosen fast unentschuldbar.

Bromoform (CHBr_3), eine chloroformartig riechende und ähnlich wirkende, süßschmeckende Flüssigkeit, zersetzt sich im Licht zu roten, giftigen Produkten. Als Narkoticum ist es wegen seiner geringen Flüchtigkeit und wegen seiner toxischen Nebenwirkungen unbrauchbar. Gelegentlich wird es bei Keuchhusten verwendet. Man gebe 3—4mal täglich $a + 2$ (bis 4) Tropfen ($a =$ Lebensjahr) in einem Teelöffel Flüssigkeit, in dem es leicht zu Boden sinkt (HEUBNER). (Rp. Bromoform 5,0 Spirit. 10,0. M.D. ad vitr. patent. S. 3—4mal täglich 5—10—15 Tropfen). Beliebt ist neuerdings Sir. Bromoform. comp. Stada mit einem Bromoformgehalt von 0,1%. S. $\frac{1}{2}$ —1 Teelöffel als Einzeldosis.

Der Nutzen des Bromoforms wird von vielen bezweifelt. Nach Überdosierung können Krämpfe und Bewußtlosigkeit, später auch Bronchopneumonie auftreten.

Chloräthyl

($\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$), Siedepunkt $+12^\circ$, wird in besonderen Ampullen mit Sprayverschluß in den Handel gebracht. Hält man solche Ampullen aus dünnwandigem Glas zu lange in der Hand, so fängt die Flüssigkeit an zu sieden und das Gefäß kann zerspringen. Chloräthyl ist eine entzündbare, in Mischungen mit Luft explosible Flüssigkeit. An offener Flamme bildet es ähnlich wie Chloroform das gefährliche Phosgen.

Chloräthyl führt sehr rasch, oft schon nach $\frac{1}{2}$ Minute, zu einer Rauschnarkose, die gleichzeitig durch weitgehende allgemeine Empfindungslosigkeit ausgezeichnet ist (ROTTENSTEIN 1867). Bekanntlich läßt man den Patienten zählen; sobald er mit Zählen aufhört, ist die Zeit zum Eingriff gekommen. Läßt man jetzt das Chloräthyl weg, so wird der Patient infolge der schnellen Ausscheidung nach 1—2 Minuten erwachen. Unangenehm bei dieser Narkose sind gelegentliche Spasmen der oberen Atemwege, bedingt durch die lokale Reizwirkung der Dämpfe.

Die Narkose mit Chloräthyl ist wohl mit den meisten Todesfällen belastet. Das ist fast immer auf Kunstfehler zurückzuführen. Versucht man nämlich, die Rauschnarkose zu verlängern oder die Reflexe zum Verschwinden zu bringen, so werden mit einem Schlage die oberflächlichen und tiefen Reflexe sowie die Zentren der Medulla oblongata gelähmt.

Da der Siedepunkt des Chloräthyls sehr niedrig liegt, so verdampft es, auf die Haut gebracht, außerordentlich rasch. Durch schnelle Abkühlung des Gewebes wird eine Lokalanästhesie erzeugt, die für kleine chirurgische Eingriffe verwandt wird.

Ähnlich dem *Chloräthyl* verhält sich das chemisch nahe verwandte *Solüsthin*, das erfreulicherweise nicht feuergefährlich ist.

Narkosegase.

Die wichtigsten Narkosegase sind *Stickoxydul*, *Acetylen* und *Äthylen*. Es sind lipidlösliche Stoffe von sehr geringem Molekulargewicht, die auf Grund dieser Eigenschaften *sehr rasch in den Körper hineindiffundieren*, so daß sich nach kürzester Zeit ein Gleichgewicht zwischen der Konzentration dieser Stoffe in der Atemluft, und derjenigen im Blut und in den Geweben einstellt. Da auch ihre Wasserlöslichkeit beträchtlich ist, so erfolgt bei Aussetzen der Gaszufuhr auch das Zurückdiffundieren der Stoffe aus dem Zentralnervensystem in das Blut und von dort in die Atemluft mit größter Geschwindigkeit. Sie fluten rasch im Zentralnervensystem an und werden ebenso *rasch wieder ausgeschieden*. Sie besitzen im Gegensatz zu den gewöhnlichen Narkosemitteln eine überraschend gute *Steuerbarkeit*, so daß der Patient bei ernsteren Zwischenfällen in wenigen Minuten wieder völlig wach ist. Da diese Stoffe keine chemische Verwandtschaft zu den Gewebsbestandteilen besitzen, vielmehr allein durch ihre physikalischen Eigenschaften wirken, so sind alle Nebenwirkungen bemerkenswert gering, bei einer technisch einwandfreien Narkose insbesondere auch die auf Herz und Kreislauf. Im Gegensatz zu den meisten anderen Narkoseverfahren führen sie zu *keiner vermehrten Schockbereitschaft*. Infolge der völlig fehlenden Zellgiftigkeit kommt *eine degenerative Veränderung des Gewebes* nach Gasnarkose nicht vor, vorausgesetzt, daß der Sauerstoffbedarf des Körpers während der Narkose voll gedeckt war.

Stickoxydul (N_2O) wurde 1844 von WELLS eingeführt. Es wird in Stahlflaschen in den Handel gebracht. Das Gas ist früher gelegentlich mit nitrosen Gasen (NO_2) verunreinigt gewesen, was zu Zwischenfällen geführt hat. Läßt man 80% Stickoxydul mit 20% Sauerstoff einatmen, so tritt innerhalb von 1—2 Minuten das *Rauschstadium* des Stickoxyduls ein, charakterisiert durch starke analgetische Wirkung. Eigentümlich sind hierbei Ausbrüche von trunkenem Lachen (Lachgas) sowie, ähnlich wie bei Chloräthyl, Auftreten von erotischen Träumen, die zu gerichtlichen Nachspielen führen können. Eine solche Narkose sollte daher nicht ohne Zeugen vor sich gehen.

Die Luft, die uns umgibt, enthält 21% Sauerstoff. Fällt der Sauerstoffgehalt auf 15%, so wird eine Kerze erlöschen, der Mensch dagegen verträgt die Konzentration noch ohne Schaden. Unterhalb von 15% werden indessen zunehmend die Zeichen der Asphyxie auftreten. Bei 10—11% werden einzelne Menschen bereits durch Sauerstoffmangel kollabieren. Diese Dinge sind zu berücksichtigen, wenn man die Stickoxydulnarkose ganz verstehen will.

Eine *leichte Narkose* mit wenig erhöhtem Blutdruck erreicht man im allgemeinen erst, wenn man 85% N₂O mit 15% O₂ nimmt. Eine solche Mischung ist vollkommen ungefährlich, da gleichzeitig genügend Sauerstoff zugeführt wird. Da das Stickoxydul — abgesehen vom Erstickungsgefühl durch das eingeatmete Fremdgas — nicht die geringste lokale Reizwirkung besitzt, da es in bezug auf Herz und Gefäße, Gewebswirkung, Acidosis völlig ungefährlich ist, so müßte man im Stickoxydul für viele Fälle ein ideales Narkoticum sehen.

Genügt indessen die leichte Narkose nicht und will man — wegen der *mangelhaften Entspannung der quergestreiften Muskulatur* — mehr N₂O zuführen, so muß man gleichzeitig weniger Sauerstoff geben. Die Folge davon ist die *Asphyxie*, verbunden mit *Blutdrucksteigerung* (Cave Herzleiden und Gefäß-erkrankungen!). Sobald daher die ersten Zeichen von Cyanose auftreten, darf man den Sauerstoff nicht weiter drosseln. Cyanose, wenn sie länger andauert, bedeutet immer eine Schädigung des Herzens und die Gefahr der asphyktischen Acidosis. Auch die Todesfälle in Stickoxydulnarkose sind nahezu immer auf Asphyxie zurückzuführen.

Man kann die Gefahr der Sauerstoffverarmung umgehen, indem man das Stickoxydul-sauerstoffgemisch unter Druck zuführt (PAUL BERT). Unter solchen Bedingungen konnte die Narkose bei einem Versuchstier 72 Stunden lang durchgeführt werden, ohne Schädigung des Tieres, ein Beweis für die gänzliche Harmlosigkeit der narkotischen Stickoxydulmengen, sofern genügend Sauerstoff zur Verfügung steht.

Für die Dauer weniger Atemzüge (20—30 Sekunden!) kann man sogar reines Stickoxydul einatmen lassen, da der Körper bekanntlich über die notwendigen Sauerstoffreserven verfügt. Dadurch kann eine kurze Narkose mit damit verbundener mäßiger Asphyxie ermöglicht werden, die z. B. zur Extraktion von Zähnen genügt und bei sonst gesunden Menschen in dieser Form weitgehend ungefährlich ist.

Der *wichtigste Nachteil der Stickoxydulnarkose* besteht darin, daß man zwar eine Rauschnarkose, auch eine leichte Narkose damit durchführen kann, daß sich dagegen die tiefen Reflexe nicht ohne Lebensgefahr für den Betroffenen zum Verschwinden bringen lassen. Bei einer technisch gut durchgeführten Lachgasnarkose sind daher z. B. die *Bauchdecken ungenügend entspannt*. Die häufig mit dieser Narkose verbundene *Blutdrucksteigerung* kann man sonst gesunden Menschen natürlich ohne weiteres zumuten. Sie ist aber verbunden mit einer *verstärkten Blutungsneigung* aus der Operationswunde.

Besondere Gefahren können dagegen durch Versagen der technisch nicht ganz einfachen Apparatur eintreten. Wer Stickoxydulnarkosen am Menschen machen will, sollte sich daher die nötige Technik erst durch Narkotisieren von Tieren aneignen.

Die Schwierigkeiten der Lachgasnarkose hängen demnach mehr oder weniger damit zusammen, daß man höchstzulässige Konzentrationen dieses Gases verwenden muß, um eine Vollnarkose zu erzielen.

Aus diesem Grunde wird das Stickoxydul mit Vorliebe in *Kombinationsverfahren* verwendet. Die in der Praxis oft verwendete Kombination mit der Äthernarkose führt zu einer Einsparung sowohl von Äther wie von Stickoxydul, und sofern durch Äther eine leichte Vornarkose herbeigeführt ist, läßt sich durch Stickoxydul auch in einer *ungefährlichen* Konzentration die Vollnarkose erreichen, die damit besser steuerbar ist, als die Äthernarkose allein. Die Wirkung dieser Kombination von Äther und Lachgas ist rein additiv (LENDELE). Besonders

gut läßt sich die Lachgasnarkose mit einer Avertinbasisnarkose verbinden. Nach den Versuchen von BARBOUR kann hierbei die Dosis des Avertins wie auch die Konzentration von Stickoxydul und damit die Narkosegefahr beträchtlich vermindert werden; mit Hilfe dieser in Deutschland besonders von FRÜND eingeführten Kombination läßt sich eine ungefährliche, gut steuerbare, tiefe Vollnarkose erzielen.

Acetylen. Der Nachteil des Lachgases, daß man es zu Narkosezwecken in höchst zulässigen Konzentrationen geben muß, wird vermieden in den beiden modernen Narkosegasen *Acetylen* ($\text{CH}\equiv\text{CH}$), WIELAND, und *Äthylen* ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$), LUCKHARDT. Diese sind weitaus stärker narkotisch wirksam als Stickoxydul. Nach den Selbstversuchen von WIELAND tritt bereits bei 25% *Acetylen* eine Art von Halbschlaf ein. Zu tiefen Narkosen reicht in vielen Fällen eine Mischung von 40% Acetylen und 60% Sauerstoff bzw. Luft. Nach Einatmung von 86% Acetylen traten bereits nach 1 Minute Erlöschen des Bewußtseins und Atemstillstand ein, trotzdem war die Versuchsperson 2 Minuten nach Unterbrechung der Gaszufuhr wieder wach. Trotz hoher Konzentrationen ist jedoch eine vollständige Entspannung der Bauchdecken mit Acetylen oft nicht zu erzielen. Auch tritt infolge Erregung des Vasomotorenzentrums — ohne gleichzeitige Asphyxie — eine Erhöhung des Blutdruckes und damit eine verstärkte Blutungsneigung auf. Die sonstigen peripheren Nebenwirkungen können vernachlässigt werden.

Auch die *Äthylen*wirkung erstreckt sich bei genügender Sauerstoffzufuhr vorwiegend auf das Gehirn, so daß Atmung und Kreislauf, Stoffwechsel, Wasserhaushalt und die Funktion der inneren Drüsen nicht oder wenig berührt werden. Es wird angegeben, daß bei 100000 Narkosen ein einziger Narkosetodesfall zu verzeichnen war.

Wenn diese modernen Gasverfahren demnach in vieler Hinsicht große Vorteile gegenüber der Lachgasnarkose aufweisen, so wird das weitgehend aufgewogen durch einen grundsätzlichen Nachteil, nämlich durch die erhebliche *Explosionsgefahr* solcher Gas-Sauerstoffgemische, die sehr viel ernster anzusehen ist als die von Ätherdämpfen. Durch offene Flamme, durch Kauterisieren oder durch elektrischen Funken kann die Zündung erfolgen. Eine weitere Gefahr entsteht, wenn Acetylen mit kupferhaltigen Gegenständen in Berührung kommt. Es bildet sich dann Acetylenkupfer, das auf leichten Schlag explodiert. Durch geeignete Narkoseapparate, die durch die Physikalisch-Technische Reichsanstalt in Berlin geprüft sind, kann man dieser Explosionsgefahr bis zu einem gewissen Grade Herr werden.

Weniger zu übersehen sind die Explosionen durch statische Elektrizität. Eine Acetylen-sauerstoffmischung kann schon explodieren, wenn man sie in einen nicht geerdeten Gummisack füllt, oder wenn man den gefüllten Sack ins nächste Zimmer trägt.

Das muß man besonders auch bei der Bestimmung des Herzminutenvolumens am Menschen nach GROLMANN mit Hilfe der Acetylenmethode beachten. Acetylen, in Deutschland unter dem Namen *Narcylen* in Verwendung, und Äthylen sind in Gasflaschen im Handel. Als Verunreinigung von Acetylen können giftige, unangenehm riechende Phosphine auftreten, als Verunreinigung des Äthylens Kohlenoxyd.

In neuerer Zeit sind auch Versuche mit anderen narkotisch wirkenden Gasen wie Butylen, Butadien, Vinyläther u. a. bei Tier und Mensch durchgeführt worden.

Basisnarkosen.

Mit diesem Ausdruck bezeichnet man alle diejenigen Verfahren, bei denen mit einem Nichtinhalationsnarkoticum in ungefährlicher Dosis vornarkotisiert

wird, während die eigentliche Narkose mit einem stark wirkenden Inhalationsnarkoticum (Äther, N_2O u. a.) erfolgt (Abb. 39).

Avertin, Tribromäthylalkohol, $CBr_3 \cdot CH_2OH$, wurde zuerst von WILLSTÄTTER nach biologischem Verfahren mit Hilfe von Hefe aus dem giftigen Bromal hergestellt. *Avertin flüssig* wird durch Lösen in Amylenhydrat hergestellt.

Beim Ansetzen der wässrigen (3%igen) Avertinlösung darf man *nicht über 45°* erhitzen, da hierbei der schwer toxische Dibromacetaldehyd auftritt. Die Lösung muß mit 1‰ wässriger Kongorotlösung, nicht Kongorotpapier, geprüft werden, die den gleichzeitig entstehenden Bromwasserstoff anzeigt.

Nach früheren Erfahrungen bei Rectalnarkosen mit Hedonal und Äther-Olivenölmischung wurde das Avertin in einer Dosis von 0,1 g pro Kilo bei kräftigen Patienten, von 0,08 g, evtl. 0,06 g bei dekrepiten und wasserarmen

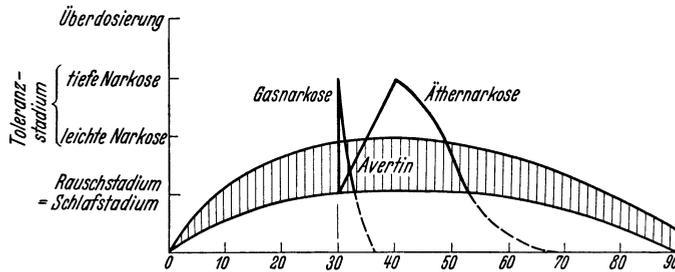


Abb. 39. Schema der Basisnarkose. Zeit in Minuten.

Patienten in 2,5% wässriger, auf fehlende Zersetzung geprüfter Lösung für Rectalnarkose eingeführt (EICHHOLTZ und BUTZENGEIGER 1926). Das Wort „Basisnarkoticum“ ist später in der PFAUNDLERSchen Klinik geprägt worden.

Man kann das Einschlafen nach dem Avertinklistier wie bei anderen Narkoseverfahren dadurch beschleunigen, daß man die Voraussetzungen für das Einschlafen fördert (Einleitung der Narkose im gewohnten Bett, in der individuellen Schlafstellung, Verdunkeln des Zimmers, Abstellen von Geräuschen). Dadurch wird an Narkoticum gespart. Man kann auch unter dem Vorwand, lediglich ein Klistier geben zu wollen, die Narkose einleiten, ohne daß der Patient davon weiß. Das kann in schweren Basedowfällen wichtig sein (FRÜND).

Der Vorteil einer solchen Avertin-Basisnarkose besteht im *symptomlosen Einschlafen* 5—20 Minuten nach dem Einlauf. Schlagartiges Einschlafen binnen 1—3 Minuten ist als Zeichen der Überdosierung anzusehen (ANSCHÜTZ). Da bei obiger Dosierung nur in seltenen Fällen eine genügende Narkosetiefe erreicht wird, so muß man mit Äther oder Stickoxydul nachhelfen. Bei einer solchen Kombinationsnarkose erreicht man gleichzeitig eine *Ersparnis von Inhalationsnarkoticum*. Mit einer Mischung von 85% N_2O und 15% O läßt sich nach einer solchen Vorbehandlung auch die *tiefe* Lachgasnarkose in ungefährlicher Weise durchführen. Experimentell kann auch gezeigt werden, daß durch Kombination von Avertin und Äther die Narkosegefahren der einzeln verwendeten Stoffe wesentlich verringert sind. Gleichzeitig entfaltet der Tribromäthylalkohol eine ausgesprochen *antiemetische Wirkung*, so daß z. B. auch die Äthernarkose besser vertragen wird. Das ist bei allen denjenigen Operationen wichtig, die erfahrungsgemäß leicht zu Erbrechen führen.

Bei der obigen Dosierung, deren volle Wirkung in 30 Minuten erreicht ist, bleiben Herz und Blutdruck fast immer völlig intakt. Dagegen tritt eine gewisse *Verringerung der Atmungstätigkeit* ein, ähnlich wie nach mittleren Morphium-

dosen. Der Ort der Avertinentgiftung, die durch Koppelung an Glucuronsäure stattfindet, ist nicht sicher bekannt. Bei der durchschnittlichen Entgiftungsgeschwindigkeit erfolgt das Erwachen nach 1—1½ Stunden. Charakteristisch für dieses Erwachen ist eine *retrograde Amnesie*, die nach der obigen Dosierung in 93—100% der Fälle zu beobachten ist (LÄWEN). Bei besonders empfindlichen Kranken kann die Narkose sich allmählich in gefährlicher Weise vertiefen, oder das Erwachen auf sich warten lassen. Für solche Fälle sind Weckmittel bereit zu halten. Andererseits wird dem ruhigen, langen Nachschlaf des Avertins für bestimmte Fälle geradezu eine Heilwirkung zugeschrieben.

Offensichtlich sind solche *psycheschonenden Verfahren* dort besonders wertvoll, wo die Inhalationsnarkose für den Patienten eine zu starke Aufregung bedeutet, besonders bei Kindern, bei Herzkranken und psychisch labilen Menschen. Auch macht man Gebrauch von ihnen, wenn Patienten zu wiederholten Malen narkotisiert werden müssen. Hier macht sich gewöhnlich eine steigende Abneigung gegen die Inhalationsnarkose bemerkbar, so daß die Patienten mehr Angst vor der Narkose als vor der Operation haben.

Avertin besitzt im Gegensatz zu so vielen anderen halogenhaltigen Stoffen bei richtiger Dosierung nur geringe Giftwirkungen. Eine Herzmuskelwirkung ist in narkotischen Dosen nicht vorhanden (STRAUB). Man kann weiße Ratten 100mal narkotisieren, ohne daß irgendwelche histologische Veränderungen an den inneren Organen festzustellen sind. Das ist weder mit Äther und noch viel weniger mit Chloroform möglich. Bei der Behandlung des Wundstarrkrampfes nach LÄWEN mit wiederholter Avertinbasisnarkose und gleichzeitiger Zufuhr von Tetanusantitoxin — einem oft lebensrettenden Verfahren, bei dem nach jedesmaligem Erwachen der Avertineinlauf wiederholt wird — hat man bis zu 238 g Avertin innerhalb von 20 Tagen ohne Schaden zugeführt. Dagegen muß man, wie die Erfahrung gezeigt hat, bei Nierenkrankheiten vorsichtig sein.

Die Klinik warnt auch vor dem Gebrauch des Avertins bei schweren Leber- und Mastdarmschäden sowie bei schwerer Lungentuberkulose. Ein großer Vorzug gegenüber den Barbitursäuren ist dagegen das völlige Fehlen allergischer Reaktionen, was in Anbetracht der zunehmenden Allergiebereitschaft wichtig scheint.

Von neueren rectalen Schlafmitteln ist zu erwähnen das **Rectidon** (Natriumsalz der sekundären Amyl- β -bromallyl-Barbitursäure), das für die Geburtshilfe, zur Operationsvorbereitung und in der Psychiatrie in Dosen von 7—9 ccm der 10%igen Lösung benutzt wird (auch in Zäpfchen zu 0,4 zu erhalten). Auch für die Kinderchirurgie wird es wie Avertin empfohlen, mit dem verglichen es weniger stark narkotisch wirkt. Es besitzt die üblichen Nebenwirkungen der Barbitursäuren (s. S. 187) und führt außerdem zur Schweißsekretion. In anderen Ländern wird an Stelle des Avertins auch der Trichloräthylalkohol benutzt.

Kurzarkose. Im Gegensatz zur sog. Basisnarkose, deren Wirkung sich über längere Zeit erstreckt, steht die Kurzarkose mit Hilfe von schnell abgebauten narkotischen Stoffen.

Eine *Kurzarkose*, ebenfalls unter weitgehender Schonung der Psyche, läßt sich durch intravenöse Injektion von **Evipan-Natrium** erzielen (WEESE). Aufbauend auf den praktischen Erfahrungen, die bei intravenöser Injektion anderer Schlafmittel gewonnen wurden (Somnifen, Pernocton, Avertin), hat diese Barbitursäure eine erhebliche Verbesserung der Narkosetechnik herbeigeführt. Offensichtlich ist auch die intravenöse Injektion eines Schlafmittels für die meisten Menschen angenehmer als die Einatmung eines Fremdgases.

Beim Menschen erfolgt nach Injektion von 0,01—0,016 g pro Kilogramm, entsprechend rund 6—8—10 ccm einer 10%igen frisch bereiteten Lösung von Evipannatrium, ein symptomloses Einschlafen noch während der Injektion. Diese muß wegen der Herzwirkung des Evipans langsam erfolgen, und zwar mit der Geschwindigkeit 1 ccm in $\frac{1}{2}$ Minute. Sie wird unterbrochen, sobald die Wirkung einsetzt (Patient hört auf zu zählen!), gelegentlich schon nach $1\frac{1}{2}$ ccm. MAGNUS läßt nach dem Aufhören mit Zählen die verbrauchte Menge ablesen und anschließend 50% mehr spritzen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß das injizierte Evipannatrium an sich als Narkoticum unwirksam ist, daß vielmehr aus diesem im Körper sich die wirksame freie Barbitursäure erst bilden muß. Obwohl diese Umwandlung gerade beim Evipan sehr rasch vor sich geht, wird doch angeraten, nach der Injektion noch mehrere Minuten zu warten, bis die volle Evipanwirkung eingesetzt hat.

Einzelne Patienten sind sehr resistent und schlafen auch auf 10 ccm nicht. Größere Mengen sollte man nicht verbrauchen. Auch treten in etwa 10% der Fälle *Erregungszustände* auf, die indessen nicht als bedenklich anzusehen sind, auch den weiteren Verlauf kaum beeinflussen. Die Nebenwirkungen des Evipans auf die peripheren Teilfunktionen sind äußerst gering.

Das Aufwachen aus der Evipannarkose, wenn sie nicht durch Äther oder andere Narkotica verlängert wird, erfolgt innerhalb von 10—15 Minuten ohne Erbrechen und ohne besondere Begünstigung von postoperativen Lungenerkrankungen. In mehreren Millionen Evipannarkosen hat sich die relative Unschädlichkeit des Stoffes herausgestellt. Da Evipan in der Leber entgiftet wird, ist bei Leberkrankheiten und bei Kachexie Vorsicht geboten. In solchen Fällen kann die Entgiftung der üblichen Evipandosis sich über Stunden hinziehen. Auch im Kollapszustand ist die Entgiftung notwendigerweise verschlechtert. Wie bei anderen Narkosearten und sogar bei Lokalanästhesie ist die hohe Gefahr bei Mundhöhlenphlegmonen und anderen infiltrativen Vorgängen der Atemwege zu berücksichtigen.

Ähnlich wie *Evipan* wird das nahverwandte *Eunarcon* (Natriumsalz der Isopropyl- β -bromallyl-N-methylbarbitursäure) angewandt. Es besitzt auch die gleiche Liste von Gegenindikationen.

c) Vorbereitung und Hilfsmittel der Narkose.

Allgemein gebräuchlich ist die Verabreichung von Schlafmitteln am Vorabend der Operation, damit der Patient nach wohl durchschlafener Nacht die Strapazen von Narkose und Operation besser erträgt. Hierbei wird man zweckmäßigerweise solche Schlafmittel verwenden, deren lang anhaltende Wirkung sich noch bis zum nächsten Tage erstreckt, wie Veronal und Luminal. Auch die Narkose selber wird durch besondere, kurz vorher erfolgende Zufuhr von Schlafmitteln, Opiaten und Scopolamin noch unterstützt.

Unter der Einwirkung von Schmerzen, von nervöser oder psychischer Erregung wird die Erregbarkeit des Atemzentrums erhöht, so daß es zu einer deutlichen Übertilung kommen kann, mit Ausgang in Apnoe. Dieser gefährliche Zustand kann durch den Einfluß von Äther und Stickoxydul noch verschlimmert werden.

Wenn nun bei fortschreitender Narkose das Atmungszentrum weniger erregbar wird, so kann unter Umständen der Reiz der verminderten Kohlensäure zum Antrieb nicht mehr genügen, und das Zentrum stellt seine Tätigkeit ein, bis sich wieder genügend Kohlensäure im Körper angehäuft hat. In der Zwischenzeit aber können schon gefährliche Grade der Anoxämie erreicht sein.

Daraus ergibt sich, wie wichtig es sein muß, eine erhöhte Erregbarkeit des Atemzentrums von vornherein zu vermeiden, und hierin liegt einer der großen Vorteile, den die *prä-narkotische Morphininjektion* mit sich bringt. Diese führt nicht nur zur Betäubung der Schmerzen, sie läßt gleichzeitig auch die Ängstlichkeit und die Erregungszustände der Patienten verschwinden, und besonders verhindert sie durch Anlähmung des Atemzentrums eine gefährliche Verminderung des physiologischen Kohlensäurereizes.

Aus dieser Darstellung geht aber auch hervor, wie wichtig eine *rasche Narkoseeinleitung* sein muß. Bei länger dauernden Erregungszuständen muß auch an die Belastung des Herzens und des Kreislaufs gedacht werden. Darin liegt auch ein großer Vorteil der Basisnarkosen. Kohlensäureverluste durch überstarke Atmung werden auch vermieden beim Gebrauch neuzeitlicher *Rückatmungsgeräte*.

Zur *Dämpfung starker Exzitationserscheinungen* wird in letzter Zeit auch die intravenöse Anwendung von Opiaten, allein oder in Kombination mit Scopolamin empfohlen. Da die gefährliche toxische Nebenwirkung solcher Kombinationen in einer Kreislaufschädigung besteht, so versucht man, dem durch Zugabe von Kreislaufmitteln wie Ephetonin entgegenwirken, z. B. in der S.E.E.-Mischung (s. S. 217). Für besondere Zwecke wird die intramuskuläre Injektion von 1—2 ccm einer 25%igen Lösung von Magnesiumsulfat oder auch die rectale Zufuhr dieses Stoffes empfohlen (GWATHMEY). Die Zweckmäßigkeit solcher Kombinationen muß im Rahmen der angewandten Narkosetechnik geprüft werden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß Morphinum, Scopolamin und Magnesiumsulfat in Kombination mit Betäubungsmitteln eine potenzierte Wirkung erkennen lassen (s. S. 217). Diese kann auch die Nebenwirkungen der dabei verwandten Stoffe betreffen, so daß z. B. bei der Kombination von Morphinum mit Chloroform, Veronal oder besonders Scopolamin die Morphinatemplähmung verstärkt wird (STRAUB). Auf solche Kombinationen wird man daher bei morphinempfindlichen Personen, besonders bei Kindern, verzichten. Weiteste Anwendung im Rahmen der Narkosetechnik findet auch das Atropin wegen der Hemmung der Schleim- und Speichelsekretion, aber auch zur Unterdrückung unerwünschter Morphinwirkungen.

Offensichtlich bedeutet die Narkose ein besonderes Risiko in schweren Krankheitsfällen. Eine genügende *internistische Behandlung* von Herzkranken (Digitalis), Basedowkranken (LUGOLSche Lösung nach PLUMMER), von schwerer Inanition und besonders auch von Diabetikern sollte nach Möglichkeit der Narkose vorausgehen. Auch kann in gewissen Fällen die prophylaktische Anwendung von Herzmitteln, Atropin, Zucker und Insulin zweckmäßig sein. Es gibt zuletzt Patienten, die überhaupt nicht ohne Lebensgefahr narkotisierbar sind, wie z. B. Verunglückte im Schockzustand. Auch kurz nach Erholung aus dem Stupor ist eine Narkose oft unnötig, da der Schmerz noch nicht gefühlt wird (PIROGOFF).

Ein wichtiges Hilfsmittel der eigentlichen Narkose ist die 5—7%ige *Kohlensäure* in Sauerstoff oder Luft. Läßt man dieses Gemisch zu Beginn der Inhalationsnarkose atmen, so wird infolge der starken Atemanregung das Narkoticum schneller vom Körper aufgenommen, das Rausch- und Exzitationsstadium kann infolgedessen verkürzt werden.

Der Gebrauch der 5—8%igen Kohlensäure in Sauerstoff oder Luft beim Abklingen der Narkose führt zu einer *rascheren Ausatmung des Narkosemittels*, wirkt günstig auf *Herzaktion* und *Kreislauf*, besonders auch durch einen verbesserten venösen Rückstrom; er führt zur stärkeren *Entfaltung der Lungen* und verhindert dadurch die Ausbildung von Lungenatelektasen und Lungenentzündungen, er führt zu einem *Rückströmen des Alkalis aus dem Gewebe* in das Blut und Erhöhung der Blutalkalireserve und wirkt dadurch dem Schockzustand entgegen, verhindert häufig auch den postoperativen *Schluckkrampf* und mildert

die *Übelkeit*. Aus allen diesen Gründen wird gerade von physiologischer Seite ein weitestgehender Gebrauch dieser Mischung empfohlen.

Bei jeder Narkose sollte man Kollapsmittel und Weckmittel zur Hand haben (Cardiazol, Coramin, Sympatol u. a.), auch aktive Kohle zur Adsorption des verschluckten Äthers. Die vorsorgliche Bereitstellung solcher Medikamente und eventuell anderer Verfahren der Wiederbelebung gehört zu den Pflichten des Arztes. Die *Spätfolgen* der Narkose bedürfen der üblichen symptomatischen Behandlung (Kreislaufmittel, Chinin, Eucalyptusöl u. a.).

2. Schlafmittel.

a) Allgemeines über Schlaf.

Der Schlaf wird beherrscht von einem *Zentrum im hinteren Teil des 3. Ventrikels*, dessen faradische Reizung Schlaf herbeiführt (W. R. HESS). In Tierversuchen zeigte sich auch, daß Schlaf entsteht durch Anreicherung von Calciumsalzen in diesen Teilen des Hirnstammes, und zwar bei Injektion kleiner Calciummengen in diese Gegend des 3. Ventrikels (*Cloetta*). Sicher ist, daß pathologische Läsionen dieser Gegend durch Infektion, Blutungen, Tumoren zu Dauerschlaf führen können, der sich über Monate und Jahre hinzieht. Man beobachtet auch schlagartige Anfälle von Schlafsucht, die gewöhnlich 5—15 Minuten dauern und aus denen der Patient ohne Schwierigkeiten aufgeweckt werden kann (Narkolepsie). Solche Kranke können in plötzlichen Schlaf fallen beim Gehen, Sitzen, sogar beim Essen mit dem Bissen im Munde.

Schlaf entsteht auch als *bedingter Reflex* im Sinne von PAWLOW, z. B. durch dauernd wiederholte monotone Reize. Nach CLARK wird eine starke hypnotische Wirkung dadurch hervorgerufen, daß man die Assoziation mit einem bestimmten Reiz herstellt. Wenn der Schlaf mehrere Male mit einem starken, mit wenig Paraldehyd parfümierten Narkoticum herbeigeführt war, so erhielt man später die gleiche Wirkung mit wenig Paraldehyd allein. Es gibt Typen von Menschen, bei denen sich solche bedingten Reflexe besonders rasch entwickeln und bei denen man mit rosa gefärbtem Wasser sogar „Suchten“ erzeugen kann. Aus dem gleichen Grunde sind persönliche Schlafgewohnheiten wichtig: die gewohnte Stunde und Umgebung, das warme Bett, die individuelle Schlafstellung u. a.

Zum Einschlafen kann weiter nötig sein die *möglichste Ausschaltung der Sinnesreize*, am besten demonstriert durch den klassischen Fall des Bäckergejellen, der durch Verschuß der beiden einzigen übriggebliebenen Sinnesportalen — eines Auges und eines Ohres — regelmäßig in Schlaf zu versenken war (STRÜMPPELL). Hier sei an *Oropax* (mit Paraffin getränkte Watte) erinnert, obwohl der erwähnte Fall auch als hysterische Reaktion gedeutet worden ist.

In letzter Zeit hat man aus der Muskulatur des winterschlafenden Igels einen Stoff mit narkotischen Eigenschaften isoliert; doch ist es fraglich, ob solche hormonartigen Körper mit der natürlichen Schlafneigung der Menschen zusammenhängen.

Will man ohne diese natürliche Schlafneigung — etwa während des Tages — Schlaf erzeugen, so sind oft *doppelte und dreifache Mengen des Schlafmittels* notwendig.

Der natürliche Schlaf ist ein Erholungsvorgang, der mit assimilatorischen Vorgängen, dem Aufbau neuer Reservekräfte, zusammenhängt. Bei Kranken kann die Erfrischung durch einen tiefen Schlaf oft Wunder wirken.

Die Wirkung der Schlafmittel, die mit dem natürlichen Schlaf viele Ähnlichkeiten besitzt, ist dennoch oft ein durchaus anderer Vorgang, der mit einer Lähmung dieser restitutiven Vorgänge verbunden ist, und zwar um so mehr, je länger und stärker die Schlafmittel wirken. Daraus ergibt sich der besondere Wert der Einschlafmittel oder auch der stärkeren Schlafmittel, solange sie in vorsichtiger Dosierung angewandt werden, so daß die mögliche Lähmung der restitutiven Vorgänge nicht befürchtet zu werden braucht.

Die *Folgen der Schlaflosigkeit* werden von den Betroffenen selber häufig übertrieben empfunden und dargestellt. Auch physiologisch gesehen ist die Notwendigkeit der restitutiven Vorgänge während des Schlafens nicht sehr brennend. An gesunden Personen wurde experimenti causa Schlaflosigkeit bis zu 115 Stunden erzwungen. Die einzig sichere Abweichung vom Normalen war eine erhöhte Reizbarkeit, verbunden mit starker Ataxie. Der Betroffene hatte Mühe, sich aufrecht zu halten. Merkwürdigerweise sind nach solchen Perioden nicht mehr als 8—10 Stunden Schlaf nötig zur vollständigen Erholung.

Müssen Schlafstörungen behandelt werden, so ist wichtig, eine *Regelung des Lebenswandels* zu fordern. Ein gesunder Rhythmus von Schlafen und Wachen, von Arbeit und Erholung, von Essen, Trinken und Ernährungspausen, von Schonung und Abhärtung, einer Enthaltung von Rauschgiften und Medikamenten und andere einfache Verfahren wirken oft schneller und anhaltender, immer aber unschädlicher als Schlafmittel.

Auch ist es sinnlos, Schlafmittel zu verordnen, wenn das störende Krankheitssymptom auf rationelle Art behandelt werden kann. Bei Herzkranken werden Herzmittel gleichzeitig den Schlaf wiederbringen. Schmerzen als Ursache der Schlaflosigkeit werden besser mit analgetischen Mitteln behandelt, gelegentlich sogar mit Stoffen der Morphinumgruppe, die ihrem Namen entsprechend, unter diesen Umständen auch Schlafmittel sein können. Hustenanfälle, Spasmen, Blähungen u. a. verlangen ebenso ihre besondere Therapie. In Fällen von alkoholischem Delirium ist *Apomorphin* als souveränes „Schlafmittel“ empfohlen worden. Der Schlaf trat in solchen Fällen wenige Minuten nach der subcutanen Injektion von 2 bis 6 mg bzw. nach der Brechwirkung ein (SOLLMANN).

Wenn indessen aus besonderen äußeren Gründen eine schlaflose Nacht vorausgesehen werden kann, wenn durch einen guten Schlaf die ärztliche Behandlung erleichtert wird oder in schweren Krankheitsfällen, zur Ersparnis der Körperkräfte und zur Sauerstoffersparnis bei Erregungen (s. S. 211), ist es oft geraten und gelegentlich notwendig, zu Schlafmitteln zu greifen.

Beruhigungsmittel (Sedativa).

Bevor wir uns den eigentlichen Schlafmitteln zuwenden, sollen zunächst einige mild wirkende Beruhigungsmittel wie *Radix Valerianae* und Bromide besprochen werden, die in manchen Fällen durchaus genügen, auch um Schlaf herbeizuführen, und die dann wegen der geringen oder gar fehlenden Nebenwirkungen — außer bei Bromiden in sehr hoher Dosis — besonders begrüßt werden müssen, die aber darüber hinaus im Gegensatz zu den Schlafmitteln auch während des Tages angewandt werden können.

Baldrianpräparate.

Radix Valerianae, von *Valeriana officinalis*, enthält ein ätherisches Öl (*Oleum valerianae*), bestehend aus Estern des campherähnlichen Borneols mit Valeriansäure. Früher hat man hierin den wirksamen Stoff gesehen und hat Stoffe ähnlicher Konstitution dargestellt und als Ersatz für Baldrian empfohlen (*Validol*, *Valisan*, *Bromival* u. a.).

Indessen ist die wirksame Substanz nicht im ätherischen Öl, wohl aber in wässrigen (Baldriantee) und in geringerem Maße in alkoholischen Auszügen (Tinctura Valerianae) enthalten (HAFFNER). Es soll sich um ein α -Methyl-pyrrilketon handeln, das auch synthetisch dargestellt wurde und in hohen Dosen analgetisch und hypnotisch wirkt. Nach anderer Meinung sind die Alkaloide *Chatinin* und *Valerin* für die Wirkung verantwortlich. Diese finden sich nur in der frischen Wurzel und werden beim Trocknen zerstört, wie denn auch in anderen Ländern die frische Wurzel vielfach vorgezogen wird.

Die charakteristische pharmakologische Wirkung solcher Stoffe besteht in ihrem Antagonismus gegen zentral erregende Gifte. So wird nach dem Vorgehen von MODRAKOWSKI u. a. zur Bestimmung der Wirksamkeit von Baldrian diejenige kleinste Menge der Droge ermittelt, welche die motorische Übererregbarkeit nach 1 mg Cocainchlorhydrat je 100 g Maus gerade aufhebt.

Der *Baldriantee*. (1—2 Teelöffel Baldrianwurzel auf 1 Tasse kochendes Wasser, 12 Stunden ziehen lassen, kalt trinken) und gut wirksame Baldrianpräparate, wie *Baldriandispert*, besitzen eine ausgesprochene Großhirnwirkung. Längst bevor Lähmungserscheinungen der niederen Zentren eintreten, werden bestimmte Großhirnfunktionen gedämpft, besonders bei erhöhter Erregbarkeit; auch ist dieses Mittel oft überraschend wirksam bei nervösen Schlafstörungen, aber auch bei sog. nervösen Herzen (Herzklopfen, Herzschmerzen ohne organische Veränderung infolge zu schnellen Wachstums, von Überarbeitung, Exzessen u. a.). Auch bei hysterischen Zuständen kann es wirken. Als leichtes Sedativum gilt auch der *Hopfen* (*Lupulus humulus*), der mehr durch seine Bitterstoffe bekannt ist.

Bromide. Die anorganischen Salze des Broms (1826 von BALARD aus Seesalz dargestellt) besitzen die gleiche spezifische Wirkung bei Zuständen von zentraler Übererregbarkeit in sehr viel stärkerem Maße. Nur bei solchen Zuständen sind sie gleichzeitig Schlafmittel. Ihre Domäne ist indessen die motorische Übererregbarkeit, besonders bei Epilepsie, obwohl sie in dieser Hinsicht in neuerer Zeit durch Luminal und andere Stoffe abgelöst werden.

Rationell anzuwenden sind nur die anorganischen Bromide; sie werden als Natrium- (NaBr), Kalium- (KBr) und Ammoniumsalze (NH_4Br) verordnet. Das Ammoniumsalz gilt als das stärkste, ist aber wenig beständig (Gelbfärbung) und macht wie das verwandte Salmiak (NH_4Cl) Acidosis. Wegen der Reizwirkung konzentrierter Lösungen (*Salzwirkung*) sind Bromide in viel Flüssigkeit zu verordnen.

Wirksam ist weiter das *Calciumbromid*, das besonders in der Kinderpraxis bei Spasmophilie empfohlen wird; bei längerer Anwendung sind die Calciumwirkungen besonders zu berücksichtigen. Bromide sind aber auch in vielen Spezialpräparaten enthalten, so in *Sedobrol* (Würfel mit je 1,1 Natrium bromatum neben wenig Kochsalz und Suppenwürze). Alle diese Bromsalze wirken sedativ nur nach Maßgabe ihres Bromgehaltes, wie Versuche mit elektrischer Reizung der Großhirnrinde ergeben haben.

Die Dosen des Calcium bromatum bei der Spasmophilie der Kinder sind die folgenden: Säuglinge von 4—12 Monaten 0,2—0,3 g, Kleinkinder von 2—5 Jahren 0,4—0,6 g; Schulkinder von 6—12 Jahren 1,0—1,5 g, in allen Fällen 2—3mal täglich.

Schicksal im Organismus. Brom geht im Körper überall hin, wo Chlor hingelangt, ausgenommen das Zentralnervensystem und der Liquor cerebrospinalis, wo es sehr viel schwieriger eindringt, von bestimmten Gehirnerkrankungen abgesehen (Liquordiagnose nach WALTER). Nach der Aufnahme kommt es

daher zur Anhäufung der Bromide in Blut und Geweben, in geringem Maße auch im Gehirn. Die Hälfte des Chloridgehaltes des Blutes und mehr kann durch Bromid ersetzt werden. Bei Epileptikern sind nach Behandlung mit hohen Bromiddosen im Blut bis zu 300 mg-% Bromid ohne toxische Symptome gefunden worden, obwohl bei denselben Konzentrationen auch Todesfälle vorkommen. Bromide bleiben nach der Resorption außerordentlich lange im Körper liegen. Ihre langsame Ausscheidung hängt damit zusammen, daß „die Niere blind“ ist gegen den Unterschied von Chloriden und Bromiden. Die Bromide werden daher nicht als Fremdkörper behandelt, sondern gleichmäßig mit den Chloriden ausgeschieden, und zwar im gleichen Mengenverhältnis, das auch im Blut herrscht. Wird wenig Kochsalz ausgeschieden, so findet sich auch wenig Bromid im Urin. Die Ausscheidung einer einzigen hohen Bromiddosis kann länger als 20 Tage, sogar Monate dauern. In solchen Fällen hält die Niere außerdem Bromide stärker zurück als Kochsalz. Bei kochsalzarmer Ernährung werden die Bromide vermehrt festgehalten und sind daher wirksamer.

Andererseits werden bei starker Kochsalzausschwemmung auch die Bromide reichlicher entfernt. Will man bei Überdosierung oder bei Bromismus die Bromide aus dem Körper entfernen, so erreicht man das am schnellsten durch hohe Kochsalzgaben. Die übliche Dosis beträgt 1,0 NaCl 3mal täglich. Es ist dabei bemerkenswert, daß durch Kochsalzzufuhr das Bromid gelegentlich rascher aus den Geweben vertrieben wird, als die Niere es ausscheiden kann. Es finden sich in solchen Fällen nach Kochsalz ein Ansteigen der Serumbromide und eine Verstärkung der Vergiftungssymptome für einige Tage (WAGNER und BUNBURY).

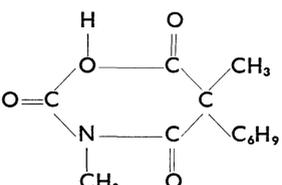
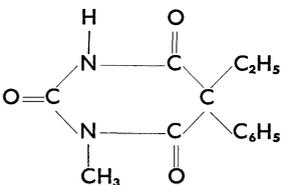
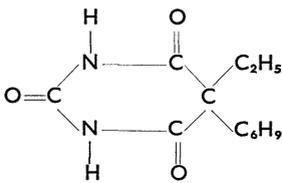
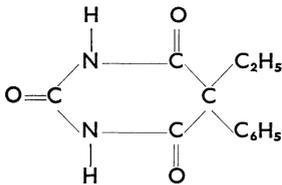
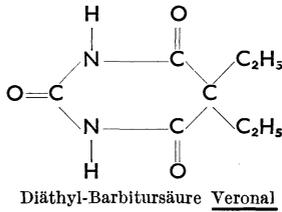
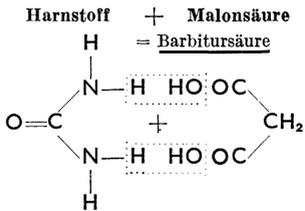
Pharmakologische Wirkung. Bromide haben eine *stark sedative Wirkung*. Betroffen werden in erster Linie die *Großhirnfunktionen*, besonders die motorischen Zentren, wobei auch eine Hemmung der Reflexbewegungen auftritt; Bromide werden daher bevorzugt bei muskulärer Unruhe verordnet. Gleichzeitig wird der Patient apathisch, schläfrig und stumpf. Bromide eignen sich daher besonders auch für mildere Formen der nervösen Übererregbarkeit (z. B. bei Thyreoidismus, Hysterie, Hyperemesis u. a.). Nach hypnotischen Dosen (4—5 g) findet sich eine Herabsetzung des Schluckreflexes, was vor Einführung der Lokalanästhesie für Kehlkopfuntersuchungen u. a. benutzt wurde. Man findet auch träge Pupillenreaktion. Bromide dämpfen frühzeitig die sexuelle Übererregbarkeit (1—2 g Calciumbromid) sowie den *Juckreiz* (eventuell intravenös 0,5—1,0 Bromnatrium als 10%ige Lösung).

In hohen Dosen *verhindern* Bromide *epileptiforme Krämpfe*, die bei Tieren auch durch elektrische Reizung der Großhirnrinde (ALBERTONI) oder durch Krampfgifte der Großhirnrinde, wie Campher, Cocain, Absinth, erzeugt werden können. Indessen lassen sich durch Bromide auch deliröse Zustände erzeugen, und auch bei höchsten Dosen braucht kein Schlaf einzutreten.

Die Behandlung des Epileptikers kann erfolgen durch tägliche hohe Bromiddosen, die wöchentlich um 1 g gesteigert werden bis zum Verschwinden der Anfälle. Man pflegt dann auf die nächst niedere Dosis zurückzugehen. Öfters sind tägliche Bromiddosen von 10—15 g nötig. Durch kochsalzfreie Ernährung wird die Wirkung erheblich gesteigert.

Toxikologie. Ein großer Nachteil der Bromtherapie ist die Gefahr des *Bromismus*. Für praktische Zwecke wird ein Bromidgehalt des Blutes von 200 mg/100 ccm als Grenze der Toxizität angesehen. Es finden sich dann — bei

älteren Patienten vielleicht auch schon bei der Hälfte dieses Wertes — eine zunehmende Unruhe mit Halluzinationen und oft Delirien, mit starkem Tremor



der Hände, oft auch zunehmende Apathie mit Sprachstörungen und Verfall der Körperkräfte. Vom Jodismus unterscheidet sich der Bromismus durch diese narkotische Komponente. Auch fehlt ihm die für Jod charakteristische Beteiligung der inneren Drüsen. In vielen anderen Punkten ist eine große Ähnlichkeit zu bemerken. Ebenso wie beim Jodismus treten nämlich Haut- und Schleimhauterscheinungen auf: Bromacne, bläschenförmige Eruptionen, Erytheme und sogar Geschwürbildungen, daneben Schleimhautentzündungen. Nach einer Statistik aus einem nichtdeutschen Lande wurden unter 77 Fällen, die wegen Bromismus in die Klinik eingeliefert wurden, nicht weniger als 33 gezählt, die durch ärztliche Verordnung Brom erhalten hatten, und bei denen die Symptome des Bromismus nicht frühzeitig genug erkannt worden waren.

b) Allgemeines über Schlafmittel.

Schlaf ist ein Frühsymptom der leichten Narkose, kann daher durch kleine Dosen der gebräuchlichen Narkosemittel herbeigeführt werden. Deren Wirkung geht indessen zu schnell vorüber, die therapeutische Breite ist zu gering, und auch die Nebenwirkungen sind zu bedenklich.

Schlafmittel sind narkotisch wirkende Stoffe mit elektiver, aber milder Wirkung auf die Großhirnrinde, während die lebenswichtigen Zentren der Medulla oblongata und die Reflexfähigkeit erst durch ungleich höhere Dosen betroffen werden.

Die Lähmung der Großhirnrinde nach Schlafmitteln ist sehr viel weniger ausgeprägt als in der Narkose. Das äußert sich am deutlichsten in der Weckbarkeit des Schlafenden. Indessen gibt es Übergänge zu den eigentlichen Narkosemitteln wie Evipan und Tribromäthylalkohol. Gewisse Unterschiede entstehen dadurch, daß die Einzelregionen der Großhirnrinde von den Schlafmitteln nicht gleichmäßig betroffen werden. So werden z. B. die motorischen Zentren frühzeitig von Bromsalzen und Luminal angegriffen. Auch hebt sich eine Gruppe heraus, bei der die Stammganglien des Mittelhirns, insbesondere die vegetativen Zentren, eher als die Großhirnrinde

beteiligt sind: Adalin, Luminal, Prominal, Chloreton u. a. Solche „Hirnstamm-schlafmittel“ sollen sich im Experiment meist dadurch auszeichnen, daß sie an großhirnlosen Tieren stärker wirken als bei Normaltieren, doch wird die experimentelle Grundlage dieser Lehre von GIRDNER bestritten. Ob bestimmte Schlafmittel unmittelbar am Schlafzentrum angreifen, ist bisher noch unbekannt.

In kleinen Dosen lähmen die Schlafmittel die sensorischen und intellektuellen Vorgänge, so daß äußere Reize und innere Erregungen weniger stark zum Bewußtsein kommen. Sie schaffen damit einen Zustand, der dem Einschlafen günstig ist. Mit diesem Ziel sollte man sich im allgemeinen bei Verordnung der Schlafmittel begnügen.

Im chemisch erzwungenen Schlaf sollen Atmung und Kreislauf ebenso wie die peripheren Funktionen völlig intakt bleiben, mit Ausnahme derjenigen Erscheinungen, die an den Wachzustand des Gehirns geknüpft sind. Auch die Restitutionsvorgänge im Stoffwechsel sollen möglichst ungestört weiter verlaufen. Dieser chemische Schlaf soll unmerklich in den natürlichen Schlaf übergehen, so daß das Erwachen erst nach völliger Entgiftung des Schlafmittels und bei völlig klarem Bewußtsein vor sich geht. Bei einem großen Teil der heutigen Schlafmittel sind diese Wünsche im einzelnen bisher noch unerfüllt.

a) Chemie der Schlafmittel.

Schlafmittel finden sich in sehr verschiedenen Klassen organischer Verbindungen.

Alkohole und Aldehyde umschließen auch den *Äthylalkohol*, C_2H_5OH , der, in Form alkoholischer Getränke verwendet, als ältestes Schlafmittel zu gelten hat. Zu ihnen gehört auch das erste synthetische Schlafmittel, nämlich *Chloralhydrat* $CCl_3 \cdot CH(OH)_2$. Weiter haben sich in der Praxis bewährt der Trichlorisobutylalkohol (Chloreton), auch als Acetonchloroform aufzufassen $(CH_3)_2 \cdot C < \begin{smallmatrix} OH \\ CCl_3 \end{smallmatrix}$, und der tertiäre Amylalkohol oder *Amylenhydrat* $(CH_3)_2 \cdot C < \begin{smallmatrix} OH \\ C_2H_5 \end{smallmatrix}$, der *Paraldehyd* $(CH_3C < \begin{smallmatrix} H \\ O \end{smallmatrix})_3$, und der Tribromäthylalkohol (*Avertin*) $CBR_3 \cdot CH_2OH$.

Oft läßt sich feststellen, daß durch Halogenierung des Moleküls die hypnotische Wirkung verstärkt wird. In vielen Fällen haben solche halogenhaltigen Stoffe auch besonders starke Nebenwirkungen auf Herz, Gefäße, Atmung, Leber und Niere, obwohl viele Ausnahmen hiervon bekannt sind.

Urethane sind Ester der Carbaminsäure $NH_2 \cdot COOH$, die als solche nicht beständig ist. Praktisch wichtig sind *Äthylurethan* $NH_2 \cdot COO \cdot C_2H_5$ und *Voluntal*, das Urethan des Trichloräthylalkohols $NH_2 \cdot COO \cdot CH_2 \cdot CCl_3$. Ihnen schließen sich die **Harnstoffderivate** $NH_2 \cdot CO \cdot NH_2$ an, wie Bromisovalerianylharnstoff oder *Bromural* $NH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot OC \cdot CHBr \cdot CH < \begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$, und Bromdiäthylacetylharnstoff oder *Adalin*, $NH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot OC \cdot CBr < \begin{smallmatrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{smallmatrix}$.

Die **Sulfongruppe** umfaßt Diäthylsulfondimethylmethan oder *Sulfonal* $CH_3 > C < \begin{smallmatrix} SO_2 \cdot C_2H_5 \\ SO_2 \cdot C_2H_5 \end{smallmatrix}$, und das nahe verwandte *Trional*. Sie empfahlen sich zur Zeit ihrer Einführung durch völlige Geschmacklosigkeit und gute örtliche Verträglichkeit und führten zu einem nicht zu kurzen, von wenig störenden Erscheinungen begleiteten Schlaf. Seitdem wurden die schweren toxischen Nachwirkungen dieser Stoffe bekannt (Porphyrinurie, Polyneuritis, schwere

Allergien). Sie werden daher meist noch aus Gewohnheit und in den seltensten Fällen verschrieben. Wenn indessen der Arzt aus bestimmten Gründen Sulfonal oder Trional verordnen will, dann sollte es keinesfalls länger als für wenige Tage geschehen.

Barbitursäureabkömmlinge oder Malonylharnstoffe sind Kondensationsprodukte aus substituierten Malonsäuren und Harnstoff.

Die älteste Verbindung dieser Reihe ist Veronal oder Acidum diaethylbarbituricum. Etwa 20 verschiedene Barbitursäureabkömmlinge werden therapeutisch verwendet. Unter ihnen lassen sich drei Gruppen unterscheiden, nämlich die *kurz- und rasch wirkende Evipangruppe* mit Evipan und Eunarcon, die *langwirkenden* Schlafmittel der *Veronalgruppe* mit Veronal, Medinal, Dial, Amytal, Somnifen u. a., der sich auch die Barbitursäuren mit mittlerer Wirkungsdauer wie Phanodorm, Noctal und Pernocton und die *spasmolytische* und *antiepileptische Luminalgruppe* mit Luminal und Prominal anschließen.

An Stelle der Barbitursäure ist auch das chemisch verwandte Hydantoinmolekül $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—NH} \\ | \quad \diagup \\ \text{CO—NH} \end{array} > \text{CO}$ zum Aufbau von Schlafmitteln verwandt worden, so z. B. im *Phenyläthylhydantoin* oder Nirvanol, das Veronalcharakter besitzt, sowie im *Diphenylhydantoin* oder Epanutin bzw. Dilantin, das durch starke anti-epileptische Wirkung ausgezeichnet ist und daher der Luminalgruppe zugehört.

β) Einschlaf-, Durchschlaf-, Dauerschlafmittel.

In einer früheren Periode der Medizin, ebenso wie jetzt noch in Laienkreisen, suchte man im Schlafmittel nur die allgemein narkotische Wirkung. Wahllos wurden solche Stoffe konsumiert, oft verschiedene in der gleichen Nacht.

Heute hat man neben der *allgemeinen Schlafwirkung* die *spezifische Seite* zu berücksichtigen und sucht zu festen Indikationen zu gelangen.

So gibt es zwei verschiedene Typen der Schlaflosigkeit. Auf der einen Seite die *Einschlafstörung*; hier wird man die schnell, aber kurz wirkenden *Einschlafmittel* bevorzugen: Bromural, Evipan, Voluntal u. a. Sie sind gleichzeitig auch leichte Schlafmittel oder tags genommene Sedativa. Auf der anderen Seite steht der *Greisenschlaf*, dadurch gekennzeichnet, daß nach promptem Einschlafen schnell das Erwachen folgt. In solchen und ähnlichen Fällen braucht man mittelstarke und schwere *Durchschlafmittel*, wie Phanodorm, dessen Wirkung 6—7 Stunden anhält, Veronal, Dial, Paraldehyd, Adalin, deren Hauptwirkung erst nach 8—10 Stunden vorüber ist. Solche in therapeutischer Dosis verordneten Durchschlafmittel können sich am nächsten Morgen durch Schwindel oder andere nervöse Störungen verraten.

Während *Einschlaf-* und *Durchschlafmittel* im allgemeinen zur Sicherung des sonst unzulänglichen oder fehlenden Nachtschlafs verwendet werden, wird der *Dauerschlaf* zur Erzielung ganz bestimmter therapeutischer Zwecke (z. B. für Morphiumentziehungskuren, Behandlung des Wundstarrkrampfes u. a.) verwendet. Die hierzu verwandten Schlafmittel werden in ganz bestimmter Dosis, in bestimmten Intervallen, oft in Kombination verordnet. Benützt werden vor allem Chloralhydrat, Avertin, Paraldehyd, Luminal, Somnifen u. a. Dabei wird es mehr von der ärztlichen Technik als von den Eigenschaften des gewählten Schlafmittels abhängen, ob dieser Dauerschlaf sich genügend lange und tief durchführen läßt und ob er genügend sicher ist.

Neben der *Schlafdauer* ist auch die *Schlaftiefe* zu berücksichtigen, und man spricht von starken Schlafmitteln, wenn sie zu einem besonders tiefen Schlaf führen, aus dem der Patient erst mit Hilfe starker Weckreize geweckt werden kann.

Für kürzeste Zeit läßt sich ein tiefer Schlaf, ja sogar eine Narkose herbeiführen durch intravenöse Injektion von *Evipannatrium*; länger, über 1—2 Stunden, hält der rectale Avertinschlaf an und kann mit wiederholten Dosen — wie z. B. bei der Behandlung des Wundstarrkrampfes nach LÄWEN — auch beliebig verlängert werden; lang anhaltende und starke Schlafwirkung entfalten das rectal verabreichte *Chloralhydrat* und das intramuskulär injizierte *Luminalnatrium*. Zur Behandlung des Status epilepticus dienen auch hohe rectale Dosen von *Amylenhydrat*.

Neben der allgemein narkotischen Wirkung sucht heute der Chemiker vereint mit den Pharmakologen bestimmte **spezifische Wirkungen** der neuen Schlafmittel zu erzielen. Die im Mittelhirn vereinigten vegetativen Funktionen, die sich bei Übererregung in lokalisierter *Fehlspannung der quergestreiften und glatten Muskulatur*, d. h. in spastischen Zuständen äußern, reagieren fast gesetzmäßig auf Hirnstammschlafmittel vom Charakter des Luminals und Prominals. Die gleichen Stoffe besitzen auch eine *antiepileptische Wirkung*. Adalin hat in vielen Fällen eine gute Wirkung bei dem MENIÈRESchen Symptomenkomplex, wirkt also auf die Zentren, die mit dem inneren Ohr verbunden sind. Es gibt Schlafmittel, die fast spezifisch das Brechzentrum beeinflussen, so eine *antiemetische Wirkung* entfalten wie *Avertin* und *Chloreton*. Es gibt andere Schlafmittel, die eine besonders starke *Stoffwechsellenkung* herbeiführen wie Luminal.

Im allgemeinen hat der Arzt zu berücksichtigen, daß die Schlafmittel um so weniger schädlich sind, je schneller sie abgebaut werden. In dieser Hinsicht muß besonders verwiesen werden auf die kurz dauernden Einschlafmittel wie Evipan, Bromural, Voluntal, während Stoffe wie Veronal, Dial, Luminal u. a. infolge ihrer besonders langsamen Ausscheidung bzw. Entgiftung zu Kumulationserscheinungen Anlaß geben können.

Die **Motivierung des Schlafmittelverordnens** durch den Arzt geschieht unter den verschiedensten Gesichtspunkten. Pharmakologisch am besten begründet ist die *Gegenwirkung der Schlafmittel gegen zentrale Erregungserscheinungen* der verschiedensten Arten. Diese können sich in einer allgemeinen Übererregbarkeit äußern. Sie mögen aber auch vornehmlich bestimmte Zentren des Gehirns betreffen, wobei besonders an die Zentren des Hirnstamms mit den damit verbundenen spastischen Zuständen in der Peripherie zu denken ist, die mitunter schon auf sehr kleine Luminaldosen ansprechen. Aber auch an die Erregung des Brechzentrums oder die der Gleichgewichtszentren ist zu erinnern. Die schwersten Formen der zentralen Übererregung äußern sich in allgemeinen Kramp fzuständen tetanischer oder klonischer Natur bei Epilepsie, Chorea, Eklampsie, Tetanus, Cocainvergiftung u. a.

Alle derartigen zentralen Erregungserscheinungen können heute durch eine richtige Dosierung von geeigneten Schlafmitteln wieder dem Normalen angeglichen werden. Dabei wird man entsprechend dem Grade der zentralen Übererregung auch die Stärke der Schlafmittel und ihre Dosis auswählen. Für die stärksten Kramp fzustände kommen nur stärkste Schlafmittel (*Avertin*, *Chloralhydrat*, *Luminal*) in Frage. Ihre krampflösende Wirkung geht

weitgehend parallel mit der Blutdrucksenkung und daraus ergibt sich z. B. die Vorzugsstellung des *Chloralhydrats* trotz seiner genannten Nebenwirkungen (s. S. 183). Aus dem gleichen Grunde ist das Luminalnatrium für solche Fälle besonders geeignet.

Rp. Luminalnatrii 2,0

Aq. dest. ad 10,0

Sterilisa!

S. Zu Händen des Arztes. — NB. 1—3 cem intramuskulär.

Die Behandlung des Tetanus mit Avertin erfolgt nach besonderem, von LÄWEN angegebenen Schema. Für die Behandlung der Eklampsie werden auch hohe und wiederholte Dosen von Magnesiumsulfat verwendet (s. S. 184).

Ein weiteres großes Indikationsgebiet der Schlafmittel ist das der *chemisch erzwungenen Ruhe als Heilfaktor* (s. S. 20). Eine sehr alte ärztliche Erfahrung lehrt, daß bei bestimmten Krankheiten die Verabreichung von Opiaten eine oft zauberhafte Wirkung entfalten kann, und zwar durch innere Sauerstoffersparnis (s. S. 211). In den modernen Schlafmitteln hat der Arzt wertvolle und weitgehend harmlose Mittel zur Verfügung, mit denen er zwar nicht diese volle Opiatwirkung erzielt, mit denen er aber therapeutisch viel erreichen kann, ohne die schweren Nebenwirkungen der Opiate befürchten zu müssen.

Schlafmittel können auch manchmal die Opiate ersetzen, wenn diese *aus Gründen der Humanität* erwogen werden bei hoffnungslosen Kranken, oder bei solchen, die an sonst nicht beeinflussbaren und unerträglichen chronischen Schmerzzuständen leiden. Das Schlafmittel führt hier wenigstens eine seelische Beruhigung herbei, die sich gelegentlich noch als beruhigende Nachwirkung auch nach Abklingen der eigentlichen schlafmachenden Wirkung äußert. Bei weniger gefährlichen Schmerzzuständen wird man eher von Schlafmitteln, z. B. in Form der Kombinationspräparate mit Coffein oder Pyramidon (s. S. 201), Gebrauch machen als von Opiaten.

Zuletzt hängt der zunehmende Verbrauch an Schlafmitteln jeder Art zusammen mit der fortschreitenden *technischen Entwicklung der Medizin*. Hierbei sei besonders erinnert an die Vorbereitung von Narkose und Lokalanästhesie mit Hilfe dieser Stoffe, die eine Einsparung von Narkosemitteln und von örtlich betäubenden Arzneistoffen ermöglichen. Andererseits sind es vor allem *Anforderungen des heutigen Erwerbslebens*, denen der Betroffene ohne ärztliche Hilfe nicht gewachsen ist, wie z. B. die Notwendigkeit langer Eisenbahnfahrten u. a. Es ist bekannt, daß bei Menschen, die nicht ganz ihrer Nerven Herr sind, nach einer mit Hilfe eines Schlafmittels wohl durchschlafenen Nacht am nächsten Morgen die Aufnahme- und Konzentrationsfähigkeit sowie die Handlungsbereitschaft wesentlich verbessert sein kann, und es gibt Geschäftsleute, die ausdrücklich angeben, daß sie sich danach leistungsfähiger fühlen (CЛОEТТА).

Wie erwähnt, sind Schlafmittel um so harmloser, je schneller sie abgebaut werden; in dieser Hinsicht sind die *Einschlafmittel* besonders wertvoll. Darüber hinaus aber sollte man versuchen, mit kleinen Dosen der Schlafmittel auszukommen. Unter Umständen dagegen empfiehlt es sich aus psychologischen Gründen, zu Beginn der Behandlung einmal eine hohe therapeutische Dosis zu geben und mit kleinen Dosen fortzufahren. Dieses Vorgehen, bei dem man die erhöhte Gefahr einer möglichen Überempfindlichkeit in Rechnung zu

stellen hat, kann auch bei anderen Arzneistoffen mit großer therapeutischer Breite erwogen werden, z. B. bei Verordnung von Codein. (Gemäß Besprechung mit KÜLZ.)

γ) Gefahren der Schlafmittel.

Die wahllose Verabreichung von Schlafmitteln, wozu schon der Name Schlafmittel vor Einführung des Rezeptzwanges vielfach verleitete, ist nicht ohne Gefahr. Todesfälle bei der *einmaligen üblichen therapeutischen Dosis* sind fast unbekannt, sofern nicht schwere, komplizierende äußere Faktoren oder gefährliche, pathologische Zustände gleichzeitig vorlagen. Indessen können für den Betroffenen sehr unerfreuliche Nebenwirkungen entstehen durch allergische Reaktion. Besonders gefährdet sind Personen mit Neigung zu Asthma, Urticaria, schweren menstruellen Störungen u. a. Hierher rechnen auch — als ganz seltene Einzelercheinungen — die tödlich verlaufenen Fälle von Dermatitis exfoliativa. Wird die übliche therapeutische Dosis erheblich überschritten, so können *Affektstörungen* auftreten. Sie finden sich besonders bei psychisch labilen und bei psychisch belasteten Personen. Bei letzteren kann die Erbanlage akut manifest werden. Es können aber auch z. B. Herzranke und Patienten mit akuten Infektionskrankheiten dadurch betroffen werden. Es finden sich dann neben Affektstörungen auch Verwirrungszustände, Muskelschmerzen u. a.

Im ganzen gesehen sind diese Zustände sehr selten. Die wesentliche Gefahr der Schlafmittel ergibt sich vielmehr bei *chronischem Gebrauch*, richtiger als *Mißbrauch* bezeichnet. Der verantwortungsbewußte Arzt hat zu erwägen, daß durch unbegründetes Verschreiben Patienten mit bestimmter körperlich-seelischer Konstitution schwer geschädigt werden können. Auch hier stehen die zentralen Wirkungen im Vordergrund. Es können *Suchten* entstehen, die zwar nicht wie die Morphiumsucht mit vegetativen Störungen verbunden sind; die bei Entziehung einsetzenden nervösen Störungen können indessen so stark sein, daß z. B. der *Veronalismus* gelegentlich ebenso schwer zu behandeln ist wie der Morphinismus.

Diese *Suchtbildung* hängt zusammen mit einer eigentümlichen Euphorie, die manchmal sogar — z. B. bei Arbeiten, die als lästig und langweilig empfunden werden — zu einer vermeintlichen Leistungssteigerung führen kann. Die Euphorie ist bei bestimmten Personen mit rauschartiger Heiterkeit verbunden; das ist bei Veronal, Luminal und Phanodorm beobachtet worden. Phanodorm vor allem scheint in den letzten Jahren besonders häufig zu auffälligen Suchterscheinungen geführt zu haben. Es wird besonders gefährlich in Kombination mit Coffein oder coffeinhaltigen Getränken. Häufig ist die Suchtbildung auch auffälliger, wenn das Schlafmittel in oder mit alkoholischen Getränken genommen wird. Auch ohne eigentliche Sucht können sich durch chronischen Mißbrauch schwere nervöse Störungen entwickeln, wie allgemeine Apathie, Schwäche des inneren Antriebes und der Konzentrationsfähigkeit, erhöhtes Schlafbedürfnis, Ataxie, Halluzinationen, deliröse Zustände, epileptiforme Krämpfe und andere neurologische Symptome (POHLISCH und PANSE).

Nicht außer acht lassen darf man ferner die *peripheren Wirkungen* der Schlafmittel, besonders auf Leber, Niere und Knochenmark. Auch die *kumulativen Eigenschaften* sind zu berücksichtigen (s. S. 11). Aus all diesen Gründen sind behördliche Maßnahmen zur Eindämmung des Mißbrauchs der Barbitursäureabkömmlinge ergriffen worden. Nach den zur Zeit geltenden Bestimmungen unterliegt jeder Barbitursäureabkömmling der ärztlichen Rezeptpflicht.

Das Rezept muß eine Gebrauchsanweisung enthalten, die die Einzel- und die Tagesgabe erkennen läßt. Man sollte möglichst die kleinste Packung verschreiben.

Die Abgabe in den Apotheken ist auf dem Rezeptblatt durch Aufdruck des Stempels der Apotheke und durch Notierung des Tages der Abgabe kenntlich zu machen.

a) Diäthyl-, Diallyl-, Dipropyl-, Phenyläthyl-Barbitursäure (Veronal und Medinal, Dial, Curral, Proponal, Luminal, Luminalnatrium) unterliegen dem jedesmaligen Rezeptzwang, etwaige entgegenstehende ärztliche Rezeptvermerke haben keine Geltung.

b) Alle übrigen Barbitursäureabkömmlinge (Evipan, Noctal, Phanodorm usw.) dürfen auf ein und dasselbe Rezept nur innerhalb 6 Monaten abgegeben werden, was durch die Apothekenvermerke (s. S. 215) kontrolliert werden kann.

c) Arzneimittel, die neben einem Barbitursäureabkömmling noch Pyramidon (Amidopyrin, Aminophenazon, Dimethyl-aminophenyldimethylpyrazolon) enthalten (Veramon, Allional, Cibalgin, Optalidon usw.), dürfen gleichfalls nur innerhalb 6 Monaten in der Apotheke abgegeben werden.

Der Arzt kann die Dauer seines Rezeptes nach b und c noch beliebig abkürzen, also auch auf einmalige Abgabe beschränken.

Auch die **akute Schlafmittelvergiftung** durch Mißbrauch ist infolge Einführung des Rezeptzwanges sehr viel seltener geworden. Immerhin läßt sich nicht ausschließen, daß solche Stoffe zu Selbstmordzwecken beschafft werden. Auch ist zu berücksichtigen, daß an Schlafmittel gewöhnte Menschen im Halbschlaf unbewußt eine Tablette nach der anderen nehmen können, wenn diese offen auf dem Nachttisch liegen.

Leider sind auch Verwechslungen häufig, besonders bei kleinen Kindern. Bei absichtlicher Vergiftung wird die tödliche Dosis gewöhnlich für sehr viel geringer gehalten als sie wirklich ist. Besonders gefährdet sind Kranke mit schwerer Anämie oder mit Leber- und Nierenkrankheiten.

Die große Gefahr bei *Neugeborenen*, die während der Geburt unter der Wirkung narkotischer Stoffe standen, liegt in Atmungsstörungen; diese treten häufig z. B. schon auf, wenn die Mutter zur Erleichterung der Geburtsschmerzen Narkosemittel, Schlafmittel oder Opiate erhält. Im Tierexperiment zeigt sich nämlich, daß die intrauterinen Atmungsbewegungen des Fetus gegen Narkotica weit empfindlicher sind als die Atmung der Mutter, und daß die ersten Atemzüge eines künstlich geborenen Tieres einen völlig anderen und gefährlichen Charakter haben, wenn das Muttertier durch Narkose oder Schlafmittel empfindungslos gemacht wurde, anstatt durch Spinalanästhesie. Schon nach lang wirkenden Barbitursäureabkömmlingen treten solche asphyktische Zustände häufiger auf als ohnedem. Man sollte daher, wenn überhaupt, nur kurz wirkende Schlafmittel verwenden, deren Wirkung bei der Geburt selber wieder abgeklungen ist. Besonders verhängnisvoll ist in dieser Hinsicht die Anwendung von Opiaten in Kombination mit Scopolamin. Eine solche Asphyxie aber kann Anlaß sein zu degenerativen Veränderungen der Ganglienzellen und infolgedessen zu bleibenden Gehirnsymptomen (IRVING).

Die Behandlung der akuten Schlafmittelvergiftung besteht in Entleerung des Magen-Darmkanals (s. S. 336), Anwendung von Coramin, Cardiazol oder Icoral in Weckdosen und von peripheren Kreislaufmitteln, wie Ephedrin, Sympatol und Veritol. Dazu tritt die Sorge für genügende Lungenventilation mit Hilfe von Sauerstoff mit Kohlensäurezusatz und die Sorge für Aufrechterhaltung einer genügenden Diurese durch Flüssigkeitszufuhr.

c) Die wichtigsten Schlafmittel.

Chloralhydrat ist das älteste synthetische Schlafmittel (LIEBREICH 1869). Seine Darstellung und seine Anwendung erfolgten auf Grund bewußter chemischer Überlegungen. Mit dem Chloralhydrat beginnen unsere wissenschaftlichen Kenntnisse von den Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharma-

kologischer Wirkung. Es trat an die Stelle der Opiate, die bis dahin auch als Schlafmittel ein Monopol besaßen.

Chloralhydrat besitzt eine gewisse *örtlich betäubende*, besonders juckstillende Wirkung, wovon man z. B. bei Pruritus Gebrauch macht. Auffallend sind weiter seine *örtlich entzündungserregenden* Eigenschaften. Auch auf die Schleimhaut des Magens wirkt Chloralhydrat stark reizend, führt nach der Eingabe zu Schmerzen in der Magengegend (sollte daher nach dem Essen gegeben werden) und ist bei Magen-Darmkrankheiten zu vermeiden. Rectal wird es besser vertragen, besonders bei Schleimzusatz (Gummi arabicum, Salep-, Tragant- oder Haferschleim). Ein solcher Schleimzusatz ist bei der praktischen Verordnungsweise von Chloralhydrat allgemein gebräuchlich, ja erforderlich.

Chloralhydrat wird *rasch resorbiert*, ist bereits nach 5—10 Minuten im Blut, geht im Körper in den ebenfalls stark narkotisch wirkenden Trichloräthylalkohol über — nicht dagegen in Chloroform, wie LIEBREICH seinerzeit annahm — und wird anschließend hauptsächlich durch Koppelung an Glucuronsäure zu Urochloralsäure entgiftet.

Chloralhydrat ist ein *sehr starkes Schlafmittel*, und die dadurch erzeugte Schlaftiefe kann beträchtlich sein. Die Wirkung einer geringen therapeutischen Dosis erstreckt sich fast allein auf das Zentralnervensystem. Das Aufwachen erfolgt dementsprechend nach einigen Stunden wie aus natürlichem Schlaf und ohne unangenehme Nachwirkung. Ein leichter Chloralhydratschlaf wird bereits von milden Erregungsmitteln der Großhirnrinde wie Coffein durchbrochen. Nach hoher Dosierung von Chloralhydrat muß man schon Cardiazol oder Coramin zu Hilfe nehmen, um eine Weckwirkung zu erzielen. Nach solchen hohen Dosen werden aber auch die tieferen Zentren, besonders das Vasomotoren- und gelegentlich auch das Atmungszentrum, ergriffen.

Bei der *Behandlung zentraler Krampfzustände bei Kindern* wie Chorea u. a., ist Chloralhydrat unentbehrlich. Es ist für diesen Zweck, wie die Erfahrung gezeigt hat, besonders geeignet durch die Möglichkeit, es per rectum einzuführen. Seine Vorzugsstellung hierbei beruht pharmakologisch gesehen auf seiner rasch einsetzenden, indessen nicht allzu lange anhaltenden, stark narkotischen Wirkung, und auf der damit verbundenen Blutdrucksenkung, die von den Kindern erfahrungsgemäß gut vertragen wird. In richtiger Dosis bei Kindern angewandt ist es fast gefahrlos.

Auch bei Erwachsenen ist Chloralhydrat zur Behandlung zentraler Krampfzustände wie Eklampsie, Cocain-, Strychninvergiftung u. a. durchaus geeignet, obwohl seine Nebenwirkungen hier stärker ausgesprochen sind. Abgesehen von seiner Wirkung auf das Vasomotorenzentrum kann nämlich Chloralhydrat auch eine direkte Herzmuskelschwäche herbeiführen, so daß nicht allzu selten auffällige Zirkulationsstörungen, Cyanose u. a. einsetzen, indessen nur nach hohen Dosen. Es ist nämlich äußerst fraglich, ob Vasomotoren- und Atemzentrum auf die übliche geringe Schlafdosis von 1,0 g überhaupt ansprechen, da die Lähmungen dann nicht stärker sind als im natürlichen Schlaf. Bei Herzkranken und bei Neigung zu Kollaps ist es trotzdem in besonders vorsichtiger Dosierung anzuwenden oder ganz zu vermeiden. Es ist aber andererseits früher in geringerer Dosierung und oft mit günstigem Erfolg sogar bei Angina pectoris angewendet worden, wobei häufig die Heilwirkung der chemisch erzwungenen

Ruhe wohl stärker war als die mögliche Herzschiädigung. Auch muß betont werden, daß infolge der Erfahrungen eines halben Jahrhunderts über die Toxikologie des Chloralhydrats mehr zu sagen ist als über die modernen Schlafmittel, deren toxische Nebenwirkungen erst langsam bekannt werden. Im ganzen gesehen ist daher die Verdrängung des Chloralhydrats durch neuere Schlafmittel in der Klinik nicht zu verstehen.

Die **akute Vergiftung** ist charakterisiert durch Lähmung der lebenswichtigen Zentren der Medulla oblongata. Bei chronischer Zufuhr kann es gelegentlich zu leichten degenerativen Veränderungen in Leber, Herz und Nieren führen. Diese sind aber mit den schwerwiegenden Veränderungen, die sich etwa der Chloroformnarkose anschließen können, überhaupt nicht zu vergleichen; äußerst selten oder nie ist infolge von Chloralhydrat eine akute gelbe Leberatrophie aufgetreten. Für die äußerst geringen Gewebswirkungen sprechen auch Fälle, bei denen selbst nach täglichen Dosen von 8—10 g, die über 10 bis 20 Jahre gegeben wurden, keine schweren Störungen eingetreten sind (ZANGGER). Dagegen sind Fälle von *Chloralhydratsucht* beschrieben worden, bei denen Verdauungsstörungen und Hautsymptome zum Vorschein kamen, die bei einzelnen Kranken aber an den Morphinismus erinnerten. Bei der Entziehung traten Abstinenzsymptome auf. Auch unabhängig von der Suchtbildung sind psychische Störungen beschrieben worden. Doch scheinen solche Fälle nicht häufiger zu sein als bei anderen Schlafmitteln.

Bei der Behandlung der Eklampsie wird gelegentlich Chloralhydrat zusammen mit Morphin nach besonderem Schema gegeben (STROGANOFF-Kur).

Hierbei wird im Laufe der nächsten Tage bis zur Unterdrückung der eklamptischen Anfälle je nach dem Zustand der Patientin 3mal in 24 Stunden 0,5—1,5 g Chloralhydrat rectal mit Milchzusatz verabfolgt. Zwischen den Chloralhydratdosen wird 0,01 Morphin injiziert. Obwohl von anderer Seite das Morphin wegen seiner stark diuresehemmenden Wirkung und wegen der erhöhten Gefahr für das Kind abgelehnt wird, erzielte STROGANOFF in 402 Fällen eine außerordentlich geringe Mortalität der Mütter von 7,2%.

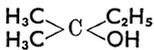
In letzter Zeit ist auch dieser erfahrene Arzt zur Magnesiumsulfatbehandlung übergegangen, und zwar trotz der vermehrten technischen Schwierigkeiten. (Höchstens 4mal in 24 Stunden 20—30 ccm einer 20%igen $MgSO_4$ -Lösung intramuskulär bzw. nach anderen Autoren 20 ccm einer 10%igen $MgSO_4$ -Lösung in 20%iger Glucoselösung stündlich intravenös.) Als Gegenmittel hat eine Calciumlösung bereitzustehen. Bei diesem Vorgehen erzielte STROGANOFF unter 2046 Patientinnen eine Mortalität von 3,4%. In Deutschland hat man bei der ursprünglichen STROGANOFF-Kur das Chloralhydrat vielerorts durch Luminalinjektionen ersetzt, die technisch leichter zu handhaben sind.

Chloralose bildet sich durch Kondensation von Chloralhydrat und Zucker, und ist wegen ihrer geringen Nebenwirkungen für den Tierversuch unentbehrlich. Besonders läßt es die Nierenfunktion im Gegensatz zu den meisten Schlafmitteln völlig intakt.

Ähnlich dem Chloralhydrat wirkt der nahe verwandte **Trichlorbutylalkohol (Chloreton)**. Im Gegensatz zu Chloralhydrat verursacht er keine Schleimhautreizung, hat vielmehr eine gewisse lokalanästhesierende Wirkung. Er wird zu den *Hypothalamusmitteln* gerechnet. Er ist in einigen bekannten Seekrankheitsmitteln enthalten, wird aber allein oder als Schlafmittel kaum verwendet.

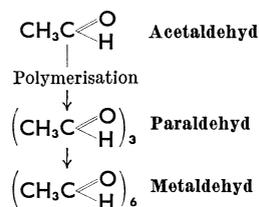
Von geringer praktischer Bedeutung ist auch der tertiäre Amylalkohol, *Amylenhydrat*, eine wasserklare Flüssigkeit, deren Schwerlöslichkeit bei der Verwendung zu beachten ist (in viel Wasser zu geben!). Es ist ein mild wirkendes

Schlafmittel mit auffallend geringem Einfluß auf die lebenswichtigen Zentren der Medulla oblongata. Herz, Blutdruck und Atmung bleiben daher auch bei höheren Dosen intakt. Sein größter Nachteil ist die rasche Gewöhnung. Es wird bei der Behandlung des Status epilepticus angewandt.



Paraldehyd ist ein vom ärztlichen Standpunkt aus besonders empfehlenswertes, fast völlig unschädliches, einfaches Schlafmittel. Er entsteht durch Polymerisation des Acetaldehyds $\text{CH}_3\text{C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix}$, des bekannten Zwischenproduktes des Kohlehydratstoffwechsels.

Er ist in Dosen von 3—8 g (Max. Dosen 5,0! 10,0!) — wegen der örtlichen Reizwirkung und des brennenden Geschmacks reichlich mit Wasser (1:20) verdünnt — ein sicher und rasch wirkendes Schlafmittel. Er ist milder als Chloralhydrat. Die Wirkung erstreckt sich fast ausschließlich auf das Gehirn, so daß Atmung und Kreislauf, Stoffwechsel, glatte Muskulatur und innere Drüsen kaum berührt werden. Von seiten der Nieren kann man sogar eine gesteigerte Diurese beobachten, ähnlich wie nach Chloralose. Auch bei vielfacher Überdosierung hat Paraldehyd nicht zum Tode geführt. Ein einziger Todesfall wird in der Literatur verzeichnet. Er ist daher besonders angezeigt bei Befürchtung von Selbstmordversuchen, z. B. in psychiatrischen Anstalten. Er soll *nicht mit Opiaten* kombiniert werden.



Diese willkommenen und auch durch die modernsten Schlafmittel nicht erreichten wertvollen Eigenschaften des Paraldehyds werden *leider* eingeschränkt durch seine Unbeliebtheit bei den Patienten. Das kann oft von Vorteil sein. Es besitzt einen *schlechten Geschmack*, der sich durch Citronenschale oder ähnliches verdecken läßt, und einen noch schlechteren, durchdringenden *Geruch*, der auch in die Atmungsluft übergeht. Es wird von Alkoholikern berichtet, die seine nahen chemischen Beziehungen zum Äthylalkohol entdeckten und ihn als Rauschmittel benutzten. Sogar Fälle von Delirium tremens nach Paraldehyd sind beschrieben worden.

Bei weiterer Polymerisation des Acetaldehyds bildet sich Metaldehyd, der als fester Brennstoff in „Meta“-Sicherheitstabletten im Handel ist. Bei unvorsichtiger Aufbewahrung fallen diese leicht in die Hände spielender Kinder. Dann hat es sich als ein *gefährlicher Giftstoff* erwiesen; nach 1—2 Tabletten soll schon der Tod eintreten. Die Metatabletten haben daher einen scharf bitteren Stoff als warnenden Zusatz erhalten.

Urethan (Äthylurethan) wurde 1884 von SCHMIEDEBERG eingeführt, weil er hoffte, daß der Äthylalkohol durch die erregende Wirkung des mit der Carbonsäure eingeführten Ammoniaks seine Nebenwirkungen auf Atmung und Kreislauf verlieren würde; auf diesem Wege sollte ein für die lebenswichtigen Zentren ungefährliches Schlafmittel geschaffen werden. Das ist ihm in gewissem Maße auch gelungen, und im Tierversuch ist es viele Jahrzehnte lang das führende Schlafmittel gewesen. Bei der klinischen Prüfung dagegen stellte sich heraus, daß seine Wirkung beim sonst gesunden Erwachsenen zu schwach ist. Dagegen ist es in der Kinderpraxis zu gebrauchen und wird wegen der fehlenden Nebenwirkungen auf Herz und Gefäße auch viel verwendet. Auch für dekrepite Patienten kann Äthylurethan stark genug sein.

Im **Volantal** (Urethan des Trichloräthylalkohols) ist infolge der Halogenierung die narkotische Wirkung des Äthylurethans erheblich verstärkt worden. Auch dieses Schlafmittel hat nur geringe Nebenwirkungen. Es zeichnet sich aus durch besonders rasche Wirkung, so daß in wenigen Minuten der Schlaf eintreten kann. Es ist ein typisches Einschlafmittel, das nur über 3—4 Stunden wirkt (Tabletten zu 0,5 g).

Bromural (Bromisovalerylharnstoff) ist ein weiteres, wenn auch milder als Voluntal wirkendes *Einschlafmittel*, das fast ohne Nebenwirkungen ist. Die Wirkung hält etwa 3—4 Stunden an, kann aber wegen der guten Verträglichkeit durch erneute Gabe gefahrlos verlängert werden (Tablette zu 0,3 g, 1—3 Stück). Es eignet sich wegen seiner milden Wirkung hauptsächlich für einfachere Fälle von nervöser Schlaflosigkeit.

Adalin (Bromdiaethylacetylharnstoff) ist ein mittelstarkes Schlafmittel, das sehr viel langsamer als Bromural abgebaut wird, gelegentlich noch am nächsten Morgen nachwirkt. Es wirkt oft spezifisch bei MENIÈRESchem Symptomenkomplex und ist in solchen Fällen chronisch über Jahrzehnte gegeben worden, mit immer gleich günstigem Erfolg und ohne in therapeutischen Dosen Giftwirkungen zu entfalten (Tabletten zu 0,5 g). Bei Mißbrauch sind einige wenige Todesfälle beschrieben worden.

Bei MENIÈREScher Krankheit kann auch die alte CHARCOTSche *Chinin*therapie versucht werden (0,1—0,6 g Chinin täglich unter Einhaltung von Pausen und unter Berücksichtigung der Kumulationserscheinungen). Auch *Calcium*- und *Pilocarpin*injektionen sind als wirksam empfohlen worden.

Sedormid (Allylisopropylacetylharnstoff) ist ein Sedativum und leichtes Hypnoticum, das wegen seiner guten Wasserlöslichkeit rasch wirkt. Es sind Fälle von allergischer Thrombopenie nach Sedormid beschrieben worden. Seine Abgabe in den Apotheken ist einem besonderen Rezeptzwang unterstellt worden. Tabletten zu 0,25 g, 1—3 Tabletten.

Veronal, Acidum diaethylbarbituricum bzw. Urea diaethylmalonylica, wurde von E. FISCHER und v. MERING 1903 in die Therapie eingeführt (Formel S. 176). Es ist in Wasser bei Zimmertemperatur nur 1 : 170 löslich, besser löslich und daher rascher wirksam in warmen Getränken. Es ist in Tabletten zu 0,5 g im Handel. In anderen Ländern ist die Tablettendosis auf 0,3 g herabgesetzt worden. Man versuche daher, zunächst mit $\frac{1}{2}$ Tablette auszukommen. Bei stärkeren Erregungszuständen kann man andererseits auch mehr als 1 Tablette verordnen (Maximaldosen 0,75! 1,5!).

Die Natriumsalze der Barbitursäuren sind wasserlöslich. Wegen ihrer Zersetzlichkeit in wässriger Lösung sind sie indessen nur in Pulverform im Handel und müssen erst kurz vor dem Gebrauch aufgelöst werden. Sie dienen hauptsächlich zu Injektionen.

Das leichtlösliche Natriumsalz der Diäthylbarbitursäure ist als **Medinal** im Handel. Es ist zu bedenken, daß alle solche Natriumsalze an sich unwirksam sind. Aus ihnen muß vielmehr zunächst die wirksame Barbitursäure abdissoziieren. Das geht bei Veronalnatrium sehr langsam, bei Evipannatrium z. B. sehr schnell vor sich. Daher bietet Medinal als orales Schlafmittel gegenüber dem Veronal keinen Vorteil.

Pharmakologisch und therapeutisch gesehen entstand mit der Einführung des Veronals ein großer Fortschritt gegenüber dem damals alles beherrschenden Chloralhydrat und besonders gegenüber den Sulfonen. Ihm fehlte als Schlafmittel die örtliche Reizwirkung des Chloralhydrats; der Geschmack des Mittels und seine allgemeine Verträglichkeit waren ausgezeichnet. Es führte zu genügender Schlaftiefe, und es fehlten ihm die meisten Nebenwirkungen des Chloralhydrats, besonders die blutdruckherabsetzende Wirkung. In anderer Hinsicht, z. B. bei der Behandlung zentraler Krampfstörungen, und durch seine prompte Wirkung blieb ihm Chloralhydrat aber überlegen.

Durch die weitere chemische Entwicklung auf dem Barbitursäuregebiet, die zu immer neuen Modifikationen dieses an sich in toxischer Hinsicht recht unbedenklichen Grundkörpers führte, ist es mehr und mehr möglich geworden,

auch viele besondere Indikationen der Schlafmittelanwendung mit Hilfe von Barbitursäuren zu befriedigen.

Veronal selber, ähnlich *Dial*, *Curral*, *Somnifen* u. a., können vom Körper *nur zum Teil aufgebrochen* werden. *Veronal* z. B. wurde bis zu 91% im Harn wiedergefunden. Die Ausscheidung einer einzigen therapeutischen Dosis geht so langsam vor sich, daß es Tage dauert, bis diese völlig den Körper verlassen hat. Solche Stoffe besitzen daher eine lang anhaltende Wirkung und neigen zur Kumulation. Wegen ihrer Ausscheidung mit dem Urin ist deshalb für gute Diurese zu sorgen. Andere dieser Barbitursäuren dagegen werden im Körper *leicht abgebaut*, besonders rasch das **Evipan** (Methylcyclohexenyl-N-methyl-Barbitursäure, in Tabletten zu 0,5 g) das typische Einschlafmittel, dessen Wirkung schon nach 1—2 Stunden vorüber ist. Auch **Phanodorm** (Cyclohexenyl-Äthyl-Barbitursäure in Tabletten zu 0,2 g; Höchstgabe 0,4!) wird im Körper leicht zersetzt. Es hat eine besonders starke analgetische und euphorisierende Wirkung. Der Schlaf dauert 5—6 Stunden. Zu den im Körper abgebauten Barbitursäuren gehören auch *Pernocton* (sekundäre Butylbromallylbarbitursäure in Tabletten zu 0,2 g) und das besonders ungiftige *Noctal* (*Isopropyl*-Bromallylbarbitursäure in Tabletten zu 0,15 g).

Unter diesen *Barbitursäuren* befinden sich *leichte* Schlafmittel wie Evipan, *mittelstarke* wie Phanodorm und Noctal und *stark wirkende*, wie Dial, Veronal, Pernocton, Somnifen u. a. Bei allen treten gelegentlich, auch nach kleinen Gaben, Rausch, Erregung und Verwirrung, Schwindel und Brechneigung auf. Sie haben eine unerwünschte *Herzwirkung*, so daß im Experiment ein erhöhter Vorhofdruck auftritt (P. TRENDELENBURG und ANITSCHKOFF). Sie wirken ungünstig auch auf die *Niere* und führen in hohen Dosen gelegentlich zu Albuminurie und Hämaturie; zum Teil sind sie ausgesprochen *diuresehemmend* wie Luminal. Bei Herz- und Nierenkranken sollte man daher mit Barbitursäuren besonders vorsichtig umgehen, obwohl im ersteren Falle die chemisch erzwungene Ruhe von Vorteil sein kann (s. S. 211) und z. B. Luminalinjektionen bei gewissen Formen der Coronarsklerose ausdrücklich empfohlen werden. Auch *Schockzustände* werden ungünstig beeinflusst; besonders häufig verursachen die Barbitursäuren *Obstipation*. Dagegen treten im allgemeinen keine wesentlichen Stoffwechselstörungen auf.

Nach längerem Gebrauch von Barbitursäuren können *Suchten* entstehen (s. S. 12). Auch ist bei chronischem Mißbrauch von Barbitursäuren in Rechnung zu stellen, daß gelegentlich degenerative Veränderungen im Hirnstamm, Mittelhirn und Seitensträngen beobachtet wurden, während die in seltenen Fällen aufgefundenen histologischen Veränderungen in Leber und Nieren im allgemeinen als geringfügig zu betrachten sind.

Die *Prognose der akuten Vergiftung* mit Barbitursäuren hat sich grundlegend geändert durch die Einführung der modernen Weckmittel. Die früher häufig tödliche Dosis von 5—8—10 g Veronal für Erwachsene — bei einem Kinde verlief eine Vergiftung mit 0,7 g Veronal tödlich — wird heute bei richtigem ärztlichen Vorgehen häufig überstanden, auch nach tagelangem Koma. Auch an die sonstigen bei Vergiftung üblichen Gegenmaßnahmen sei erinnert (Magenspülung, Carbo medicinalis, Abführmittel, Diuretica).

Luminal. Einen gewaltigen Fortschritt in der Reihe der Schlafmittel bildete die Einführung des Luminals, Acidum phenylaethylbarbituricum (HÖRLEIN und IMPENS 1912). Dieser wertvolle Stoff, dessen *antiepileptische* Wirkung der Psychiater HAUPTMANN zufällig entdeckte, ist gleichzeitig als ausgesprochenes

Hirnstammnarkoticum anzusehen. Symptome des Hypothalamus, wie Störungen der Schlaf-Wach-Funktion, des Antriebs, der Reizempfindlichkeit, auch sympathische und parasympathische Symptome, reagieren oft überraschend gut auf Luminal (Formel s. S. 176). Man beobachtet nach Luminal auch eine auffällige *Stoffwechselsenkung*, so daß es bevorzugt bei Schilddrüsenenerkrankungen angewandt wird.

Damit einher geht eine *periphere spasmolytische* Wirkung, die sich bei vielen örtlichen und allgemeinen Gefäßkrämpfen äußert (Angina pectoris, Migräne und Hypertonie), die aber auch bei anderen peripheren Spasmen (des Magendarmkanals, der Gallenblase) zutage tritt. In solchen Zuständen wirken oft schon kleinste Dosen von Luminal, die etwa $\frac{1}{10}$ der schlafmachenden Dosis entsprechen (Luminaletten zu 0,015 g).

Die *antiepileptische Wirkung* äußert sich erst in schlafmachender Dosis (0,1—0,2 g). Sie entsteht durch das Zusammenwirken von hypnotischer und spasmolytischer Teilfunktion. Dementsprechend wird seine antiepileptische Wirkung durch andere Gefäßmittel, wie *Coffein*, verstärkt.

Bei der Epilepsiebehandlung sind auch alle Faktoren zu berücksichtigen, die den Anfall auslösen oder verschlimmern können, wie Sauerstoffarmut der Alveolargase, Alkalosis durch gleichzeitige Alkalitherapie oder Überventilation, hoher Kochsalz- und niedriger Calciumgehalt des Blutes, Ödeme des Gehirns, z. B. durch den Hypophysinwasserstoß, und jede Erhöhung des intracerebralen Drucks oder des allgemeinen Blutdrucks.

Demgemäß kann der Anfall verhindert oder günstig beeinflusst werden durch Sauerstoffinhalation, Säuretherapie und besonders ketogene Diät, Erniedrigung des Blutkochsalzes und Erhöhung des Blutkalks, Entwässerung des Körpers durch Flüssigkeitsentzug oder ketogene Diät, Verminderung des intracerebralen Drucks oder des allgemeinen Blutdruckes.

Eine besonders wichtige Beziehung besteht zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Auftreten zentraler Krämpfe. Alle bekannten blutdrucksteigernden Stoffe erhöhen die Wirkung zentraler Krampfgifte, alle blutdrucksenkenden Stoffe vermindern diese. Man beobachtet daher einen Antagonismus zwischen rein zentral wirkenden Krampfgiften und rein peripher spasmolytisch wirkenden Mitteln, wie Nitriten (Amylnitrit) oder Papaverin. Stärker wirksam sind blutdrucksenkende Schlafmittel wie Chloralhydrat und Luminal, die dementsprechend nicht nur bei Vergiftungserscheinungen durch Krampfgifte, sondern auch in Fällen von Epilepsie, Eklampsie, Urämie bevorzugt zur Unterdrückung der Krämpfe angewandt werden.

Luminalnatrium wird zu diesem Zweck in Trockenampullen zu 0,22 g zur Anfertigung einer frischen 20%igen Lösung (1 cem für intramuskuläre Injektion) zwecks Herabsetzung der Krampfbereitschaft und Senkung des Blutdrucks in den Handel gebracht. Vorwiegend für die Kinderpraxis steht auch eine haltbare 20%ige Luminallösung in Methylacetamid zur intramuskulären Injektion zur Verfügung (0,3—0,75 cem für Kinder und 1 cem für Erwachsene).

Luminal wird im Körper sehr langsam abgebaut. Während der ganzen Behandlungszeit ist der Epileptiker oft benommen, schläfrig und trunken. Das muß man in schweren Fällen mit in Kauf nehmen, da andererseits die Anfälle vorzüglich beeinflusst werden.

Leider besitzt Luminal auch die anderen unerwünschten Nebenwirkungen der Barbitursäuren. Es wirkt stark kumulierend. In neuerer Zeit ist dem Luminal ein neuer Begleiter entstanden im **Prominal** (WEESE). Die Spanne zwischen antiepileptischer und hypnotischer Wirkung ist hier größer, so daß die nach Luminal auftretende Schläfrigkeit dem Prominal nicht mehr innewohnt (Formel s. S. 176). Die übliche Dosierung beim Epileptiker beträgt 0,2 g, 1—3mal täglich. Ein Übergang von Luminal auf Prominal soll nicht plötzlich erfolgen, man soll vielmehr das Luminal nach und nach ersetzen.

Neben das Prominal ist im Ausland noch das Diphenylhydantoin, in Form des Natriumsalzes als *Epanutin* oder *Dilantin*, als antiepileptisches Mittel

getreten. Es schützt im Tierexperiment gegen künstlich hervorgerufene Konvulsionen, wahrscheinlich zum Teil infolge seiner durch periphere Gefäßerweiterung entstandenen blutdrucksenkenden Wirkung. Es soll dem Luminal und Prominal in bestimmten Fällen über-, in anderen unterlegen sein. Es führt leicht zu allergischer Überempfindlichkeit, ähnlich wie das verwandte Nirvanol.

d) Alkohol und verwandte Stoffe.

Die jährliche deutsche Produktion von alkoholischen Getränken wird auf einen Wert von 3—4 Milliarden Mark geschätzt, das investierte Kapital auf 100—150 Milliarden. Jeder 16. Deutsche ist im Alkoholgewerbe im weitesten Wortsinn tätig. Hier handelt es sich also um eine wirtschaftliche Frage von höchster Bedeutung.

Ebenso wichtig ist indessen die soziale Seite. Im Gegensatz zu anderen Genußmitteln oder zum Kaffee- und Teegenuß, führt der Alkohol bei einzelnen Personen zu pathologischen Rauschzuständen. Mit dem Alkoholgenuß sind daher Roheitsakte, Sittlichkeits- und andere Verbrechen häufig verbunden. Opfer des Alkohols befinden sich in den Gefängnissen, Zuchthäusern, Irrenanstalten. Besonders groß ist auch die Schuld des Alkohols bei Verkehrsunfällen.

Dadurch kann die Familie der Betroffenen sowie der nicht alkoholkonsumierende Teil der Bevölkerung in persönlicher und wirtschaftlicher Hinsicht schwer geschädigt werden. In vielen Kulturstaaten sind daher Maßnahmen gegen den unbeschränkten Alkoholkonsum getroffen worden.

Äthylalkohol (C_2H_5OH)

entsteht durch Vergärung von Kohlehydrat mit Hefe, in einzelnen Fällen auch durch Bakterientätigkeit. Die Menschheit ist sehr findig gewesen auf diesem Gebiet. Wo immer kohlehydrathaltige Nahrungsstoffe zur Verfügung stehen, sind alkoholische Getränke daraus erzeugt worden (Obst, Beerenfrüchte, Getreide, Mais, Kartoffeln, Pflanzensaft). Sogar Milch wird vergoren (Kumys).

Bei der Vergärung gehen wertvolle Bestandteile in die sich vermehrende Hefe über: Vitamine, Wachstumsstoffe, Eiweißstoffe, Salze. Was die Hefe übrig läßt, dient dann als Genußmittel für den Menschen. Die Gärung hört auf bei einem Alkoholgehalt von 18% und beginnt wieder, wenn man mit Wasser verdünnt. Hier zeigt sich die erste Grundwirkung des Alkohols, nämlich die narkotische Wirkung auf die Zelle.

Bier hat einen Alkoholgehalt von 2—5%, Exportbier bis 7,5%, Wein von 5—12%, bei Süddeinen infolge Alkoholzusatzes bis 20%; Schnaps und Liköre von 30—50%. Im Bier sind neben Alkohol noch andere Energiestoffe wie Extraktivstoffe aus Malz enthalten (bis zu 600 Cal. im Liter). Der Bitterstoff des Bieres entstammt dem Hopfen. Wein ist ausgezeichnet durch seine besonderen, mannigfaltigen Aromastoffe, durch Gehalt an Fruchtsäuren und bei bestimmten Weinen an Gerbstoffen. Auch können Weine — noch mehr Weintrauben und Moste —, sofern Mittel zur Schädlingsbekämpfung benutzt und dazu in unsachgemäßer Weise verwandt wurden, kleinste oder kleine Mengen von Arsen enthalten. Am gefährlichsten sind die Trinkbranntweine (Schnäpse). Sie werden durch Destillation der Vergärungsprodukte erzeugt. Gefährlich sind auch die durch Mischung mit anderen Geschmacks- und Aromastoffen entstandenen, wenn auch weniger Alkohol enthaltenden Liköre. Der sog. Absinth, der gelegentlich zu schweren Degenerationserscheinungen im Gehirn und zu epileptischen Anfällen geführt hat, ist in Deutschland durch Gesetz (1923) verboten.

Bei krankhafter Veranlagung oder aus Neugierde werden auch gefährliche alkoholische Flüssigkeiten getrunken, wie denaturierter Alkohol, Brennspiritus, Möbelspirit (Schellacksteine), auch Kölnisch Wasser. Außerdem werden viele andere Stoffe mit alkoholartiger Rauschwirkung, auch hochgefährliche Gifte, getrunken oder inhaliert, wie Methyl-, Propyl-, Isopropylalkohol, Äther, Paraldehyd, Benzin, das angenehm duftende Trichloräthylen (Tri), Amylacetat, Toluol, Tetrachlorkohlenstoff. Man hat Schuljungen beobachtet, die an Campherstückchen leckten.

Rauschzustände werden auch aus vielen anderen Gründen beobachtet: Vergiftungen mit CO und anderen Gasen, mit Tollkirsche und anderen Solanaceen, nach vielen Genußmitteln und Schlafmitteln selten auch durch Pilze, durch Moosbeeren, Waldmeister u. a.

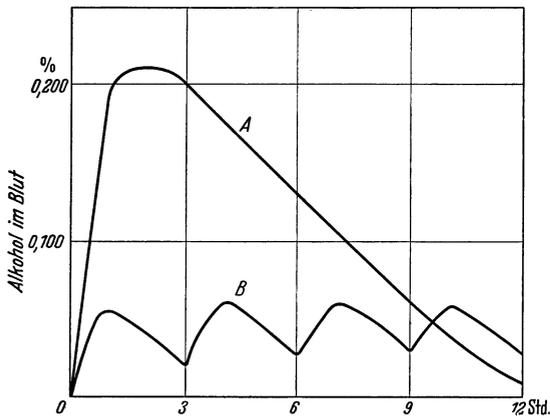


Abb. 40. Verhältnis zwischen Alkoholdosis und Blutalkohol beim Menschen. (Nach SOUTHGATE.) *A* Wirkung von 100 ccm Alkohol auf einmal genommen. *B* Wirkung von 30 ccm Alkohol alle 3 Stunden.

Schieksal im Organismus. Alkohol wird rasch schon im Magen resorbiert und erscheint innerhalb von wenigen Minuten im Blut. Der Höchstwert ist in 30 Minuten erreicht. Er verteilt sich ziemlich gleichmäßig auf die Masse des Körpers, d. h. auf Blut, Gewebe und Ausscheidungsprodukte, so daß bei einem Gewicht von 60 kg nach 60 ccm Alkohol oral der Gehalt im Blut ungefähr 0,1% beträgt. Zwischen 0,1 und 0,25% liegen die Alkoholwerte bei schwerer Trunkenheit, doch ist bis zu

0,56% gemessen worden. Indessen bestehen zwar einfache Beziehungen zwischen Alkoholkonsum und Blutgehalt, nicht dagegen zwischen Blutalkohol und Rauschzustand.

In forensischer Hinsicht bedarf daher die Bestimmung des Blutalkohols der Kontrolle durch andere Zeichen des Rauschzustandes: Erweiterung der Pupille, schneller Puls, psychologische Testverfahren, wie Stehen mit geschlossenen Augen und Gehen auf gerader Linie u. a. Indessen ist in vielen Fällen schwer zu entscheiden zwischen Alkoholwirkung und psychischem Schock.

2—3% des Alkohols werden mit Atemluft und Harn ausgeschieden. Er geht auch in die Muttermilch über. Der größte Teil indessen wird im Körper oxydiert. Die Oxydationsgeschwindigkeit ist unabhängig davon, ob kleine oder große Alkoholdosen aufgenommen wurden. Sie beträgt rund 7—11 ccm pro Stunde (Abb. 40). Sie kann aber im Fieber und im rauhen Klima beträchtlich erhöht sein, während der Einfluß der Arbeit auf die Alkoholverbrennung umstritten ist. Nach Genuß alkoholischer Getränke können gleichzeitig auch andere Geruchstoffe in die Atemluft übergehen. Es wird an den nicht unangenehmen aromatischen Geruch nach guten Weinen und an den Aldehydgeruch des Schnaps-trinkers erinnert.

Pharmakologie. Der Alkohol dient als *Lösungsmittel* für viele alkohol-lösliche Stoffe. In 68—70 vol.-%iger (Spiritus dilutus DAB.) Lösung ist er ein auf Eiweißfällung beruhendes *Desinfektionsmittel*, das auch eine gewisse Tiefenwirkung besitzt.

Da der *Händedesinfektion* mit Alkohol eine Waschung mit Seife und Wasser vorauszugehen pflegt, so muß man mit Verdünnung des Alkohols rechnen, der infolgedessen weniger desinfiziert. In letzter Zeit ist daher geraten worden, zum 80—90%igen Alkohol, letzterer Spiritus DAB., überzugehen. Der mit Methylalkohol, Pyridinbasen u. a. versetzte Spiritus denaturatus (96%) ist zur Desinfektion der Hände u. a. durchaus geeignet. Als Heilmittel ist er gesetzlich verboten. Derartige Alkoholkonzentrationen *härten* gleichzeitig *die Oberhaut* durch eine leichte gerbende Wirkung bei gleichzeitiger Wasserentziehung. Darauf beruht die Behandlung von Brandwunden durch sofortiges Eintauchen in absoluten Alkohol. Diese desinfizierende und härtende Wirkung spielt wesentlich mit bei der Anwendung von Spiritus camphoratus oder z. B. von Tinctura Arnicae. Infolge Verdampfung des Alkohols tritt auch eine örtliche *Abkühlung* ein.

Als Desinfektionsmittel wird der Spiritus dilutus vielfach weit überschätzt, da er völlig unwirksam gegen Bakteriensporen ist. Injektionsspritzen oder Catgutfäden, die in Alkohol aufbewahrt wurden, können trotzdem beladen sein mit Gasbrandsporen. Alkoholaufbewahrung von Spritzen dürfte daher in gerichtlichen Fällen nicht mehr als eine ausreichende Vorsichtsmaßnahme angesehen werden (KOLLATH).

Der Alkohol ist weiter — abgesehen von seiner härtenden Wirkung — auch *örtlich entzündungserregend*. Man erhält so eine bessere Durchblutung der Haut und der Schleimhäute. Das wird verstärkt durch Zusatz von Campher, Arnica u. a., auch durch Wärmezufuhr. Gleichzeitig regt er die Ernährungsvorgänge der Haut an (SCHMIEDEBERG). Man macht davon Gebrauch bei der Behandlung der Lymphangitis und anderer örtlicher Infektionen mit Alkoholumschlägen (z. B. Spiritus dilutus, 3mal verdünnt alle 2 Stunden zu wechseln). In Frankreich verwendet man heißen 10%igen Alkohol in Umschlägen zur Absceßbehandlung. Empfohlen wird auch der Alkoholdunstverband (zur Hälfte 50%igen Alkohol und 3%iges Borwasser). Bei solchen Verdünnungen kann man auch eventuell nach anfänglichen heftigsten Schmerzen mit einer gewissen *analgetischen Wirkung* infolge Narkose der freiliegenden Nervenendigungen rechnen. Beinahe spezifisch wirkt 50%iger Alkohol bei Herpes inguinalis, doch muß man ebenfalls die starke Schmerzhaftigkeit in Kauf nehmen. Bei längerer örtlicher Behandlung mit alkoholischen Lösungen höherer Konzentrationen kann es umgekehrt zu *Ernährungsstörungen der Haut* und zu Narbenbildung kommen. Ähnlich entwickelt sich bekanntlich beim Trinker eine *Pharyngitis und Gastritis*.

Allgemeinwirkungen. In letzter Zeit wird die Alkoholbehandlung von Lungenabscessen, daneben sogar der epidemischen Meningitis, empfohlen. (Täglich 2—3mal wiederholte intravenöse Injektion von 20—30 cem einer 20—30%igen Alkohollösung.) Nach 2—3 Tagen soll als auffallendes Symptom der Wirkung der foetide Geruch der Atemluft aufhören, das Sputum soll weniger werden und die elastischen Fasern darin sollen verschwinden.

Alkohol ist ein wichtiges *Stomachicum*. Abgesehen von der psychisch bedingten appetitanregenden Wirkung läßt sich eine örtlich bedingte Mehrsekretion der Fundusdrüsen nachweisen und damit ein *verstärkter Magensaftfluß*, wenigstens sofern die Konzentration des alkoholischen Getränkes nicht zu hoch war.

Verdauungsstörungen können auch dadurch entstehen, daß vom Zentrum her fremde Impulse in den physiologischen Ablauf der Reflexe und Sekretionen eingreifen, besonders bei geistigen Arbeitern und bei Gemütsstörungen. Dann kann durch die narkotische Wirkung auch kleiner Alkoholdosen eine günstige Wirkung auf die Verdauung stattfinden.

Schwere Krankheiten sind aus den gleichen Gründen nicht die geeigneten Zeiten für Alkoholentziehungskuren. Im Gegenteil wird bei *Fieberzuständen* der Alkohol wie Zucker abgebaut und in den energieliefernden Reaktionen zu 98% verwertet. Alkohol ist in solchen Zuständen ein bequemer *Calorienträger*. 1 g Alkohol entspricht 7 Calorien, was besonders zu beachten ist für die Ernährung des Diabetikers, bei dem er gleichzeitig eine *antiketogene Wirkung* entfalten soll. Auch erfolgt durch Alkohol eine *Erregung des Atmungszentrums*, wohl mit der psychischen Stimulation oder reflektorisch mit der örtlichen Reizwirkung des Alkohols zusammenhängend, was bei drohenden Atmungsstörungen wichtig sein kann. Er besitzt keine Herzwirkung.

v. FREY hat nachgewiesen, daß bei Unterkühlung der Muskulatur eine schlechte Blutversorgung eintritt. Der *Kälteschmerz* ist zum Teil ein ischämischer Schmerz. Er reagiert auf Zufuhr von Alkohol, die gleichzeitig eine verstärkte Blutzirkulation in den betroffenen Gebieten zur Folge hat.

Therapeutische Unverträglichkeiten. Diesen günstigen Alkoholwirkungen gegenüber muß auch mit schweren *akuten und chronischen Schädigungen* gerechnet werden. Am besten bekannt ist die verhängnisvolle Wirkung von *Alkohol bei Kombination mit Wärmemitteln* (Tetrachlorkohlenstoff, Filix) und mit *Schlafmitteln oder mit gewerblichen Giften* (Anilin, Schwefelkohlenstoff, Quecksilber, Blei, Arsen und besonders auffallend, auch gefährlich, beim Kalkstickstoff und Cyanamid). HEUBNER hat nachgewiesen, daß die Blutgiftigkeit des Anilins auf das 7fache ansteigen kann, des Cyanamids sogar auf das 30fache (KÖLSCH). In all diesen Fällen ist die resorptionsfördernde Wirkung des Alkohols beteiligt. Andererseits kann durch derartige gewerbliche Gifte auch die Alkoholempfindlichkeit erheblich gesteigert werden. Bei Infektionskrankheiten kann Alkohol die biologischen Abwehrreaktionen beeinträchtigen. Alkoholbehandelte Meerschweinchen werden empfindlicher gegen Tuberkulose. Unter Alkoholwirkung stehende Hunde sind schwerer gegen Tollwut zu schützen.

Alkohol als Genußmittel. Alkohol ist ein *euphorisch wirkendes Rauschmittel*, das bei gewissen unlustbetonten Empfindungen und Gemütsbewegungen von Wert sein kann. Auch der Arzt könnte von der stark euphorisierenden Wirkung dieser im Vergleich mit anderen derartigen Stoffen doch weitgehend harmlosen alkoholischen Getränke Gebrauch machen. Alkohol veranlaßt gelegentlich eine *Steigerung des Selbstgefühls*. Nach GUNN werden diejenigen Funktionen zuerst gelähmt, die den Menschen vom Tier und den Erwachsenen vom Kind unterscheiden. Der Betroffene wird geschwätzig und mitteilssam, er vermag Wichtiges nicht mehr vom Unwichtigen zu unterscheiden.

Viele Personen geben an, daß ihnen nach Alkoholgenuß die Lösung gewisser Aufgaben leichter wird. Das beruht auf der *frühzeitig geschwächten Selbstkritik*. Untersucht man mit psychologischen Testverfahren, z. B. durch Auswendiglernen von Zahlenreihen u. a., die Wirkung des Alkohols, so sieht man nur Verschlechterung, obwohl gewisse subcorticale Funktionen, wie z. B. das Addieren, lange Zeit unbeeinflusst bleiben.

Auch bei Bergsteigern, bei Gepäckmärschen und andern sportlichen Leistungen hat man nur Verschlechterungen gesehen. Die „Schrecksekunde“ bei Verkehrsunfällen wird verlängert. Schwedische Soldaten erhielten vor dem Schießen 20 ccm Alkohol in Form von Schnaps. Sie schossen schlechter, besonders wurde bei schnellem Schießen der Prozentsatz der Fehler um 50% erhöht.

Doch ist, besonders nach den Versuchen von FÜHNER und BLUME, eine gewisse *stimulierende Wirkung* des Alkohols nicht zu verkennen, wobei auch auf seine Eigenschaft hingewiesen wird, lustbetonte Empfindungen in uns wachzurufen, die durchaus denen gleichen, die wir bei der Nachricht freudiger Ereignisse, also durch psychische Stimulation empfinden.

Toxikologie. Alkohol ist in hohen Dosen ein Narkoticum. Der Tod erfolgt im Koma innerhalb von 24 Stunden. Die tödliche Dosis für Kinder wird mit 100—200 g Schnaps angegeben, doch sind einzelne Kinder ungeheuer alkoholempfindlich (ZANGGER). Die tödliche Dosis für den Erwachsenen soll $\frac{3}{4}$ —1 Liter Schnaps, entsprechend 200—300 g Alkohol, betragen. Indessen sind schwere Vergiftungen bereits nach einer Flasche Weißwein beobachtet worden. Da Alkohol in die Muttermilch übergeht, können auch Säuglinge erkranken. Alkoholiker sind gewöhnlich resistenter gegen Alkohol, doch kann auch die Empfindlichkeit gesteigert sein, so daß schon nach wenigen Gläsern Wein ein pathologischer Rauschzustand eintritt. Bei bestimmtem chemisch ermittelten Blutalkoholspiegel wird gelegentlich ein auffallend geringer Rauschzustand beobachtet, und zwar nicht nur bei Alkoholikern, sondern z. B. auch bei plötzlicher Ernüchterung durch äußeren Anlaß oder nach Pervitingaben.

Alkohol kann auch weit unterhalb der obigen Dosen mittelbar zum Tode führen, da er wie alle anderen Narkotica die Temperaturregulierung beeinträchtigt. Übernachtet der Schlafende ohne genügenden Wärmeschutz, liegt er z. B. im Freien, so kann er an Unterkühlung zugrunde gehen. Doch sind Schwervergiftete noch bei einer Körpertemperatur von 24° gerettet worden.

Auch besteht die Gefahr, daß schwere Traumen oder Nachkrankheiten eintreten (u. a. Erstickung infolge Erbrechens, Pneumonie). Die Alkoholvergiftung wird oft voreilig allein durch den Geruch festgestellt; die Differentialdiagnose gegen Coma diabeticum oder gegen Schädelbruch u. a. kann sehr schwer sein, wenn der Betroffene gleichzeitig nach Alkohol riecht oder gar unter Alkoholwirkung steht.

Chronische Vergiftung. Die *chronische Vergiftung* verläuft recht verschieden, je nachdem, ob Schnaps, Wein oder Bier genossen wird. Als besonders giftig gelten die Fuselöle, bestehend aus Amylalkohol neben anderen höheren Alkoholen und verschiedenen Aldehyden, mit ihrer spezifischen Wirkung einer frühzeitigen Erschlaffung der Blutgefäße (Säufernase), besonders auch bukettreiche Weine. Gefährlich sind Schnäpse, aber auch Liköre. Es folgen die schweren Weine. Weniger gefährlich oder bei mäßigem Genuß ungefährlich für gesunde Erwachsene ist leichter Wein und Bier (strenge Biergesetzgebung).

Kennzeichnend für Alkoholiker sind *chronische Reizzustände* in Pharynx, Speiseröhre und Magen; häufig sind *Geschwürbildungen* in der Mundhöhle, die überraschenderweise auf *Lebertherapie* ansprechen. Auch entwickeln sich gelegentlich typische *Gefäßveränderungen*, mitunter auch eine alkoholische Endarteriitis. Die Muskulatur des Herzens, aber auch die Skelettmuskulatur können fettige Degeneration aufweisen. Es kann sich auch eine chronische Myokarditis und nach großen Flüssigkeitsmengen ein Bierherz entwickeln. Typisch ist weiter die Polyneuritis des Alkoholikers, die gewöhnlich auf Vitamin B₁ anspricht. Daneben sind seltene Pellagrafälle beobachtet worden. Gefährlich sind die Veränderungen der inneren Drüsen, besonders der Leber (*Lebercirrhose*). Bei schweren Alkoholikern tritt regelmäßig eine *Degeneration der*

Testes auf mit Azoospermie. Ihre Kinder leiden oft an Lebensschwäche, was wohl auf Keimschäden beruht. Doch ist es fraglich, ob durch chronischen Alkoholismus Mutationen ausgelöst werden können. In vielen Fällen sind Alkoholiker erblich belastet und übertragen dann diese Defekte auch auf ihre Nachkommen.

Am gefährlichsten wirken sich aus die *zentralen Störungen*, die durch Alkohol verursacht werden. Oft verroht der Betroffene und zeigt auch andere moralische Defekte. Zuletzt kommt es zu schweren Degenerationserscheinungen, zur KORSAKOWSchen Erkrankung und zur Dementia alcoholica. Gewisse Formen des Alkoholismus, wie die Dipsomanie, stehen in naher Beziehung zur Epilepsie (Quartalssäufer).

Gelegentlich tritt nach längerem Abusus von konzentrierten Alkoholis eine akute psychische Erkrankung ein, das *Delirium tremens*. Es kann durch Infektionskrankheiten ausgelöst werden, andererseits auch dadurch, daß z. B. bei schweren interkurrenten Erkrankungen der Alkohol plötzlich entzogen wird. Durch die Einführung der Milchtherapie ist die früher schlechte Prognose erheblich verbessert worden.

Aus allen diesen Gründen verdient die *Abstinenzbewegung* die notwendige Förderung durch den Arzt.

Methylalkohol (Methanol), CH₃OH,

heute meist katalytisch dargestellt, wird auch Holzgeist genannt, da er früher durch trockene Destillation des Holzes gewonnen wurde. Er wird als Lösungsmittel, zur Denaturierung des Äthylalkohols neben Pyridin, und zu vielen anderen technischen Zwecken, zum Teil in großem Umfang, verwendet. Er fand sich früher auch gelegentlich in Schnäpsen, was seit 1912 gesetzlich verboten ist, ebenso wie seine Verwendung in Arzneimitteln und kosmetischen Präparaten. Bisweilen wird er aus chemischen Betrieben entwendet.

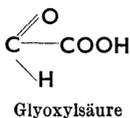
Im Gegensatz zum Äthylalkohol wird er im Organismus nur äußerst langsam verbrannt, und zwar über Formaldehyd zu Ameisensäure. Dieses Endprodukt ist ungiftig.

Die letale Dosis für den Menschen schwankt erheblich. Im allgemeinen wird sie auf 30—100 g geschätzt. Indessen soll schon nach 7—8 g *Erblindung* vorkommen. Im Jahre 1911/12 wurden in Deutschland weit mehr als 100 Erkrankte, darunter 80 Todesfälle, und zahlreiche Erblindungen gezählt. In der Weltliteratur sind seit 1877 weit über 400 Todesfälle beschrieben worden (ROST).

Die Rauschwirkung des Methylalkohols ist geringer als die des Äthylalkohols; gleichzeitig oder nach einer Latenzzeit entwickeln sich die schweren Giftwirkungen, wie Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen, schwere Leibscherzen, Koliken und Durchfälle. Bei tödlichen Dosen tritt gewöhnlich tiefe Narkose ein. Doch sind auch epileptiforme Krämpfe beobachtet worden. Dementsprechend finden sich bei der Sektion umschriebene Blutungen, besonders in der Pons und in der Medulla oblongata.

Die gefürchtete Nachwirkung der nicht tödlichen Vergiftung ist die *Neuritis optica*. Nach frühzeitig einsetzenden Sehstörungen, wie Nebelsehen, zentralen Skotomen, kann nach Tagen oder Wochen eine völlige Atrophie des Sehnerven beiderseitig eintreten.

Methylalkohol bildet das *Anfangsglied einer chemischen Reihe*, und eine allgemeinere Beobachtung zeigt, daß diese Anfangsglieder gegenüber höheren Homologen durch besondere Toxizität ausgezeichnet sind (FLURY); so z. B. unter den Dicarbonsäuren die *Oxalsäure* (COOH)₂, unter den Aldehydcarbonsäuren die *Glyoxylsäure*, unter den Aldehyden der *Formaldehyd*. Auch Kohlenoxyd, Schwefelwasserstoff, Blausäure, Phosgen, die Monohalogenessigsäuren u. a. folgen dieser Regel. In vielen Fällen sind die höheren Glieder der Reihe weniger giftig. Der besondere Grund für die hohe Giftigkeit des Methylalkohols besteht darin,



daß dieser wegen seiner guten Lipoidlöslichkeit in das innere Schaltwerk der Zelle eindringt und erst hier den eigentlichen Giftstoff — Formaldehyd — entstehen läßt.

Benzine.

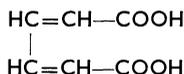
Benzin ist der bei 40—140° übergehende leicht entzündbare Anteil des Petroleums. Die leichteren Fraktionen (*Petroleumbenzin* des DAB.) enthalten hauptsächlich die Paraffine Hexan und Heptan. Diese passieren unzersetzt den Körper und werden durch die Lungen abgegeben. Es ist ein bekanntes Fettlösungsmittel, dient besonders zur Reinigung der Haut von Pflaster- und Salbenresten, und verursacht bei der Einwirkung auf die Haut starke lokale Reizung, bei Wirkung auf das Blut Hämolyse und, wie die *meisten lipoid-löslichen technischen Lösungsmittel*, im Knochenmark bei chronischer Zufuhr zunächst Reizung, dann in seltensten Fällen aber auch Hypoplasie (Agranulocytose). Das mag auf Beimengung von Benzol beruhen. Eine weitere Eigentümlichkeit des Benzins ist eine Auflockerung des Epithelgewebes. Es führt demnach, wenn es absichtlich oder durch Unglücksfall in den Magen gerät, zu schwerer Magen-Darmreizung und bei Aspiration zu Lungenödem. Der Tod erfolgt in *Narkose*. Gelegentlich wird Benzin mißbraucht, um Euphorie zu erzeugen (Benzinsucht).

Petroleum wirkt im ganzen gesehen benzinähnlich; doch ist es von sehr viel geringerer Giftigkeit; eine angedeutete narkotische Wirkung zeigt sich z. B. beim Erwachsenen erst nach $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Liter.

Benzol,



, C_6H_6 , hauptsächlich durch Destillation aus Steinkohle gewonnen, wird im Gegensatz zum Benzin nicht vollständig mit der Ausatemluft abgegeben. Ein anderer Teil wird oxydiert und in Form der Phenolschwefelsäure mit dem Harn ausgeschieden. Ein letzter Teil wird sogar völlig aufgebrochen zu Muconsäure.



Benzol hat eine geringe antiseptische Wirkung. Diese ist verstärkt im Methylbenzol = *Toluol*, das im Laboratorium zur Konservierung des Urins oder von Fermenten verwandt wird. Langanhaltende Desinfektionswirkung besitzt auch der doppelte Benzolring des *Naphthalins*. Benzol, Toluol u. a. cyclische Kohlenwasserstoffe sind enthalten in Solventnaphtha, dessen Dämpfe zur Kleiderentlausung verwandt worden sind.

Typisch für Benzol sind eigentümliche *rauschartige Zustände*. Die Vergifteten scheinen besonders fröhlich und ausgelassen, zeigen Aufregungszustände. Wenn dieser Zustand nicht erkannt wird, so erfolgt bei Fortdauer der Benzoleinatmung rasch der Tod in Narkose. Bei der Vergiftung ist Anwendung von Adrenalin gefährlich; auch ist der erhöhte Vitamin C-Bedarf zu berücksichtigen. *Chronisch* zugeführt bewirkt Benzol eine *Aplasie des Knochenmarks*. Es führt zur Abnahme der Leukocyten und bei Fortdauer der Benzoleinatmung zu Agranulocytose, zu Thrombopenie mit Blutungen, Bluterbrechen und Anämie (SANTESSON 1897). Die chronische Benzolvergiftung gehört zum Typ der „*Maladies professionnelles inapparentes*“ (HEIM DE BALSAC) und solche *unauffälligen* Symptome haben oft Serienvergiftungen zur Folge (ZANGGER). In letzter Zeit ist eine derartige Vergiftung mit 5 Todesfällen, 14 schweren und mittelschweren Vergiftungen und 40 leichten Vergiftungen beschrieben worden (SIMMEL). Leider sind unsere Arbeiter derartigen Gefahren immer stärker ausgesetzt. In anderen Ländern soll nicht allzu selten der Betroffene mit der Diagnose „Anämie“, „Blutungen“, „Verdauungs- und Leberstörungen“, „Herzstörungen“ zugrunde gehen, während in Wahrheit eine Vergiftung mit technischen Lösungsmitteln vorliegt. Diese Zustände aber weisen darauf hin, *wie wichtig der Gasschutz in gewerblichen Betrieben ist*.

Benzin, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff und ähnliche Flüssigkeiten spielen heute im Haushalt sowie in großen und kleinen Gewerbebetrieben eine wichtige Rolle, so daß die Gefahr einer Verwechslung mit Genußmitteln naheliegt. Richtungweisend für die Vermeidung solcher Gefahren ist eine Verordnung des Württembergischen Innenministeriums vom 31. 3. 32,

wonach solche Gewerbegifte (wie Ameisensäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Schweflige Säure, Salmiakgeist, Formaldehydlösung, Formaldehydseifenlösung, Kreolin, Lacke, Beizen, Firnisse, Lack- und Firnisverdünnungsmittel, Lösungsmittel für Fette, Öle, Wachse, Lötwasser u. a.) nur abgegeben werden mit der Bezeichnung der Firma und des Namens der Flüssigkeit, sowie der Aufschrift: *Vorsicht!* darf nicht in Eß-, Trink-, Kochgeschirr, Getränkeflaschen oder Krügen abgefüllt werden!

3. Antipyretica und Analgetica.

a) Allgemeines.

Die Körpertemperatur ist die *Resultante aus Wärmebildung und Wärmeabgabe*. Sie wird gesteuert einerseits durch *Reflexe*, die von den wärme- und kälteempfindlichen Hautnerven ausgehen, andererseits durch die *Temperaturzentren*, die — abgesehen von Nebenzentren — in der Gegend des Corpus striatum gelegen sind und die unmittelbar sowohl auf Wärme wie auf Kälte ansprechen. Bei der Wärmeabgabe spielt auch der *Wärmetransport* vom homiothermen Körperkern zur poikilothermen Körperschale eine wichtige Rolle.

Man stellt sich vor, daß im physiologischen Geschehen *die rasche Regulation reflektorisch erfolgt*. Auffallende Veränderungen der Temperatur führen zu einer prompten Reaktion der betreffenden Gefäße. Die langsam sich einschleichende Kälte dagegen — wie z. B. beim sog. Zug — löst solche Abwehrreflexe nicht aus. Infolgedessen kann hier eher als bei stärkerer Temperaturschwankung eine Kälteschädigung auftreten. Ein solches Kältrauma als auslösendes Moment kann zu einer Herabsetzung der Abwehrkräfte und durch diesen Mechanismus zu einem Eindringen von Krankheitskeimen führen. Die individuelle Disposition zu solchen Kälteschäden kann nach P. SCHMIDT auch veranlaßt sein durch abnorm verlängerte Gefäßspasmen mit damit verknüpfter Ischämie, wodurch die Herabsetzung der Abwehrkräfte zustande kommen soll.

Gleichzeitig indessen machen sich schon die geringsten Änderungen der Bluttemperatur an den Zentren bemerkbar, so daß die Erregung hin- und herpendelt zwischen dem *wärme- und kälteempfindlichen Halbzentrum*. Auf diese Weise wird eine Temperatur von ungefähr 37° ausreguliert. Auch hormonale Regulationen greifen ein, z. B. von der *Schilddrüse* und *Nebennierenrinde* aus.

Regulation durch Temperaturzentren. *Wird das kälteempfindliche Halbzentrum erregt*, so erfolgt eine Anstauung von Wärme, und zwar auf zwei verschiedenen Wegen: *Erstens* tritt eine *Erhöhung des Stoffwechsels* ein (*chemische Wärmeregulation*). Das wichtigste Organ dieser vermehrten Wärmebildung ist die *Muskulatur*, und zwar durch bewußte und unbewußte Muskeltätigkeit: Der Muskeltonus steigt bis zum Muskelzittern und zum Zähneklappern. Die Erhöhung des Stoffwechsels nach einem kalten Bade kann bis zu 150% betragen. In solchen extremen Fällen tritt noch eine Ausschüttung von Adrenalin hinzu und damit eine allgemeine Erhöhung des Zellstoffwechsels und damit des Ruheumsatzes: auch die Schilddrüse wird beteiligt (s. S. 66). *Zweitens* erfolgt eine *Verminderung der Wärmeabgabe*. Man spricht dann von *physikalischer Wärmeregulation*, die beim Menschen die Hauptrolle spielt. Das wichtigste Organ dieser Wärmeabgabe ist die *Haut*, die weitaus den größten Teil, nämlich $\frac{4}{5}$, der gebildeten Wärme mittels Leitung, Strahlung und Wasserverdampfung an die Außenwelt abführt. Die Steuerung dieser Wärmeabgabe erfolgt durch die veränderte Blutzirkulation in der Haut oder durch die Tätigkeit der Schweißdrüsen. Bei Erregung der kälteempfindlichen Halbzentren sieht man demnach eine Verengerung der Hautgefäße und eine Hemmung der Schweißsekretion.

Die *entgegengesetzten Wirkungen* setzen bei *Erregung der wärmeempfindlichen Halbzentren* ein, und zwar von seiten des Stoffwechsels: verminderte Wärmebildung mit Erschlaffung des Muskeltonus und Schlafneigung; von seiten des wärmeabgebenden Organs: Erweiterung der Hautgefäße, vermehrte Wasserverdampfung, Schweißausbruch. Auch die *Atmung* beteiligt sich durch vermehrte oder verminderte Wasserverdunstung in den Atemwegen an der Regulation der Wärmeabgabe (Wärmepolypnoe).

Die Erfahrung hat gezeigt, daß eine verstärkte Schweißsekretion unter Umständen eine heilsame Wirkung entfalten kann. Die sog. „*Schwitzkur*“, besonders angewandt im Beginn von Erkältungen wie Schnupfen, Husten, bei rheumatischen Muskelschmerzen, bei Grippe u. a., hat zur Folge, daß die infolge von Kältewirkung entstehenden Gefäßspasmen gelöst werden, daher eine bessere Durchblutung des kältgeschädigten Gewebes stattfindet.

Begünstigt wird eine solche Schwitzkur, außer durch Wärmezufuhr von außen, durch Einnehmen von reichlichen Mengen warmer Getränke. Diese sollen, um schnell zu wirken, möglichst kochsalzarm sein (SCHMIEDEBERG); daher die ausgedehnte Anwendung von Teeaufgüssen aus verschiedenen Blüten und Früchten, hauptsächlich von *Lindenblüten* (Flores Tiliae) und *Holunderblüten* (Flores Sambuci), die dem heißen Wasser seinen faden Geschmack nehmen. Besondere schweißtreibende Stoffe sind in diesen Drogen nicht nachgewiesen. Der Schweißausbruch läßt sich auch durch antipyretische Stoffe erleichtern. Für diesen Zweck ist besonders die Acetylsalicylsäure beliebt.

Störungen der Wärmeregulation. Eine *Störung der Wärmeregulierung* kann bei *gesunden Personen* durch starke Muskelarbeit eintreten, wenn die notwendige, stark vermehrte Wärmeabgabe durch unweckmäßige Kleidung eingeschränkt ist. Das kann mitten im Winter erfolgen, z. B. bei ungeübten Skiläufern; häufiger natürlich an heißen Sommertagen, z. B. in marschierenden Kolonnen oder in überfüllten und überheizten Räumen. Es kommt dann zur *Wärmestauung*, kenntlich an der erhöhten Körpertemperatur und begleitet von Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen, Durst, Ohnmacht mit gelegentlichem Ausgang in Hyperpnoe und *komatöse Zustände* (Hitzschlag). Dabei sind Temperaturen bis zu 44° beobachtet worden. Der Wärmekollaps entsteht zum Teil auch durch die gewaltige *Gefäßerweiterung* in den Capillaren und dem venösen Plexus der Haut, die eine nicht mehr zu kompensierende Verminderung der zirkulierenden Blutmenge zur Folge hat. Er wird auch begünstigt durch die in heißer Umgebung auftretenden Kochsalzverluste; in Wüstengegenden können dadurch addisonähnliche Krankheitsbilder auftreten. Offensichtlich kann daher bei diesen Wärmeschäden auch die Nebennierenrinde beteiligt sein; durch parenterale Zufuhr von Rindenpräparaten wird nämlich die Resistenz gegen Hitzeeinwirkung beträchtlich gesteigert; die gewöhnliche Pulsbeschleunigung tritt dann nicht mehr auf.

Im Sinne einer *Störung der Wärmeabgabe* wirkt jede starke Behinderung der Schweißsekretion oder Wasserverdampfung, sei es durch hohe Wasserdampfsättigung der Luft, oder unter der Wirkung schweißhemmender Drogen wie *Atropin* und *Scopolamin*. In solchen Fällen hat man die Gefahr des Hitzschlages zu befürchten. Auch beim hohen Fieber in schweren Basedowfällen soll eine Störung der Wärmeabgabe beteiligt sein.

Fiebererzeugende chemische Stoffe. Aber auch jede *andere starke Erhöhung der Stoffwechselvorgänge* kann Fieber erzeugen, z. B. wird durch Infusion von Traubenzuckerlösungen der Zelle mehr Brennmaterial angeboten. Beim Hunde sind so Temperaturen bis zu 51° erzeugt worden. Dabei ist zu bedenken, daß bei hypertonischen Traubenzuckerlösungen auch eine Dehydratisierung der Gewebe beteiligt ist, denn auch jede starke Entwässerung des Körpers geht mit Temperatursteigerung einher. Für das „Cocainfieber“ ist eine Eindickung

des Blutes verantwortlich, für das „Kochsalzfeber“ der Kinder ein Einfluß auf die Gewebekolloide (s. S. 380).

Durch Steigerung des Zellstoffwechsels wirken außer dem Traubenzucker viele andere fiebererregende Stoffe, wie Schilddrüse, Adrenalin, Ephedrin u. a. und von Giften besonders die Nitrokörper, wie o-Dinitrophenol und Dinitro- α -naphthol. Mit solchen Nitrokörpern hat man im Experiment Temperaturen bis zu 45° erzielt bei gleichzeitiger Steigerung des Sauerstoffkonsums bis auf das Siebenfache. Sie sind im Auslande auch zu Entfettungskuren benutzt, wegen der starken Nebenwirkungen und zahlreichen Todesfälle aber schnell wieder verlassen worden. Pyrogen wirken auch alle Stoffe mit unspezifischer Reizwirkung (s. S. 136).

Das infektiöse Fieber. Das *infektiöse* Fieber entsteht durch Einwirkung der Bakterientoxine und -proteine auf die Temperaturzentren. Diese bewirken zunächst eine verminderte Wärmeabgabe (Blässe, Kälte und Trockenheit der Haut, Kälteempfindung, die sich bis zum Schüttelfrost steigern kann). Dadurch erfolgt die Wärmestauung und erst sekundär wird infolge der steigenden Temperatur auch der Stoffwechsel erhöht. Das Fieber steigt an, bis das neue Temperaturniveau erreicht ist und die physiologischen Regulationen wieder einsetzen. Im Fieber geht daher letzten Endes die Regulierung der Körpertemperatur in genau der gleichen Weise vor sich wie beim gesunden Menschen, nur auf einem anderen Temperaturniveau.

Fieber wird von vielen Forschern *als eine zweckmäßige Reaktion* des Körpers zur Abwehr der eingedrungenen Schädlichkeit angesehen. Oft trifft das sicher zu, da die Phagocytose der Leukocyten, möglicherweise auch die Bildung der Immunkörper und die Virulenz der Infektionserreger durch Fieber günstig beeinflußt werden. Der stärkste Erfolg in dieser Richtung ist die Behandlung von Tabes dorsalis und progressiver Paralyse durch Impfung mit den Erregern der tertiären Malaria (v. WAGNER-JAUREGG). Auch an *Pyrifer* sei erinnert (s. S. 137).

Fieber kann indessen auch ohne biologischen Sinn, auf rein neurogenem Wege entstehen, z. B. bei Verletzungen in der Gegend der Temperaturzentren. Es kann, wenn es eine kritische Höhe übersteigt, zu *schwerer akuter Schädigung* des Betroffenen führen. Bei stark intermittierenden Fiebern kann der Kreislauf gefährdet werden. Bei lang anhaltenden Fieberzuständen muß man mit vollständiger Erschöpfung der Reservevorräte an Eiweiß, Kohlehydraten und Fetten und mit einer — oft gefährlichen — Zerstörung von Protoplasma rechnen. Auch die Schwächung des Körpers durch profuse Schweiß und die damit verbundenen Kochsalzverluste sind zu berücksichtigen.

Als oberste Grenze des Lebens ist für das Säugetier eine Temperatur von 52° anzusehen. Die dann auftretende Eiweißgerinnung ist nicht mehr reversibel und an ausgeschnittenen Hautstückchen tritt der Gewebstod ein. Als unterste mit dem Menschenleben noch verträgliche Temperatur werden 24° angegeben. Indessen gibt es Zellen, die schon durch weniger tiefe Temperaturen abgetötet werden. Besonders empfindlich gegen niedrige Temperatur sind Carcinomzellen, die schon nach längerer Einwirkung von 32° schwere degenerative Schädigungen aufweisen. Darauf beruht die Anwendung des sog. „künstlichen Winterschlafes“ bei Carcinomkranken, deren Körpertemperatur 120 Stunden lang auf einer Rectaltemperatur von 32—27° gehalten wurde. Die Aussichten dieses mit Hilfe von Avertin durchgeführten Verfahrens sind noch durchaus unsicher.

Bei **extremer örtlicher Kältewirkung** kommt es infolge von Gefäßspasmen (s. S. 224) zu einem *örtlichen Sauerstoffmangel* und zur Bildung *örtlicher Ödeme* bis zur Kältenekrose. Diese wird auch bei Temperaturen über 0° beobachtet, und ist besonders gefährlich bei richtigen *Geweberfrierungen* (vorsichtig auftauen!). Bei örtlicher Erfrierung ist zunächst der örtliche Kreislauf in Gang zu bringen (s. S. 230) und dann zu erwärmen.

Die **allgemeine Unterkühlung** beginnt mit den Symptomen der Gleichgültigkeit und Apathie, führt dann zu reflektorischer Starre, Steigerung dann Abfall des Blutzuckers, Acidosis und Polyurie, um bei Temperaturen unterhalb von 30° zum Vorhofflattern und dann zum allmählichen Versagen des Herzens zu führen. Zwei Fälle mit einer Körpertemperatur von 24,5° sind noch gerettet worden. Aus den Parabioseversuchen von SAUERBRUCH

ergibt sich, daß bei der Unterkühlung Gifte frei werden, die für ein nicht unterkühltes Tier gefährlich sind. Bei allgemeiner Unterkühlung hilft nur das sofortige heiße Bad, im Notfall die Anwendung chemischer Heizkissen u. a.

b) Antipyretica.

Die *Fiebersenkung* durch hydrotherapeutische Verfahren oder mit Hilfe der Antipyretica ist in früherer Zeit als ein wichtiger Heilfaktor angesehen worden. Historisch gesehen wurde diese Lehrmeinung besonders gestärkt durch das merkwürdige Doppelgesicht des Chinins, das gleichzeitig ein Malariamittel und ein Antipyreticum darstellt.

Die antipyretische Wirkung erklärt sich durch Lähmung der Temperaturzentren. Es handelt sich also um Stoffe, die pharmakologisch den Schlafmitteln nahestehen, deren narkotische Wirkung sich indessen beschränkt auf zwei bestimmte Hirngebiete: Temperaturzentren und Schmerzzentren.

Die Senkung der Temperatur kann grundsätzlich auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen, entweder nämlich durch *Verminderung der Wärmebildung* (z. B. Chinin) oder durch *Vermehrung der Wärmeabgabe* (Antipyrin u. a.).

Die praktische Anwendung der Antipyretica. Heute ist kein vernünftiger Grund mehr vorstellbar, der den Arzt veranlassen könnte, ein ungefährliches Fieber herabzudrücken, wenn er nicht von der analgetischen oder schweißtreibenden Komponente der Antipyretica Gebrauch machen will. Betr. erhöhten Energiebedarfs bei Fieberdiät s. S. 60.

Treten jedoch bei höchstem Fieber *Gehirnsymptome* auf (*Erregung* und *Verwirrung*, quälende *Fieberhalluzinationen*, auch *komatöse Zustände*), durch die der Patient gefährdet wird, oder beginnt das *Herz* nach der anfänglichen Beschleunigung langsamer zu werden, oder wird der *Puls* unregelmäßig (Blockerscheinungen u. a.) als Zeichen, daß das durch Bakterientoxine geschwächte Herz nicht mehr Schritt halten kann mit dem stark gesteigerten Stoffwechsel, so sind neben den rasch, sicher und gefahrlos wirkenden hydrotherapeutischen Verfahren auch die bei richtiger Anwendung ebenfalls fast gefahrlosen Antipyretica angebracht. Diese wirken zum Teil gleichzeitig schweißtreibend wie Acetylsalicylsäure und mildern dadurch das mit Kopfschmerz und Abgeschlagenheit verbundene Gefühl der eingeschlossenen Hitze (POULSSON).

Früher hat man einen raschen Absturz der Temperatur bis hinunter zur Norm besonders begrüßt. Dadurch kam es nicht allzu selten zu *Kollapszuständen* mit *schwerer Herzschwäche*. So z. B. sah man bei Behandlung des Typhus mit Antifebrin, Antipyrin, Salicylsäure in großen Versuchsreihen, daß die Sterblichkeit nicht abnahm, sondern sogar eine Steigerung erfuhr (F. v. MÜLLER). Heute zieht man vor, die Temperatur nur mäßig zu senken und von den günstigen Wirkungen eines mäßigen Fiebers Gebrauch zu machen.

Die Antipyretica sind demnach aus dogmatischen Gedankengängen entstanden, die heute verlassen sind. Viele von ihnen wären längst verschwunden, wenn solche temperatursenkenden Stoffe nicht gleichzeitig analgetisch wirken würden, und wenn man nicht, z. B. durch Verordnung solcher Stoffe bei einer Angina oder Otitis media, ein Nachlassen der Schmerzen und eine ruhige Nacht erreichen würde. *Antipyreticum* ist der historische Name, *Analgeticum* die heute mehr zutreffende Bezeichnung dieser Stoffe.

c) Analgetica.

Der Schmerz ist ein Warnzeichen des Körpers, das zur Ruhigstellung des betroffenen Gliedes und damit zur inneren Sauerstoffersparnis führt (s. S. 21). Er ist aber auch von größtem diagnostischen Wert. Schmerzstillende Mittel sollten daher im allgemeinen nicht gegeben werden, bevor nicht die Art des Schmerzes, sein Ort, seine Dauer und Häufigkeit genau bestimmt sind. Dann allerdings ist die Bekämpfung des Schmerzes eine der schönsten und dankbarsten Aufgaben des Arztes, da die Lebensfreude und die Arbeitsfähigkeit durch Schmerzzustände auch ohne organischen Befund erheblich beeinträchtigt werden können.

Der Schmerz ist geknüpft an zwei deutlich voneinander zu trennende zentrale Vorgänge, nämlich die *subjektive Schmerzempfindung*, lokalisiert im Schmerzzentrum des Großhirns, und die objektive Äußerung der *Schmerzempfindung* (Abwehrreaktionen u. a.), die durch ein Zentrum im Thalamus gesteuert wird. Diese Lehre bedarf aber der Erweiterung, da die großhirnlose Katze nach GERNDT auf Morphin ganz ähnlich reagiert wie ein normales Tier.

Akute Schmerzzustände wie nach Unglücksfällen, Verbrennung, Verätzung u. a. können nach kurzer Zeit Kreislaufkollaps und Shock zur Folge haben, und in solchen Fällen wird man sich nicht besinnen, die drohende Entwicklung mit Morphinpräparaten aufzuhalten.

Durch *andauernde* Schmerzreize kann es auch zu Muskelschwäche und Muskelatrophie und sogar zu Gelenkveränderungen, sowie zur Erhöhung des Blutdrucks kommen. Kopfschmerz oder Schmerzattacken von Angina pectoris können Nervosität zur Folge haben. Auch können schwere Verdauungsstörungen auftreten.

Es ist aber sinnlos, wenn auch vielfach üblich, chemische Analgetica zu verordnen, wenn die Ursache des Kopfschmerzes in Veränderung der Nase, des Rachens oder in optischen Fehlern des Auges liegt. Die Indikation für solche Stoffe muß auch genau geprüft werden, wenn Hochdruckbeschwerden, Meningitiden, Gehirntumoren, luische Herde oder jene Formen des Kopfschmerzes vorliegen, die durch Erhöhung des intrakraniellen Druckes oder durch toxische oder entzündliche Reizung der intrakraniellen sensiblen Nervenendigungen entstehen, oder wenn es sich gar um schwere chirurgische Erkrankungen handelt. Auch ist oft eine *lokale physikalische Therapie* besser als ein Medikament. Wenn aber Medikamente nötig sind, so sollte nie die gleichzeitige Psychotherapie, wenn auch in einfachster Form, vergessen werden.

Vergleich der wichtigsten Analgetica. *Analgetica* finden sich *in den verschiedensten Körperklassen*. In leichteren Fällen können schon die harmlose *Radix Valerianae* oder die mild wirkenden *Bromsalze* ausgezeichnete Dienste leisten.

Vom *Azetanilid* kam man zum *Phenacetin* und *Lactophenin*. Durch das Studium der *Chininstruktur* gelangte man zum *Antipyrin* und von dort zum *Pyramidon*. Von der *Salicylsäure*, die sich beim Gelenkrheumatismus als stark analgetisch erwiesen hatte, führte der Weg zur Acetylsalicylsäure (Aspirin). Mit der Phenylchinolincarbonsäure (*Atophan*) entstand eine neue analgetisch wirkende Körperklasse.

Früher hat man in diesen Stoffen eine gemeinsame zentrale Ursache für die analgetische Wirkung angenommen. Es hat sich indessen ergeben, daß diese auf die verschiedenste Weise zustande kommt.

Einige der Analgetica wirken *rein zentral* durch Lähmung des Schmerzzentrums, das in eigentümlicher Weise mit dem Temperaturzentrum verkoppelt scheint: *Antipyrin*,

Phenacetin, Acetanilid. Alle übrigen Stoffe dieser Reihe besitzen neben dem zentralen Angriffspunkt noch zusätzliche Wirkungen in der Peripherie.

Chinin besitzt nebenher eine stark antiseptische Wirkung und ist daher besonders bei Schmerzen angebracht, die mit Malaria, Grippe, Pneumonie und mit allgemeinen Infektionen einhergehen.

Pyramidon, Dimethylaminoantipyrin, bildet eine Gruppe für sich, da es neben dem zentralen Angriffspunkt peripher eine spasmolytische Wirkung entfaltet. Es ist daher bei spastischen Schmerzen, wie bei Dysmenorrhoe, oder bei spastisch-neuralgischen Schmerzen besonders wirksam.

Das Natriumsalz der *Salicylsäure* und die Acetylsalicylsäure sind vor allem wertvoll bei den rheumatischen Muskel- und Gelenkerkrankungen, aber auch bei Neuralgien und Neuritiden infektiösen Ursprungs. Allem Anschein nach ist hier die eigentümliche *Gefäßwirkung* der Salicylate im Spiel, die von v. FREY an der unterkühlten Muskulatur nachgewiesen wurde.

Die *Atophan*-Wirkung mag nebenher mit der Harnsäuremobilisierung zusammenhängen, wie in Fällen von *Gicht*. Nach anderen Autoren soll eine *anti-phlogistische Wirkung* beteiligt sein. Atophan ist besonders wirksam bei hypertrophischer Arthritis.

Analgetische Mischpulver. Eine stärkere Analgesie erzielt man durch analgetische *Mischpulver*. Sie erlauben eine geringere Dosierung der Einzelbestandteile und erlangen damit eine verringerte Toxizität. Dagegen ist die Gefahr *allergischer* Reaktionen erhöht und daher die genaue Kenntnis der Zusammensetzung notwendig. Grundlegend für die Beurteilung solcher Mischpulver sind *zwei wichtige Beobachtungen*: In mehreren pharmakologisch untersuchten Fällen führte *Coffeinzusatz* zu einer potenzierten Wirkung der Analgetica, während die Mischung der eigentlichen Analgetica nur additiv wirkt. Coffein ist daher in vielen Mischpulvern des Handels in Kombination mit Chinin, Antipyrin, Phenacetin, Pyramidon, Aspirin, Codein u. a. enthalten.

Andererseits sind vielgebrauchte Mischpräparate des Handels wie Gelonida antineuralgica und TREUPELSche Tabletten coffeinfrei. Ihre bemerkenswert hohe Wirksamkeit ist bisher unerklärt.

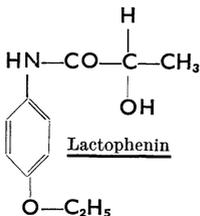
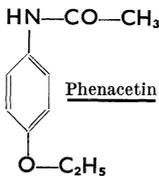
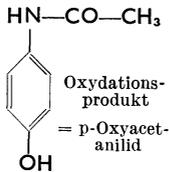
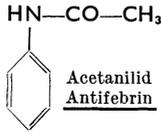
Rp. Phenacetini 0,25
Codeini phosphor. 0,01
Coffeini 0,05
M. f. p. D. tal. dos. Nr. XII
S. bei Schmerzen 1—2 Pulver.

Bei infektiösen Vorgängen kann dieser Verordnung Chinin. sulf. 0,1 zugegeben werden, bei spastischen Zuständen 0,1—0,2 Pyramidon, bei rheumatischen Störungen 0,25 g Acetylsalicylsäure (Aspirin).

Die *zweite grundlegende Beobachtung* betrifft die *Kombination von Pyramidon und Barbitursäuren*. Die *schlafmachende* Wirkung der Barbitursäuren und anderer Schlafmittel wird durch das in höchsten Dosen sich als Krampfgift erweisende Pyramidon weitgehend vermindert, wogegen die analgetische Wirkung erheblich gesteigert wird. Solche Kombinationen finden sich im *Veramon* = Veronal + Pyramidon, *Allional* = Dial + Pyramidon, *Compral* = Voluntal + Pyramidon u. a.

Analgetica aus anderen chemischen Reihen. Von stärkster analgetischer Wirkung in Fällen von Migräne, so daß die früher notwendigen Morphiuminjektionen oft völlig vermieden werden können, sind äquimolekulares *Novocain-Coffein* (Impletol) und Ergotamin-Tartrat (0,25—0,5 mg in Form der handelsfertigen Ampullen, subcutan, evtl. wiederholt). Einer Erfahrung der Gewerbehygiene entstammt die Behandlung der Trigeminusneuralgie mit

Trichloräthylen (1—2 Ampullen zu 1 ccm zur Inhalation). Diese Substanz, die die 3 Äste des Trigemini in spezifischer Weise lähmt, ist auch als Rauschgift benutzt worden. Es sind Fälle bekannt, daß Arbeiterinnen sich aus den Fabriken heimlich das bonbonartig duftende „Tri“ in Fläschchen mitnahmen, um es abends als wohlriechendes Parfüm zu benutzen. Hier sei auch an die Behandlung der Bleikolik mit *Calciumsalzen* erinnert.



Für schwerste Schmerzzustände sind dagegen immer noch das Morphin und seine Derivate unerreicht und unentbehrlich (s. S. 208). Jedoch kommt das synthetische *Dolantin* in seiner analgetischen Wirkung den Opiaten schon sehr nahe (s. S. 218).

Acetanilid, Phenacetin und Lactophenin. Die antipyretische Wirkung des Acetanilids wurde 1886 durch Zufall, und zwar infolge Verwechslung in der Straßburger Spitals-Apotheke entdeckt. Es ist auch in Spezialitäten enthalten. Heute sollte es nicht mehr verwendet werden, da es ein gefährlicher Methämoglobinbildner ist (Cyanose von Lippen, Händen und Fingernägeln u. a.) und oft zu schweren Kollapszuständen führt.

Im Körper wird es oxydiert und dadurch langsam entgiftet. Diese Beobachtung führte zur Auffindung von *Phenacetin* (p-Acetylphenetidin) neben zahllosen anderen Phenetidinen, wie *Lactophenin*.

Ihr pharmakologischer Angriffspunkt ist rein zentral. In erster Linie wird das *Schmerzzentrum* betroffen, während es gleichzeitig zu einer milden *allgemeinen narkotischen Wirkung* kommt. Phenacetin und noch mehr Lactophenin wirken stark beruhigend. In der üblichen Dosierung von 0,25—0,5 g, deren Wirkung in 1/2 Stunde einsetzt und 6 bis 8 Stunden andauert, sind sie weitgehend harmlos.

Erst bei hohen Dosen (etwa 2,0 g) kann sich beim Phenacetin die nahe chemische Verwandtschaft zum Acetanilid äußern. Dann ist es beim Menschen ein *Methämoglobinbildner* wie beim Tier. Dann tritt aber auch Somnolenz ein als Zeichen der stärkeren narkotischen Wirkung. In ähnlich hohen Dosen führt Lactophenin nach längerem Gebrauch gelegentlich zu einem fieberhaften Ikterus, der durch Cholangitis zu entstehen scheint. Diese Körper bilden den Übergang zu den leichten Schlafmitteln.

Antipyrin und Pyramidon. Auch das Chinin, das älteste Antipyreticum, wird in analgetischen Mischungen viel verwendet (s. dort). Die Untersuchungen über die Chininstruktur führten zum *Antipyrin* (Phenyl-dimethylpyrazolon). Von dort war der Weg nahe zum *Pyramidon* (Aminophenazon) und zu den besser wasserlöslichen Pyramidonabkömmlingen *Melubrin* und *Novalgin*, die parenteral zu verabreichen sind.

Diese nahe verwandten Stoffe sind auch durch einige chemische Reaktionen bemerkenswert. Mit Nitriten setzen sie sich zu *Nitrosokörpern*, mit Schwermetallen zu gefärbten *Schwermetallkomplexen* um. Sie dürfen daher weder — was therapeutisch nahe läge — mit Nitriten, noch mit Schwermetallen kombiniert werden. Im Urin erscheinen sie zum Teil als Farbstoffe. Der *Antipyrinurin* ist leicht rötlich und färbt sich erst auf Zusatz von Eisenchlorid stärker rot. Der *Pyramidonurin* enthält von vornherein die rote Rhubazonsäure.

Antipyrin ist ein reines Antipyreticum und Analgetikum (Abb. 41). Die übliche Dosis beträgt 0,5—1,0 g mehrmals täglich.

Pyramidon wirkt gleichzeitig stark spasmolytisch auf die glatte Muskulatur. Nach intravenöser Injektion von Pyramidon im Experiment erfolgt fast augenblicklich ein Tonusverlust der glatten Muskulatur von Darm, Uterus und der Gefäßmuskulatur. In dieser Hinsicht ist es dem Papaverin und den Nitriten an die Seite zu stellen. Aus dieser merkwürdigen Doppelseigenschaft erklärt sich die ungeheure Verbreitung des Pyramidons in analgetischen Mischpulvern. Die übliche Dosis dieses auch als *Aminophenazon* zu bezeichnenden Stoffes beträgt 0,1—0,3 g mehrmals täglich.

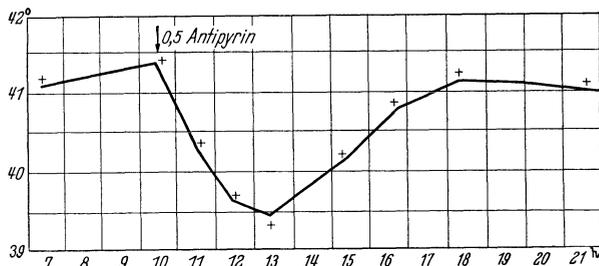


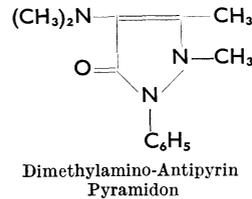
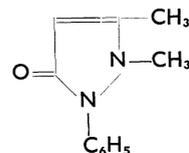
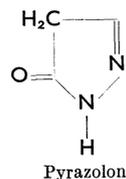
Abb. 41. Wirkung des Antipyrins bei Gehirnstichhyperthermie auf die Körpertemperatur. (Nach MEYER-GOTTLIEB.)

Die Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus mit hohen Pyramidondosen ist durch SCHOTTMÜLLER eingeführt worden. Er verordnete z. B. 2mal täglich 1,0—1,5 g, 8—10 Tage lang, dann allmählich kleinere Dosen. Bei dieser Therapie werden besonders starke Schweißausbrüche beobachtet.

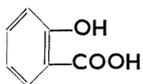
Auf das Zentralnervensystem wirkt Pyramidon erregend. In höchsten Dosen ist es ein *Krampfgift* und ein *Antagonist* zu den *Schlafmitteln*.

Toxikologie. Antipyrin und Pyramidon führen gelegentlich zu allergischen Reaktionen. Beim Pyramidon muß noch eine weitere, glücklicherweise zwar seltene, aber gelegentlich lebensbedrohliche Nebenwirkung berücksichtigt werden, die *Agranulocytose*. Dies ist besonders zu beachten bei Anginen, die schon spontan zur Agranulocytose neigen. Zur Zeit erscheint es nicht angängig, das wertvolle Medikament völlig zu verdammen, das bei der Behandlung der Polyarthrit und besonders der Endokarditis auch über längere Zeit gegeben wird. Dagegen sollte es nur unter Berücksichtigung dieser möglichen Nebenwirkung verwendet werden. Die Klinik z. B. schützt sich gegen das Auftreten einer Agranulocytose durch regelmäßige Kontrolle des weißen Blutbildes in Abständen von 8—10 Tagen. Der Arzt sollte sich daher vergewissern, ob nicht in den wortgeschützten Mischpulvern des Handels, die er verwenden will, Pyramidon enthalten ist.

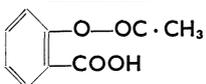
Salicylsäure und ihre Abkömmlinge. Die *Salicylsäure* wurde von KOLBE billig aus Phenol dargestellt und wird seit 1875 in der Therapie verwendet. Sie findet sich als Methylester in *Gaultheria procumbens* (Wintergrünöl), in kleinen Mengen auch im Stiefmütterchen (*Viola tricolor*). Auch im Salicin der Weidenrinde ist sie enthalten. Wirksam ist die freie *Salicylsäure*, weitaus weniger das Natriumsalicylat.



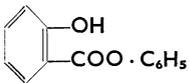
Örtliche Wirkungen. *Lokal* entfaltet die Salicylsäure eine *antiseptische* Wirkung, die kaum geringer ist als die des Phenols. Sie wird im Haushalt zur Verhinderung des Schimmeln von Konserven angewandt. Auf die Haut gebracht wirkt sie in höheren Konzentrationen — z. B. als 10%ige Salbe oder als 10%iges Collodium salicylatum R.F. — *keratolytisch*, löst gleichzeitig z. B. in Oliven- oder Ricinusöl Wundborken und Schuppen auf, wird daher z. B. auch Haarwässern zur Entfernung der Schuppen zugesetzt. Das Epithel nimmt eine weißliche Verfärbung an und löst sich schmerzlos ab, z. B. bei Hühneraugen. Mit dieser Wirkung ist eine *örtliche Reizung* und *Entzündungserregung* verbunden. Auch besitzt sie *jucklindernde* Eigenschaften, hat auch eine *örtliche schweißhemmende Wirkung*. Aus dem letzten Grund wird sie bei Fußschweiß, Decubitus, Intertrigo u. a. verwendet, z. B. als Pulvis salicylicus cum Talco (3%) DAB. 6. In geringen Konzentrationen hat Salicylsäure eine *keratoplastische Wirkung*.



o-Oxybenzoesäure
Salicylsäure



Acetylsalicylsäure Aspirin



Salicylsäure-phenylester
Salol

Schicksal im Organismus. Gibt man *Natrium salicylicum per os*, so wird im Magensaft die Salicylsäure freigemacht und es können Reizerscheinungen auftreten. Diese verhindert man durch Schleimzusatz. Nach der Resorption findet sie sich im Blut wieder, und zwar hauptsächlich als Salicylat. In entzündetem Gewebe ist bekanntlich die Reaktion durch Ansammlung von Kohlensäure und organischen Säuren sehr viel saurer. Die CO_2 -Spannung im normalen Gewebe wird nämlich mit rund 6%, die im entzündeten Gewebe bis 17,5% angegeben. Schon im Erstickungsblut mit etwa 12% CO_2 -Spannung wird Säure aus dem Natriumsalicylat freigemacht, noch mehr im entzündeten Gewebe. Hier ist demnach die Salicylsäure sehr viel stärker wirksam. Die Ausscheidung erfolgt sehr langsam, so daß Kumulation eintreten kann. Der Harn enthält dann den Hauptteil der Säure, und zwar als solche oder als Natriumsalz. Ein kleiner Teil wird im Körper auch an Glykokoll u. a. gebunden.

Der Nachweis der Salicylsäure im Harn erfolgt durch die Eisenchloridreaktion, und zwar durch Ausäthern von ungefähr 50 ccm angesäuertem Harn, Eindampfen des Äthers, Aufnahme in Wasser und Zusatz von wenigen Tropfen einer sehr verdünnten (etwa 0,2%igen) Eisenchloridlösung. Es tritt eine blau-violette Farbe auf.

Allgemeinwirkungen. Die *Allgemeinwirkungen* der Salicylsäure gehen in erster Linie vom Zentralnervensystem aus. Natriumsalicylat in Dosen von 1,0—2,0 g ist ein nicht sehr energisches, aber brauchbares *Analgeticum* und *Antipyreticum*. Zur Prüfung der Toleranz ist es zweckmäßig, eine kleinere Dosis vorzuschicken.

Bei den Schmerzen, die mit *Gelenkrheumatismus* verbunden sind, wirkt sie nahezu spezifisch. Auch können, z. B. nach intravenöser Injektion, die indessen nicht anzuraten ist, die Schwellungen fast unmittelbar zurückgehen — wenn auch nur vorübergehend —, so daß man eine chemotherapeutische Wirkung auf unbekannte Erreger annahm. Das ist sicher unhaltbar, da weder die Krankheitsdauer noch die Zahl der Herzkomplicationen durch Salicyltherapie verringert werden. Auch erreicht man ganz ähnliche Wirkungen mit Stoffen ohne jede antiseptische Wirkung, wie Antipyrin, Atophan u. a. Doch mögen, abgesehen von der zentral-analgetischen Wirkung der Salicylsäure,

lokale Veränderungen in den entzündeten Gelenken vor sich gehen. Dafür spricht die Beobachtung, daß gelegentlich eine örtliche Anwendung von Salicylpräparaten, wie Mesotan, Wintergrünöl u. a., stärker analgetisch wirkt als die gewöhnliche innere Behandlung. Salicylsäure führt, ähnlich dem Pyramidon, zu einer Erregung bestimmter Gehirngebiete. Atmung und Stoffwechsel werden gesteigert. Da gleichzeitig eine antipyretische Wirkung auftritt, muß der Körper besonders viel Wärme abgeben. Die Salicylsäure hat deshalb eine starke *Erweiterung der Hautgefäße* und eine *Diaphoresis* zur Folge.

Toxikologie. Die üblichen Dosen von Natriumsalicylat bei der Behandlung von Gelenkrheumatismus betragen 7—8 g und mehr, bis *Ohrensausen* oder Schwindel auftritt. Die dazu notwendige Dosis kann außerordentlich verschieden sein, gelegentlich genügen 2,5 g (Abb. 42). Es können sich gleichzeitig *alkoholartige Rauschzustände* einstellen, in seltensten Fällen sogar ein Zustand ähnlich dem *Delirium tremens*. Bei fortschreitender Vergiftung ist das auffallendste Symptom die *Salicyldyspnoe* (QUINCKE). Bei Kindern tritt oft tiefes Koma hinzu, so daß eine Verwechslung mit *Coma diabeticum* möglich ist. Eine Harn- oder Blutuntersuchung

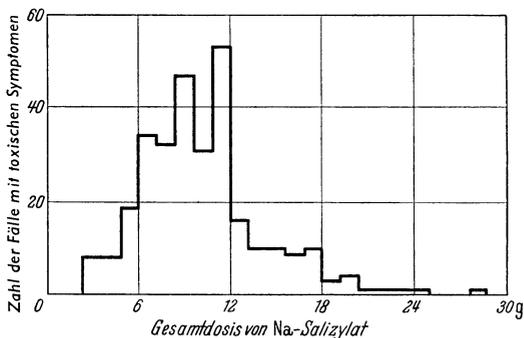


Abb. 42. Individuelle Variation gegen Na-Salicylat bei 300 Männern. Die meisten Versuchspersonen reagieren nach 6—12 g mit Ohrensausen u. a.; Ausnahmefälle nach 2,5 oder 30 g. (Nach HANSLIK 1923.)

wird schnell erweisen, daß nicht Blutzucker und Acetonkörper und Blutalkalireserve, sondern eine extreme Erregbarkeitssteigerung des Atmungszentrums für den Zustand verantwortlich ist. Die frühere Anschauung, daß eine Salicylacidosis vorläge, hat sich nicht bestätigen lassen (KNUD O. MÖLLER).

Das Verhalten der *Haut* (Erytheme, Urticaria u. a.), der *Niere* (Albuminurie, Mehrausscheidung von Harnsäure, akute Verschlimmerung von Nierenkrankheiten), der *Leber* (Beschleunigung des Gallenflusses, seröse Hepatitis und Gelbsucht), des *Uterus* (gelegentlich Ausstoßung der Frucht, daher bei Schwangeren nicht zu geben!) sind zu berücksichtigen. Die gewöhnlich harmlose *Albuminurie* ist durch Gaben von Natriumbicarbonat oft zu vermeiden. Auch findet bei Zusatz gleicher Mengen von Natriumbicarbonat eine bessere Ausscheidung der Salicylsäure statt.

Bei *chronischem* Mißbrauch der Salicylate können ganz ähnliche Erscheinungen durch *Kumulation* auftreten. Besonders das Aspirin ist gelegentlich als Rauschgift benutzt worden (*Abusus salicylicus*).

Rp. Natrii salicyl. 10,0

Tinct. Aurant. 20,0

Aquae dest. ad 200,0

S. 1 Eßlöffel alle 1—2 Stunden auf den Tag verteilen. — NB. Bei akutem Gelenkrheumatismus.

Aspirin, Acidum acetylosalicylicum. Mit seiner Einführung (1899) beabsichtigte man, der Salicylsäure durch Verschließen der ätzenden Phenolgruppe die lokale Reizwirkung zu nehmen. In der Tat besitzt der Stoff keine

Reizwirkung auf den Magen, sofern nicht eine Überempfindlichkeit vorliegt. Es sollte dann durch Abspaltung der Acetylgruppe im alkalischen Medium des Darmes die freie Salicylsäure bzw. deren Natriumsalz entstehen (Formel s. S. 204).

Die Indikationen der Acetylsalicylsäure waren dementsprechend die der Salicylsäure. Es hat sich inzwischen herausgestellt, daß die Abspaltung nicht vollständig ist. Ein erheblicher Teil des Aspirins wird als solches resorbiert, so daß gegen 20% unzersetzt im Urin wieder gefunden werden können. Nach allgemeiner Ansicht besitzt daher das Aspirin bei Gelenkrheumatismus *nicht die volle Wirkung der Salicylsäure*. Auf der anderen Seite ist die *analgetische Wirkung erheblich gesteigert*, so daß die Acetylsalicylsäure als solche und in sog. Mischpulvern die größte Verwendung findet. Auch die Rauschzustände sind sehr viel stärker als bei der Salicylsäure; es kann eine ausgesprochene *Euphorie* eintreten. Eine fast spezifische Wirkung hat Aspirin auf den *Kälteschmerz*, der nach der üblichen Dosis nach 5 Minuten verschwindet. Dabei soll gleichzeitig — wie nach Alkohol — die kältestarre Muskulatur wieder kontraktionsfähig werden (v. FREY). Die übliche Dosis der Acetylsalicylsäure beträgt 0,5 bis 1,0 g mehrmals täglich.

Ein großer Nachteil der Acetylsalicylsäure ist das *häufige Auftreten von allergischen Erscheinungen*. In dieser Hinsicht scheint es fast an der Spitze der bekannten Medikamente zu stehen, wohl auch wegen der ungeheuren Verbreitung der Acetylsalicylsäure und ihrer Zubereitungen. So werden z. B. in England jährlich gegen 3 Milliarden Tabletten verkauft, und eine dort auftretende neue Krankheit („Zitters“) soll mit diesem Massenkonsum zusammenhängen. Man prüft die Reaktionsfähigkeit des Patienten, indem man ein kleines Stückerchen einer Tablette auf die Zunge bringt. Treten dann abnorme Empfindungen wie Stechen, Hustenreiz oder sogar ein leichter Asthmaanfall ein, so können schon die üblichen therapeutischen Dosen unangenehme Nebenwirkungen zur Folge haben. Bei nicht überempfindlichen Menschen ist die Giftigkeit gering, jedoch sind gelegentlich Magenblutungen beschrieben worden. Die letale Dosis wird auf 30—40 g geschätzt.

Eine solche äußerst seltene Vergiftung hat eine schlechte Prognose, sofern nicht frühzeitig ärztliche Behandlung einsetzt (ausgiebige Magenspülung, auch noch 8—10 Stunden nach Einnahme, Bekämpfung der besonders starken *Acidosis* mittels intravenöser 4%iger Lösung von Natriumbicarbonat, das auch rectal oder später oral gegeben werden kann; Trinken von reichlichen Mengen kalten Tees wegen der Flüssigkeitsverluste, herzanregende Mittel).

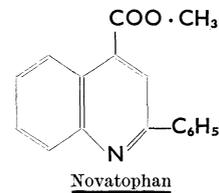
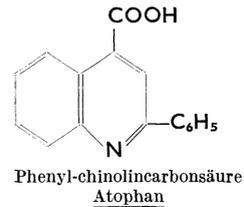
Salol (Phenylsalicylat) (Formel s. S. 204) entsteht durch Kondensation von Salicylsäure und Phenol und zerfällt im alkalischen Darminhalt zum Teil wieder in seine Bestandteile. Man hat es besonders auch als Darmdesinfektionsmittel angesehen. Als solches ist es sicher wirkungslos. Auch im Harn zerfällt es zum Teil in seine Bestandteile, die dort eine milde antiseptische Wirkung entfalten, daher das Salol in früherer Zeit eine gewisse Bedeutung als *Harndesinfektionsmittel* besaß. Ähnlich verhält sich die Salicylosalicylsäure (*Diplosal*).

Phenylchinolincarbonensäure und ihre Abkömmlinge. Eine neue Gruppe von *schmerzstillenden* Mitteln entstand mit der *Phenylchinolincarbonensäure* (Atophan und Novatophan) (NIKOLAIER und DOHRN).

Schon die Salicylsäure wirkt in geringerem Maße *harnsäureausschwemmend*. Nach der üblichen Dosis von $3 \times 0,5$ g Atophan täglich, in Pausen verordnet, erfolgt bei purinfreier Ernährung eine *Verminderung* der aus dem Zerfall der Zellkerne *endogen gebildeten Harnsäure*. Gleichzeitig wird die Niere durchlässiger für Harnsäure, deren Menge im Harn von täglich 0,4—0,5 g auf 1,2 g ansteigen mag. Damit vermindert sich die Blutharnsäure und es findet sich eine auffällige Besserung in den gichtisch erkrankten Gelenken. Bezeichnend für Atophan ist eine Trübung des Urins, die verursacht ist durch

Ausfallen von Harnsäure, was eine Neigung zur Steinbildung zur Folge hat. Es ist daher für Diurese zu sorgen. Auch wird empfohlen, gleichzeitig mit dem Atophan Natriumbicarbonat oder alkalische Wässer zu verabreichen, damit die ausgeschiedenen *Urate* sich nicht in Niere und Blase ansammeln. Gleichzeitige Verordnung von Alkalien wird auch bei *Magenbeschwerden* empfohlen, ein sehr verständlicher Rat.

Toxikologie. Leider haben Phenylchinolincarbonsäure, in geringerem Maße auch deren Methylester, das Novatophan, gelegentlich eine sehr unangenehme Nebenwirkung: Sie sind *Lebergifte*. Nach 30maliger Anwendung der üblichen therapeutischen Dosis kann bei empfindlichen Patienten *akute gelbe Atrophie* eintreten. Sie sind daher bei geschädigter Leber nicht erlaubt. Sobald eine ikterische Verfärbung als Zeichen der Vergiftung einsetzt, soll man sofort mit Atophan aufhören. Auch sollte man die therapeutische Dosis höchstens 8 Tage, gemäß anderen Autoren 3 Tage nacheinander



geben und dann eine längere Pause machen. Auch die im Tierexperiment beobachtete *antiphlogistische* Wirkung ist wohl als toxisch aufzufassen; gleichzeitig treten nämlich im Tierexperiment nach Phenylchinolincarbonsäure Magendüodenalgeschwüre auf, die durch Alkalitherapie verhindert werden — eine offensichtlich klassische Form des *Ulcus pepticum* (s. S. 331). Phenylchinolincarbonsäure ist auch enthalten im Arcanol, Leukotropin, Artamin, Iriphan, Radiophen, Opolan, Finarthrin, Ikterosan u. a.

Colchicum autumnale (Herbstzeitlose) mit dem wirksamen Alkaloid **Colchicin** wird seit dem Mittelalter in Form des Semen Colchici als Gichtmittel verwendet. Es besitzt keine Wirkung auf Entzündungsvorgänge und ebensowenig auf die Harnsäureausscheidung im Urin, wenn auch infolge der einsetzenden Diarrhöe größere Harnsäuremengen durch den Kot entleert werden. Auffallend ist eine nahezu spezifische Wirkung auf den Zellkern: Durch hohe Dosen wird die Mitose des Zellkerns in der Metaphase fixiert (DUSTIN). Zwischen Zellkern und Harnsäurestoffwechsel bestehen aber bekanntlich die engsten Beziehungen. Wegen der möglichen Nebenwirkungen muß genau dosiert werden, was mit der alten Tinctura Colchici nicht möglich war. Zweckmäßig ist die Anwendung von Colchicin (0,0005) oder von Colchicumdispert mit gleichbleibendem Colchicinhalt (0,5 mg) (Maximaldosis 0,002!). Die Wirkung setzt nach 2—6 Stunden ein, und man soll es bis zum ersten Durchfall verordnen. Bei diesem Vorgehen soll in einigen Stunden der Schmerz nachlassen und dann verschwinden. Beim Versagen des Colchicins ist die Diagnose „Gicht“ anzuzweifeln, so sicher ist seine Wirkung (GRAFE).

Bei Überdosierung erweist sich Colchicin als *Capillargift*. Wie bei *Arsenvergiftung* zeigen sich neben Übelkeit und Erbrechen choleraähnliche Durchfälle, gerötete Augen und andere Gefäßwirkungen. Appetitverlust dagegen und eine leicht abführende Wirkung treten auch nach therapeutischen Dosen ein. Colchicin wird durch die Nieren ausgeschieden; doch ist seine Nierengiftigkeit gering. Von seiten des Zentralnervensystems zeigt sich nach hohen Dosen eine *aufsteigende*

Lähmung. Der Tod erfolgt durch Lähmung des Herzens, indessen sind 50 mg nach zweitägiger schwerer Vergiftung überstanden worden (LEIBHOLZ). Vergiftungen durch Colchicin sind gelegentlich auch nach Genuß von Ziegenmilch beobachtet worden, sofern die Ziegen Colchicum gefressen hatten, nie nach Kuhmilch.

4. Die Opiumgruppe.

Papaver somniferum, der Schlafmohn, war schon im Altertum, besonders der griechischen Medizin bekannt. Die Wiedereinführung erfolgte durch die Araber und später durch PARACELSDUS, der dem Opium die Bezeichnung Laudanum gab. Der Apotheker SERTÜRNER in Paderborn isolierte 1804 das Morphinum. Bis 1850 sind gegen 20 verschiedene Opiumalkaloide in reiner Form dargestellt worden.

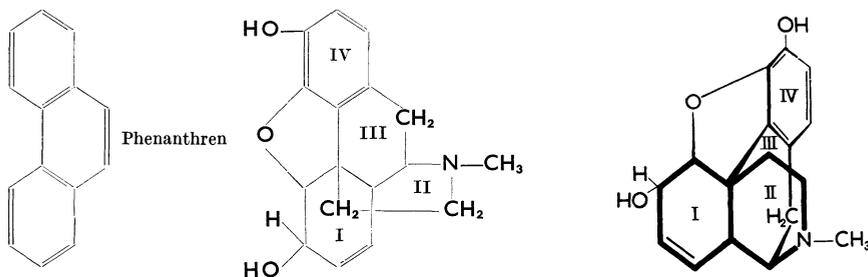
Opium wird durch Anritzen der unreifen Frucht von *Papaver somniferum* gewonnen. Der ausquellende Saft trocknet ein und wird mit der Hand gesammelt (1 kg Opiumkörnchen = 283 Arbeitsstunden). Auch der in Deutschland gepflanzte Mohn enthält Opium; die getrockneten Mohnköpfe (Mohnstroh genannt) werden gemahlen und mit geeigneten Lösungsmitteln extrahiert. Die Alkaloide sind in allen Teilen der Pflanze enthalten, und zwar gebunden an Meconsäure und Äpfelsäure, auch in den unreifen Mohnsamen, die unter Umständen bei Kindern schlafmachende Wirkung haben können. In den Mohnsamen nimmt der Morphingehalt mit der Reifung ab, so daß der reife Mohnsamen morphinfrei ist ebenso wie Mohnöl.

Chemisch werden die Opiumalkaloide in zwei große Gruppen eingeteilt, nämlich in die Gruppe der *Phenanthrenabkömmlinge* mit ihren wichtigsten Vertretern Morphin und Codein und in die Gruppe der *Isochinolinabkömmlinge* mit Narkotin, Papaverin u. a. Die Morphinformel von AWE macht die nahe Beziehung von Morphin- und Isochinolinmolekül deutlich.

Morphin. Summenformel: $C_{17}H_{19}NO_3$.

Konstitutionsformel nach ROBINSON-SCHÖPF:

in der Schreibweise von AWE:



Die Aufklärung der Morphinkonstitution ist eine der glänzendsten Leistungen der organischen Chemie. Von dort führte der Weg zu den halbsynthetischen Morphinderivaten, wie *Diacetylmorphin (Heroin)*, *Dilaudid*, *Dicodid*, *Acedicon*, *Eukodal* u. a. Sie verhalten sich durchweg pharmakologisch und im Sinne des Opiumgesetzes wie Morphin. Neben ihrer *starken analgetischen Wirkung* führen sie zu einer *Lähmung des Atmungszentrums* und der *Darmtätigkeit*. Sie haben *Euphorie* zur Folge und sind *Suchtgifte*. Besonders bei Dicodid, Acedicon und Eukodal wird das immer wieder vergessen. Es sei schon hier ausdrücklich bemerkt, daß wir heute keinen Grund mehr haben, für irgendeines der aufgeführten Opiate eine geringere suchtbildende Wirkung anzunehmen; eine Ausnahme bilden Codein und Dionin; doch sind auch die beiden letzteren Stoffe dem jedesmaligen Rezeptzwang unterstellt worden (s. S. 216).

Die *Isochinolinalkaloide* besitzen wie Codein nur schwache analgetische Wirkung. Sie gelten nicht als Opiate im Sinne des Opiumgesetzes. *Papaverin* ist vielmehr ein wichtiges Spasmolyticum der glatten Muskulatur (s. S. 280).

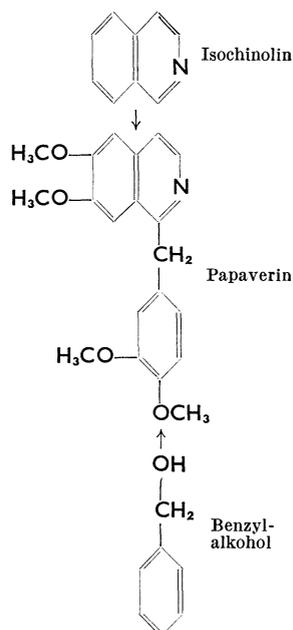
Mit der chemischen Aufarbeitung von Opium ist der Medizin ein ungeheurer Dienst geleistet worden. Dadurch ist nämlich der Arzneischatz bereichert worden um Stoffe, die im Gegensatz zum Opium als wesentlich unschädlicher bezeichnet werden müssen (Codein), oder die völlig unerwartete Wirkungen aufweisen (Papaverin). Aus diesem Beispiel aber ist zu entnehmen, daß die naturwissenschaftliche Medizin sich nicht begnügen darf, die Wirkungen der Gesamtdroge zu studieren, wie das die sog. Pflanzenheilkunde tut. Sie muß vielmehr bestrebt sein, nicht nur den *Spiritus rector* aufzufinden, wie BOERHAVE den wichtigsten Träger der pharmakologischen Wirkung bezeichnete, sondern auch die Nebenalkaloide und andere Begleitstoffe eingehend zu studieren.

Die Grundwirkung von Opium wird durch seinen Morphingehalt bestimmt (im Opiumpulver des DAB. 6 auf 10% eingestellt). Indessen führt schon eine Mischung der beiden Hauptalkaloide der Phenanthren- bzw. Isochinolinreihe, von Morphin und Narkotin nämlich, zu einer verstärkten *analgetischen Wirkung* (Narcophin). Andere derartige Alkaloidmischungen sind Opium concentratum (Pantopon) und Laudanon. Sie unterliegen ebenfalls dem Opiumgesetz.

Morphin ist ein in Wasser schwer lösliches Alkaloid, das erst in Salzform in Lösung geht. Morphinum hydrochloricum ist zu 4% löslich. Wird einer Morphinlösung eine alkalisch reagierende Substanz zugesetzt, so fällt das Morphin als Base aus und sammelt sich als Bodensatz in der Arzneiflasche an. Dadurch sind Unglücksfälle entstanden.

Schicksal im Organismus. Morphin wird oral genügend rasch und restlos resorbiert wie alle Opiate. In neuerer Zeit wird es z. B. bei Massenunglücksfällen und Katastrophen zur Dämpfung der Erregungserscheinungen auch intravenös angewandt, wobei es besonders stark wirkt, auch in Hinblick auf seine unerwünschten Nebenwirkungen. Die intravenöse Dosis sollte niedriger als gewöhnlich sein (0,005 anstatt 0,01—0,02 bei subcutaner Injektion) (s. S. 316). Nach toxischen Dosen wird Morphin erst nach Tagen entgiftet oder ausgeschieden. Der größte Teil (etwa 80—90%) wird dabei im Körper zerstört und der Rest von 10—20% ausgeschieden. Der Hauptausscheidungsweg ist die Niere (PIERCE und PLANT). Beim Menschen hat man bei einer Vergiftung mit 1,5 g Morphin 10% im Urin wiedergefunden. Die Ausscheidung im Urin wird gesteigert durch Diurese. Gewisse Mengen werden dabei auch durch den Dickdarm, ein kleiner Teil auch durch die Magenschleimhaut ausgeschieden. In jedem Vergiftungsfall ist daher eine Magenspülung (unter Zusatz von KMnO_4) unter gleichzeitiger Anwendung von Kohle und Abführmitteln angebracht. Die Ansicht, daß bei Morphinismus der Körper *allmählich* lernen soll, das Morphin vollständiger und rascher zu zerstören, ist unzutreffend.

Haupt- und Nebenwirkungen. Die frühere Bedeutung von Opium läßt sich in einem Ausspruch ermannen, der von einem großen Arzte des Mittelalters stammt: „Ohne Opium würde die Heilkunst aufhören zu existieren.“ Man hat zwar gelernt, die Anwendung der Opiate weitgehend einzuschränken, aber sie sind immer noch die letzte Zuflucht bei schwersten



Schmerzzuständen, die auf andere Mittel nicht mehr ansprechen, wie Gallen- und Nierenkoliken, Coronarinfarkt, schwerste Anfälle von Angina pectoris, von kardialer Dyspnoe, von tabischen Krisen, Schmerzen nach Operationen, Verbrennungen und schweren Verletzungen sowie bei inoperablen Tumoren. Darunter sind schmerzhafteste Zustände, für die der Arzt als Schmerzlinderer und Menschenfreund sich des Aristoteleswortes erinnern sollte: „Man muß auch den mit richtigen Arzneistoffen behandeln, der nicht mehr wiederherzustellen ist.“ Opiate dienen auch zur Erleichterung des Todeskampfes (Euthanasie).

Das auffälligste Symptom der Morphinwirkung in therapeutischer Dosis ist die *Euphorie*, die in der Mehrzahl der Fälle wenigstens angedeutet sich findet. Wie bei anderen Rauschgiften werden die Gefühle des Unbehagens frühzeitig gelähmt. Diese *gefährliche* euphorische Wirkung, die sich der Arzt stets vor Augen halten sollte, wird folgendermaßen geschildert (BALNER):

„Das Opium ist eine Erfindung des Teufels und eine Gabe des Himmels. Es schenkt die Gegenwart auf Kosten der Zukunft. Es macht zum Herrn und zum Sklaven. Der Sieche findet Stunden des Glücks, der schwer arbeitende Kuli Stunden grenzenloser Freiheit, die ihn für Plage und Erniedrigung entschädigen. Es nimmt die Erdschwere und die Hemmungen. Der Körper zerfällt, aber der Geist erhebt sich federleicht und ist manchmal zu besonderen Leistungen fähig. Ich kannte manchen, der im Rausch sonderbar hellichtig, den anderen geistig überlegen wurde und viel Macht über seine Umgebung gewann.“

Aus dieser soweit zutreffenden Darstellung des Opiumrausches wird hingegen nicht ersichtlich die allmähliche Zerrüttung des Geistes und des Körpers, die Zerstörung des Familienlebens, der früher oder später einsetzende Konflikt mit den Gesetzen, die das Volk vor der sozialen Gefahr des Morphinismus schützen wollen.

Infolge dieser euphorisierenden Wirkung sind die Opiate die stärksten Mittel, um gefährliche, einer Behandlung bedürftige Angstgefühle und Erregungszustände zu bekämpfen. Bei bestimmten Herzkranken z. B. hat man beobachtet, daß infolge dieser allgemeinen Beruhigung eine rasche Erholung des Herzens, und infolgedessen sogar eine erstaunlich große Diurese einsetzte (KÜLBS). Auch wird unter der Wirkung der Opiate die erschöpfende körperliche Arbeit besser abgeleitet (BECKER-FREYSENG). Bei einzelnen Personen indessen fehlt die euphorische Wirkung völlig und diese Patienten reagieren mit quälenden Erregungs- und Angstzuständen, schwerer Verstimmung, Magen-Darmsymptomen u. a.

Die Hauptangriffspunkte von Morphin in der üblichen therapeutischen Dosis (0,01—0,02 g) sind das *Schmerzzentrum der Großhirnrinde* und das *Atmungszentrum*. Erst bei etwas höheren Dosen, die man wegen der erhöhten Suchtgefahr im allgemeinen vermeiden sollte, tritt eine zunehmende *Lähmung des Bewußtseins* auf; im Gegenteil ist bei der therapeutischen Anwendung im allgemeinen größter Wert auf die Erhaltung des Bewußtseins zu legen. Es soll auch bedacht werden, daß — z. B. bei unklaren Schmerzzuständen im Abdomen — die Diagnose infolge von Opiatgaben sehr erschwert werden kann.

Die *analgetische Wirkung* der Morphinpräparate läßt sich mit den verschiedensten tierexperimentellen Methoden messen. Bekannt ist bei der weißen Maus das Auftreten des STRAUBSchen Phänomens, obwohl diese Erscheinung nicht spezifisch für Opiumalkaloide ist. Das Schwänzchen der Maus legt sich infolge eines Krampfes der Perinealmuskulatur S-förmig über den Rücken (erregende Wirkung). Auch der von AMSLER zuerst beschriebene Synergismus von Morphin und Lokalanästheticum läßt sich zur Titrierung im Tierversuch benutzen. Auf Morphin reagiert auch jede Form des Schmerzes, wie die nach Abklemmen der Schwanzwurzel, bei faradischer Reizung, bei Verbrennungen u. a. Besser vergleichbare Resultate erzielt man bei faradischer Reizung der Zähne mit Hilfe von fest einzementierten Elektroden (KOLL). Das untergeordnete Schmerzzentrum des Zwischenhirns wird durch Morphin nicht gelähmt (AMSLER).

Bestimmt man die Spanne zwischen analgetischer und toxischer Dosis, so läßt sich bei den modernen synthetischen Morphinderivaten kaum ein Fortschritt gegenüber dem Morphin feststellen. Der geringeren therapeutischen Dosis kommt in allen Fällen die entsprechend erhöhte Toxizität gleich. In den Alkaloidmischungen, wie *Opium concentratum* u. a., ist allerdings ein gewisser „überadditiver Effekt“ nachzuweisen.

Für das Verständnis der anderen Opiate (*Pantopon*, *Laudanon*, *Narkophin*, *Acedicon*, *Dilaudid*, *Eukodal*, *Dicodid*, *Diacetylmorphin* = *Heroin*) ist weiter wesentlich, daß nicht ein einziges dieser Opiate bei Prüfung mit den verschiedenen pharmakologischen Methoden (Atmungswirkung, Schwänzchenphänomen nach STRAUB, Verstärkung der Cocaingiftigkeit) sich durch besonders geringe Nebenwirkungen auszeichnete — mit Ausnahme von *Codein* und *Dionin*, die selbst im weiten Rahmen der therapeutischen Dosis keine Suchten auslösen, daher auch nicht der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung unterstellt sind. Alle anderen sind nichts als *Spiegelarten des gleichen Rauschgiftes*. Daher ist es auch nicht möglich, durch Abwechslung in der Reihe dieser Opiate die Gefahr des einzelnen Stoffes zu vermeiden, wie man das gern bei den Schlafmitteln und den Abführmitteln tut. Sollte bei einem Kranken Gewöhnung eintreten, so erstreckt sich diese bei ihm auf die ganze Reihe der Opiate.

Erhebliche Unterschiede bestehen dagegen in der **Wirkungsstärke der verschiedenen Opiate**. Verglichen mit Morphin (übliche subcutane therapeutische Dosis 0,01) ist *Dilaudid* (0,002) 5fach stärker, *Heroin* (0,005) 2fach stärker wirksam. *Eukodal* (0,01) und *Acedicon* (0,01) besitzen die Wirkungsstärke des Morphins; das Wirkungsbild von *Acedicon* ist indessen mehr codeinartig. Schwächer als Morphin ist *Dicodid* (0,015). In der üblichen therapeutischen Dosis von *Opium concentratum* bzw. *Pantopon* (0,02), *Laudanon* (0,02), *Narcophin* (0,03) ist die übliche Morphindosis von 0,01 enthalten.

Schon durch die übliche Dosis wird das *Atmungszentrum* merklich gelähmt. Es wird weniger empfindlich gegen Kohlensäure. Erhöhung der alveolären CO₂-Spannung und Verminderung des Atemvolumens sind die Folge. Bei toxischen Dosen kann CHEYNE-STOKESSches Atmen und zuletzt Atemstillstand eintreten, während andere zentrale oder periphere lebenswichtige Funktionen lange Zeit intakt bleiben können. Sie werden geschont durch die gleichzeitige *Lähmung der Stoffwechselvorgänge*, die nach 0,01 Morphin um 20—25% vermindert sind. Auf diese Weise erklären sich auch die ganz vereinzelt Fälle von Scheintod nach Morphinvergiftung. Ungleich größer ist die Stoffwechselverminderung, sofern *Erregungszustände* durch Opiate zum Verschwinden gebracht werden. In solchen Fällen sind sie die *stärksten Mittel im Dienste der inneren Sauerstoffersparnis*. Die Wirkung dieser Stoffe auf den Sauerstoffverbrauch ist daher im wesentlichen die *Resultante* aus zwei einander entgegengesetzten Vorgängen, nämlich einerseits der zentralen Beruhigung, die zur Sauerstoffersparnis führt, andererseits der Lähmung des Atmungszentrums, die ein Sauerstoffdefizit zur Folge hat.

Daher gibt es Fälle, in denen eine Morphininjektion eine zauberhafte Wirkung entfalten kann, sofern nämlich die zentrale Beruhigung im Vordergrund steht, z. B. in Fällen von *Coronarinfarkt*, gelegentlich bei *Angina pectoris* und *kardialem Lungenödem*, auch z. B. beim Transport von Kranken. Die erzwungene Einsparung von Energie macht es auch verständlich, daß die alten Ärzte das Opium in Fällen von Hinfälligkeit und Schwäche geradezu als Tonicum bezeichnet haben. Auch schwere Atmungsstörungen, die von der Lunge ausgehen, können gelegentlich in eindrucksvoller Weise gebessert werden. In Fällen von *Lungenödem* — auch toxischer Genese — von *Asthma bronchiale*, *Kyphoskoliose*, *Emphysem* indessen tritt häufig die Lähmung des Atmungszentrums in den Vordergrund, so daß höchste Vorsicht, auch ein genaues Abwägen der möglichen Sauerstoffersparnis und des möglichen

Sauerstoffdefizits geboten ist. Gefährliche Nebenwirkungen werden häufig auch in Fällen von *Schock* und von *Gehirntrauma* sowie bei Anwendung der Opiate bei den Aufregungszuständen nach *Kohlenoxyd* und *Cocain* beobachtet.

Das Atmungszentrum von *Säugling* und *Kleinkind* im ersten Lebensjahr ist besonders empfindlich gegen Morphin, das man hier deshalb ganz vermeidet; 1—3 mg Morphin oder wenige Tropfen Opiumtinktur können schon toxisch wirken. Nach anderen Autoren soll 0,02 mg pro Kilogramm als Vorbereitung zur Narkose verträglich sein, nur nicht bei Säuglingen unter 4 Monaten. Wird der Mutter während der Geburt die übliche therapeutische Dosis verabreicht, so kann die tödliche Dosis auf das Kind übergehen. Häufiger werden in solchen Fällen schwere Atmungsstörungen des Neugeborenen beobachtet, die dauernde Schäden im Bereich des Zentralnervensystems hinterlassen können. Besonders katastrophal in dieser Hinsicht wäre Anwendung von Morphin-Scopolamin. Auch nach Anlegen des Säuglings an die Brust der Mutter, die Morphin erhalten hatte, wurde ein Todesfall beobachtet. Die gesteigerte Empfindlichkeit hängt anscheinend mit der Thymusdrüse zusammen. Auch bei der gelegentlich angewandten *intravenösen Injektion* ist wegen der Möglichkeit einer schlagartigen Lähmung des Atmungszentrums höchste Vorsicht am Platze.

Mit dem erniedrigten Stoffwechsel und der verminderten Atmung ist eine *Verlangsamung des Kreislaufs* verknüpft, womit wiederum die nach Opiaten auftretende *Hemmung der Diurese* zusammenhängt. Doch findet auch ein unmittelbarer Angriff an den Nieren selbst statt, da diese Hemmung auch nach geringen therapeutischen Dosen zu beobachten ist.

Besondere praktische Bedeutung besitzt die Nebenwirkung der Opiate auf den *Magen-Darm*.

Von altersher verordnet man bekanntlich Opium, wenn es notwendig ist, den Darm für einige Tage ruhigzustellen, z. B. bei akuter Darmblutung, bei Typhus, Peritonitis, nach Darm- und Hämorrhoidenoperationen, auch bei Blinddarmentzündung, wenn die Operation abgelehnt wird. Im letzteren Falle pflegt man die alsbald einsetzende Obstipation 6—8 Tage später durch Einlauf zu beseitigen. Aus dem gleichen Grunde werden bestimmte Opiate auch bei Diarrhöen angewandt, wo sie als Stopfmittel wirken, z. B. bei Darmtuberkulose.

Dr. med. X. Y., Arzt in Z., ... Str., Nr. ..., 1. X. 43.

Rp. Tinct. Opii simpl. 5,0

D. ad vitrum patentatum

S. 3—4mal täglich 5—10 Tropfen.

Für N. N. in Z., Straße Nr., Unterschrift. — NB. Bei Darmtuberkulose: 10,0.

An der Entstehung der stopfenden Wirkung der Opiate sind verschiedene Faktoren beteiligt:

Morphin wirkt bei einzelnen Personen *erregend auf das Brechzentrum*. Gleichzeitig aber führt Morphin zu einer *verschlechterten Entleerung des Magens*, und zwar durch *Krampf des Pylorus*. Normalerweise verlassen die ersten Speiseportionen schon nach $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde den Magen; unter Morphiemeinwirkung kann das bis zu 6 Stunden verzögert werden. In ähnlicher Weise wird auch der *ODDISche Sphincter* durch Morphin zur Kontraktion gebracht, so daß gelegentlich *Gallenkoliken* ausgelöst werden. Auch andere *Schließmuskeln*, z. B. des Anus und der Blase, kontrahieren sich unter der Wirkung der Opiate (Blasentenesmus).

Auf den Darm wirken Morphin und Opium erschlaffend. *Die Peristaltik wird vermindert*. Da gleichzeitig auch weniger Verdauungssekrete und weniger entzündliche Exsudate gebildet werden, so erfolgt eine *Eindickung des Darminhalts*. Zuletzt wird unter Morphinium auch der *Stuhl* nicht mehr empfunden.

Im *Opium* (als Pulvis Opii mit 10% Mo-Gehalt officinell) wie in den Mischungen der Gesamtalkaloide ist noch der Papaveringehalt zu berücksichtigen, der zwar die Lähmung der Peristaltik verstärkt, den Spasmus am Pylorus und ODDischen Sphincter dagegen antagonistisch beeinflußt. Auch ist die resorptionshemmende Wirkung der Kolloide zu berücksichtigen. Bei Brechneigung können daher Extractum Opii (Gehalt 20% Mo), Tinctura Opii simplex (Gehalt 1% Mo), Opium concentratum (0,02 g entspricht 0,01 g Mo) u. a. besser vertragen werden. Aus dem gleichen Grunde, sofern besonders durch die Art der Krankheit die Brechneigung oder der Spasmus der Schließmuskeln verstärkt wird, ist ein Atropinzusatz (0,5—1,0 mg) zur üblichen Opiatdosis, angezeigt. Viele Praktiker verordnen Morphin nur mit Atropinzusatz, jedoch sind im Experiment, z. B. bei Pferden, Fälle von tödlicher Darmlähmung beschrieben worden (FRÖHNER). Von den synthetischen Morphinpräparaten scheint *Dilaudid* eine etwas *schwächere Darmwirkung* zu besitzen. Bei der Anwendung der Opiumpräparate sollte man nicht aus dem Auge lassen, daß bei der Morphinbehandlung der Cholera eine verdoppelte Mortalität beobachtet wurde (ROGERS).

Bei der **akuten Morphin- bzw. Opiatvergiftung** ist diagnostisch zu berücksichtigen, daß typisch für den Morphinvergifteten die *Verengerung der Pupille* und weniger auffällig die der Lidspalte ist. Die eigentliche *Lebensgefahr indessen geht allein vom Atmungszentrum* aus. Auch die *Kreislaufsymptome*, die nach therapeutischen Morphindosen als Folge der Beruhigung des Zentralnervensystems zu deuten sind, sind nach toxischen Dosen allein als *sekundäre Folge der Atmungslähmung* zu betrachten.

Das sicherste Mittel zur Bekämpfung einer akuten Opiatvergiftung nach möglichster Entfernung des Giftes (s. S. 336) ist daher die zielbewußte, gelegentlich über mehrere Tage durchgeführte *künstliche Atmung* (eventuell *Sauerstoffinsufflation* nach MELTZER, L. BRAUER), durch die auch der schwer Vergiftete fast immer gerettet werden kann. Auch die ausgiebige Anwendung von *Weckmitteln* ist angezeigt (s. S. 293). Das früher gebräuchliche Atropin, das von der Praxis nie ganz einheitlich beurteilt wurde, ist damit überflüssig. Da bei leichter Vergifteten das Einschlafen zu einer plötzlichen Verschlechterung der Atmung führt, so sucht man solche Patienten durch Umherführen und mit anderen Mitteln wachzuhalten.

An dieser Stelle sind auch einige weniger bedeutsame toxische Nebenwirkungen der Opiate anzuführen.

Einzelne Personen sind ausgesprochen überempfindlich gegen Opiate; sie bekommen an der Stelle der Injektion *urtikarielle Ausschläge*, ja die Entzündung an früheren Injektionsstellen kann wieder aufflackern. Auch tritt gelegentlich *Juckreiz* auf, gewöhnlich an der Nase beginnend (CLOETTA).

Morphinismus und verwandte Suchten. Die Giftsuchten können über die Völker hinwegziehen wie Epidemien. Welche Verheerungen dabei angerichtet werden können, beweist ein Beispiel aus jüngster Zeit. In Ägypten wurde 1930 die Zahl der Heroinsüchtigen auf 500000 geschätzt, bei einer Gesamtbevölkerung von 14 Millionen. Größtenteils handelt es sich dabei um junge Menschen. Durch einschneidende Gesetze ist hier schnell Wandel geschaffen worden (CLARK).

Ein großer Teil der Morphinisten rekrutierte sich aus den Ständen der Ärzte und Apotheker, die einen leichten Zugang zu den Rauschgiften hatten, und denen häufig die Gefahren der Opiumalkaloide und auch die Verwandtschaft der wortgeschützten Spezialitäten mit dem Morphin nicht genügend bekannt waren.

Morphinismus als Folge therapeutischer Maßnahmen. *Morphinismus* kann bei Psychopathen entstehen nach einer einzigen Spritze. Wenn auch bei psychisch nicht belasteten Gesunden und Kranken erst nach 30maliger subcutaner Anwendung der therapeutischen Dosis von Morphin und nach 7maliger Anwendung der ärztlich nicht gerechtfertigten subcutanen Anwendung von Heroin häufig Suchten beobachtet wurden, so kann man andererseits nicht dringend genug vor einer so oft wiederholten Anwendung dieser Analgetica warnen. Die Gefahr anderer Opiate, wie Eukodal, Acedicon, Dicodid, Dilaudid, Pantopon, Laudanon, Narkophin, ist genau so groß wie die von Morphinum. Gewisse Fälle von Morphinismus sind entstanden durch die vielleicht unumgänglichen ärztlichen Maßnahmen, die durch die Art der Erkrankung oder durch die begleitenden Umstände veranlaßt wurden. Fälle von *Kriegsmorphinismus* werden daher mit Recht als *Dienstbeschädigung* anerkannt. Nicht süchtig bei medikamentöser Behandlung werden Kinder bis zu 12 Jahren; auch bestimmte Geisteskrankheiten (endogene Psychosen und Depressionen) sind bemerkenswerterweise nicht gefährdet.

Die Gefahr der Sucht ist besonders groß bei parenteraler Zufuhr. Sie ist überaus ernst insofern, als beim Abklingen der Morphinwirkungen schwere Depressionsgefühle, verstärktes Unbehagen u. a. auftreten, ein Zustand, der nur durch eine neue Dosis von Morphin wieder aufgehoben wird. Ganz allgemein lassen sich die erwünschten Morphinwirkungen oft auch durch orale Zufuhr herbeiführen. Dies sollte der Arzt sich vor Augen halten, bevor er zur Spritze greift; auch sollte er dem Patienten nach Möglichkeit die Natur des Arzneistoffes verheimlichen.

Abstinenzsymptome. Versucht man, einem Patienten nach Eintritt der Gewöhnung das Morphin zu entziehen, so treten *Abstinenzsymptome* ein. Diese sind nur zum Teil psychischen Ursprungs. Gleichzeitig sind sie Zeichen einer schweren Stoffwechselstörung, die eigentümlich ist für die Opiumalkaloide und einzelne andere Rauschgifte. Der Patient verlangt nach seinem Opiat oder besonders nach der Spritze, das Entbehren wird unerträglich. Es treten Erbrechen, Schweißausbruch, Verwirrungszustände und Kollaps ein. Gelegentlich kann sogar Tod erfolgen. Aus diesem Grunde kann ein Arzt gezwungen sein, einem Morphinisten für kurze Zeit Morphin selbst zuzuführen, d. h. die drohenden Symptome mit 0,01—0,02 g Morphin — und unter Umständen auch mit höheren Dosen — zu verhindern bzw. zu bekämpfen.

Toleranz. Bei längerem Andauern des Morphinismus macht sich eine zunehmende *Toleranz* bemerkbar. Der Patient verlangt nach höheren und höheren Dosen. Man hat früher Fälle beschrieben, in denen bis zu 3—4 g Morphin täglich verbraucht wurden. Diese objektive Gewöhnung an hohe Morphindosen kompliziert den subjektiven Morphinismus erheblich. Ist der Morphinist erst einmal zu höheren Dosen übergegangen, so wird sich mehr oder weniger rasch ein Bild entwickeln, das in Deutschland infolge der Gesetzgebung glücklicherweise der Geschichte angehört. Es kommt nämlich zu einem Verfall der körperlichen und geistigen Kräfte, bis der Süchtige, eine menschliche Ruine, an Kachexie oder interkurrenten Erkrankungen zugrunde geht.

Die **Behandlung des Morphinismus** erfolgt zweckmäßigerweise in geschlossenen Anstalten und kann beim Vorliegen bestimmter Voraussetzungen (Rezeptfälschungen usw.) gerichtlich angeordnet werden. Im allgemeinen werden die Opiate heute abrupt entzogen, und zwar mit Hilfe des *Dauerschlafes*. Empfohlen

wird für diesen Zweck besonders eine ausgiebige und fortgesetzte Behandlung mit Luminal-Scopolamin-Injektionen nach bestimmtem Schema. Wo eine plötzliche Entziehung bei strengster Prüfung nicht möglich sein sollte, pflegt man auf immer kleinere Dosen herabzugehen. Um dem drohenden Kollaps des Kreislaufs und des Herzens vorzubeugen, pflegt man ausgiebigen Gebrauch von Herz- und Kreislaufmitteln, aber auch von Beruhigungs- und Schlafmitteln zu machen. Durch entsprechende Diät und durch Flüssigkeitszufuhr ist für gutes Arbeiten der Exkretionsorgane zu sorgen. Durch Insulingaben, aber auch durch Milchinjektionen scheinen die Abstinenzsymptome gemildert zu werden. Die Kurdauer beträgt mindestens 6 Monate. Der Erfolg der Entziehungs- und Entwöhnungskuren, der früher nur bis zum nächsten Rückfall dauerte, wird heute durch das Opiumgesetz wesentlich unterstützt. Den scharfen Bestimmungen dieses Gesetzes ist es mit zu verdanken, daß die Dauererfolge einer Entziehungskur sehr viel besser als früher sind. Wichtig ist, dafür zu sorgen, daß der Patient nach der Entziehung und Entwöhnung nebst entsprechender psychischer Behandlung nicht erneut der früheren Sucht oder anderen Suchten anheimfällt.

Um den besonderen Gefahren der Opiate zu begegnen, ist das **Opiumgesetz** (1929) und die damit zusammenhängende Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (Btm.-V.-V.) (1930) geschaffen worden. Alle von der medizinischen Wissenschaft und Praxis geforderten Anwendungsweisen und Mengen der Opiate stehen dem Arzt nach wie vor, auch für den Sprechstundenbedarf, offen. Bezüglich der Opiate ist er nur wenig, bezüglich des Cocains stärker eingeschränkt (s. S. 222). *Buchführungszwang* besteht zwar durchweg für cocainhaltige Verordnungen, nicht dagegen für Opiate, es sei denn, daß der Arzt einmal gezwungen sein sollte, einem Patienten an einem Tage mehr als 2 g Opium oder 0,2 g Morphin zu verschreiben. Allerdings wird auch für sämtliche Opiatrezepte eine besonders gewissenhafte Fassung verlangt, insbesondere eine „ausdrückliche“ Gebrauchsanweisung für den Patienten¹. Betr. Cocain s. S. 222.

In jedem Falle muß als Voraussetzung für das Verschreiben von Opiaten gefordert werden, daß ihre Anwendung vor dem Forum der ärztlichen Wissenschaft und Praxis als „*ärztlich begründet*“ gelten kann. Wertvolle Unterlagen geben dem Arzt die vom Reichsärztführer gemeinsam mit dem Reichsgesundheitsamt aufgestellten Richtlinien, die den Arzt zur gewissenhaftesten Prüfung der Frage verpflichten — und zwar unter Aufführung der Indikationen —, ob ein Opiat nach Art, Menge, Anwendungsart und -dauer als „*ärztlich begründet*“ gelten kann. Sie verpflichten den Arzt zu dieser Überlegung, engen ihn aber, wenn er vom pflichtgemäßen Handeln nicht abweicht, in keiner Weise ein, und ebensowenig zwingen sie ihn, einen leidenden Mitmenschen ohne Hilfe und Linderung zu lassen. Selbst bei Opiatsüchtigen kann der Arzt bis zur Einleitung der Entziehungskur das Opiat in der von ihm als notwendig erkannten Dosis unbehelligt verschreiben. (Dtsch. Ärzte-Bl. 1939, S. 171.)

Dr. med. X. Y., Arzt in Z., Str., Nr. . . .

1. IX. 1943.

Rp. Morph. hydrochl. 0,15

Aq. Amygd. amar. ad 15,0

M. D. S. 20 Tropfen mehrmals (bis zu 5 ×) tgl.

Für Frau A. B. in Z., Str., Nr.

Dr. Y., Arzt.

Rp. Morph. hydrochl. 2,0.

(grammata duo)

Aq. dest. ad 50,0

Sterilisa!

M. D. S. 1 ccm zu injizieren, mehrmals (bis zu 10 ×) tgl. Sicher verschließen!

Für Herrn C. D. in Z., Str., Nr.

Eingetragene Verschreibung
Dr. Y., Arzt.

¹ Alles Nähere über Verschreiben und Bereithalten von Betäubungsmitteln bei E. ROST: Dtsch. Ärzteblatt 1937 (Sonderdruck im Dtsch. Ges.-Verlag, Berlin).

Codein und Dionin (Methyl- und Äthylmorphin) bilden eine besondere Gruppe unter den Phenanthrenalkaloiden. In ihnen ist die euphorische Wirkung von Morphin kaum mehr vorhanden (s. S. 210). Die *analgetische Wirkung* macht sich erst in geeigneten Mischpulvern, wie z. B. TREUPELSchen Tabletten, bemerkbar. Auch Atmungszentrum und Darmtätigkeit werden sehr viel weniger betroffen. Dagegen besitzen sie in ausreichendem Maße eine lähmende Wirkung

auf das *Hustenzentrum*. Sie sind die wichtigsten zentral angreifenden *Hustenmittel*. Zwar wirkt auch Morphin auf den Hustenreiz, und zwar in ganz besonders geringer Dosierung (1—2,5 mg per os), d. h. in etwa $\frac{1}{5}$ der Codeindosis, indessen zeigt sich nach Morphin schon bei der geringsten, im Tierexperiment auf den Hustenreiz wirksamen Dosis eine *Lähmung des Flimmerepithels* der Atemwege, so daß es zu Sekretstockung kommt. Diese Nebenwirkung fehlt dem Codein (Abb. 43). Codein kann im Gegensatz zu Morphin und anderen Opiaten auch bei Kindern verordnet werden. Codein und Dionin führen nur in übertrieben großen Dosen und bei unberechtigter Dauer zur *Sucht* und können bei der nötigen Vorsicht und Überwachung mit größerer Freiheit ärztlich verordnet werden.

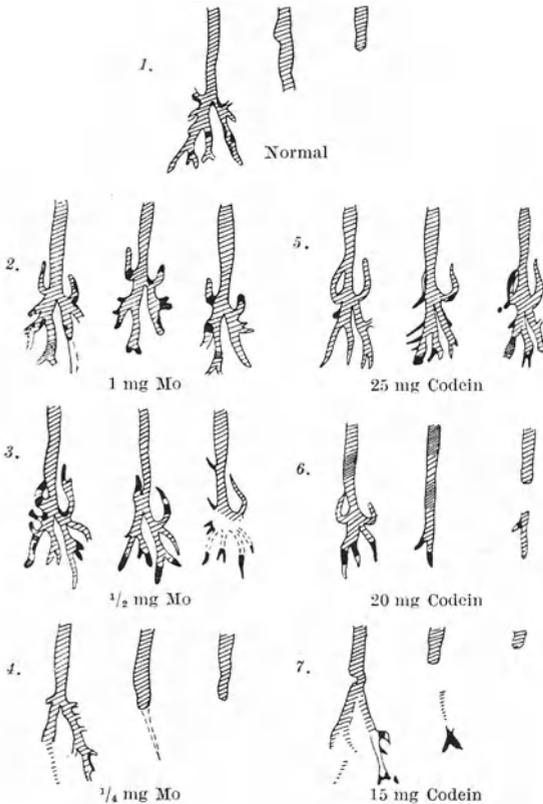


Abb. 43. Durchgezeichnete Röntgenbilder nach Darstellung des Bronchialbaums einer Katze mittels Einblasens eines Röntgenkontrastmittels (nach ERNST). 1. Kontrolltier. Aufnahme von $\frac{1}{2}$ zu $\frac{1}{2}$ Stunde. Röntgenkontrastmittel wird durch Flimmertätigkeit nach außen befördert. 2—4. Morphin-tiere. Nach 1 mg Morphin vollständige Lähmung der Flimmertätigkeit, daher nach $\frac{1}{2}$ und 1 Stunde Bronchialbaum röntgenologisch noch darstellbar. Erst bei $\frac{1}{4}$ mg ist die Flimmertätigkeit wieder normal. 5—7. Codeintiere. Nach 25 mg Codein vollständige Lähmung. Nach 15 mg normale Flimmertätigkeit.

Äthylmorphinum hydrochloricum ist etwas stärker wirksam, daher braucht man etwas geringere Dosen (0,01—0,03 g). Dionin wird in der Augenheilkunde als *resorptionsförderndes Mittel* angewandt (s. S. 121).

5. Weitere zentrallähmende Alkaloide.

Scopolamin ist ein narkotisch wirkendes Alkaloid, das in einigen Solanaceen neben Atropin vorkommt (s. S. 240). Betroffen wird *nicht das Schmerz-zentrum* wie durch die Morphingruppe. Auch bleiben die *sensorischen*

Funktionen weitgehend erhalten, so daß ein eigentümlicher „Dämmer Schlaf“ eintritt. Dieser Zustand ist ausgezeichnet durch eine *Lähmung der motorischen Zentren des Gehirns*. Bei der üblichen Dosis von $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ mg Scopolaminum hydrobromicum sieht man daher eine auffallende Beruhigung bei maniakalischen Erregungszuständen oder bei Delirium tremens. Gleichzeitig sind auch die *tieferen motorischen Zentren* des Hirnstammes beteiligt. Das Alkaloid wirkt daher auch auf die Symptome der Paralysis agitans und auf den postencephalitischen Tremor. Das *Atmungszentrum* bleibt demgegenüber nach Scopolamin intakt, wird durch hohe Dosen sogar etwas erregt (LILJESTRAND). Scopolamin allein oder in Kombination mit Stoffen der Morphingruppe wird weiter zur *Vorbereitung* und zur *Unterstützung der Narkose* verwandt. Die nach intravenöser Scopolamininjektion besonders deutliche *Kreislaufschädigung* kann durch gleichzeitige Gaben von Ephedrin weitgehend aufgehoben werden. Ein derartiges Präparat ist als Scopolamin-Eukodal-Ephedrin-(SEE)-Mischung im Handel und kann wegen der prompten Wirkung — sofern es nämlich intravenös gegeben wird — *nach der Wirkung dosiert* werden (KIRSCHNER). Dagegen ist der Morphium-Scopolamin-Dämmer Schlaf unter der Geburt wegen der Gefahren für das Kind (*schwere Asphyxie* und *bleibende Gehirnschädigung* in einem hohen Prozentsatz der Fälle) und wegen der gelegentlich auftretenden Erregungszustände oder Atmungsstörungen der Mutter aufgegeben worden. Bei einzelnen Individuen ist die Empfindlichkeit so gesteigert, daß schon das Einträufeln einer $\frac{1}{10}$ %igen Scopolaminlösung ins Auge genügt, um Aufregungssymptome auszulösen. Seltenste Todesfälle sind schon nach 0,5 mg vorgekommen. Andererseits wurde nach der excessiv hohen Dosis von 500 mg noch Erholung beobachtet (LICKINT). Leider kann die Haltbarkeit des Scopolamins in wässriger Lösung nicht garantiert werden; trübe Lösungen sind *nie* zu verwenden. Doch sind die Zersetzungsprodukte ungiftig. In der SEE-Mischung ist das Scopolamin weitgehend stabilisiert.

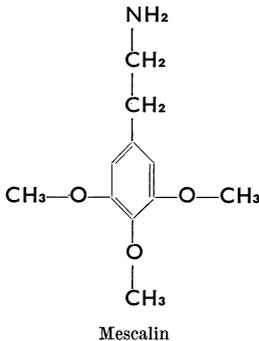
Die atropinähnliche Wirkung auf die parasymphatischen Nervenendigungen ist S. 240 dargestellt.

Auf die tiefer gelegenen motorischen Zentren wirkt auch das **Bulbocapnin**, ein Phenanthrenalkaloid von *Corydalis cava*. Es löst beim Menschen kataleptische Erscheinungen aus. Da Ähnliches nach der Analyse von GIRNDT auch an der großhirnlosen Katze zu beobachten ist, so ist ein subcorticaler Angriffsort anzunehmen. Auch das *Harmin* (Banisterin) aus der Steppenraute (*Peganum harmala*) wirkt ähnlich. Solche Alkaloide werden gelegentlich verwendet bei motorischen Hirnstammsymptomen (BERINGER).

Cannabinol, das narkotisch wirkende Harz des gewöhnlichen indischen Hanfes (*Cannabis sativa* var. *indica*), entwickelt sich in großen Mengen in dieser weit verbreiteten Faserpflanze. Unrichtig ist die Angabe, daß der gewöhnliche Hanf, d. h. *Cannabis sativa*, im warmen Klima Harz liefert. Dagegen enthält *Cannabis indica* auch in unseren Breiten das Rauschgift. Dies wird als *Haschisch* bezeichnet und steht den Bewohnern warmer Länder fast kostenlos zur Verfügung. Der Haschischgenuß hat daher dort eine ungeheure Verbreitung, besonders in der ärmeren Bevölkerung. Cannabinol führt zu einem Rauschzustand mit Euphorie und Analgesie und verführerischen Sinnestäuschungen der verschiedensten Art, darunter fast immer Halluzinationen der Bewegung. Ein Experimentator, der an sich selbst Versuche mit Haschisch anstellte, hatte die

Vorstellung, daß er fliegen könne. Er stieg auf einen Tisch und versuchte, durch Sprung in die Luft ins Fliegen zu kommen (SCHMIEDEBERG). Man sagt, daß manche Geschichten aus 1001 Nacht im Haschischrausch erlebt wurden.

Ein mäßiger Haschischgenuß soll angeblich keine wesentlichen Gesundheitsschäden zur Folge haben. Bei Mißbrauch indessen tritt rasch — wie bei anderen Rauschgiften — ein körperlicher, geistiger und moralischer Verfall ein. In einigen orientalischen Ländern, wie in Ägypten, ist der Anbau heute verboten.



Mescalin, das wirksame Alkaloid von Anhalonium Lewinii, einer mexikanischen Kaktsee, führt zu einem Rauschzustand mit eigentümlichen Farbvisionen (HEFFTER). In Mexiko, jetzt auch in anderen Ländern, ist es ein weit verbreitetes Rauschgift.

Dolantin, ein Piperidinabkömmling, der von SCHAUMANN in die Therapie eingeführt wurde, ist in seiner Wirkung als Mischung von *morphinartiger Analgesie und atropinartiger Spasmolyse* anzusehen. Es löst, wie die Opiumalkaloide, das STRAUBSche Schwänzchenphänomen aus und besitzt — mit der KOLLSchen Anordnung am Hund gemessen — etwa $\frac{1}{10}$ der Morphinwirkung (gemäß Mitteilung von KÜLZ). Leider macht es starke Suchterscheinungen (*Dolantinismus*), und ist neuerdings den Bestimmungen des Opiumgesetzes und der Btm.-V.-V. unterstellt worden.

Schrifttum.

Narkose und Verwandtes.

ANSCHÜTZ, W., K. SPECHT u. FR. TIEMANN: Die Avertinnarkose in der Chirurgie. Berlin 1930. — Die Gewöhnung an Gifte. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 13. S. 833. Berlin 1929. — GAUPP: Gefahren der Rauschgifte für das Deutsche Volk. 47. dtsh. Ärztetag Danzig 1928. — GROS, O.: Die Narkose. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 9, S. 413. Berlin 1929. — HESSE, E.: Die Rausch- und Genußgifte. Stuttgart 1938. — HESSE, FR., L. LENDLE u. R. SCHOEN: Allgemeinnarkose und örtliche Betäubung. 1934. — ISENSCHMID, R. u. a.: Die Wärmeregulation. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17, S. 3. Berlin 1926. — KEESER, E., E. GROSS u. a.: Toxikologie und Hygiene des Kraftfahrwesens. Berlin 1930. — KOCHMANN, M.: Narkotica der Fettreihe. Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Erg.-Werk, Bd. 2, S. 1. Berlin 1936. — MAGNUS, R.: Morphinvergiftung. Vjschr. gerichtl. Med. 46, 3. Folge (1913). — MEYER, H. H.: Die Narkose und ihre allgemeine Theorie. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 1, S. 531. Berlin 1927. — NICLOUX, M.: Les Anesthésiques généraux. Paris 1908. — POHLISCH, K.: Verbreitung des chronischen Opiatmißbrauchs in Deutschland. Berlin 1931. — POHLISCH, K. u. FR. PANSE: Schlafmittelmißbrauch. Leipzig 1934. — ROST, E.: Das Verschreiben von „Betäubungsmitteln“. Reichs-Medizinalkalender 1944. — STRAUB, W.: Über Genußgifte. Naturwiss. 14, H. 48 (1926). — WEESE, H., R. SCHOEN u. E. K. FREY: Schlafmitteltherapie. Naunyn-Schmiedebergs Arch. 181, 46 (1936).

II. Peripheres Nervensystem. Lokalanästhesie.

1. Cocain.

Die Geschichte der Lokalanästhesie beginnt mit der Darstellung des natürlichen Cocains durch WÖHLER 1860 und mit seiner Einführung in die Augenheilkunde durch KOLLER 1884. Die erste Anwendung des Cocains in der Chirurgie haben wir SCHLEICH und BIER zu danken. Über das Cocain hinweg entwickelte sich dann die heutige Lokalanästhesie.

Die *Cocablätter* werden gewonnen vom Cocastrauch (*Erythroxylon Coca*), der in den Anden heimisch ist. „Die göttliche Pflanze der Inkas“ liefert das viel gebrauchte Rauschmittel.

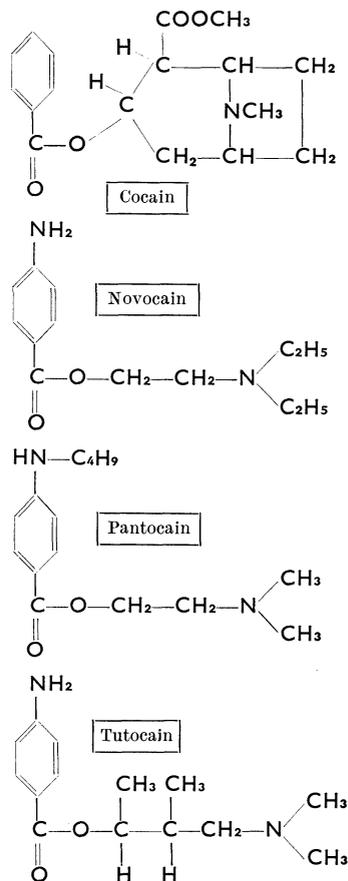
Die Blätter, ungefähr 30—40 g, wurden mit Wasser und Kalk geknetet. Durch diesen Handgriff wird das an Tannin und an Pflanzensäuren gebundene Cocain allmählich in Freiheit gesetzt. Die entstandene Paste wurde gekaut (COQUEROŠ). Als Motiv wird angegeben, „daß es den Hungrigen sättigt, dem Müden und Erschöpften neue Kraft verleiht und dem Unglücklichen seinen Kummer vergessen macht“. Sicher ist, daß die körperlich arbeitende Klasse durch den Cocaingenuß zu erheblichen Mehrleistungen befähigt wurde (Abb. 44). Schon seit langem wird auch von Cocain-süchtigen berichtet, die zum Teil enorme Mengen von Cocablättern sich zuführten und die dann unter Zusammenbruch der körperlichen und seelischen Kräfte an allgemeiner Kachexie zugrunde gingen.

Cocain wird durch längeres Kochen, besonders schnell in Gegenwart von Säuren, zu Ekgonin, Benzoessäure und Methylalkohol aufgespalten.

Diese leichte Zersetzlichkeit ist besonders störend bei der Sterilisation, die nur unter ganz bestimmten Vorsichtsmaßregeln möglich ist, die bei den Handelspräparaten eingehalten werden. Die bei der Zersetzung entstehenden Produkte sind unschädlich.

Das Ekgonin ist chemisch nahe verwandt mit dem basischen Rest des Atropins, dem sog. Tropin. In der Tat ist in der Natur ein cocainähnlicher Stoff nachgewiesen worden, in dem statt Ekgonin Tropin enthalten ist (Tropacocain).

Cocain als Schleimhautanästheticum. Cocain in Form von Cocainum hydrochloricum war bis vor kurzer Zeit das wichtigste Mittel zur *Schleimhautanästhesie*. Wirksam ist, wie bei allen Stoffen dieser Reihe, die Base und nicht das Salz (GROS), so daß es bei leicht alkalischer Reaktion — vorausgesetzt, daß es unzersetzt bleibt — schneller und stärker betäubt. Doch ist auch die Natur des Säurerestes durchaus nicht gleichgültig, da dieser das Eindringungsvermögen beeinflusst. So hat z. B. das Phenylpropionat des Cocains eine 12 mal und das gleiche Salz des Novocains eine 5 bis 7 mal stärkere Wirkung als die reinen Basen (REGNIER). Cocain wirkt durch *Lähmung* der sensiblen Nervenendigungen. Es besitzt ein rasches Diffusionsvermögen, so daß bereits 5 bis 10 Minuten nach der Anwendung die volle Wirkung vorhanden ist. Wirksam ist die 2—5—20%ige Lösung. Dabei ist zu bedenken, daß die Maximaldosis von 0,05 g in 0,5 ccm = 10 Tropfen der 10%igen Lösung und in 5 Tropfen der 20%igen Lösung enthalten ist. In besonderen, ärztlich begründeten Fällen, vor allem bei Kehlkopfoperationen, ist die 20%ige Lösung gestattet. Die Cocainwirkung ist nach 10—20 Minuten wieder abgeklungen, sofern sie nicht durch Zusatz von Suprarenin oder z. B. durch Ligatur verlängert wird.



Cocain ist wertvoll in der *Augenheilkunde* (1—2%ige Lösung und 1—2%ige Salbe mit einem Cocainhöchstgehalt von 0,1 g). Es war bis zur Einführung des Pantocains unersetzlich in der Hals-, Nasen- und Ohrenpraxis mit einem Höchstgehalt von 1,0 g. Für alle übrigen Verordnungen, wenn sie nötig werden sollten, muß das Betäubungsmittelgesetz studiert werden.

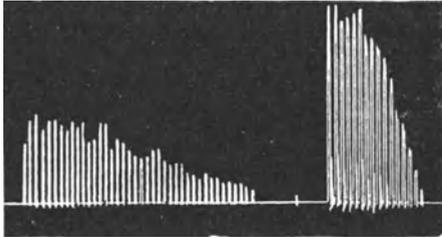


Abb. 44 a. Ermüdungskurve der Beuger des Mittelfingers der Hand nach 42stündigem Fasten. Links elektrische Reizung, rechts willkürliche Arbeit. (Nach POULSSON.)

Rp. Cocaini hydrochlor. 0,5
Aq. dest. 5,0
S. Zum Gebrauch bei Eingriffen in der Sprechstunde.
Eingetragene Verschreibung.

Dr. med. X. Y., Arzt in Z., Str.,
Nr. I. X. 1943

Rp. Cocaini hydrochlor. 0,05
Eucerini 5,0
M. f. ung. Da ad ollam
S. zum Gebrauch in der Praxis.
(Eingetragene Verschreibung.)

Für Frau A. B. in Z., Str.,
Nr. Dr. Y., Arzt.

Rp. Cocaini hydrochlor. 0,1
(Zinc. sulfur. 0,05)
Aq. dest. ad (10,0 oder) 5,0
M. D. S. Augentropfen. Mehrmals
tgl. 3 Tr. einträufeln.
Eingetragene Verschreibung.
NB. Formalitäten wie oben.

In neuerer Zeit sind einige weitere schleimhautbetäubende Stoffe gefunden worden (Pantocain, Percain). Ihnen gegenüber besitzt Cocain den Vorteil der

unmittelbaren *Gefäßkontraktion*, während alle Ersatzmittel des Cocains Gefäßerweiterung verursachen und daher einen Adrenalinzusatz nötig haben.

Weitere örtliche Wirkungen. Die Gefäßwirkung des Cocains ist *adrenalinartig* und beruht ebenfalls auf einer Erregung der *sympathischen Nervenendigungen*.

Das Cocain löst auch andere sympathicomimetische Wirkungen, z. B. die Pupillenerweiterung, aus, führt zu Exophthalmus und beeinflußt Akkommodation und intraokularen Druck. Auch erklärt sich dadurch die Tatsache, daß die Nebenwirkungen des Adrenalins durch Cocain und die Nebenwirkungen des Cocains durch Adrenalin gesteigert werden.

Die Gefäßkontraktion führt zur *lokalen Anämie*, die im Gegensatz zu Adrenalin *ohne Nachblutung* langsam zurückgeht. Damit einher geht eine *Abschwellung der entzündeten Schleimhaut* und z. B. eine Öffnung der verschwellenen Luftwege.

Die Injektion von Cocain hat nur noch historisches Interesse. Indessen sind viele Erfahrungen, die man damals gemacht hat, in das Rüstzeug der

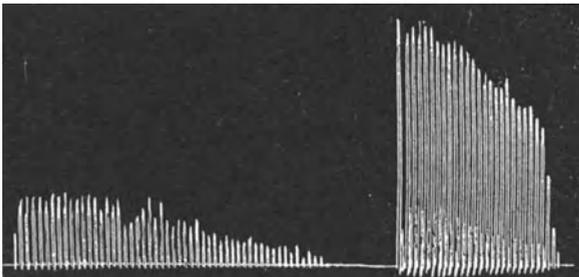


Abb. 44 b. Ermüdungskurve der Beuger des Mittelfingers der Hand bei der gleichen Versuchsperson; Wirkung des Cocains (0,1 g) nach 42stündigem Fasten. Links elektrische Reizung, rechts willkürliche Arbeit. (Nach POULSSON.)

heutigen Medizin übergegangen und sind den Ersatzmitteln des Cocains zugute gekommen. Dieses selbst mußte wegen seiner *Toxizität* bei der parenteralen Injektion verlassen werden.

Sonstige, seltene Formen der Cocainanwendung. Auch die innere Anwendung von Cocain zur Behandlung von Schleimhautentzündungen oder als Analepticum von Großhirn, Atemzentrum und Vasomotorenzentrum gehört größtenteils der Geschichte an, da uns heute bessere Mittel zur Verfügung stehen und weil infolge solcher ärztlicher Verordnung manche Kranke zur Cocainsucht und damit zur *chronischen Cocainvergiftung* getrieben wurden.

Die **Giftwirkungen des Cocains** äußern sich am Ort der Applikation als *Gewebsschädigung*. Bei chronischer Anwendung kommt es an Cornea und Conjunctiva zur Austrocknung der Schleimhaut und zu Erosionen, dann gelegentlich zu Cocainulcus. Hieran ist auch die Anlähmung des Lidschlußreflexes beteiligt. Ähnliche Epithelschäden zeigen sich auch nach Pantocain. Die Cocainisten, die gewöhnlich das Gift schnupfen, weisen schließlich Defekte der Nasenschleimhaut, gelegentlich sogar Perforation des Septums auf.

Wichtiger ist die *Allgemeinvergiftung*. Nach CLOETTA kann eine ausgesprochene Überempfindlichkeit gegen Cocain bestehen, so daß schon 1 Tropfen der 5%igen Lösung genügt, um von der Conjunctiva her allgemeine Symptome wie Schwindel, Müdigkeit u. a. herbeizuführen. Die akute Vergiftung entsteht gewöhnlich durch Überschreiten der Maximaldosis von 0,05 g. Sie kann aber gelegentlich weit unterhalb der Maximaldosis, z. B. nach 20 mg, tödlich verlaufen, besonders, wie früher beobachtet, bei Gebrauch von Cocain in der Gegend der Tonsillen und bei intraurethraler Injektion, die heute nicht mehr zulässig ist. Auch in höher konzentrierten Lösungen ist Cocain trotz gleicher Gesamtmenge gefährlich.

Die Giftigkeit des Cocains kann in bestimmten Fällen durch Zusatz von Adrenalin erheblich gesteigert werden, auch bei Resorption durch die Schleimhaut. Daher soll man den Adrenalinzusatz so niedrig als möglich halten. Gelangt Cocain zusammen mit Adrenalin ins Blut, so beträgt die Giftigkeitssteigerung im Tierexperiment 400%.

Daher ist die Kenntnis der *Frühsymptome* wichtig. In einzelnen Fällen stehen *vasomotorische Störungen* im Vordergrund: Flimmern vor den Augen, Blässe, schneller Puls, Ohnmacht u. a. Diese vasomotorischen Symptome beruhen auf allgemeiner Gefäßkonstriktion und werden durch Hinlegen und Tieflagern des Kopfes, eventuell durch Nitrite, antagonistisch beeinflusst. Typischer für Cocain sind neben der auffallenden Mydriasis andere *zentrale* Symptome. Cocain ist ein *Krampfgift*, das zu einer allmählich zunehmenden Übererregung des Gehirns führt. Atemstörungen, motorische Unruhe, *Cocainrausch* mit Halluzinationen treten auf. Namentlich geben die Patienten häufig an, daß kleine Tiere, Würmer usw. auf ihrer Haut herumkröchen. Auch Störungen in sexueller Hinsicht sind häufig, so daß der Arzt nicht ohne Zeugen Cocain anwenden sollte. Charakteristisch ist auch eine Lähmung des Muskelgefühls (CLOETTA). Gelegentlich ist die Resorption von Cocain so verlangsamt, daß der Patient erst auf dem Nachhauseweg von der Vergiftung überrascht wird.

Im Anfangsstadium kann man die drohende schwere Cocainvergiftung aufhalten durch Anwendung von Schlafmitteln. Affen, die mit *Veronal* vorbehandelt waren, konnten die

dreifach tödliche Dosis Cocain vertragen. Um eine schnellere Wirkung zu erzielen, gibt man *Veronalnatrium* langsam intravenös. Auch *Luminal* bzw. *Luminalnatrium* sind bei drohender Cocainvergiftung besonders geeignet. Von mild wirkenden Schlafmitteln — Sedativmitteln, wie Baldrian, Bromiden u. a. — wird man keine Wirkung erwarten können.

Dagegen sind die Nitrite, wie Amylnitrit, wirksam, da alle blutdrucksenkenden Mittel die Krampfeigung vermindern. Sie eignen sich besonders für die Bekämpfung leichter Vergiftungssymptome (2—3 Tropfen aufs Taschentuch zum Einatmen).

Wird die Vergiftung nicht aufgehalten, z. B. wenn sie vom Arzt nicht erkannt worden ist, so treten tonisch-klonische Krämpfe auf. Diese wirken tödlich durch Überspringen des Krampfzustandes auf das Atemzentrum. Das sicherste Mittel gegen einen tödlichen Ausgang ist die sofortige Anwendung der Äthernarkose bzw. eines schnell wirkenden intravenös injizierten Schlafmittels wie Evipan-Natrium.

Wird der tonisch-klonische Krampfzustand durch einen Kollaps beendet, der in nicht so häufigen Fällen auch primär auftreten kann, so sind Analeptica, wie Cardiazol und Coramin, am Platze.

Die **Cocainsucht** entstand früher gelegentlich durch ein ärztliches Rezept. Häufiger war eine Art von psychischer Ansteckung. Cocain ist ein typisches Geselligkeitsgift; dem ist durch die Gesetzgebung in Deutschland ein guter Riegel vorgeschoben worden.

Jede Verordnung von Cocain in Substanz ist verboten. Von Cocainlösungen und -salben sind nur bestimmte Mengen zu bestimmten Zwecken erlaubt. Jeder Arzt ist verpflichtet, ein Cocainbuch zu führen und alle Cocainrezepte als eingetragene Verschreibungen zu bezeichnen.

Da Cocainisten und Morphinisten wegen mangelnder Zurechnungsfähigkeit sofort asylisiert werden können, so ist infolge dieses Gesetzes schnell ein Wandel eingetreten und viel Unheil vermieden worden.

Manche *Cocainisten* werden schnell unempfindlich gegen die übliche Cocaindosis. Sie steigern dementsprechend die Zufuhr. Es sind Fälle beschrieben worden, die *mehrere Gramm täglich* konsumierten. Die meisten Cocainisten bleiben jedoch bei ihrer gewöhnlichen Dosis. Je höher die Dosen sind, um so schneller bricht der Mensch zusammen an zunehmendem Verfall der körperlichen und seelischen Kräfte. Es stellen sich schwere moralische Defekte ein. Der Betroffene kommt in Kollision mit den Gesetzen. Er geht zugrunde an *allgemeinem Marasmus*, oder er stirbt an *interkurrenten Erkrankungen*, besonders an Lungentuberkulose, sofern er nicht einer Entziehungskur zugeführt wird.

Die *Entziehung* hat keine ernsten Abstinenzsymptome zur Folge. Die bei Morphinisten bei der Entziehungskur nötige Vorsicht ist hier entbehrlich. Der Arzt kann es verantworten, den Cocainisten sofort ohne Cocain zu lassen. In Deutschland hat der Cocainismus so gut wie ganz aufgehört.

2. Weitere örtlich betäubende Stoffe.

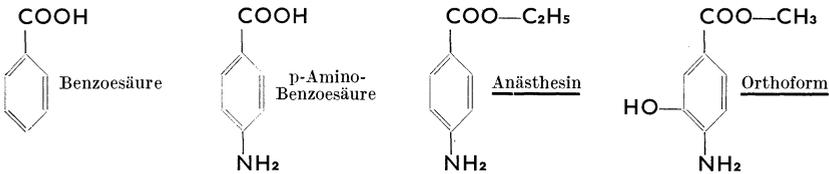
Cocain ist dort unersetzlich, wo die Schleimhutanästhesie mit Gefäßkonstriktion verbunden sein muß und wo ein Adrenalinzusatz nicht möglich ist, z. B. oft bei Anwendung auf der Cornea. Dagegen ist es wegen seiner hohen Giftigkeit bei parenteraler Injektion und wegen der Gefahr der Cocainsucht bei chronischem Gebrauch durch die modernen Lokalanästhetica verdrängt worden.

Diese besitzen gegenüber dem Cocain den Vorteil der geringeren Zersetzlichkeit, so daß die Sterilisation im Gegensatz zu Cocain einfacher ist. In allen

Fällen ist die therapeutische Breite (wirksame Dosis/letale Dosis) größer als die des Cocains. Keins unter ihnen ist suchtbildend. *Pantocain* und *Perccain* haben das Cocain auch als Schleimhautanästheticum aus einigen Indikationen verdrängt. Dagegen besitzt keins unter ihnen gefäßkonstriktorische Eigenschaften. Alle verlangen sie Adrenalinzusatz. In dieser Hinsicht ist das Cocain heute noch unerreicht.

Die Entwicklung dieses Gebietes ist notwendig geworden, da von der Therapie her immer neue Forderungen kamen. Neben der Schleimhautanästhesie wurde die Infiltrations-, die Nervenstamm-, die Lumbal-, Sacral-, Splanchnicusanästhesie entwickelt. Man verlangte schnell und langsam diffundierende, kurz und lang wirkende Lokalanästhetica. Dadurch hat sich der Kreis solcher Verbindungen immer mehr erweitert. Da diese moderne Entwicklung mit Cocain allein nicht hätte erfolgen können, so spricht man besser nicht von „Cocainersatzmitteln“, sondern von „Cocainergänzungsmitteln“ (KÜLZ).

Die wasserunlöslichen örtlich betäubenden Stoffe. Die chemische Bearbeitung dieses Gebietes wurde ermöglicht durch die Konstitutionsaufklärung des Cocains. Das nächstliegende war, im Cocainmolekül das komplizierte Ekgonin durch



eine einfache alkalische Gruppe, wie NH_2 , zu ersetzen und andererseits die freie COOH -Gruppe mit einem Alkoholrest zu verestern. Auf diese Weise gelangt man zur Gruppe des *Orthoforms*. Geschichtlich gesehen ist der Weg komplizierter gewesen, da RITSERT, der Darsteller des Anästhesins, vom Acetanilid ausgehend, eigentlich ein synthetisches Fiebermittel schaffen wollte. Solche Stoffe werden als freie Basen verwendet, sind schlecht wasserlöslich und haben daher nur ein enges Anwendungsgebiet.

Als *anästhesierende Puder*, die man früher bei schmerzhaften Wunden, Brandwunden, Frostschäden u. a. viel benutzt hat, sind sie heute z. B. bei *Schluckbeschwerden* (durch Verätzung, Entzündung usw.) gut zu verwenden (Anästhesinbonbons); bei Laryngitis werden sie eingeblasen (Anästhesin, Sacchari lact. $\bar{a}\bar{a}$ 5,0, S. zum Einblasen von ungefähr 1—2 Messerspitzen bei tuberkulöser Laryngitis). Sie lassen sich in Salbe aufnehmen und sind in dieser Form oft ein guter Cocainersatz, z. B. bei *Juckreiz*, *lokalen Schmerzen* infolge freiliegender Nervenendigungen — nicht dagegen bei unverletzter Haut — oder auch bei *Anal-fissuren* der kleinen Kinder. Sie besitzen gegenüber dem Cocain den Vorteil der fast völligen Ungiftigkeit und der lang dauernden Wirkung über viele Stunden. Innerlich hat man die Stoffe bei *Gastralgie* und bei Seekrankheit angewandt (0,3—0,5 g). Gelegentlich wird eine Überempfindlichkeit beobachtet, die sich in *akuter Schwellung der Schleimhaut* äußert; auch kann die Regeneration von Wunden verzögert werden. In hohen Dosen sind sie Methämoglobinbildner.

Rp. Anästhesin 0,2
 Solution. Suprarenini 1 $^{\circ}$ / $_{00}$ 0,3
 Olei Cacao 1,0
 M. f. suppos. pro infant.
 D. tal. dos. Nr. X
 S. abends ein Zäpfchen einzuführen.

Die wasserlöslichen Cocainersatzmittel. Den größten Fortschritt auf diesem Gebiet bildet die Einführung von **Novocain** (EINHORN 1905). Die Paraaminobenzoensäure wird wasserlöslich gemacht durch Esterbindung mit Diäthylaminoäthanol $\text{OH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (Formel s. S. 219). Dieser Stoff erfüllt nahezu alle Forderungen, die zum Ersatz des Cocains nötig waren. Durch ein glückliches Zusammentreffen war zur gleichen Zeit das *Suprarenin* synthetisiert worden, das die gefäßweiternde Wirkung des Novocains aufhebt (H. BRAUN). Man konnte daher auf die Gefäßkonstriktion des Cocains verzichten. Novocain ist durch keins der neueren Mittel übertroffen worden. Nur als *Schleimhautanästheticum* ist es ungeeignet; hier hat erst die jüngste Vergangenheit mit der Einführung von *Pantocain* und *Percain* Wandel geschaffen.

Das *salzsaure Novocain* ist in wässriger Lösung nicht unbegrenzt haltbar. Noch zersetzlicher ist das *Suprarenin*. Daher erhält die Lösung einen *Säurezusatz*. Oft sind auch kleine Mengen von Natriumbisulfid zur Verhinderung der oxydativen Zersetzung und von *Kochsalz* zur Einstellung der *Isotonie* zweckmäßig oder gar unbedingt notwendig.

Zur *Infiltrationsanästhesie* ist eine $\frac{1}{2}$ %ige Lösung üblich. Ermöglicht wurde diese Methode durch die Erfindung von ALEXANDER WOOD, der besondere Hohlnadeln zur subcutanen Injektion einführte (1853). So konnte man eine anästhetische Quaddel setzen, von der aus die weitere Infiltration des umgebenden Gewebes erfolgt. Man kann bis zu 250 ccm dieser Lösung, entsprechend 1,25 g Novocain, anwenden. Dagegen von der 1%igen Lösung nur 100 ccm und von der 2%igen nur 40 ccm, da *konzentriertere Lösungen schneller resorbiert* werden und infolgedessen giftiger sind. Bei Operationen in der Gegend der *Tonsillen* (s. S. 154) und der *Urethra* wird man besonders vorsichtig sein. Bei Schleimhautwunden der Urethra kann die infiltrierte Lösung wie eine intravenöse Injektion wirken. Im allgemeinen geht man hier nicht über 0,2—0,3 g hinaus.

Die Konzentration für die *Nervenstammanästhesie*, z. B. bei Zahnoperationen, beträgt 2—4%. Bei einem tiefer gelegenen Nervenplexus sind 1—2%ige Lösungen üblich.

Die *tiefe Lumbalanästhesie* durch Injektion von 5—8 ccm einer 1%igen Novocainlösung in den caudalen Teil des Duralsacks ist ziemlich ungefährlich, obwohl als Zeichen der lokalen Reizwirkung sowie der Blockade wichtiger Nerven, gelegentlich Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen und Blutdrucksenkung auftreten. Die *hohe Lumbalanästhesie* dagegen ist durch ziemlich hohe Mortalität belastet, da das Lokalanästheticum zu den lebenswichtigen Zentren der Medulla oblongata hinauf diffundieren kann. Die Injektion darf nur unterhalb des ersten Lumbalwirbels erfolgen, um die Medulla spinalis nicht zu verletzen. Hier ist auch die KIRSCHNERSche Percainplombe bekanntgeworden. Die Herstellung von Lösungen für eine Spinalanästhesie hat mit ganz besonderer Sorgfalt zu erfolgen, da eine *lokale entzündungserregende Wirkung* verheerende Folgen für das unmittelbar betroffene, hochempfindliche Rückenmark haben muß. Man greift daher zweckmäßigerweise zu den für diese Zwecke bereitgehaltenen Handelspackungen, z. B. von Pantocain.

In vielen Fällen ist eine *Sacralanästhesie* (bis zu 100 ccm einer 1%igen Novocainlösung in den Hiatus sacralis) zweckmäßig, um das kleine Becken und die unteren Extremitäten unempfindlich zu machen (Reithosenanästhesie).

Die mögliche zentrale Schädigung durch unmittelbaren Kontakt der Novocainlösung mit dem Rückenmark und durch das Hochsteigen der Lösung im Rückenmarkkanal wird bei einer solchen *Epiduralanästhesie* vermieden. Zuletzt wird Novocain auch zur *Entspannung der quergestreiften und glatten Muskulatur* sowie zur *Blockade des Sympathicus bei Gefäßspasmen* (s. S. 230) verwendet.

Suprareninzusatz. In allen Fällen werden einige Tropfen Suprarenin zugesetzt; seine Konzentration in der fertigen Lösung schwankt von 1:20000 bis 1:200000, doch sollte die Suprareninmenge in der *gesamten* zur Anwendung gelangenden Novocain-Suprareninlösung die Maximaldosis von 0,001 (1 mg) = 1 ccm der Handelslösung 1:1000 unter keinen Umständen übersteigen, d. h. daß z. B. bei einer Konzentration von 1:20000 höchstens 20 ccm der Novocainlösung, gleichgültig welcher Konzentration, gespritzt werden dürfen. Die Gesamtmenge der Lösung muß von vornherein annähernd bestimmt sein und es darf nicht wahllos weiterspritzt werden, wenn diese Gesamtmenge nicht ausreicht. Der übliche Zusatz beträgt 0,5 ccm Suprarenin 1:1000 auf 100 ccm Novocainlösung, gleichgültig welcher Konzentration, oder umgerechnet *4—5 Tropfen auf 30 ccm Novocainlösung*. Ein Zusatz von 1—2 Tropfen auf 1—2 ccm der 2%igen Lösung, z. B. zum Zweck einer Mandibularanästhesie, ist zu hoch. Daher ist es praktischer, die Novocain-Suprarenintabletten des Handels zu benutzen, die in 0,9%iger NaCl-Lösung gelöst werden, oder die entsprechenden Ampullen des Handels, solche aber nicht ad hoc verordnen.

Die Sterilisation der Tablettenlösung geschieht so, daß man die benötigte Anzahl in einem sterilen Reagensglas mit einigen Kubikzentimetern steriler Kochsalzlösung über der Spiritusflamme auflöst und kurz aufkochen läßt, dann die Lösung zu der vorbereiteten Menge von steriler Kochsalzlösung hinzugießt (HÄRTEL). Leider sind die Tabletten des Handels nicht über längere Zeit haltbar.

Durch den Adrenalinzusatz läßt sich das Novocain an Ort und Stelle festhalten und wird dadurch *wirksamer*. Es geht gleichzeitig weniger rasch in den Kreislauf über, das Novocain wird daher *ungiftiger*. Auch die durch das Suprarenin entstehende *Anämie* ist häufig erwünscht.

Man hat auch andere Verfahren ermittelt, durch die die Wirksamkeit der lokalbetäubenden Stoffe erhöht wird. SCHLEICH arbeitete mit großen Flüssigkeitsmengen, durch die eine Spannung des Gewebes und daher eine verminderte Blutzirkulation geschaffen wurde. Dieses Verfahren wirkte also ähnlich wie die Adrenalininjektion. Auch Zusatz von Kaliumsulfat verbessert die Novocainwirkung.

Nachteile des Suprarenin-Zusatzes. Der Zusatz des Suprarenins hat nicht nur Vorteile. Novocain-Adrenalin führt gelegentlich zu einer *lokalen Gewebeschädigung*. Davon werden besonders die kleinen Endglieder, Narbengewebe und die mit den Knochen verwachsenen Gewebe betroffen. Besonders soll eine Umspritzung der Finger bei Hypertension, Endarteriitis und bei anderen lokalen Gefäßveränderungen gefährlich sein. Auch hier sollte man auf den Adrenalinzusatz verzichten.

Man muß weiter mit der Gefahr der *Nachblutung* rechnen, da anschließend an die Konstriktion eine Gefäßerweiterung eintritt. Der Zusatz ist auch überall dort unangebracht, wo durch *Adrenalin keine Gefäßverengung* gesetzt wird, wie häufig im entzündeten Gewebe. Unter diesen Umständen tritt weder eine Verstärkung der Novocainanästhesie noch eine Entgiftung des Novocains ein. Vielmehr muß man mit einer Giftigkeitssteigerung des Novocains rechnen, wenn ein rascher Übergang der beiden Stoffe in den

Kreislauf möglich ist, besonders aber bei zufälligem Einstechen in eine Vene. In den meisten, im ganzen seltenen, schweren Vergiftungsfällen ist nicht das Novocain, sondern der Suprareninzusatz zu beschuldigen, besonders wenn dieser ohne Berechnung in unnötig hohen Dosen erfolgt (s. S. 285).

Besonders gefährlich in dieser Hinsicht sind nicht sachgemäß verordnete Rezepte, auf Grund deren der Apotheker -- anstatt die Suprareninlösung tropfenweise zuzusetzen -- das Novocain in Suprareninlösung 1:1000 auflöst.

Empfindliche Personen, die das Novocain selbst gut vertragen, können sogar bei dem üblichen Suprareninzusatz, z. B. bei der Mandibularanästhesie, von leichten Adrenalinwirkungen betroffen werden: Herzklopfen, Gefäßstörungen, auch Ohnmachten treten gelegentlich auf. Die Behandlung solcher Adrenalin-schäden besteht in der Darreichung von Nitriten, besonders von Amylnitrit. Noch gefährdeter sind *Basedow-* und *Herzranke*, bei denen auf Injektion der üblichen 2 ccm der 2%igen Novocain-Suprareninlösung der schwere toxische Adrenalinchock auftreten kann, so daß man zweckmäßigerweise das Suprarenin ganz fortläßt. Katastrophal kann die Adrenalininjektion werden, wenn man zufällig in eine Vene gerät. Dann können sich auch typische Novocainwirkungen bemerkbar machen. Unter 64 Novocain-Adrenalintodesfällen war in 15 Fällen die Novocaindosis kleiner als 0,15 (SEGER). Die Kombination von Novocain mit *Corbasil* (s. S. 290) gilt als ungefährlicher.

Giftwirkungen des Novocains. Unter diesen Umständen ist Novocain ähnlich dem Cocain ein *Krampfgift*. Nach 3 ccm einer 1%igen Lösung, die zufällig in die Vene injiziert wurden, traten schwere *Konvulsionen* auf. Doch liegen zentral-erregende und lähmende Wirkungen nahe beieinander. Etwas kleinere intravenöse Dosen (20 mg) sind dagegen wohl ungefährlich. Sie werden z. B. bei schweren Kopfschmerzen und bei Migräne angewandt (Impletol). Novocain besitzt einige *zusätzliche Giftwirkungen*: Berücksichtigen muß man seine *Herzwirkung*. Aus diesem Grunde ist die Warnung vor zu rascher Injektion zu beherzigen. Auch verursacht es gelegentlich eine *Nierenschädigung*, charakterisiert durch Auftreten von Eiweiß im Urin. Sie ist als harmlos anzusehen. Die zentrale Krampfwirkung wird bald abgelöst von zentraler Lähmung. In solchen Fällen sind *Analeptica* zweckmäßig.

Allgemein toxische Novocainwirkungen, die trotz der außerordentlichen Verbreitung der Lokalanästhesie nur äußerst selten beobachtet werden, finden sich dann bei sehr jungen und sehr alten Patienten, bei allgemeiner Labilität und bei Anämie. Bei öfterem Hantieren mit Novocain kann sich eine unangenehme lokale Überempfindlichkeit entwickeln: *Novocaindermatitis*.

Neuere Lokalanästhetica. Eine ungeheure Arbeit ist bei der Synthese neuer Lokalanästhetica geleistet worden. Das eine oder andere der Geschwister des Novocains hat sich zeitweise eines großen Ansehens erfreut, und die Erfahrungen, die damit gemacht wurden, sind der Lokalanästhesie als solcher zugute gekommen. Daher soll man die wissenschaftlichen Leistungen bei der Synthese von *Alypin*, *Stovain*, *Tropacocain*, *Tutocain*, *Psicain* u. a. nicht unterschätzen. Die Giftwirkungen aller dieser Stoffe sind ungefähr die gleichen wie beim Novocain. Im allgemeinen ist ihre therapeutische Breite aber geringer.

Von größter praktischer Bedeutung dagegen sind *Pantocain* und *Perocain* als *Oberflächenanästhetica*; das letztere auch als Zusatz zum Novocain zur Verlängerung der Anästhesie. Eine beschränkte Bedeutung, besonders in der

Augenheilkunde, besitzt auch das *Psicain* „*New*“ (d-Benzoylpseudotropincarbonsäurepropylester) als Chlorhydrat. Ihm wird nachgerühmt, daß es kein Epithelschädling ist wie die übrigen Schleimhautanästhetica.

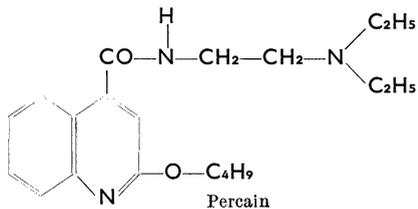
Von jedem Arzt, der die Lokalanästhesie anwendet, müssen die nötigen Kenntnisse über die Eigenschaften des angewandten Lokalanästheticums, seine richtige Dosierung und über den notwendigen Zusatz von Adrenalin verlangt werden. Die Rechtsprechung hat diese eigentlich selbstverständliche Forderung verschiedentlich zum Ausdruck gebracht. Wohin sollte es auch führen, wenn Ärzte Gifte, wie es die Lokalanästhetica nun einmal sind, in den Körper des Kranken einführen, ohne über ihre Wirksamkeit und die Gefahren, die damit verbunden sind, im klaren zu sein!

Pantocain ist ein praktisch wichtiges Benzoesäurederivat aus der Novocainreihe (Formel s. S. 219), das als *Oberflächenanästheticum* 10mal wirksamer ist als Cocain und das daher in der Laryngologie in 1—2%iger Lösung verwendet wird. Das Anschwellen der Schleimhaut ist zwar nach Cocain besser, dagegen soll die Schleimhaut nach Pantocain nicht so störend bleich werden wie nach Cocain. Es wird zur Urethralanästhesie in 0,1—0,5%iger Lösung angewendet, hat das Cocain auch aus der Augenpraxis weitgehend verdrängt, wo es gewöhnlich in 1⁰/₁₀₀iger Lösung, aber auch in höherer Konzentration bis zu 1%iger Lösung angewendet wird. Es eignet sich besonders gut zur Schleimhautanästhesie in der Kinderpraxis, wo Cocain zu gefährlich ist. Bei der Infiltrationsanästhesie und Leitungsanästhesie hat es im Vergleich zu Novocain nur Nachteile. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß Pantocain sehr viel giftiger ist als Novocain und zur Injektion höchstens in 1⁰/₁₀₀iger Lösung zu verwenden ist. Pantocain ist, in Form von Trockensubstanzampullen (10 mg Pantocain) in 2 ccm Liquor zu lösen, zur Lumbalanästhesie geeignet.

Andererseits ist auch seine *Giftwirkung* 2¹/₂—3mal stärker als die des Cocains. Immer ist Suprareninzusatz erforderlich. Bei der obigen Dosierung ist die therapeutische Breite etwas größer als die des Cocains. Trotzdem ist bei höher konzentrierten, also 1—2%igen, Lösungen wie bei der entsprechenden 10- bis 20%igen Cocainlösung eine tropfenweise Dosierung nötig. Die Maximaldosis von 0,02 g ist in 20 Tropfen der 2%igen Pantocainlösung enthalten.

Zur Sicherheit sind höher konzentrierte, nur für Schleimhautanästhesie brauchbare Lösungen des Handels mit Methylenblau angefärbt, um zu verhindern, daß sie ins Gewebe eingespritzt werden. Diese einfache Vorsichtsmaßnahme ist auch für höher konzentrierte Cocainlösungen empfohlen worden.

Die Häufung von Todesfällen nach Pantocain beruht zum Teil auf einer irreführenden Darstellung seiner Giftwirkungen in der Literatur, woraus der Arzt oft gefolgert hat, daß es ebenso harmlos wäre wie Novocain. Sie hängt weiter damit zusammen, daß unter Supponierung der gleichen Giftwirkung fahrlässigerweise vom Arzt (oder der Krankenschwester) die übliche Novocainkonzentration auf das Pantocain übertragen wird. Auch werden an sich vielleicht zulässige Konzentrationen an Stellen verwendet, wo eine besonders rasche Resorption zu erwarten ist, wie z. B. bei Einführung in das Rectum oder in die Blase und Urethra oder bei Einspritzung in die Bronchien. Durch Einführung der Maximaldosis von 0,02 g wird viel Unglück verhindert werden. Einzelne Menschen reagieren auf Pantocain mit auffallend starkem Schnupfen, der etwa 24 Stunden anhält, so daß man unter Umständen zum Cocain zurückkehren muß.



Percain gehört einer chemisch völlig anderen Gruppe an. Es ist ein Chinolinderivat, und zwar ein Verwandter des Chinins, das ebenfalls lokalanästhetisch

wirkt, infolge seiner Reizwirkung aber nur wenig verwandt wird. Percain ist als Oberflächenanestheticum ebenfalls 10mal wirksamer und nur 5mal giftiger als Cocain, entspricht daher dem Pantocain. Bei der Injektion ist es 10mal wirksamer als Novocain, aber 15—30mal giftiger. Es besitzt dagegen eine lang anhaltende Wirkung über viele Stunden, so daß es nur in kleinen Dosen, stets in promilliger Lösung, zur Verlängerung der Novocainanästhesie benutzt werden kann. Wegen der langsamen Entgiftung ist die Gefahr der Intoxikation bei alleiniger Verwendung von Percain besonders dringend. Die Höchstmenge, die beim Menschen verwendet werden darf, ist 0,1 g, entsprechend 200 ccm einer Lösung 1:2000. Ein Todesfall hat sich nach 0,13 g Percain ohne Suprareninzusatz ereignet. Nach subkutaner Injektion sind häufiger *Nekrosen* beobachtet worden.

Mit den vorerwähnten Stoffen ist die Liste der örtlich betäubenden Arzneimittel keineswegs erschöpft. Eine gewisse betäubende Wirkung besitzen vielmehr auch die *Phenolgruppe* (s. S. 493), die *Teerpräparate* (s. S. 491), Adstringentien, wie *Tannin* (s. S. 420), weiter Chinin, Eucupin, Methylenblau u. a. In vielen Fällen sind solche Stoffe zur Erzielung einer örtlichen Empfindungslosigkeit vorzuziehen. Das gilt besonders für die Behandlung bestimmter Hautaffektionen wie Pruritus, Rhagaden u. a.

Zuletzt gibt es sog. *Anaesthetica dolorosa*, wie destilliertes Wasser, hypotonische Lösungen u. a.

3. Vorbereitung der Lokalanästhesie.

Die Lokalanästhesie bedarf der gleichen sorgsamten Vorbereitung wie die Allgemeinnarkose. Die Patienten sollten am besten in möglichster Frische nach wohl durchschlafener Nacht in die Hand des Arztes kommen.

Die unmittelbare Vorbereitung zur Lokalanästhesie erfolgt durch Zufuhr schmerzstillender Mittel, wie Morphin oder Morphin-Scopolamin, wenn nötig, neben Schlafmitteln. Morphin ist besonders bei aufgeregten Patienten angezeigt. Zweckmäßigerweise gibt man es mindestens 15 Minuten vor der Novocainspritze, und läßt diese selber bis zur vollen Wirkung 20 Minuten einwirken, ehe man mit der Operation beginnt.

Solche Stoffe wirken nicht nur psychisch schonend, vielmehr wird auch die periphere Lokalanästhesie in eigentümlicher Weise verstärkt. Der Erregungszustand des Zentralnervensystems wird nämlich darüber entscheiden, ob die wenigen Reizimpulse, die noch durch das örtlich betäubte Gebiet, z. B. im Innern von Nervensträngen, fortgeleitet werden, zur Empfindung gelangen oder nicht.

Bei genügender Vorbereitung kann man bei Menschen mit der Hälfte der sonst üblichen Novocainkonzentration auskommen. Zur Infiltrationsanästhesie kann dann eine $\frac{1}{4}$ %ige Lösung genügen, und zum Nervenblock braucht die 1%ige Lösung unter diesen Umständen nur noch selten überschritten zu werden.

Eine Kombination von Narkose und Lokalanästhesie ist nach Tierversuchen mit erhöhter Kollapsgefahr behaftet.

Schrifttum.

Lokalanästhesie.

BRAUN, H. u. A. LÄWEN: Die örtliche Betäubung, 8. Aufl. Leipzig 1933. — GROS, O.: Die Lokalanästhesie und die Lokalanästhetica. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 9, S. 433. Berlin 1929. — POUSSON, E.: Die Cocaingruppe. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. II/1, S. 103. Berlin 1920.

III. Autonomes Nervensystem.

1. Allgemeines.

Die Funktion der *glatten Muskulatur* mit Einschluß des Herzens und die des *Drüsenapparates*, die bekanntlich der Willkür nur in geringem Maße unterworfen

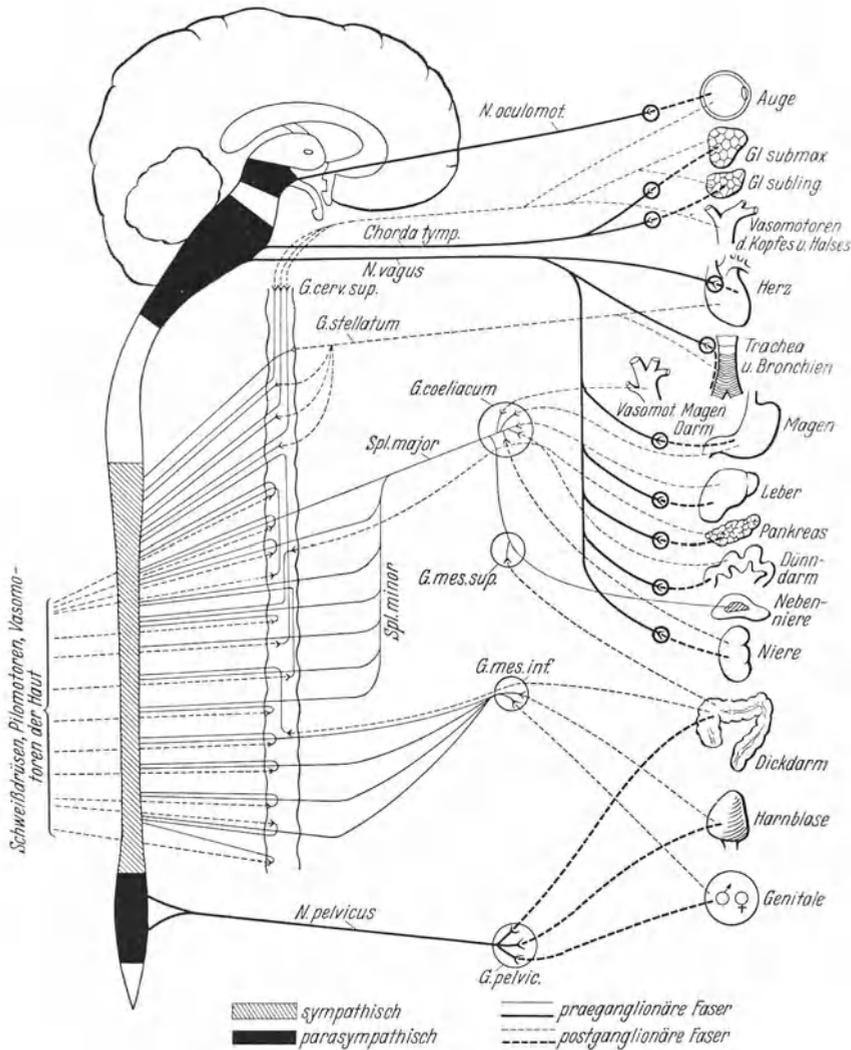


Abb. 45. Schema des autonomen Nervensystems. (Nach LANGLEY, MEYER-GOTTLIEB u. a.)

sind, unterstehen dem *autonomen Nervensystem*. Bezeichnend ist eine eigentümliche *Doppelinnervation*, die zur Folge hat, daß jedes glattmuskelige Organ sozusagen an zwei Zügeln hängt, die antagonistisch zueinander arbeiten: *Sympathicus und Parasympathicus* (Abb. 45). Wird der eine Zügel angezogen, so erschlafft reflektorisch der andere. Erschlafft einer der beiden Zügel, so gewinnt der andere die Oberhand. Obwohl dieses Bild von den beiden Zügeln den tatsächlichen

Verhältnissen nicht in allen Einzelheiten entspricht, so gibt es im großen und ganzen doch eine ganz brauchbare Einsicht in das komplizierte Geschehen. Von wichtigen Ausnahmen indessen werden erwähnt die inneren Genitalien, besonders der Uterus, der hauptsächlich durch den Hypogastricus, d. h. sympathisch, innerviert wird, während die Funktion des parasympathischen Pelvicus nebensächlich ist. Daher spricht der Uterus auch auf sympathische Arzneistoffe stärker an als auf parasympathische. Eine weitere Ausnahme sind z. B. die Schweißdrüsen, die beim Menschen nur sympathisch innerviert werden.

Erregung des Sympathicus ist hauptsächlich verknüpft mit *dissimilatorischen* Leistungen im Sinne der bekannten Notfallfunktion (*ergotrope* Wirkung s. S. 75). Diese ist häufig gekoppelt mit gleichgerichteten Leistungen des willkürlichen Nervensystems. *Erregung des Parasympathicus* führt hauptsächlich zu *assimilatorischen* (*restitutiven*) Leistungen mit Aufbau von Reservestoffen wie Glykogen (*histiotrope* Wirkung) bei gleichzeitig vermindertem Sauerstoffverbrauch und unter Schonung des vegetativen Systems.

Nimmt man indessen das Bild von den beiden Zügeln weiter zur Hilfe, so macht es auch die Tatsache deutlich, daß im allgemeinen Erregungsmittel des Sympathicus, d. h. „*sympathomimetische*“ Stoffe wie Adrenalin, an den peripheren autonom innervierten Organen eine ähnliche Wirkung besitzen wie *Lähmungsmittel des Parasympathicus* (Atropin, Scopolamin u. a.). Das Bronchialasthma z. B. spricht daher auf Adrenalin wie auf Atropin an, wenn auch die atropinhaltigen Drogen hier heute wesentlich seltener verwendet werden als früher. Eine Herzbeschleunigung oder eine Erweiterung der Pupille erhält man ebenfalls mit Stoffen beider wirksamer Reihen. Andererseits wirken Lähmungsmittel des Sympathicus, „*sympatholytische*“ Stoffe, wie hohe Dosen Secale, ähnlich auf die Endorgane ein, wie *Erregungsmittel des Parasympathicus* (Cholin, Physostigmin, Pilocarpin).

Der **Sympathicus** hat seine Hauptzentren im Dorsalmark und übergeordnete Zentren in der Medulla oblongata und im Mittelhirn. Er sendet seine Fasern durch den Grenzstrang des Sympathicus und von dort aus über periphere autonome Ganglien zum Endorgan. Durch reflektorische Umschaltungen, die in den prävertebralen Ganglien (Ganglion stellatum, Ganglion coeliacum u. a.) oder im Grenzstrang des Sympathicus vor sich gehen — ebenso auch in den parasympathischen Ganglien —, unterscheidet sich das autonome Nervensystem grundsätzlich vom somatischen Nervensystem, bei dem die Reflexfähigkeit nur auf dem Umwege über die Zentralorgane erfolgt. An sich ist die sympathische Innervation peripherer Organe nicht unbedingt lebensnotwendig. Im Gegenteil läßt sich im Experiment nahezu das gesamte Gangliensystem des Sympathicus operativ entfernen, wobei die Versuchstiere über Jahre am Leben bleiben, und zwar unter Laboratoriumsbedingungen ohne merkliche Störungen der peripheren Funktionen. Setzt man solche Tiere indessen dem Lebenskampf aus, so zeigen sie sich dem nicht mehr gewachsen. Es versagt die schnelle Anpassung an Temperaturschwankungen, so daß die Tiere der Kälte oder der Wärme zum Opfer fallen. Sie können keine starken Anstrengungen mehr auf sich nehmen. Auf Grund solcher Versuche hat sich die Chirurgie immerhin zur partiellen Exstirpation des Sympathicus beim Menschen entschließen können, wie z. B. bei Megacolon.

Die Unterbrechung der sympathischen Leitungsbahnen mittels Novocaininjektion entfaltet eine günstige Wirkung bei trophischen Geschwüren der Extremitäten. Besonders eindrucksvoll ist die Wirkung bei *Causalgie*. Auch bei vielen anderen Erkrankungen, z. B. bei Gewebserfrierungen, wird diese Therapie heute versucht.

Der **Parasympathicus**, der in der Regel, wenn auch nicht in allen Fällen, dem Sympathicus entgegenwirkt, hat seine Zentren in Mittelhirn und Medulla oblongata, daneben im Sacralmark. Seine wichtigsten Nervenstränge sind der N. oculomotorius, die Chorda tympani, der N. vagus und der N. pelvici. Auch hier ist die Nervenbahn zwischen Vaguskerne und Endorgan durch periphere Ganglien unterbrochen, in denen eine Umschaltung durch parasymphatische Ganglienzellen stattfindet. Der Zweck dieser peripheren Umschaltstationen ist offensichtlich ebenfalls die Regulation peripherer autonomer Reflexe, die ohne Mitwirkung des Zentralnervensystems vor sich gehen.

Der intramurale Plexus. Von dem sympathischen und parasymphatischen Nervensystem ist noch der intramurale autonome Plexus zu trennen, nämlich z. B. der AUERBACHSche und MEISSNERSche Plexus in der Darmwand sowie die intramuralen Zentren im Herzen selbst. Diese besitzen zum Teil eine eigene pharmakologische Reaktionsweise, wie z. B. der AUERBACHSche und MEISSNERSche Plexus durch kleine Dosen von Atropin erregt wird. Im großen und ganzen indessen verhalten sie sich wie die übrigen autonomen Ganglien.

Die peripheren Ganglien. Die peripheren autonomen Ganglien sind durch ein fast unentwirrbares Netz von Nerven untereinander verbunden. Dadurch wird die periphere Koordination gewährleistet. Sie besitzen aber auch eine eigene Reaktionsfähigkeit. Sie werden durch kleine Dosen von Nicotin erregt, durch große Dosen gelähmt. Die Ganglien des sympathischen und parasymphatischen Nervensystems sind in dieser Hinsicht nicht unterschieden. Daher sieht man bei kleinen Nicotindosen ein Durcheinander von sympathischen und parasymphatischen Erregungen, bei großen Dosen die entsprechenden Lähmungen.

Symphatischer und parasymphatischer Tonus. Im physiologischen Geschehen besitzen Sympathicus und Parasympathicus einen bestimmten Tonus, der sich leicht durch Nervendurchschneidung nachweisen läßt. Auch ohne krankhafte Veränderung kann das Übergewicht des Tonus bald auf der Seite des Sympathicus, bald auf der des Vagus liegen. Dabei beobachtet man ausgesprochene *Ionenwirkungen*, so daß z. B. ein Mehr an Kaliumionen einen erhöhten Tonus des Parasympathicus, ein Mehr an Calciumionen einen erhöhten sympathischen Tonus zur Folge hat. Wichtig ist außerdem die Anwesenheit spezifischer chemischer Körper in diesen Endorganen, die *auf humoralem Wege* die Erregung vom Nerven auf das Erfolgsorgan übertragen, nämlich von Acetylcholin in den parasymphatischen Nervenendigungen und anderen Stellen des autonomen Nervensystems, von *Sympathin* in den sympathischen Nervenendigungen. Eine solche *humorale Übertragung der Nervenerregung* ist auch für die Schaltstellen im Zentralnervensystem nachgewiesen worden.

Einen *erhöhten sympathischen Tonus (Sympathicotonie)* sieht man z. B. bei schweren Anstrengungen und ganz allgemein nach Adrenalin — oder anderen sympathicomimetischen Stoffen (s. S. 287). Von bekannten Krankheitsbildern ist der Morbus Basedow mit auffälligen sympathischen Reizerscheinungen verbunden; auch die Hormone von Schilddrüse und Epithelkörperchen führen zum Überwiegen des Sympathicus. Man beobachtet das auch bei Hypertonie und bei Fieberzuständen. Antagonistisch wirken dann sympatholytische Stoffe, wie z. B. Secale in hohen Dosen, oder aber Erregungsmittel des Parasympathicus.

Den erhöhten Erregungszustand des Parasympathicus bezeichnet man als *Vagotonie*. Diese kann ebenfalls eine physiologische Regulation darstellen,

wie z. B. im Schlaf. Sie kann indessen auch als wohl definiertes Krankheitsbild vorliegen.

Der Vagotoniker kann eine bunte Mischung klinischer Symptome aufweisen, denn jede beliebige parasympathische Nervenendigung mag betroffen sein. Erhöhte Speichel- und Magensaftsekretion, Hyperacidität mit Neigung zu Magenculcus, Magen-, Pylorus- und Darmspasmen, spastische Zustände der glatten Muskulatur von Gallenblase, Harnleiter und weiblichem Geschlechtsapparat, Bronchialspasmen, Herzverlangsamung und eine auffällige Labilität des Gefäßsystems. Von inneren Drüsen können besonders Nebenniere und Schilddrüse betroffen sein. Bald mag das eine Symptom, bald das andere im Vordergrund stehen.

Mit solchen motorischen und sekretorischen Erscheinungen ist die Tätigkeit von Vagus und Sympathicus keineswegs erschöpft, z. B. steht nicht nur das weiße Blutbild (Eosinophilie bei Vagotonie, Leukocytose nach sympathomimetischen Stoffen), sondern auch eine Reihe von Immunitätsreaktionen unter dem Einfluß des autonomen Nervensystems. Bei Sympathicusreizung werden im Sinne der Notfallfunktion Abwehrstoffe vermehrt gebildet, wie Alexine, Opsonine, Komplemente und ähnliches findet sich auch nach einzelnen sympathomimetischen Arzneistoffen. Bei Reizung des Parasympathicus sollen in vermehrtem Maße die nicht präformiert vorliegenden spezifischen Antikörper wie Antitoxine u. a. gebildet werden.

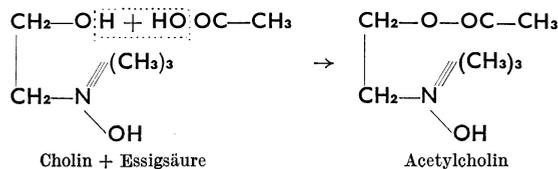
Die vegetativen Zentren. Dem gesamten autonomen Nervensystem vorgeschaltet sind Zentren im Zwischenhirn, die der Verknüpfung der einzelnen vegetativen Leistungen sowohl untereinander als auch mit dem willkürlichen Nervensystem dienen; ihre experimentelle Verletzung (W. R. HESS) oder ihre pathologische Läsion (z. B. durch Encephalitis, Lues, Vergiftungen u. a.) können schwerste Störungen in der Peripherie zur Folge haben. Daraus ergibt sich die hohe Bedeutung der Hirnstammnarkotica wie Luminal bei vegetativen Störungen (s. S. 187).

In der Peripherie vereinigen sich sympathische und parasympathische Fasern zu einem *Terminalreticulum*, das von einzelnen Forschern als peripheres Koordinationszentrum angesehen wird; jedoch kommt den peripheren autonomen Ganglien in dieser Hinsicht die größere Bedeutung zu.

2. Die wichtigsten parasympathischen Arzneistoffe.

a) Die Acetylcholingruppe.

Einen ähnlichen Zustand von *erhöhtem Vagotonus* erzielt man durch chemische Erregungsmittel des Parasympathicus. Physiologisch bedeutsam ist das Acetylcholin, das im Körper unter dem Einfluß einer körpereigenen *Esterase* aus Cholin und Essigsäure entsteht und durch die gleiche Esterase auch gespalten wird. Das schwach wirksame Cholin geht durch Acetylierung in das 1000mal stärkere Acetylcholin über.



Nach früheren Anschauungen wird die Erregung, die im Nerven zur Peripherie läuft, unmittelbar auf das Endorgan übertragen. Durch LOEWI und DALE wissen wir, daß in den parasympathischen Nervenendigungen eine chemische Substanz mit allen Eigenschaften des Acetylcholins freigemacht wird. Erst durch Vermittlung dieses Stoffes, dessen Moleküle möglicherweise durch die Synapse „hindurch geschossen“ werden, erfolgt die spezifische Reaktion in den Erfolgsorganen.

Die weitere Analyse hat gelehrt, daß das *Acetylcholin* auch als Vermittler bei der Umschaltung in den autonomen peripheren Ganglien tätig ist, insofern es eine nicotinähnliche Wirkung besitzt, andererseits auch als humoraler Überträger bei der Kontraktion des quer-

gestreiften Muskels wirksam ist. In ähnlicher Weise wird die Erregung von sympathischen Nerven durch eine chemische Substanz auf das Erfolgsorgan übertragen, nämlich durch *Sympathin*, einen Verwandten des Adrenalins, möglicherweise sogar mit ihm identisch.

Die Begriffe *sympathisch* und *parasympathisch* decken sich — soweit die peripheren Nervenendigungen betroffen sind — weitgehend mit den neueren Begriffen *adrenergisch* und *cholinergisch*. Die Nervenendigungen an den ganglionären Umschaltstellen sind dagegen bei beiden Systemen cholinergisch und entwickeln bei der Erregung Acetylcholin, ebenso wie die cholinergischen Nervenendigungen der quergestreiften Muskulatur.

Acetylcholin als Potentialgift. Acetylcholin ist pharmakologisch gesehen der *Prototyp der Potentialgifte* (STRAUB), die nicht durch ihre Anwesenheit im Zellinnern, sondern durch den Konzentrationsunterschied zwischen Zellinnerem und Zelläußerem wirken. Zu diesen Potentialgiften gehören z. B. auch Muscarin und Adrenalin.

Haupt- und Nebenwirkungen. Acetylcholin gehört zusammen mit Histamin, Adenosin und Adenosinphosphorsäure zu den gewebeeigenen, gefäß-erweiternden Stoffen. In Wasser zersetzt sich der Stoff nach kurzer Zeit, so daß die Lösung jedesmal frisch bereitet werden muß. Auch peroral gegeben ist es völlig unwirksam, da es sofort zerstört wird. Dagegen führt es bei intravenöser Zufuhr zu einer starken Erregung des Parasympathicus, mit Verlangsamung des Herzens, Erweiterung der peripheren Gefäße, besonders auch im Splanchnicusgebiet, und daher zu steilem, oft bedrohlichem Absinken des Blutdruckes. Auch andere parasympathische Reizerscheinungen treten auf.

So wird z. B. das schwächer wirksame Cholin in einer Dosis von 0,025—0,03 g intravenös verabfolgt, um im tachykardischen Anfall eine Verlangsamung des Herzens zu erzielen; für den gleichen Zweck ist auch Physostigmin verwandt worden.

Die therapeutische Dosis von 0,05—0,2 g Acetylcholin, auch wiederholt gegeben, darf nur intramuskulär verabfolgt werden. Sie besitzt eine gewisse Bedeutung für die Behandlung von *Gefäßspasmen* wie bei der RAYNAUDSchen Krankheit und z. B. bei gangränösen Geschwüren des Fußes. Infolge der wiederholten akuten Mehrdurchblutung mag langsam eine Umstimmung herbeigeführt werden.

In letzter Zeit hat man Acetylcholin auch bei cerebralen Schlaganfällen angewandt, die sehr oft nicht auf einer Ruptur der Gefäße, sondern auf Gefäßspasmen beruhen. Als Dosis wird 0,1 g, 3—6mal täglich intramuskulär, angegeben. Erfolgt die erste Injektion *ohne* Zeitverlust, so soll man hemiplegische Lähmungen mit großer Wahrscheinlichkeit verhindern. Auch andere Spasmolytica der Gefäße wie *Eupaverin* (s. S. 280) werden empfohlen. Betr. *hypertonische Traubenzuckerlösungen* s. S. 378.

Acetylcholin findet sich auch in vielen vergorenen *Pflanzensäften*, wie in Hirtentäschel- und Mistelauszügen, aber auch in sauren Gurken, Sauerkraut usw. Es entsteht dort durch die Tätigkeit bestimmter Bakterien (КЕЛЛ). Die medizinische Wirkung solcher Säfte soll mit dem Acetylcholin Gehalt zusammenhängen. Das ist ein Irrtum.

Weitere quartäre Ammoniumbasen. Wie Acetylcholin wirken auch diesem ähnliche quartäre Ammoniumbasen wie *Esmodil* (Bromid einer ungesättigten Ammoniumbase), *Lentin* (Carbaminsäure-Cholinester) und *Doryl*, die durch die Cholinesterase nicht mehr zersetzt werden und daher eine länger anhaltende Wirkung zur Folge haben, die sich mehr oder weniger auf das gesamte parasympathische System erstreckt. Sie scheinen geeignet zu sein, die Hypophysenhinterlappenpräparate bei postoperativer Magen-Darmlähmung und Harnverhaltung zu ersetzen, z. B. Esmodil. O.P. mit 5 Ampullen zu 1 ccm der

3%igen Lösung zur intramuskulären oder langsamen intravenösen Injektion. Die Wirkung tritt nach 20—30 Minuten ein.

Allgemeines über Pilocarpin und Physostigmin. Ähnliche Wirkungen wie Acetylcholin haben *Pilocarpin* und *Physostigmin* (auch als *Eserin* bezeichnet). Sie unterscheiden sich dadurch, daß *Pilocarpin* mehr ein *Erregungsmittel des sekretorischen Parasympathicus* ist, während *Physostigmin* mehr den *motorischen Anteil* erregt.

Physostigmin bildet auch zusammen mit *Prostigmin* (s. S. 235) eine Gruppe spezifischer Fermentgifte, die durch *Hemmung der Cholinesterase* eine Erregbarkeitssteigerung nicht nur des motorischen Parasympathicus, sondern auch der ebenfalls cholinergischen motorischen Endplatten der quergestreiften Muskulatur zur Folge haben. Sie führen daher gleichzeitig zu fibrillären Muskelzuckungen und wirken antagonistisch gegen Curare.

Bei Kombination mit Acetylcholin aber zeigt sich eine auffällige Potenzierung, die besonders an der Blutegelmuskulatur zu beobachten ist, und die zum Nachweis kleinster Acetylcholinmengen dient (FÜHNER).

Pilocarpin, aus Jaborandiblättern gewonnen, wurde 1874 als schweißtreibendes Mittel empfohlen. Nach subcutaner Injektion von 2—3 mg Pilocarpinum nitricum werden in den nächsten Stunden oft mehrere Liter Schweiß abgegeben. Es läßt sich auch eine lokalisierte Schweißsekretion erzeugen, z. B. durch Injektion ins Katzenpfötchen. Der pharmakologische Angriffspunkt ist in den parasympathischen Nervenendigungen der Schweißdrüsen zu suchen. Nach Injektion der therapeutischen Dosis setzt weiter eine starke Sekretion der Speichel- und Bronchialdrüsen ein. Davon machte man früher Gebrauch bei trockener Bronchitis und heute bei Atropinvergiftung.

Durch hohe Dosen von Pilocarpin wird auch der motorische Anteil des Parasympathicus betroffen; doch steht die gewaltige Steigerung der sekretorischen Vorgänge, besonders die übermäßige Bronchialsekretion, weiter im Vordergrund des Vergiftungsbildes.

Physostigmin oder *Eserin* wird aus Kalabarbohnen gewonnen, die in früheren Zeiten an der westafrikanischen Küste zu Gottesurteilen verwendet wurden. Dieses ist ein sehr viel stärkeres Gift als Pilocarpin, und leichte Vergiftungen sind schon nach Einträufeln von Eserinlösungen ins Auge vom Tränenkanal her vorgekommen. Als Frühsymptom zeigt sich neben den verengten Pupillen ein starker Speichelfluß. Später treten krampfartige Entleerungen von Kot und Urin auf. Zuletzt entwickelt sich unter allgemeiner Muskelschwäche eine *zentrale Lähmung*. In anderen Fällen können wohl auch *zentrale Verwirrungszustände* auftreten. Durch diesen zusätzlichen zentralen Angriff unterscheidet sich das Gift von Pilocarpin, das rein peripher wirkt. Die letale Dosis für den Menschen wird mit rund 10 mg angegeben.

Als Erregungsmittel des Darms ist *Physostigmin* wegen seiner Nebenwirkung auf Herz und Blutdruck verlassen worden. Große praktische Bedeutung besitzt dieses Alkaloid dagegen durch seine Pupillenwirkung.

Die Wirkung von Eserin auf den intraokularen Druck. *Eserin* ist der *Antagonist des Atropins* (s. S. 242) und das wichtigste Mittel bei der Prophylaxe des *Glaukoms* (Abb. 46).

Durch *Verengerung* der Pupillen entfalten sich die FONTANASchen Räume, die Kammerbucht wird weit geöffnet und der Abfluß des Kammerwassers

durch den SCHLEMMschen Kanal dadurch erleichtert. Der intraokulare Druck fällt. So entsteht die therapeutische Wirkung des Eserins. Bringt man bei akutem Glaukomanfall oder bei Irisprolaps 2 Tropfen einer 1%igen Lösung von Eserinum salicylicum ins Auge, so tritt nach 5—10 Minuten starke Miosis ein, die 18—24 Stunden andauert. Gleichzeitig entsteht für 3—4 Stunden eine Akkommodationsstörung und Makropie, da der parasympathisch innervierte Ciliarmuskel ebenfalls auf Eserin anspricht, die Zonula Zinnii zum Erschlaffen bringt, so daß die Linse ihrer natürlichen Tendenz zur Annahme einer

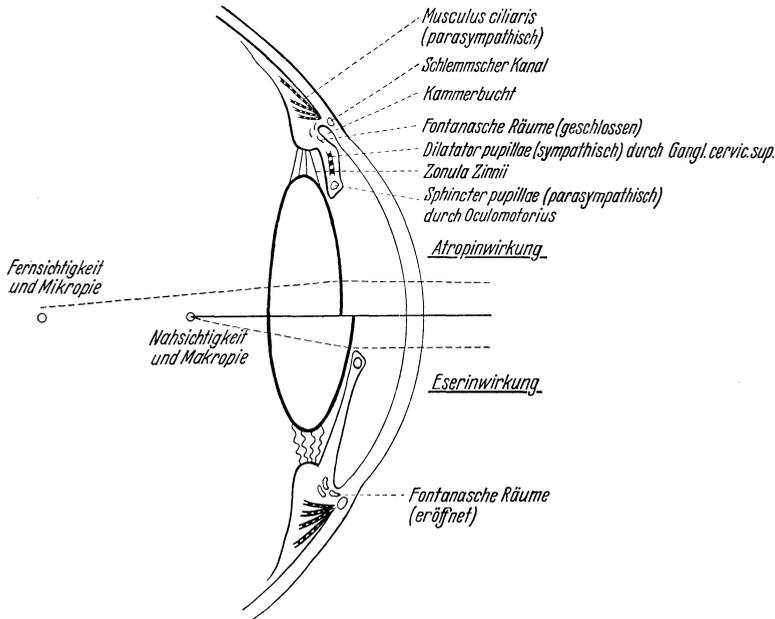


Abb. 46. Wirkung von Atropin und Eserin auf das Auge. (Schematisch.)

mehr kugeligen Gestalt folgen kann. Dadurch wird die Brechung der Linse verstärkt, so daß das Eserinauge nur noch in der Nähe scharf sehen kann.

Pilocarpin wirkt in dieser Hinsicht erheblich schwächer. Die Pupillenverengung nach 1 Tropfen der 1%igen Lösung von Pilocarpin nitricum setzt zwar ebenfalls nach 15 Minuten ein, dauert jedoch nur 1 Stunde.

Solche hohen Dosen von Eserin darf man zwar einmalig anwenden, bei chronischem Gebrauch dagegen tritt nach einiger Zeit eine Gewöhnung ein, so daß immer stärkere Konzentrationen zur Verengung der Pupille nötig werden. Da man bei Glaukom unter Umständen mit einer jahrelangen Behandlung rechnen muß, ist es zweckmäßig, zunächst eine möglichst geringe Konzentration anzuwenden. Man beginnt im ersten Jahr mit einer 0,02—0,1%igen Lösung von Physostigminsalicylat und steigt jedesmal auf das Doppelte an, wenn die alte Lösung nicht mehr wirkt. M. D. 0,001 und 0,003.

Prostigmin. Von großem wissenschaftlichem Interesse ist die Wirkung des *Prostigmins*. Es handelt sich um eine quartäre Ammoniumbase (Oxyphenyl-trimethyl-ammonium-methylsulfat-Carbaminsäureester), die ähnlich wie Esmodil zur Behandlung postoperativer Atonien des Darms und der Blase verwendet wird.

Darüber hinaus aber besitzt sie eine eigentümliche Wirkung bei *Muskelasthenie*. Schon das Physostigmin löst fibrilläre Muskelzuckungen aus, die durch Erregbarkeitssteigerung der motorischen Endplatten entstehen, und zwar durch spezifische Hemmung der Cholinesterase. Die Wirkung von Prostigmin ist erheblich stärker, so daß bei Myasthenie nach Injektion von 1 mg subcutan für mehrere Stunden ein *erhöhtes Kraftgefühl* und eine sinnfällig nachweisbare *bessere Muskelleistung* einsetzen bei gleichzeitiger Verminderung der Milchsäure im Blut. Diese vielfach bestätigte Wirkung scheint darauf hinzudeuten, daß die Myasthenie auf einem Versagen der Acetylcholinsteuerung beruht. Die zu erwartende Nebenwirkung besteht in einer *Erregung der Darmtätigkeit*.

Von deutscher Seite (THOMAS) wird für das gleiche Krankheitsbild sowie für die progressive Muskeldystrophie die Aminosäure Glykokoll empfohlen (5,0 g 3—4mal täglich). Bei den muskulären Dystrophien zeigt sich nämlich eine Störung der chemischen Umsetzungen in der Muskulatur, dadurch gekennzeichnet, daß im Harn nicht wie gewöhnlich nur Kreatinin, sondern außerdem noch Kreatin ausgeschieden wird. Glykokoll ist aber die Quelle des Muskelkreatins (s. S. 29), das seinerseits über die Kreatinphosphorsäure (Phosphagen) hinweg in engster Beziehung zur Muskelkontraktion steht. Nach Zufuhr von Glykokoll tritt zwar zunächst zusätzliches Kreatin im Harn auf; allmählich aber macht sich bei den Dystrophien am schwindenden Kreatingehalt eine bessere Verwertung des Glykokolls bemerkbar. Damit einher geht oft eine Besserung im Befinden des Kranken. Die Urteile hierüber sind nicht einheitlich.

1. Anhang: Pilzgifte.

Fliegenpilz und andere muscarinhaltige Pilze. Zu den Erregungsmitteln des Parasympathicus gehört auch das *Muscarin* aus dem Fliegenpilz (*Amanita muscaria*), dessen Konstitution von KÖGL aufgeklärt wurde.

In wechselnden Mengen findet es sich auch im *Pantherpilz* (*Amanita pantherina*) und im *Rißpilz* (*Inocybe*-Arten). Die Vergiftung verläuft in seltenen Fällen tödlich und betrifft in gleicher Weise den *motorischen und sekretorischen Anteil des Parasympathicus*. Besonders schwere Symptome gehen dabei vom Magen-Darm und vom Herzen aus.

Neben dem Muscarin sind indessen noch andere zentralwirkende Gifte im Fliegenpilz enthalten (Trunkenheit, Delirien, Krämpfe, in anderen Fällen frühzeitige Benommenheit). Der Gehalt an solchen Stoffen ist besonders hoch im *sibirischen Fliegenpilz*, der bei den Burjäten als Rauschmittel benutzt wird. Auch die Rentiere haben eine merkwürdige Vorliebe für diesen Pilz und fallen in einen Zustand völliger Trunkenheit. Der wirksame Stoff geht fast ohne Verlust in den Harn über, und dieser besitzt die gleiche berauschende Wirkung.

Knollenblätterpilze. Die gefährlichsten Giftpilze sind die *Knollenblätterpilze*. Der *knollig erweiterte Fuß* und die *weißen Lamellen an der Unterseite des Hutes* sind das wichtigste Merkmal gegenüber den meisten eßbaren Pilzen, besonders gegenüber dem Champignon. Der weiße Frühlingsknollenblätterpilz (*Amanita verna*) und die beiden im Sommer und Herbst vorkommenden Arten, der grüne und der gelbe Knollenblätterpilz (*Amanita phalloides* und *mappa*) sind die häufigsten Ursachen von Pilzvergiftungen und wirken in der Regel tödlich. Es genügt ein einziger Pilz von *A. phalloides* zum tödlichen Ausgang.

Merkwürdig ist die Latenzperiode von 10—12 Stunden bis zum Eintritt der ersten Erscheinungen. Das Bild wird beherrscht von schwersten Magen-Darmsymptomen mit häufigem *Erbrechen und reiswasserähnlichen Stühlen*. Dieses erste Stadium der Vergiftung ist mit der Cholera verglichen worden. Das wirksame *Phalloidin* und *Amanitin* sind Gehirngifte, besonders bei

Kindern (Benommenheit, Krämpfe u. a.) und schwere Lebergifte (Schwellung und Degeneration der Leber vom 3. Tage ab). Gefährlich in den ersten Tagen sind die schweren *Wasser- und Kochsalzverluste*, später der *drohende Zerfall der Leber*. Man begegnet dem mit *Ringer-Traubenzuckerinfusionen*, evtl. auch mit Insulin.

Speiselorchel. Im Gegensatz zu den ungiftigen *echten Morcheln* hat die *Speiselorchel* (*Helvella esculenta*) öfters zu tödlichen Vergiftungen geführt. Dieser Frühlingspilz enthält die giftige *Helvellasäure*, die am Hunde sowie im Reagensglase in hohen Konzentrationen hämolytisch wirkt, was indessen bei der menschlichen Vergiftung kaum beobachtet wird. Ein zweites Gift besitzt ähnliche, wenn auch weniger stürmische Giftwirkungen wie die Knollenblätterpilze. Erst am 2. bis 4. Tage machen sich Blutzerfall und Leberschädigung bemerkbar. Die meisten Todesfälle erfolgen im Coma hepaticum. Die Therapie der Vergiftung ist die gleiche wie bei den Knollenblätterpilzen. Der Pilz ist stets abzukochen (mindestens 2 Minuten lang, besser 2mal 2 Minuten lang). Das Gift geht in das Kochwasser, das immer und restlos abgegossen werden muß.

Lärchenschwamm. Der *Lärchenschwamm* (*Polyporus officinalis* oder *Agaricus albus*) enthält neben einem drastisch wirkenden Harz die Agaricinsäure, die bei Mensch und Tier nach einem Intervall von 5—6 Stunden zu einer Unterdrückung der Schweißsekretion führt, während z. B. die Speichelsekretion und die Tränendrüsen im Gegensatz zu Atropin von dem Stoff nicht berührt werden. Er besitzt auch sonst keine atropinartigen Wirkungen. Örtlich wirkt er entzündungserregend; der Staub des Lärchenschwamms verursacht daher Reizung der Atemwege und der Conjunctiva. Bei der üblichen therapeutischen Dosis 0,01—0,05 g als Pulver oder Pille können Durchfälle auftreten.

Rp. Acidi agaricinic. 0,3

Massae pil. q. s. fiant pil. Nr. XXX.

S. abends 1—2 Pillen. — NB. Gegen Nachtschweiß der Phthisiker.

Bei häufiger Anwendung tritt Gewöhnung ein, so daß man mit anderen schweißhemmenden Mitteln abwechseln muß.

Auch die *Salbeiblätter* (*Folia Salviae*) von *Salvia officinalis* enthalten neben Gerbstoffen und ätherischem Öl einen noch unbekanntem Stoff, der gegen Nachtschweiß wirksam ist (2 Eßlöffel auf $\frac{1}{4}$ l Wasser als Tee). Ähnlich wie *Agaricinsäure* wirkt die *Camphersäure*. Abends 0,1—1,0 g in Oblaten.

Sonstige Gifte in Pilzen. Viele Pilzvergiftungen entstehen nicht durch die spezifischen Pilzgifte, sondern aus grober Fahrlässigkeit durch die leicht verderblichen, gelegentlich von Maden und Insektenlarven durchsetzten, eßbaren Pilze. Bei den Frühsymptomen der Pilzvergiftung (Breachreiz, Kratzen im Hals, Leibschmerzen, Schwindel) ist sofort *der Magen-Darmkanal zu entleeren* und durch *reichliche Kohlegaben* für Adsorption der Giftstoffe zu sorgen.

2. Anhang: Curare.

Bei der Reizung eines motorischen Nerven tritt im Endorgan, der motorischen Endplatte, explosionsartig Acetylcholin auf, das seinerseits den Skelettmuskel zur Kontraktion bringt. Nach Curarisierung des Tieres wird nach einer solchen Nervenreizung weiter Acetylcholin freigemacht, dessen Wirkung auf den Muskel jedoch ausbleibt (DALE und Mitarbeiter).

Nach der früheren, von CLAUDE BERNARD in genialen Versuchen begründeten Ansicht führt *Curare* zu einer *Lähmung der motorischen Endplatten*; es mag

indessen auch die örtliche Reaktion des Muskels gegen das einströmende Acetylcholin geschädigt sein.

Curare, aus der Rinde von *Strychnos toxifera* und verwandten Arten von den Eingeborenen in der Gegend des Amazonenstromes und des Orinoko als trockene braune Masse gewonnen und als Pfeilgift benutzt, enthält als Hauptbestandteil eine quartäre Ammoniumbase, das *Curarin*. Dieses aber ist seinerseits noch unrein; aus ihm hat H. WIELAND das *Toxiferin* isoliert; $\frac{1}{2}$ —1 γ dieses Stoffes lähmen den Frosch. Leider wechselt der Gehalt an wirksamen Stoffen erheblich, und die Kunst, wirksame Rindenextrakte zu gewinnen, scheint sich langsam zu verlieren.

Curarepräparate sind vom Magen her unwirksam, da eine rasche Ausscheidung durch die Niere erfolgt. Als Pfeilgift jedoch oder bei parenteraler Injektion führt Curare durch den oben dargestellten Mechanismus in wenigen Minuten zu einer Lähmung der Skelettmuskulatur, die zuerst die Extremitäten, anschließend Kopf und Hals und zuletzt die Atmungsmuskulatur befällt. Gleichzeitig werden auch der Herzvagus und die Gefäßnerven mehr und mehr gelähmt. Der Tod erfolgt unter Atmungsstillstand bei wachem Bewußtsein und kann daher durch konsequent durchgeführte künstliche Atmung verhindert werden (R. WEST).

Therapeutische Versuche mit Curare, z. B. bei der Behandlung des Wundstarrkrampfes, haben bereits vor längeren Jahren zu Anfangserfolgen geführt. Solche Versuche sind ausgedehnt worden auf andere *quartäre Ammoniumbasen*, die curareartige Wirkung besitzen. Diese entstehen z. B. bei der vollständigen Methylierung von Alkaloiden wie Cocain, Strychnin, Chinin u. a. Indessen ist die therapeutische Breite zwischen Lähmung der Extremitäten und der Atmungsmuskulatur bisher nicht groß genug. Auch bei der Anwendung des Curarins zur Behandlung des Tetanus (0,25 mg pro Kilogramm in der Stunde intravenös) kann auf die künstliche Atmung gewöhnlich nicht verzichtet werden (R. WEST). Zu den curareartig wirkenden Stoffen gehört auch Acetylcholin selbst in hohen Dosen.

Bemerkenswerterweise enthalten auch die Nesselfäden von *Actinia equina* ein curareartig wirkendes Gift, mit dem, wie mit einem Pfeilgift, die Beute gelähmt wird. Es handelt sich um Tetramethylammoniumhydroxyd. Ähnliche Stoffe finden sich in den Nesselfäden der Quallen. Beim Menschen kann die Berührung mit solchen Nesselfäden ähnlich wirken wie ein Insektenstich. Am Auge kann es zu starken, aber gewöhnlich gutartigen Ulcerationen kommen.

b) Die Atropingruppe.

Eine *Lähmung der peripheren Nervenendigungen des Parasympathicus* erfolgt durch die Stoffe der *Atropingruppe*. Diese Lähmung ist auch *beim Gesunden* nachzuweisen. Nicht alle parasymphatischen Nervenendigungen sind gleich empfindlich, besonders frühzeitig wird vielmehr die Sekretion von *Schleimdrüsen* in Nase und Mund, von *Speichel* und *Magensaft* gehemmt. Auch der Herzvagus ist empfindlich. Zur vollständigen Hemmung des Pelvicus sind 1000fach höhere Dosen notwendig. Die *individuelle Variation* bei Atropinzufuhr ist erheblich. Bei 850 Versuchspersonen waren Dosen zwischen $\frac{1}{2}$ und 3 mg nötig, um eine Beschleunigung des Herzschlags um 10 Schläge zu erzielen (SCOTT).

Weit empfindlicher sind die parasymphatischen Nervenendigungen gegen *Atropin* im Zustand der *Vagotonie*, gleichgültig, ob dieser Zustand durch Erregungsmittel des Parasympathicus herbeigeführt wurde, oder ob es sich um

das bekannte klinische Krankheitsbild handelt. Es ist auch bemerkenswert, daß diejenigen Zeichen der Vagotonie, die im betreffenden Krankheitsfall im Vordergrund stehen, auf besonders kleine Mengen von Atropin ansprechen, während gelegentlich die 100fachen Dosen notwendig sind, um die entsprechenden parasymphatischen Nervenendigungen vollständig zu lähmen.

Es kommt hinzu, daß z. B. bei atonischen Zuständen des Darmrohrs das Atropin auch *erregend* wirken kann, wahrscheinlich durch Beeinflussung des AUERBACHSchen Plexus. Atropin wirkt daher sowohl bei atonischer als auch bei spastischer Obstipation, indem es das Darmrohr auf einen physiologischen Tonus einreguliert.

Da das autonome Nervensystem, vor allem beim männlichen Geschlecht, auf *seelische* und *berufliche Überbelastung* besonders häufig mit den *Symptomen der Vagotonie* antwortet, so gehören die Belladonnapräparate mit zu den unentbehrlichen Teilen des Arzneischatzes.

Allgemeines über die Großhirnwirkung der Solanaceenalkaloide. Die *Solanaceen* oder Nachtschattengewächse liefern uns einige der ältesten Drogen: *Tollkirschen*, *Bilsenkraut*, *Stechapfel*, *Abraunwurzel* u. a. Durch gelegentliche Vergiftungen werden besonders Kinder betroffen beim Beerensuchen oder beim Spielen. Dabei zeigt sich noch ein zweiter wichtiger pharmakologischer Angriffspunkt der Atropingruppe: sie wirkt je nach der Dosierung erregend oder lähmend auf das Zentralnervensystem. Bei Kindern und bei Erwachsenen treten eigentümliche Erregungszustände mit schweren Sinnes-täuschungen auf. Die Betroffenen sind leicht eigener und fremder Suggestion zugänglich, sie glauben z. B. mit Geistern oder Gespenstern zu verkehren, oder meinen, daß sie in Tiere verwandelt sind.

Es ist daher begreiflich, daß diese Drogen frühzeitig als Rauschmittel benützt worden sind. Bereiteten sie doch dem Betroffenen ein kinoartiges Erlebnis, das sich entwickelte aus den eigenen seelischen und animalischen Urgründen, und das unendlich phantastischer war, als je ein Filmdichter ersinnen könnte. Durch sie wurde die magische Welt erschlossen, die religiöse Handlung mit geheimnisvollem Schimmer verklärt. Die griechische Kultur z. B. war im Besitze der Mandragora, dieser Zauberpflanze, die bereits beim orphischen Zug der Argonauten erwähnt wird, und sie besaß die Herba Apollinaris, das Bilsenkraut nämlich, dessen maniakalische Wirkung bereits von Xenophon beschrieben wird.

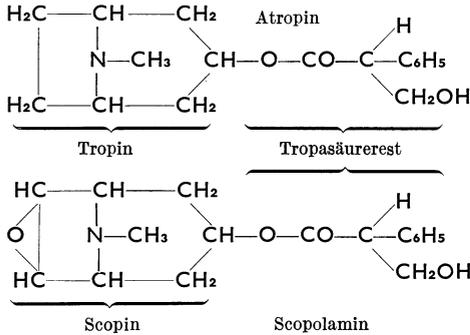
Im Gegensatz zu den optischen Visionen, die nach Solanaceenalkaloiden auftreten, haben andere derartige Rauschgifte mehr Farbvisionen zur Folge (Mescaline), wieder andere führen zu Bewegungshalluzinationen (Haschisch). Auch die übrigen Sinneszentren können durch solche Gifte spezifisch erregt werden, so daß Sinnestäuschungen von seiten der Hör-, der Geschmacks- und Geruchszentren auftreten. In solchen Fällen spricht man von Bilderregung oder *Eidese* und von *eidetischen Stimulantien* (HELLPACH).

Diese magischen Gifte gehören wohl seit frühester Zeit zum allgemeinsten Menschheitsbesitz, wie das Beispiel der mexikanischen Indianer lehrt, dieser großen „Giftmischer, Giftgenießer und Entgifter“ der Neuen Welt. Nachklänge dieser Periode aus unserem eigenen Vaterlande hört man noch aus unseren Märchen und Sagen sowie aus den GOETHEschen Werken.

Die Menschheit hat dann aufgehört mit den Hexensalben, Liebestränken und anderen chemischen Verzauberungskunststücken und hat sich mehr den *euphorisch wirkenden Genußgiften* zugewandt, durch die die Stimmungslage verbessert wird (Opium, Cocain, alkoholische Getränke). Sie ist heute unter dem Druck des Zeitgeistes im Begriff, auch diese Stufe zu überwinden und sich mehr und mehr den *Leistungsstimulantien* zuzuwenden, deren Genuß zur Mobilisierung neuer psychischer Energien führt (Coffein, Benzdrin, Pervitin) (s. S. 291).

Vergleich von Atropin und Scopolamin. Die giftigen Solanaceen enthalten als Hauptwirkstoffe — nebeneinander, aber in wechselndem Mengenverhältnis — Atropin bzw. l-Hyoscyamin und Scopolamin. Bei einzelnen Drogen, wie bei der Tollkirsche, überwiegt das Atropin bzw. l-Hyoscyamin, bei anderen, wie

bei den australischen Scopoliaarten, das l-Scopolamin.



Diese beiden Alkaloide sind sich auch chemisch sehr ähnlich. *Atropin* besteht aus der Base *Tropin* — die dem Ekgonin der Cocablätter nahe verwandt ist —, verestert mit der *Tropasäure*. Durch Aufnahme eines Sauerstoffatoms entsteht aus dem *Tropin* das *Scopin*, das, mit der gleichen *Tropasäure* verestert, *Scopolamin* ergibt. Durch bestimmte

chemische Eingriffe kann das optisch inaktive Atropin in seine beiden optisch aktiven Racemate l- und r-Hyoscyamin zerlegt werden, von denen die l-Verbindung als Lähmungsmittel des Parasympathicus doppelt so stark ist wie Atropin; r-Hyoscyamin hat nur $\frac{1}{40}$ der Wirkung.

Während sich Atropin und Scopolamin in ihren zentralen Wirkungen grundlegend unterscheiden — rauschähnliche Erregungen und klonische Krämpfe beim Atropin, narkotische Lähmungen beim Scopolamin —, äußert sich die nahe chemische Verwandtschaft der beiden Körper in der gleichen peripheren Wirkung als Lähmungsmittel des Parasympathicus. Sie gewinnen dadurch Beziehungen zu allen autonom innervierten Organen, besonders zu Drüsen und glatter Muskulatur.

Atropin. Die wichtigste Quelle des Atropins ist die Tollkirsche — *Atropa Belladonna* —, deren Beeren, Wurzeln, Stengel und Blätter alkaloidhaltig sind. Es entsteht zum größten Teil erst sekundär bei der chemischen Aufarbeitung aus Hyoscyamin. Durch wässrige Extraktion der Blätter (Gehalt 0,4—0,9%) wird das *Extractum Belladonnae* hergestellt (1,5% Alkaloide), das durch seinen Gehalt an Nebenalkaloiden besser wirksam und vielleicht auch verträglicher ist als das reine Atropin. Für die orale Anwendung ist es vorzuziehen. Entsprechend dem Alkaloidgehalt wird das Extrakt etwa 50mal höher dosiert als Atropin. Die *Belladonnawurzeln* in den verschiedenen Gegenden haben äußerst verschiedenen Alkaloidgehalt, was bei der sog. bulgarischen Kur zu berücksichtigen ist.

Rp. Extract. Belladonnae 0,45

Massae pil. q. satis fiant pil. Nr. XXX.

S. 3mal täglich 1—2 Pillen. — NB. Entsprechend einer Einzeldosis von 0,3 mg Atropin.

Ähnliche Extrakte sind als *Bellafofin*, Homburg 680 (s. u.) und *Belladonna-dispers* im Handel.

Schicksal im Organismus. Atropin wird von allen Schleimhäuten rasch aufgenommen, wird im Blut und Gewebe langsam entgiftet, zum Teil durch adsorptive Bindung an Eiweißkörper. Bei Pflanzenfressern wie Kaninchen ist die physikalische Bindung besonders stark, so daß solche Tiere mit *Belladonna*-blättern gefüttert werden können. Beim Menschen ist der hauptsächlichste

Ausscheidungsweg die Niere, und zwar ist bis zu $\frac{1}{3}$ der eingegebenen Menge im Verlauf von 10—14 Stunden aus dem Harn wieder zu gewinnen (PULEWKA), doch sind sogar nach 36 Stunden noch Spuren von Atropin zu finden. In Vergiftungsfällen genügen einige Tropfen des atropinhaltigen Harns, in das Katzenauge eingebracht, um Mydriasis herbeizuführen. Das Alkaloid neigt wegen der langsamen Ausscheidung bzw. Entgiftung zur *Kumulation*. Andererseits gewöhnt sich der Organismus an das Gift, so daß z. B. bei Behandlung des Morbus Parkinson immer höhere Dosen notwendig werden.

Örtliche Wirkungen. Das Alkaloid besitzt eine gewisse *lokale Wirkung auf Gewebe* und wirkt dadurch unter Umständen schmerzstillend, z. B. bei Cornealulcus und schmerzhaften Hämorrhoiden. Im letzteren Fall mag die Lösung örtlicher Spasmen mit im Spiele sein.

Rp. Extracti Belladonnae 0,02
 Ol. Cacao q. s. fiat supp.
 D. tal. dos. Nr. X.
 S. Bei Bedarf ein Stuhlzäpfchen einzuführen.

Aber auch Pruritus und Herpes zoster sprechen gelegentlich auf Belladonna-salben an; der Mechanismus ist unbekannt, doch sei in dieser Hinsicht erwähnt, daß Atropin bei Verbrennungen 2. Grades das Aufschießen der Brandblasen verhindern soll (KÁROLYI).

Allgemeinwirkungen. Verdauungstractus. Am auffälligsten ist die Wirkung kleiner Atropindosen auf die Schleim- und Speicheldrüsen. Nach 0,5 mg werden Mund und Kehle trocken, der Patient wird durstig.

Für experimentelle Untersuchungen ist besonders die Glandula sublingualis des Hundes geeignet. Löst man einen Speichelfluß aus, z. B. durch Pilocarpin, so ist dieser leicht durch Atropin zu lähmen, und zwar entspricht ungefähr 1 Teil Atropin = 8,5 Teilen Pilocarpin. Solche Methoden sind für die Titration von Belladonnablättern verwendet worden.

Bei ähnlich kleinen Dosen, oft schon bei 0,2—0,3 mg Atropin, entsprechend 0,01—0,03 g Extractum Belladonnae, wird auch die Magensekretion verändert, besonders bei *Hyperacidität*. Davon wird mehr die *Gesamtsekretion*, auch die Schleimsekretion betroffen als die Salzsäureabscheidung. Die therapeutische Dosis führt auch zur Herabsetzung der *Gallen- und Pankreassekretion* sowie der *Milchabsonderung*. Eine vollständige Hemmung ist indessen nicht möglich, da z. B. der Magenfluß nicht nur nervös, sondern auch hormonal reguliert wird.

Etwas höhere Dosen (0,5—1,0 mg) sind bei *Spasmen des Oesophagus*, bei *Gastralgie*, bei *Seekrankheit* und besonders bei *Pylorospasmus* gebräuchlich, während die physiologischen Magenbewegungen durch Atropin kaum beeinflußt werden. Besonders wichtig ist die Atropinbehandlung des kongenitalen Pylorospasmus. Sie ist vor allem aussichtsreich, wenn gleichzeitig andere Störungen des autonomen Nervensystems vorliegen. Auch hohe subcutane Dosen, wie 3mal täglich 0,00025 Atropin, werden von nicht zu stark atrophischen Kindern oft gut vertragen. Bemerkenswert ist dabei das *Atropinfieber* der Kinder, das gewöhnlich 3—4 Stunden nach der Eingabe auftritt und nach 6—8 Stunden den Höhepunkt erreicht. Dagegen kann bei Erwachsenen das Atropin gelegentlich einen Pylorospasmus geradezu erzeugen.

Zu den auffallenden Eigenschaften des Atropins zählt seine Wirkung bei Spasmen auch der tiefer gelegenen Darmabschnitte (spastische Obstipation, auch Spasmen der Gallenblase, der Beckenorgane). Atropin ist der *Antagonist von Morphin* bei seiner Wirkung auf die Schließmuskeln (Pylorus, ODDischen

Sphincter, Blasen- und Enddarmsphincter) und wird häufig verordnet, um solche unerwünschte Morphinwirkungen aufzuheben.

Rp. Sol. Atropini sulfur. 0,01/10,0

D. ad vitrum patentatum.

S. 5mal täglich 1—3 Tropfen. — NB. Zeitliche Begrenzung erwünscht.

Atemwege. Atropin führt zu einer *Verminderung der Schleimsekretion*. Das ist von großer praktischer Bedeutung, wenn einzelne Lungengebiete nicht genügend ventiliert werden, z. B. in der Narkose oder bei Fixation der Atemmuskulatur durch Verbände, und wenn infolgedessen eine vermehrte Neigung zu Atelektasen und zu Sekretstockungen besteht. Diese Gefahr ist besonders groß, wenn schon vorher eine *Bronchitis* vorlag, oder wenn schleimhautreizende Stoffe wie Äther verwandt wurden.

Atropin führt aber auch zu einer *Erweiterung der Bronchiolen*. Erzeugt man im Tierexperiment einen Bronchospasmus z. B. durch Physostigmin, so tritt nach intravenöser Injektion von Atropin fast momentan eine verbesserte Atmung ein. Die Behandlung des Asthma bronchiale mit Atropin wurde durch TROUSSEAU 1868 eingeführt.

Bei einzelnen Tierarten, z. B. beim Hund, läßt sich bei zentraler Atemlähmung eine erregende Atropinwirkung nachweisen. Für den Menschen ist diese analeptische Wirkung des Atropins zweifelhaft. Bei der akuten Morphiumvergiftung ist es völlig zu entbehren, da heute sehr viel stärkere Analeptica wie Cardiazol und Coramin zur Verfügung stehen. Dagegen wird die Gehirnwirkung hoher Atropindosen verwendet zur Bekämpfung von PARKINSON-Symptomen, sowie von Spasmen infolge von *Encephalitis*. Die übliche Kur beträgt 0,00025 Atropin in Tabletten oder Tropfen, z. B. 1—3 Tabletten 3mal täglich steigend und fallend. Doch werden oft sehr viel höhere Dosen verordnet, z. B. täglich 10—20 mg über Jahre oder in Form der sog. bulgarischen Kur; die damit verbundene Trockenheit im Mund verliert sich rasch, oder wird nicht mehr als störend empfunden.

Homburg 680 ist ein aus bulgarischer Belladonnawurzel hergestelltes Präparat, das im Kubikzentimeter nebeneinander 2,3 mg Hyoscyamin, 0,6 mg Atropin und 0,09 mg Scopolamin oder 3 mg Gesamtalkaloide enthält. Es wird besonders zur Behandlung der postencephalitischen Störungen und des Parkinson empfohlen. Dabei sollen die dyskinetischen Symptome (Starre, mangelnder Antrieb u. a.) besser reagieren als die hyperkinetischen (Tremor, Zwangsbewegungen). Atropin allein muß in solchen Fällen nach v. WITZLEBEN in unvergleichlich höherer Dosierung gegeben werden.

Kreislauf. Auf das normale Herz wirkt Atropin nur wenig, durch kleine Atropindosen kann infolge Vagusreizung sogar eine Verlangsamung eintreten (GREMELS). Sobald dagegen eine Vagotonie vorliegt (beim Vagotoniker, bei Hirndrucksymptomen, unter Digitalis und Chloroform), kann schon eine kleine Dosis zur *Beschleunigung des Herzens* um 30—40 Schläge führen (Abb. 47). Das verlangsamte Herz ist nicht immer gleichbedeutend mit Vagotonie, z. B. reagiert das Herz des Typhuskranken wenig auf Atropin.

Augen. Die *Erweiterung der Pupille* durch 1—2 Tropfen der 1% Lösung beruht auf Lähmung des parasymphatisch innervierten Sphincter, so daß der Tonus des sympathischen Dilator pupillae das Übergewicht erhält. Eine solche Pupillenerweiterung erzwingt man zu diagnostischen Zwecken — wozu indessen heute Stoffe mit kurzdauernder Wirkung vorgezogen werden — und zu therapeutischen Zwecken, wobei eine langdauernde Wirkung erwünscht sein kann (*Ruhigstellung* des entzündeten Auges bei Iritis, Hornhautentzündung und Hornhautgeschwüren entweder zum Zweck der örtlichen Sauerstoffersparnis und *Beeinflussung der entzündlichen Vorgänge*, oder zum Zweck der Verhinderung einer *Verklebung* der entzündeten Iris).

Die Pupillenerweiterung geht einher mit *Lichtscheu* und Erhöhung des *intraokularen* Drucks infolge Verlegung der Kammerbucht und Schließung der FONTANASchen Räume. Bei Personen über 40 Jahren ist daher die *Gefahr des akuten Glaukomanfalls* zu berücksichtigen. In solchen Fällen wird empfohlen, nach der Augenuntersuchung die Pupille mit Hilfe von Physostigmin-Eserin wieder zu verengern. Gelegentlich ist man gezwungen, auf die 2—4—5%ige Lösung überzugehen, um eine genügende Erweiterung zu erzielen.

Durch Wirkung auf den Musculus ciliaris erfolgt gleichzeitig eine *Akkommodationslähmung*. Das Auge ist auf den Fernpunkt eingestellt, so daß alle nahen Gegenstände undeutlich werden. Auch tritt ein leichter *Exophthalmus* ein. *Überempfindlichkeit* (Conjunctivitis) ist nicht selten.

Wegen seiner Nebenwirkungen ist das Atropin (1—2 Tropfen der 1% Lösung) in der Augenheilkunde teilweise durch das Salz des Mandelsäuretropinesters (*Homatropin*) (2 Tropfen der 1% Lösung) und *Scopolamin* (1 Tropfen der 1% Lösung — Max. Dosis) und auch durch *Cocain* (1—2 Tropfen der 2% Lösung) verdrängt worden, deren Wirkung flüchtiger ist.

Bei diesen Mengen tritt eine volle Pupillenerweiterung in etwa 15 Minuten ein, nur beim Homatropin kann es etwas länger dauern, bis zu 1—2 Stunden. Die Dauer dieser Wirkung beträgt bei *Atropin* 8—10 Tage, bei *Homatropin* 6—24 Stunden, bei *Scopolamin* 2 Tage, bei *Cocain* 6—20 Stunden. Die Akkommodationslähmung dauert bei *Atropin* 2—3 Tage; die anderen *parasympathischen Mydriatica* sind in dieser Hinsicht schwächer, die *sympathischen Mydriatica* (Cocain, Adrenalin) wirkungslos mangels einer sympathischen Innervation des Ciliarmuskels; auch die Glaukomgefahr ist viel geringer. Dagegen treten bei den obigen Scopolamindosen in seltenen Fällen Erregungszustände auf, so daß man zu der 0,2%igen Lösung übergegangen ist; bei Cocain hat man mit Cocainerosionen zu rechnen. Von den Mitteln der Adrenalinreihe wird in letzter Zeit *Veritol* (1 Tropfen der 5%igen Lösung), *Benzedrin* (5%ige Lösung), daneben auch 1-Phenyl-2-aminoäthan und 1-Phenyl-2-aminopropan empfohlen.

Toxikologie. Bei *kleinen* Atropindosen stehen die *peripheren*, bei *Gift Dosen* die *zentralerregenden* Wirkungen des Atropins im Vordergrund. Dementsprechend beobachtet man zunächst an auffälligen Symptomen: Trockenheit im Halse mit Durstgefühl und heiserer Stimme, auch Schluckbeschwerden, erweiterte Pupillen, schlechtes Sehen, dazu Aufregungserscheinungen und Hautrötung. Später treten Sinnestäuschungen, Delirien und klonische Krämpfe hinzu. Infolge Sorglosigkeit von Kindern und Eltern oder Mangel an Schulbildung sind Vergiftungen durch Solanaceen nicht selten. Todesfälle sind beobachtet worden nach Genuß von 3—4 Tollkirschen, 15 Stechapfel- oder Bilsenkrautsamen. Im allgemeinen indessen ist die Sterblichkeit auch bei schwerer Tollkirschenvergiftung, d. h. trotz schwerer Delirien und klonischer Krämpfe, gering. Sie wird auf 8% geschätzt. Gefährlich sind komatöse Zustände.

Die erste Maßnahme ist die Entfernung des Giftes durch Brechmittel, Magenwaschung und Abführmittel. Bei Anwendung der Sonde ist diese gut zu ölen wegen der Schluckbeschwerden. Als Gegenmittel wird Pilocarpin empfohlen in steigenden Dosen bis zum Wiedereinsetzen der Sekretionen. Bei zentraler Lähmung und Kreislaufkollaps sind Kollapsmittel angebracht.

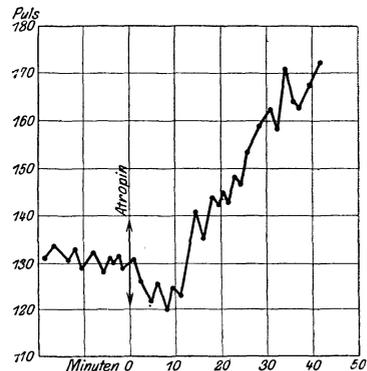


Abb. 47. Kurve der Puls geschwindigkeit in einem Falle von Mitralinsuffizienz nach subcutaner Injektion von 0,001 g Atropin. Die Ordinate bezeichnet die Pulsfrequenz, die Abscisse die Zeit in Abständen von 10 zu 10 Minuten. (Nach CUSHING.)

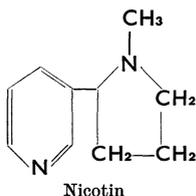
In neuerer Zeit ist auch eine chronische medizinale Atropinvergiftung bekanntgeworden. Bei langdauerndem Gebrauch wird offensichtlich das Gleichgewicht des autonomen Nervensystems erschüttert. Das äußert sich in einer chronischen Lähmung der Darmtätigkeit, die zu *Megacolon* führen kann.

Eine Reihe weiterer Drogen und synthetischer Atropinabkömmlinge besitzen atropinähnliche Wirkung wie Scopolamin, Folia Stramonii, Homatropin (Mandelsäuretropinester) und Eumydrin (Methylatropin). Die letztere Substanz steht in der Giftigkeit und Wirksamkeit zwischen dem Atropin und Homatropin. Die Folia Stramonii (Hauptalkaloid Atropin) sind in den bekannten Asthma-räucherpulvern und Asthmazigaretten enthalten.

c) Die Nicotingrouppe.

Columbus sah im Jahre 1492 zigarrenrauchende Indianer auf der Insel Guanahani. Auf dem gesamten neuentdeckten Erdteil wurde der Tabak damals angepflanzt und von Mann und Weib geraucht. Ein Jahrhundert später wurde der Tabakgenuß durch Seeleute nach Europa und von dort in die ganze Welt verschleppt. Friedrich der Große gründete ausgedehnte Tabakpflanzungen in der Uckermark. Ein zunehmender Anteil des deutschen Eigenbedarfs wird heute von den Tabakgebieten Süddeutschlands, besonders Badens, gedeckt (Reichsanstalt in Forchheim).

Es gibt Völker, die sich gegen andere Genußgifte verschließen. Nur der Tabak ist überall eingedrungen. Er wird geraucht, geschnupft, gekaut. Eine merkwürdige Abart dieses Vergnügens beschreibt HAUER aus dem ostafrikanischen Feldzug: Die schwarzen Träger ließen Tabakbrühe in die Nasenlöcher laufen und verschlossen diese durch eine Wäscheklammer.



Der Nicotiningehalt des Tabaks. Das wirksame Alkaloid im Tabak ist Nicotin, ein Pyridinabkömmling, eine flüssige, mit Wasserdampf destillierbare Base, die in den Blättern als Malonat enthalten ist. Nicotin wurde 1828 von den damaligen Studenten POSSELT und REIMANN in Heidelberg entdeckt.

Außerdem sind im Tabak *l*-Nornicotin und andere Nebenalkaloide enthalten.

Der durchschnittliche Gehalt der trockenen Blätter beträgt ungefähr 1,2–1,5%, doch werden auch noch nicotinreichere (bis zu 8%), nicotinarmer (weniger als 0,6–0,8%) und nicotinfreie [weniger als 0,1 (–0,2%)] Tabaksorten verarbeitet. Die Züchtung praktisch nicotinfreier Tabaksorten ist auch in Deutschland gelungen. Der Nicotiningehalt hat nichts zu tun mit der Farbe, die im Gegenteil durch chemische Vorgänge bei der Fermentation des Tabaks entsteht, und ebensowenig mit dem Preise, der hauptsächlich durch das *Aroma* bedingt ist. Dieses wird durch Mischung der verschiedensten Tabaksorten erzeugt.

Der Nicotiningehalt in der üblichen Zigarette beträgt bei einem Gewicht von 1 g 12–15 mg, bei nicotinarmeren Sorten weniger als 6–8 mg, bei nicotinfreien weniger als 1 mg. Die entsprechenden Werte für Zigarren sind bei einem Gewicht von 10 g 120–150 mg, bei nicotinarmeren Sorten weniger als 60–80 mg, bei nicotinfreien weniger als 10–20 mg. Da wenige Zentigramme genügen, um in kurzer Zeit einen Erwachsenen zu töten, so findet sich die tödliche Dosis in 1–2 Zigarren, bei nicotinreichen Sorten sogar in $\frac{1}{3}$ Zigarette. In ein Infus von Zigarren oder Zigaretten geht praktisch der gesamte Nicotiningehalt über, so daß

es gefährlich ist, eine Abkochung zu trinken oder rectal zu verabfolgen. Auch nach versehentlichem Verschlucken von Kautabak ist ein Todesfall bei einem 15jährigen Knaben mitgeteilt worden.

Das Schicksal des Nicotins beim Rauchen. Wird Tabak dagegen geraucht, so wird zunächst ein Teil des Nicotins in der Glimmzone verbrannt. Der übrigbleibende Anteil des Alkaloids wird in der *Verdampfungszone* der Zigarre mit Wasserdampf überdestilliert und kondensiert sich zusammen mit dem Wasser im Zigarrenstummel. Dieser kann 80—90 % des Gesamtnicotins enthalten. Die *Kondensationsfähigkeit* ist in dicken Zigarren besser als in dünnen, beim langsamen Rauchen besser als beim schnellen. Auch Zugvolumen, Zugzeit, Zughäufigkeit u. a. spielt eine Rolle.

Der größte Teil des verdampften Nicotins geht unmittelbar in die Luft über, so daß z. B. in stark rauchigen Lokalen Intoxikationen des Bedienungs-personals auftreten können. Dem Tabakrauch, der eingesogen wird, läßt sich ein nicht unwesentlicher Teil des Nicotins durch Adsorption des *Nicotins im Tabak*, z. B. mit Kieselwolframsäure, entziehen, andererseits auch durch besondere Filterung *des Rauchs*. Nicotin kann auf katalytischem Wege zersetzt werden, z. B. durch Eisenchloridwatte oder eisenhaltige Kohle, die in der Zigarettenspitze oder im Pfeifenrohr vorgelegt wird. Bei solchen „im Rauch nicotinarmen“ Erzeugnissen soll die Herabsetzung mindestens 50% betragen, bei „im Rauch nicotinfreien“ soll ein Wert von weniger als 0,05% erreicht werden.

Die Nicotinmengen, die beim Rauchen in die Atemwege übergehen, werden gewöhnlich auf $\frac{1}{3}$ des Gesamtnicotingehaltes bei Zigaretten, mit 10—15% bei Zigarren veranschlagt, sie wechseln aber erheblich, auch bei gleichem Tabak. Der größte Teil des in die Atemwege übergehenden Nicotins wird auch resorbiert, etwa 90%, wenn inhaliert wird, etwa 60%, wenn man das nicht tut. Nicotin geht unter Umständen auch durch die Haut hindurch, so daß auch bei nicht-rauchenden Tabakarbeitern und sogar bei Tabakschmugglern, die Blätter auf dem Leib trugen, Vergiftungen beobachtet worden sind. Die Hautresorption ist weiter in Rechnung zu stellen beim Umgehen mit nicotinhaltigen Schädlingsbekämpfungsmitteln, auch beim Zerstäuben derselben, wobei allerdings in erster Linie die Einatmung gefährlich wird.

Das Nicotin geht rasch ins Blut über und kann dort nach FÜHNER durch Blutegel nachgewiesen werden, die bei starken Rauchern kurze Zeit, nachdem sie sich angesaugt haben, tot abfallen. Das Fehlen akuter Vergiftungssymptome beim Rauchen von Tabak ist auf die schnelle Entgiftung des Nicotins zurückzuführen.

Die Nebenbestandteile des Tabakrauchs. Neben dem Nicotin als Hauptbestandteil des Tabakrauches sind viele andere Stoffe darin nachgewiesen worden, wie Blausäure, Ammoniak, Methylalkohol, nicht unbedeutende Mengen von Kohlenoxyd und die *nebelartigen Rauchpartikel*, darunter solche von *teerartigem Charakter* (Pyridine und Collidine), die sich durch besonders hohe Haftfestigkeit an Kleidern, Haaren, Möbeln auszeichnen.

Bei der akuten Giftwirkung des Tabaks treten diese Nebenprodukte gegen das Nicotin völlig in den Hintergrund mit Ausnahme des Kohlenoxyds, das bei starken Rauchern bis zu 10% CO-Hämoglobin bilden kann. Bei der chronischen Giftwirkung dagegen sind sie zu berücksichtigen.

Als Ersatz bzw. Streckung des Tabaks sind eine Anzahl anderer Kräuter und Blätter benutzt oder behördlich zugelassen worden, wie die der Süß- und Sauerkirsche, der Roßkastanien, Brennesseln, Eibisch, Huflattich, Runkelrübe, Kartoffelkraut, daneben Lavendel, Thymian und Rosenblüten. Auch hat man solche Blätter zuerst mit Tabaklauge behandelt.

Pharmakologie. Nicotin führt schon in kleinen Dosen zu einer *Erregung der peripheren autonomen Ganglien* und kann so eine gewisse *Stimulierung* der damit verketteten peripheren Funktionen herbeiführen, z. B. bei leichter peripherer Kreislaufschwäche. Auch kann nach Nicotin eine *Ausschüttung von Adrenalin aus den Nebennieren* erfolgen. Eine Pupille, die infolge Degeneration des Ganglion cervicale superius oder der zugehörigen sympathischen Nerven überempfindlich gegen Adrenalin geworden ist, erweitert sich auf kleinste Dosen von Nicotin, und in einem bekanntgewordenen Falle beim Menschen genügte das Rauchen einer Zigarette, um diese Pupillenreaktion auszulösen. Auch der gelegentliche Nutzen der Zigarette bei Asthmaanfällen oder die *Hemmung der Magenbewegungen* nach Genuß einer Zigarre mag auf diesem Mechanismus, der Adrenalinausschüttung nämlich, beruhen. Nach höheren Dosen findet sich eine *Lähmung der peripheren Ganglien*, besonders deutlich erkennbar am *Verschwinden des Depressorreflexes* (W. STRAUB).

Nicotin besitzt eine gewisse *analeptische* Wirkung, deren Ursache nicht ganz geklärt ist; die nach Nicotin zu beobachtende Erregung der Atmung ist nämlich nicht, wie man früher annahm, durch zentralen Angriff bedingt, sondern entsteht über den Carotissinus (HEYMANS). Auch läßt sich eine gewisse *Euphorie* nach Tabakgenuß nicht verkennen. Offensichtlich kann beim einzelnen Erwachsenen Arbeitsfreudigkeit und auch das schöpferische Gestalten durch Tabakgenuß vermehrt werden. Andere Personen empfinden genau das Gegenteil, und die sportlichen Leistungen der Jugend werden regelmäßig verschlechtert. Bei den meisten Menschen sind auch die starken Suggestivwirkungen des Rauchens mit im Spiel. Auch bilden sich rasch „bedingte Reflexe“, die ohne irgendwelche Gedankentätigkeit einem krampfhaften inneren Zwang zu entspringen scheinen. Tabakgenuß kann so zum Bedürfnis werden, besonders bei Willensschwachen.

Toxikologie. Durch die Einführung von Roh- und Reinnicotin und hochprozentiger Nicotinmittel zur Bespritzung gegen Schädlinge ist das Nicotin in die Reihe der praktisch gefährlichen Gifte eingerückt. Die Herausgabe behördlicher Vorsichtsmaßregeln beim Umgehen mit solchen nicotinhaltigen Pflanzenschutzmitteln ist dadurch ebenso notwendig geworden, wie solche gegen arsenhaltige Mittel, die im Garten-, Wein- und Obstbau verwendet werden.

Akute Vergiftung. Die Erscheinungen der akuten Vergiftung sind allgemein jedem Anfänger des Rauchens bekannt. Diese beruhen hauptsächlich auf einer Erregung der peripheren autonomen Ganglien, so daß nebeneinander *sympathische* und *parasymphatische Reizerscheinungen* auftreten. Die sympathischen Reizerscheinungen werden noch verstärkt durch die gleichzeitige *Ausschüttung von Adrenalin*. Schon nach Rauchen einer einzigen Zigarette sinkt die Hauttemperatur an den Fingerspitzen um 3—7,5° ab (WRIGHT und MOFFEL). Weiter ist der hohe Histamingehalt des Blutes bei Rauchern bemerkenswert. Tödlicher Verlauf wird beim Rauchen von Zigaretten und Zigarren sehr selten beobachtet, da man bei den rasch einsetzenden Vergiftungserscheinungen von selbst aufhört weiter zu rauchen. Da Nicotin auch in die Muttermilch übergeht, so kann

auch der Säugling dadurch geschädigt werden. Er erholt sich rasch, wenn die Mutter das Rauchen aufgibt.

Die Gewöhnung an Nicotin. Während bei Versuchspersonen, die nicht an Nicotin gewöhnt waren, bereits nach 1—4 mg Nicotin schwere Vergiftungserscheinungen auftreten, gleichgültig ob das Nicotin durch Mund, Nase oder Haut in den Körper gelangt, läßt sich bei chronischer Zufuhr eine gewisse Gewöhnung feststellen. Übelkeit, Erbrechen und andere Vergiftungssymptome, die zu Beginn des Tabakgenusses häufig auftreten, kommen später nicht mehr vor. Auch bei Tieren läßt sich allmählich eine raschere Zerstörung des Alkaloids nachweisen (DIXON). Es ist indessen durchaus unentschieden, ob die gefürchteten chronischen Folgen des Nicotingenusses durch weitere Gewöhnung überwunden oder gemildert werden. Da der erfahrene Raucher nach der Wirkung zu dosieren pflegt, so wird häufig ein stimulierender Effekt auf die autonomen Ganglienzellen auftreten, und in solchen Fällen wäre mit einer möglichen Störung der autonomen Korrelation zu rechnen. Im Einzelfall wird man besonders berücksichtigen, daß pathologisch veränderte Organe und Gewebe gegen autonome Gifte *überempfindlich* sein können. Jedes autonom regulierte Organ kann daher auf Nicotin ansprechen.

Die chronischen Nicotinschäden. Besonders auffällig sind die *Herzstörungen*, die sich bei jungen Leuten in einer mangelnden Leistungsfähigkeit beim Sport äußern, aber auch zu Veränderungen im Herzrhythmus führen können, besonders zu Extrasystolen und zu *Angina pectoris* (Nicotinherz). Ein häufiges Symptom des Tabakgenusses ist weiter die *Tabakamblyopie*, eine Sehschwäche in der Mitte des Gesichtsfeldes, die sich nach vorliegenden Untersuchungen bei 10% der Tabakarbeiter nachweisen ließ, darunter auch bei Nichtraucher. Wichtig ist, daß die Augenveränderungen beim Aussetzen des Tabakgenusses oder nach Berufswechsel vollständig zurückgehen können, in anderen Fällen aber eine dauernde Sehschwäche zur Folge haben. Bei solchen Arbeitern sind weiter schwere *Neuritiden* beschrieben worden. Im Tierexperiment wurde nach hohen Nicotindosen eine Störung der Spermiogenese nachgewiesen (LOESER u. a.).

Wahrscheinlich ist weiter eine häufige Beziehung zwischen Tabak und *Arteriosklerose*, zum Teil entstehend durch chronische Ausschüttung von Adrenalin. Durch solche Gefäßveränderungen erklären sich am einfachsten die gelegentlichen zentralen Störungen (Gedächtnisschwäche, Hemiplegien u. a.). Sichere Beziehungen bestehen zur *Thrombangiitis obliterans*, da in einem beträchtlichen Teil der Fälle eine Überempfindlichkeit gegen Tabak im Hauttest nachgewiesen wurde, sowie zum *intermittierenden* Hinken.

Die toxische Wirkung der Nebenprodukte. Von den Nebenprodukten des Tabakrauchs werden in neuester Zeit die teerartigen Stoffe in Beziehung zu *Lebererkrankungen*, letzten Endes zur *Lebercirrhose* gebracht, die sich im Experiment durch Teer erzeugen läßt. Bei starken Rauchern sind Vergrößerungen der Leber mit Druckempfindlichkeit beschrieben worden, die bei Rauchverbot häufig schnell zurückgehen (KÜLS). Hauptsächlich in den teerartigen Produkten finden sich auch *carcinogene Stoffe*, die mit dem Lippen- und Lungenkrebs der Pfeifenraucher in Verbindung gebracht werden.

Die Bekämpfung der Tabaksucht. Im ganzen gesehen ist durch die moderne industrielle Entwicklung und infolge von vielen anderen Nebenumständen eine gewaltige Steigerung des Tabakkonsums eingetreten, so daß die verhältnismäßig

günstigen Erfahrungen der früheren Zeit kaum noch beweiskräftig sind. Es ist aber wichtig, daß *keine Abstinenzerscheinungen* auftreten und daß man mit Hilfe des Arztes, der Ehefrau oder eines guten Freundes rasch und völlig vom Tabak loskommen kann; es genügen Willensstärke, Ablenkung und gutes Beispiel (ROST). Eine einfache technische Hilfe besteht im Spülen, eventuell Pinseln der Mundhöhle mit schwachen Lösungen von Kupfersulfat oder Silbernitrat. Eine besondere Warnung vor den Gefahren des Tabaks ist bei Jugendlichen und bei Frauen notwendig.

Nicotinähnlich wirkende Stoffe sind enthalten im Goldregen (*Cytisus laburnum*), dessen Hauptalkaloid *Cytisin* in allen peripheren Wirkungen nicotinähnlich ist, ja sogar die Gewöhnung des Tabakrauchens erstreckt sich auch auf *Cytisuszigaretten* (FÜHNER). Pharmakologisch nahe verwandt ist auch das *Coniin* (Propylpiperidin, LADENBURG 1888) aus dem gefleckten Schierling (*Conium maculatum*), wengleich hier curareähnliche Symptome, verursacht durch Lähmung der motorischen Nervenendigungen, Parästhesien durch periphere sensible Lähmung, und eine aufsteigende Lähmung des Zentralnervensystems hinzutreten. Coniinähnlich wirkt auch das *Sparteïn* aus dem Besenginster (*Spartium scoparium*). Auch *Lobelin* hat nicotinähnliche Wirkung. Zum Nicotin gehört pharmakologisch auch die Gruppe der *quaternären Ammoniumbasen*, auch das Acetylcholin selbst.

Zum Abschluß wird noch einmal eine zusammenfassende Übersicht über die Pharmakologie der glattemuskuligen Organe gegeben.

Tabelle 5.

	Erregung	Lähmung
Autonome periphere Ganglien	kleine Dosen Nicotin	große Dosen Nicotin
Sympathische Nervenendigungen	Adrenalingruppe Ephedrin Sympatol u. a. (Cocain)	Ergotoxingruppe Yohimbin
Parasympathische Nervenendigungen	Acetylcholingruppe Cholin Pilocarpin Physostigmin Muscarin	Atropingruppe Scopolamin
Glatte Muskulatur	Hypophysenhinterlappen Histamin Mutterkorn lösliche Bariumsalze	Nitrite Papaverin Pyramidon Luminal

Schrifttum.

Autonomes Nervensystem.

CLAUDE BERNARD: *Leçons sur les phénomènes de la vie*. Paris 1879. — CUSHNY, A. R.: Die Atropingruppe. *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. 2¹, S. 599. Berlin 1924. — FAUST, E. ST.: Pilzgifte. *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. 2¹, S. 1677. Berlin 1924. — FRÖHLICH, A.: Pharmakologie des vegetativen (autonomen) Nervensystems. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 10, S. 1095. Berlin 1927. — GRAFE, E.: Pharmakologische Wirkungen auf Iris und Ciliarmuskel. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 12, 1. Hälfte, S. 196. Berlin 1929. — LANGLEY, J. N.: *The Autonomic Nervous System*. London 1921. — OETTINGER, W. F. v.: Die Atropingruppe. *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Erg.-Werk, Bd. 3,

S. 1. Berlin 1937. — PREISS, W.: Zur Regelung des Verkehrs mit nicotinarmen und nicotinfreien Tabaken. Reichsgesundheitsblatt **35**, 726 (1939). — UHTHOFF, W.: Die Sehgifte und die Pharmakologie des Sehens. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 12, 2. Hälfte, S. 812. Berlin 1931.

IV. Kreislauf.

Allgemeines. Das isolierte Säugetierherz setzt bei Durchspülung mit Blut oder geeigneten Salzlösungen wie Tyrodelösung seine rhythmische Tätigkeit fort. Der Anstoß dazu geht normalerweise vom Sinusknoten aus. Er ist der Schrittmacher des Herzens, dessen Rhythmus auf Änderungen der Bluttemperatur, aber auch auf sympathische und parasympathische Impulse anspricht. Man spricht dann von *nomotoper* Reizbildung, im Gegensatz zur *heterotopen*, wenn die Reizbildung von anderen Stellen des Herzens aus erfolgt.

Von hier aus durchläuft die Erregung zunächst den Vorhof, geht dann auf den ASCHOFF-TAWARASCHEN Knoten und zuletzt durch die beiden Schenkel des HISSCHEN Bündels auf die Kammermuskulatur über (Abb. 48).

Bei jeder Kontraktion des Herzens wird die gesamte zur Zeit zerfallsfähige energieliefernde Substanz aufgebraucht (Alles- oder Nichts-Gesetz). Daher folgt auf jede Kontraktion zunächst eine Phase der völligen Unerregbarkeit, dann der Untererregbarkeit (absolutes und relatives Refraktärstadium).

Extrasystolen. In dem letzteren Stadium können durch abnorme Reize Extrasystolen ausgelöst werden, am häufigsten durch Übererregbarkeit des Kammermuskels (ventrikuläre Extrasystolen), seltener durch heterotope Reize vom Vorhof her (Vorhofextrasystolen) und nur gelegentlich durch zusätzliche Erregung der Reizbildungszentren (Sinusextrasystolen, atrioventrikuläre Extrasystolen). Hier-nach muß ein Mehr an zerfallsfähiger Substanz wieder aufgebaut werden. Es tritt daher gewöhnlich nach einer Extrasystole eine kompensatorische Pause auf.

Bei Häufung von Extrasystolen und in bestimmten Fällen von Vorhofflimmern spricht man auch von einem übererregbaren Herzen und stellt es an die Seite des digitalisierten Herzens. Wichtig ist, daß das übererregbare Herz gegen Strophanthin überempfindlich ist — ebenso wie das digitalisierte Herz.

Herzblock. Die auffällige Störung der Überleitung ist der *Herzblock*. Man unterscheidet den partiellen Block, wenn die Leitung im HISSCHEN Bündel zwar erschwert, aber nicht völlig unterbrochen ist. Hierbei fallen von Zeit zu Zeit

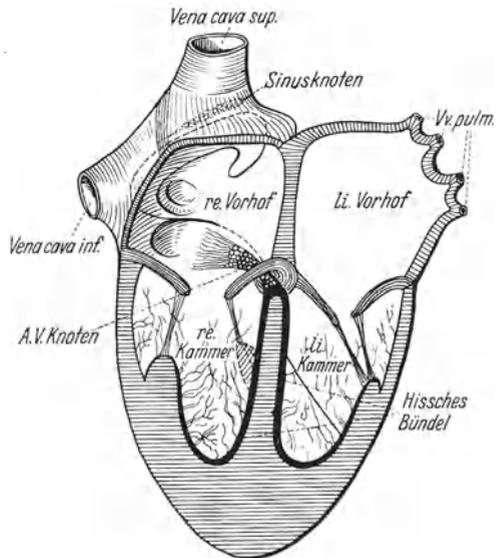


Abb. 48. Schematische Darstellung von Reizbildung und Reizleitung im Herzen. (Nach ASCHOFF-KOCH.)

Kammersystolen aus (WENCKEBACHsche Perioden). Es kann auch eine Halbierung des Rhythmus eintreten, wie nach Digitaliskörpern, die die Überleitung erschweren (STRAUB). Darauf beruht zum Teil die Wirkung von Digitalis bei *Arhythmia perpetua*.

Ist die Leitung im HISSchen Bündel ganz unterbrochen (totaler Herzblock), so schlagen Vorhof und Kammer im eigenen Rhythmus. Der Puls sinkt auf

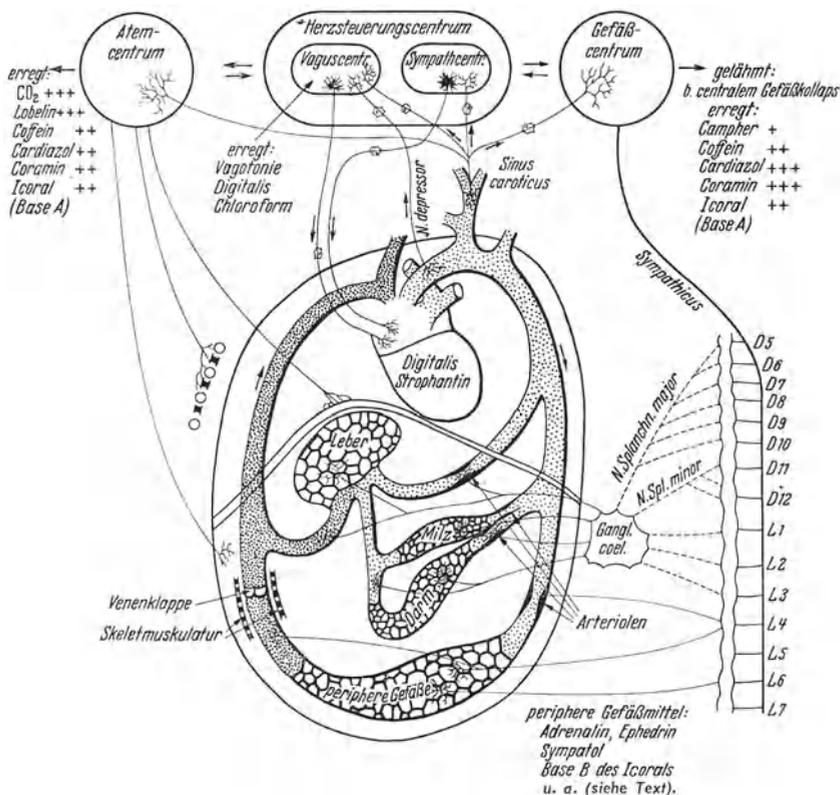


Abb. 49. Kreislaufschema (unter Benutzung der Bilder von STARLING, BROEMSER u. a.).

30—40, und zwar ist die Frequenz um so niedriger, je tiefer der Block liegt. Solche Zustände können viele Jahre hindurch überraschend gut vertragen werden. Es kann aber einige Zeit dauern, bis bei totalem Herzblock die Kammer anspringt. Dauert das länger als 3—5 Sekunden, so kommt es zur Bewußtlosigkeit. Hält der Kammerstillstand noch länger an — bis zu 90 Sekunden sind überstanden worden — so treten schwere asphyktische Zustände und Erstickungskrämpfe auf (ADAMS-STOKESSche Anfälle). Auch bei Hunden, bei denen das HISSche Bündel durchschnitten wurde, sah man über Monate epileptiforme und synkopale Anfälle. Von Arzneistoffen und Giften, die einen solchen Block auslösen können, seien in erster Linie Digitalis, Aconit, Physostigmin erwähnt. Leichtere Störungen können sich aber auch bei Sauerstoffmangel und nach Morphin und Hypophysenextrakt einstellen. Eine gewisse Verbesserung der Überleitung erzielt man mit Sympathicusmitteln, besonders mit Adrenalin

und Ephedrin (STEFF). Zuletzt kann auch ein einzelner Schenkel des HISSchen Bündels unterbrochen sein (Schenkelblock). Dann arbeitet das rechte Herz nicht mehr koordiniert mit dem linken.

Allgemeines über die Selbststeuerung des Kreislaufs. Herz und Gefäße sind durch die verschiedensten Einrichtungen miteinander verknüpft. Man spricht von der *Selbststeuerung des Kreislaufes*, die bei jeder Mehranforderung an die Herztätigkeit, z. B. bei Arbeitsleistung, bei Blutverlusten, Kreislaufkrankungen u. a., ins Spiel kommt. Die folgenden Faktoren sind an dieser Selbststeuerung beteiligt: die „Windkessel“funktion der großen Arterien, Herznerven und Herzzentrum, Gefäßnerven und Gefäßzentrum, das zirkulierende Blut, die Atmung, Hormone und Gewebshormone (Abb. 49).

Die Wirkung der autonomen Nerven. Wie jedes andere autonome Organ steht das Herz unter dem Einfluß von Vagus und Sympathicus (Accelerans). Eine *Erregung des Sympathicus* wird in Gang gesetzt, wenn an das Herz eine erhöhte Anforderung gestellt wird. Nebeneinander werden eine beschleunigte *Reizbildung* (positiv *chronotrope Wirkung*) und *Reizleitung* (positiv *dromotrope Wirkung*), eine Erhöhung der Anspruchsfähigkeit für Reize (positiv *bathmotrope Wirkung*), sowie eine Verstärkung der *systolischen Kontraktionen* nach Kraft und Umfang (positiv *inotrope Wirkung*) beobachtet. Gleichzeitig erfolgt eine *Erweiterung der Coronararterien*.

Die *Wirkungen des Vagus* sind *antagonistisch* zu denen des Sympathicus. Er gewinnt die Vorherrschaft, wenn das Herz geschont werden soll, wie z. B. im Schläfe. Unter Vaguswirkung ist das Herz minder befähigt zu plötzlichen Mehrleistungen. Daraus entstehen Schwächezustände des Kreislaufs. Auch Reizleitungsstörungen können unter dem Einfluß des Vagus eintreten.

Die Blutdruckzügler. Seit langem ist die Wirkung des *Nervus depressor* bekannt, dessen sensible Endfasern auf Druckanstieg im Aortenbogen ansprechen. Reflektorisch kommt es dann über das Vaguszentrum hinweg zur Hemmung der Herztätigkeit. Eine besonders starke Regulierung ist notwendig, um die richtige Blutversorgung des Gehirns zu gewährleisten. Was würde ein genialer Erfinder tun, wenn er mit allen Mitteln dafür sorgen sollte, daß das Gehirn nicht zu wenig und nicht zu viel Blut, nicht zu wenig und nicht zu viel Sauerstoff und Kohlensäure erhält? Er würde den *Sinus caroticus* vorschalten (Abb. 50).

Dieses Empfangsorgan, an der Gabelung der Carotis gelegen, ist aufs feinste eingestellt auf Steigen und Fallen des Blutdrucks, den es über Herz-, Vasomotoren- und Atemzentrum hinweg ausreguliert. Auch enthält es kohlen-säure- und sauerstoffempfindliche Nervenendigungen, die reflektorisch die

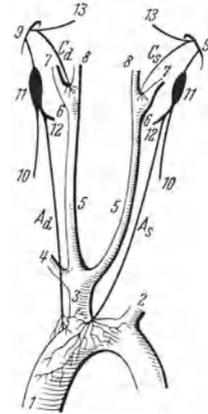


Abb. 50. Schema der presso-receptorischen Nerven des Kreislaufes (Kaninchen). A Ramus aorticus vagi (d dexter; s sinister). C Ramus caroticus glossopharyngei (d dexter; s sinister). 1 Aorta ascendens; 2 Arteria subclavia sinistra; 3 Truncus brachiocephalicus; 4 Arteria subclavia dextra; 5 Arteria carotis communis; 6 Sinus caroticus; 7 Arteria carotis interna; 8 Arteria carotis externa; 9 Foramen jugulare; 10 Nervus vagus; 11 Ganglion jugulare vagi; 12 Nervus laryngeus superior; 13 Nervus glossopharyngeus. (Nach E. KOCH.)

Atembewegungen beeinflussen, längst bevor das Atemzentrum selbst auf solche Blutveränderungen reagiert (C. HEYMANS, LILJESTRAND). Es sind neben diesen *Carotissinusreflexen* auch viele andere Gefäß-, Herz- und Herzgefäß-reflexe beschrieben worden.

Durch diese nervöse Selbststeuerung des Kreislaufs mit Hilfe der *Blutdruckzügler* können blutdruckwirksame Mittel, wie Adrenalin, beim gesunden Menschen fast völlig ausreguliert werden, wenn sie in niedrigen Dosen gegeben werden.

Eine weitere wichtige Kreislaufregulation besteht in dem von JARISCH wiederentdeckten „*BEZOLD-Effekt*“. Es handelt sich um Reflexe, deren Ursprungsgebiet der Herzmuskel selber ist, deren afferente Bahnen im Vagus verlaufen und deren efferente Bahnen den Reiz zum Herzen (Verlangsamung) und zu den peripheren Gefäßgebieten (Erweiterung) leiten.

Dieser Reflex wird ausgelöst durch die verschiedensten Herzgifte (*Veratrin*, *Aconitin*, auch durch den blutdrucksenkenden Stoff der Mistel u. a.). Er äußert sich darin, daß die mit starker Blutdrucksenkung einhergehenden, obigen Reflexwirkungen durch Blockade der Herzvagusfasern aufgehoben werden. Daher steigt in der Veratrinvergiftung nach Ausschaltung des Vagus der Blutdruck steil an (BEZOLD). Auch ein Teil der Histaminwirkung läßt sich als BEZOLD-Effekt deuten, und möglicherweise besteht die chemische Ursache des Effektes im Freiwerden von Histamin oder Kaliumionen im Herzmuskel. Der BEZOLD-Effekt führt zu einer wohlgeordneten Kleinstellung des ganzen Kreislaufes und gleichzeitig zu einer korrelatorischen Bremsung des Gesamtstoffwechsels und sogar zu ausgesprochenen, von Zeichen der Müdigkeit begleiteten, psychomotorischen Hemmungen. Es handelt sich um eine Schon- und Ruhestellung des gesamten Körpers und gleichzeitig um eine außerordentlich wirksame Schutzmaßnahme für das gefährdete Myocard. Die „*vagovasale Synkope*“ des Menschen soll hauptsächlich durch einen BEZOLD-Effekt entstehen (JARISCH).

Minutenvolumen des Herzens. Eine weitere Verknüpfung von Herz und Gefäßen erfolgt durch den *Blutstrom*. Das durch den Herzschlag zur Zirkulation gebrachte Blut wird in den großen und kleinen Arterien entsprechend der Differenz zwischen systolischem und diastolischem Druck sich rhythmisch fortbewegen. Infolge der Windkesselfunktion der großen Arterien wird dieser rhythmische Strom in einen konstanten Strom umgewandelt, der unter stetem Absinken des Drucks in Richtung des rechten Herzens sich fortbewegt, wo während der Diastole sogar ein geringer Unterdruck festzustellen ist (Abb. 51). Die Funktion des Herzens drückt sich am exaktesten aus im *Minutenvolumen des vom Herzen ausgeworfenen Blutes*. Dieses ist wiederum abhängig von der *Menge des einströmenden Blutes*, das dem Herzen aus dem Venensystem zugeschoben wird (Abb. 49), exakter gesprochen, von der Dehnung der Herzmuskelfaser (FRANK und STARLING).

Das normale Minutenvolumen des menschlichen Herzens beträgt in der Ruhe etwa 4 Liter bei 0,3 Liter Sauerstoffaufnahme und steigt bei schwerster körperlicher Arbeit bis auf 20 Liter, bei 2,4 Liter Sauerstoffaufnahme (REIN).

Bleibt im physiologischen Versuch, z. B. im Herzlungenpräparat, der venöse Zustrom konstant, so wird eine Veränderung der Herzfrequenz, des arteriellen Drucks oder der Temperatur das ausgeworfene Minutenvolumen nicht wesentlich verändern, obwohl, wie bei Erhöhung des arteriellen Drucks, die Herzarbeit ganz erheblich vermehrt sein kann.

Im ganzen Tier dagegen bestehen Beziehungen zwischen Minutenvolumen einerseits und Pulsamplitude und Pulsfrequenz andererseits, so daß man als Maß des Minutenvolumens auch das Amplitudenfrequenzprodukt ansehen kann. (LILJESTRAND).

Die *Herzarbeit* entsteht dadurch, daß die geförderte Blutmenge gegen einen bestimmten Widerstand ausgeworfen wird. Sie ist um so größer, je größer das Minutenvolumen des vom Herzen ausgeworfenen Blutes, und je größer der periphere Widerstand, der hauptsächlich durch den Tonus der Arteriolen gesetzt wird. Der Blutdruck ist demnach die Resultante aus Minutenvolumen des Herzens und peripherem Widerstand.

Die zirkulierende Blutmenge. Die Menge des in das Herz einströmenden Blutes ist zunächst abhängig von der *Gesamtmenge des zirkulierenden Blutes*. Man nimmt an, daß normalerweise $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{2}$ des Gesamtblutes in Capillaren und

venösen Lacunen vollkommen von der Zirkulation abgeschlossen ist. Ein besonders großer Teil des Blutes ist neben der Milz, den Darmgefäßen und dem venösen Plexus der Haut in der Leber des Menschen deponiert. Diese normale Reserve wird mit rund 1,2 Litern angegeben. Beim Hunde ist die Milz das wichtigste Depot, so daß dort 25% der gesamten roten Blutkörperchen als Reserve abgelagert sind. Extreme

Werte kann die von der Zirkulation abgeschlossene Blutmenge im Kollaps und Schock erreichen. Dann kann unter Umständen die Hälfte des zirkulierenden Blutes in die Peripherie absacken. Man spricht etwas ungenau von *Verbluten ins Splanchnicusgebiet* (s. S. 281).

Das Auspressen der peripheren Gefäße durch physikalische Maßnahmen. Ein rein physikalisches Auspressen der schwammartigen peripheren Gefäßgebiete im Bereich des Splanchnicus und der unteren Extremitäten und damit einen erhöhten venösen Zustrom zum Herzen erreicht man aber auch durch äußeren Druck, z. B. durch die *hydrostatische Wirkung des Wassers* im Bade. Diese wird um so größer sein, je schwerer das Gewicht des Wassers auf dem Körper lastet, d. h. je tiefer der Körper eintaucht. Sie wird bei hochkonzentrierten Salzlösungen, wie bei der Kreuznacher Mutterlauge (spez. Gew. 1,3) und der Dürkheimer Mutterlauge (spez. Gew. 1,46), besonders berücksichtigt werden müssen.

Untersucht man den Einfluß dieses äußeren Drucks am narkotisierten Tier, so findet man — abgesehen von der starken Verminderung der Reserveluft (s. S. 315) — eine erhebliche Vergrößerung der Herzamplitude als Ausdruck der in der Richtung des Herzens ausgepreßten Blutmenge. Gleichzeitig indessen steigt auch der Druck in der Bauch- und Brusthöhle und damit der venöse Druck erheblich an. Solche schweren Bäder bedeuten daher aus mehreren Gründen eine starke Belastung des Herzens. Eine ähnliche Wirkung auf die Blutverteilung können Binden und Bandagen entfalten, die um die unteren Extremitäten

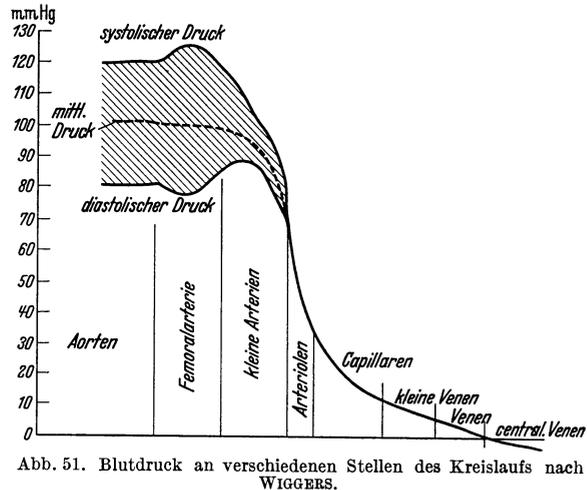


Abb. 51. Blutdruck an verschiedenen Stellen des Kreislaufs nach WIGGERS.

oder die Bauchorgane gelegt werden. Man verhindert damit ein Abströmen des Blutes in die Peripherie und z. B. den experimentellen Kollaps in der Unterdruckkammer.

Die Atmung als Reservemotor des Kreislaufs. Der venöse Zustrom zum Herzen kann aber noch durch andere Umstände erhöht werden. Eine Mehrförderung von Blut erfolgt physiologisch durch jeden Atemzug, besonders bei *Zwerchfellatmung*. Bis zu 25% des normalen Minutenvolumens sollen durch die Saug- und Druckwirkung der Atmung geleistet werden (EPPINGER). Bei Anhalten des Atems, bei krampfhafter Atmung oder Atemstörungen wird das

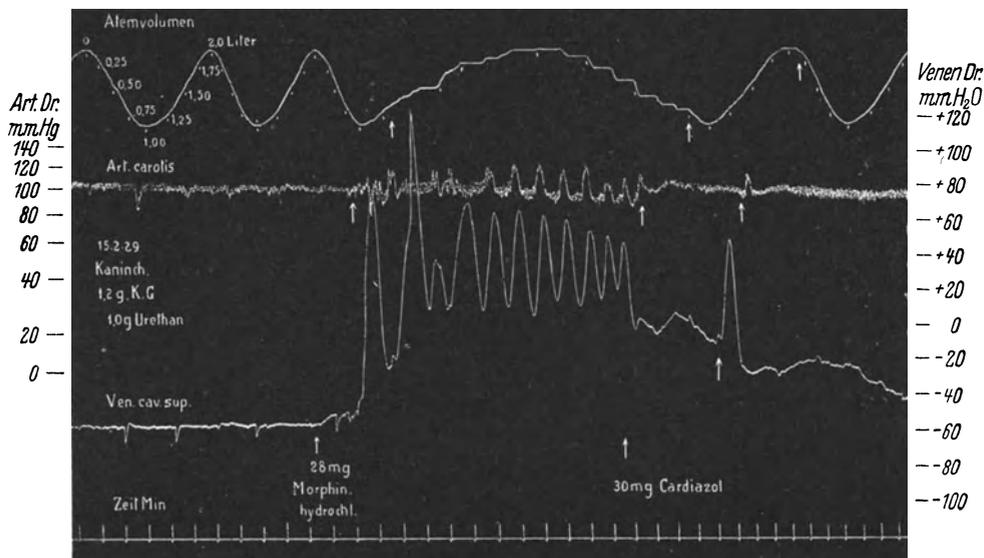


Abb. 52. Kaninchen 1,2 kg. 1,0 g Urethan. Morphinatnähmung und sekundäre Herzinsuffizienz und Aufhebung durch Cardiazol. (Nach GREMELS.)

Herz diese zusätzliche Arbeit übernehmen müssen; eine Regulierung der Atmung bedeutet immer eine gewisse Entlastung des Herzens. Bei starker Atemschädigung, wie z. B. nach Morphin, kann sogar eine venöse Stauung eintreten. Auf atmungserregende Mittel wird diese Stauung reagieren (Abb. 52).

Man bezeichnet daher *die Atmung* auch als den *Reservemotor des Kreislaufs*. Von einer geregelten Atmung her erfolgen Impulse auf Blutdruck und Herz-tätigkeit, sowie auf Stauungszustände in den Bauchorganen, von denen man therapeutisch Gebrauch macht. Aber auch durch die Muskelarbeit selbst, sowie durch den Tonus der glatten und quergestreiften Muskulatur wird die Blutbewegung beeinflusst, wobei die Venenklappen wesentlich beteiligt sind.

Die Regulierung des Gefäßtonus durch das Vasomotorenzentrum. Die physiologische Regulierung des Blutgehaltes der peripheren Gefäßgebiete erfolgt durch die *vasomotorischen Nerven*. Wie in so vielen anderen Fällen, verläßt sich der Körper hierbei nicht auf einen einzigen Mechanismus. Vielmehr wird schon im physiologischen Geschehen der Erregungszustand der Vasomotoren auf zwei völlig verschiedenen Wegen reguliert: einerseits durch das übergeordnete *Vasomotorenzentrum*, andererseits völlig unabhängig davon

durch das *aus den Nebennieren ausgeschüttete Adrenalin*. Auf beiden Wegen aber werden in der Peripherie fast völlig gleiche Wirkungen erzielt. Versagt das Vasomotorenzentrum, oder ist seine Tätigkeit ungenügend, so daß durch unzureichenden Kreislauf Erstickungssymptome auftreten, so übernimmt das ausgeschüttete Adrenalin alle Funktionen, die vorher vom Vasomotorenzentrum ausgingen. Man stellt sich vor, daß auch unter weniger extremen Bedingungen das aus den Nebennieren ausgeschüttete Adrenalin die Blutverteilung auf die einzelnen Gefäßzweige mitreguliert. Noch stärker ist die Wirkung der Adrenalingruppe bei therapeutischer Zufuhr. Dann können aus den Blutdepots nahezu die letzten Reserven in den Kreislauf geworfen werden.

Das Vasomotorenzentrum beherrscht zunächst den *Kontraktionszustand der Arteriolen* und damit den Widerstand, der der Pulsquelle entgegengesetzt wird. Dem erhöhten Widerstand paßt sich der Herzmuskel augenblicklich an durch vermehrten Druck in der linken Herzkammer: Auf diese Weise erhöht sich der Blutdruck.

Schon unter physiologischen Bedingungen können vom Vasomotorenzentrum her auch die *Blutspeicher* entleert werden, z. B. bei schweren Anstrengungen. Dabei scheinen allerdings auch die Kohlensäureüberladung, die Senkung des Blutzuckers sowie das ausgeschüttete Adrenalin hineinzuwirken. So beruht der „second wind“, die Überwindung des toten Punktes bei Sportsleuten, auf Entleerung der Blutdepots. Bei Blutverlusten und bei allen Erstickungserscheinungen durch Blut-, Herz- oder Atemgifte tritt der gleiche Mechanismus in Tätigkeit.

Das Vasomotorenzentrum übernimmt zuletzt die *Verteilung des Blutes* auf die einzelnen Gefäßprovinzen. Es verschiebt durch wechselnden Kontraktionszustand der Arteriolen das Blut dorthin, wo es gebraucht wird. Hierbei setzen Reflexe ein, die besonders am tätigen Herzen studiert sind, und u. a. eine Erweiterung oder Verengung der Coronararterien zur Folge haben.

Eine *Lähmung des Vasomotorenzentrums* kann daher zur Folge haben einen *verminderten Widerstand in den Arteriolen* und damit verbunden Blutdrucksenkung, eine *veränderte Verteilung des Blutes*, sowie ein *Abströmen in die Blutspeicher*. Auch das sog. *Verbluten ins Splanchnicusgebiet* entsteht gewöhnlich durch *Lähmung des Vasomotorenzentrums*. Beim Menschen werden solche Zustände beobachtet bei Infektionskrankheiten durch die lähmende Wirkung der Bakterientoxine auf das Vasomotorenzentrum (Diphtherie, Pneumonie, Typhus u. a.), bei Schwächezuständen jeder Art, bei Vergiftungen mit Narkose- und Schlafmitteln, mit zentral lähmenden Alkaloiden, auch im Lähmungsstadium der Atropin- und Cocainvergiftung und nach Stickgasen. Bei zentraler Lähmung antagonistisch wirken die Analeptica der Coffein-Cardiazolreihe.

Die periphere Lähmung der Gefäße. Die Muskulatur der oben erwähnten, stark erweiterungsfähigen Gefäße kann auch unmittelbar erschlaffen (s. S. 281). Infolge ihres verminderten Tonus erlauben diese Gefäße dann das Einströmen großer Blutmengen. Eine solche *peripher entstandene Gefäßlähmung* kann hinzutreten zum Versagen des Vasomotorenzentrums, z. B. bei schweren Infektionskrankheiten. Bei peripherer Lähmung antagonistisch wirken die Kreislaufmittel der Adrenalin-Sympatolgruppe. Doch ist bei erhaltener Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums auch die Coffein-Cardiazolgruppe wirksam.

Auch das gesamte Capillargebiet ist stark erweiterungsfähig. Unter der Wirkung der *Capillargifte* kann eine Verblutung ins Capillargebiet erfolgen (s. S. 282). Antagonistisch wirken dann neben der Adrenalin-Sympatolgruppe die unmittelbar an der Gefäßmuskulatur angreifenden Hypophysenhinterlappenpräparate bzw. Tonephin.

1. Vorbemerkungen über Kollaps, Schock und Dekompensation.

Kollaps. Nach diesen Ausführungen ist es verständlich, daß *schlechter Puls* und *Kollaps* auf völlig verschiedenem Wege zustande kommen: Durch Insuffizienz des *Herzens*, durch Versagen des *Gefäßzentrums* oder durch eine infolge *Blutung*, *Gefäß-* oder *Capillarlähmung* peripher verursachte Verminderung der zirkulierenden Blutmenge. Die Erfahrung hat gezeigt, daß in den allermeisten Fällen, wenn eine innere Blutung ausgeschlossen ist, ein *Versagen des Gefäßzentrums vorliegt*, mit Gefäßerweiterung in der Peripherie und Absacken des Blutes in die *Blutspeicher* (Splanchnicusgebiet, Milz, Leber, Lunge, subpapillärer Plexus der Haut). Das Herz erhält zu wenig Blut und „läuft leer“. Die Herztöne werden schwach, der Blutdruck sinkt. Der Puls wird klein, weich und frequent. Die Venen sind leer. Blässe, ein extremer Schwächezustand und Schweißausbruch treten hinzu als Zeichen der schlechten Blutversorgung im Zentralnervensystem. Aus diesem Grunde pflegt man zunächst *zentrale Analeptica* zu verwenden, die das Gefäßzentrum erregen (*Campher*, *Cardiazol*, *Coramin*). Infolge der hierdurch ausgelösten Kontraktion der peripheren Gefäße und Entleerung der Blutspeicher wird das leerlaufende Herz wieder mehr Blut erhalten und daher mehr Blut auswerfen. Dadurch entsteht der *erste Anstoß* zur Verbesserung des Kreislaufs.

Das vermehrt ausgeworfene Blut, die Blutdruckerhöhung mit dem dadurch vergrößerten Druckgefälle im Kreislauf werden aber gleichzeitig die Geschwindigkeit des Blutstroms erhöhen, der die verengten peripheren Gefäßgebiete schneller durchläuft und schneller zum Herzen zurückkehrt. Auf diese Weise entsteht die *Dauerwirkung* der *Analeptica*, die ihrerseits beendet wird durch den Entgiftungsvorgang.

In nicht so häufigen Fällen kann das Gefäßzentrum durch Giftwirkung oder z. B. auch durch schlechte Blutversorgung soweit gelähmt sein, daß es auf die zentralen *Analeptica* nicht mehr anspricht. In anderen Fällen liegt ein peripher entstandener verminderter Tonus der Gefäße vor oder aber ein krampfartiger Verschuß in den ausführenden Gefäßen von Leber und Lunge (Lebersperre, Lungensperre). Dann pflegt man zu den eigentlichen *Gefäßmitteln* zu greifen (Adrenalin, Sympatol u. a. Sympathomimetica), die durch *unmittelbare Wirkung in der Peripherie*, bei gleichzeitiger Lösung der Lebersperre, ungefähr die gleichen Kreislaufveränderungen auslösen wie die zentralen *Analeptica*. Auch sie werden die Blutdepots entleeren, das Blut dem Herzen zuschieben und durch Erhöhung des Druckgefälles, bei gleichzeitiger Verengung der peripheren Gefäße, die Kreislaufgeschwindigkeit erhöhen. Da der Kollaps bei Infektionskrankheiten häufig mit Bluteindickung infolge Plasmaverlust verbunden und insofern vom Schock nicht mehr zu unterscheiden ist, so muß auch an *Wiederauffüllung des Kreislaufs* mit Flüssigkeit gedacht werden (s. S. 426).

Die akute Herzinsuffizienz. Von der Kreislaufschwäche sind die seltenen Fälle von *primärem Kollaps des Herzmuskels* zu unterscheiden. Bei der zentralen Kreislaufschwäche stehen Bewußtseinsstörungen im Vordergrund. Der Kranke mit Herzinsuffizienz dagegen kann infolge des dyspnoischen Zustandes sogar übererregt sein oder Angstempfindungen äußern. Bei ihm stehen die Zeichen der venösen Stauung (Cyanose, Erhöhung des venösen Drucks, Lungenkongestion)

im Vordergrund, wie bei der schweren Dekompensation. Akuter Herzkollaps ist möglich bei starker Belastung des Herzens durch sportliche Höchstleistungen, bei akuten und chronischen Lungenveränderungen, die mit schweren Hustenanfällen einhergehen, beim toxischen Lungenödem, wenn das Herz unter erheblicher Mehrarbeit ein zähflüssiges Blut zur Zirkulation bringen soll, besonders aber bei allen Myokardschäden im Anschluß an Herzfehler, Coronar-erkrankungen oder nach akuter Infektionskrankheit. Akuter Herzkollaps ist besonders auch bei schwerer körperlicher Anstrengung in der Rekonvaleszenz zu befürchten.

Der reine Herzkollaps spricht weder auf Gefäßmittel noch auf zentrale Analeptica an. Hier sind vielmehr die Herzmittel der Digitalisgruppe, besonders das rasch wirkende Strophanthin, indiziert.

Doch gibt es Fälle, in denen die Diagnose, ob Herz- oder Gefäßkollaps vorliegt, schwierig ist. Oft kann die Diagnose nur ex juvantibus gestellt werden. In solchen Zweifelsfällen ist es richtig, zuerst die Analeptica und nicht die eigentlichen Herzmittel zu versuchen. Die Wirkung all dieser Stoffe ist in schweren Fällen, besonders bei Vergiftungen, am Krankenbett abzuwarten, und je nach den Symptomen, die nach der Injektion auftreten und wieder vergehen, muß die Injektion wiederholt werden, vielleicht sogar unter Steigerung der Dosis und unter Berücksichtigung der *Herztätigkeit* (evtl. Strophanthin), der *Atem-tätigkeit* (evtl. Sauerstoff, CO₂ und Lobelin), des *peripheren Gefäßtonus* (evtl. Stoffe der Adrenalingruppe) und, wenn nötig, unter Ausgleich der *Blut-, Wasser- und Kochsalz-Verluste* (s. S. 22).

In solchen schweren Fällen ist eine Polypragmasie oft kaum zu umgehen.

Als **primären Schock** bezeichnet man schlagartig auftretende Lähmungszustände, die durch sensible oder sensorische Einwirkung (*Schrecklähmung*) entstehen und die sich äußern unter dem Bilde eines *allgemeinen Vagotonus* unter *Abdrosselung des peripheren Kreislaufs* (hochgradige Blässe, relativ gute Herztätigkeit bei nur wenig vermindertem, vielleicht sogar erhöhtem Blutdruck, dazu Schweißausbruch, Erbrechen u. a.). Er tritt auf als *Nervenschock* oder bei schweren Verletzungen als *Wundschock*. Der primäre Schock kann sich zurückbilden oder aber in Kollaps übergehen. Er wird von einigen Autoren als das erethische Vorstadium des Kollapses aufgefaßt. Schwere Folgezustände sucht man dann durch *Schlafmittel* oder durch *Morphium* zu verhindern (s. S. 200). In anderen Fällen ist auch der primäre Schock von vornherein durch Lähmungserscheinungen ausgezeichnet.

Der sog. **sekundäre Schock**, der sich nach einem Intervall von 2—10 Stunden nach schweren Traumen oder Operationen entwickeln kann, geht gewöhnlich einher mit den Symptomen einer zunehmenden *Oligämie*. Die Patienten haben eine kalte, feuchte Haut, sie sind blaß durch Kontraktion der peripheren Gefäße, haben kleinen, gespannten beschleunigten Puls und sind oft leicht cyanotisch. Sie leiden an Durst und gelegentlich an Erbrechen. Zu Beginn des Schocks sind sie bei erhaltenem Bewußtsein unruhig und ängstlich oder hochgradig erregt (erethisches Stadium); später tritt unter *Kollaps des Kreislaufs* eine zunehmende Apathie ein, bis sie in einen *komatösen Zustand* versinken. Der gleiche Zustand findet sich gelegentlich auch nach Verbrennung und Erfrierung, nach Acidosis

und Exsiccosis, bei bestimmten Infektionskrankheiten; er muß von einer inneren Verblutung (s. S. 423) oder einer Fettembolie unterschieden werden.

Die physiologischen Vorgänge, die zum sekundären Schock führen, sind nicht völlig geklärt. Am einfachsten ist die Annahme, daß er gewöhnlich nichts anderes darstellt als den *Folgezustand eines Kollapses*; infolge des gestörten venösen Rückflusses entsteht nach dieser Meinung eine Anoxämie des Gewebes, die notwendigerweise eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäße für Plasma zur Folge hat. Dem entspricht der bekannte Versuch, daß am gesunden Hunde nach mehrstündiger örtlicher Abdrosselung des Kreislaufs mit Hilfe der ESMARCHSchen Blutleere die Öffnung der Binde einen Schockzustand mit tödlichem Ausgang zur Folge hat; durch Ödembildung in der entsprechenden Extremität können hierbei mehr als 3% des Körpergewichtes an Plasma für den Kreislauf verlorengehen.

Die erwähnten Plasmaverluste können nach einer anderen Theorie entstehen durch *histaminartige Wundgifte*. Diese lassen sich im zertrümmerten Gewebe in vermehrter Menge nachweisen. Der sekundäre Schock kann ganz ähnliche Symptome aufweisen, wie eine schwere Vergiftung durch Histamin oder H.-Stoffe (s. S. 106).

Die Kreislaufwirkung des pharmakologisch wohldurchforschten *Histamins* entsteht hauptsächlich durch einen Tonusverlust der Capillaren, mit starker *Capillarerweiterung*. In der Folge indessen tritt auch eine *Schädigung des Capillarendothels* ein, die einen Austritt von Plasma aus dem Blut und eine *Bluteindickung* mit Erhöhung der Erythrocytenzahl zur Folge hat. Auch ein gewisser *Tonusverlust der Arteriolen* spielt hinein. Auf der anderen Seite wird das Vergiftungsbild kompliziert durch eine *Sperre in den Lungen- und Lebervenen*, die zur Blutüberfüllung dieser Organe führt, wodurch die verhängnisvolle Kreislaufwirkung noch verstärkt wird. Auf andere Allgemeinerscheinungen der Histaminvergiftung, wie den erhöhten Tonus der übrigen glatten Muskulatur — besonders der Bronchien — die sekretionsfördernde Wirkung, die Erhöhung des Blutzuckers, sei nebenher hingewiesen. Der Histaminschock aber erfordert eine besondere und allgemeine Aufmerksamkeit, weil er auch als *Selbstvergiftung des Körpers* in Erscheinung treten kann.

Die wichtigste Maßnahme zur Bekämpfung des sekundären Schocks ist die Beseitigung der Oligämie, d. h. die *Wiederauffüllung des Kreislaufs* (s. S. 426).

Der sekundäre Schock kann indessen — abgesehen von den Plasmaverlusten — durch *weitere Faktoren* kompliziert sein.

Als Folge des Wundschmerzes oder eines Versagens der Atemregulation entsteht eine *Hyperventilation*, durch die der Körper an Kohlensäure verarmt (Abb. 53). Durch eine gekoppelte biologische Regulation muß nunmehr das Blutalkali in die Gewebe übergehen. Der Zustand ist daher gekennzeichnet durch Verlust an Kohlensäure bei gleichzeitiger Verminderung der Alkalireserve. Praktisch gesehen wird daher frühzeitige *Inhalation von Kohlensäure* zur Verhinderung des sekundären Schocks vorgeschlagen (s. S. 384).

In solchen Schockzuständen finden sich gelegentlich auch eine Störung der Darmresorption und eine abnorme Durchlässigkeit der Schleimhautcapillaren, so daß riesige Flüssigkeitsmengen sich im Darmlumen ansammeln. In solchen Fällen entwickelt sich daher eine schwere *Störung des Wasserstoffwechsels*, verbunden mit *starken Kochsalzverlusten*. Es gibt Fälle von sekundärem Schock, die auf die rectale Dauerinfusion einer 0,9%igen Kochsalzlösung ausgezeichnet reagieren. Besonders wirksam sind gelegentlich — neben der Blut- und Serumübertragung — auch intravenöse Infusionen oder Dauerinfusionen von isotonischen und hypertonischen Kochsalzlösungen (s. S. 378).

Bei der Sektion finden sich häufig degenerative Veränderungen in der *Nebennierenrinde*. Der sekundäre Schock kann daher zusammenhängen mit einem Versagen dieses Organs und wäre dann durch entsprechende Hormonbehandlung zu beeinflussen (s. S. 76).

Bei der Behandlung solcher Kranken ist weiter zu bedenken, daß es Faktoren gibt, die eine ausgesprochene Schockneigung herbeiführen, wie Blutverluste, Kälte, Erschöpfung, Hunger, Durst, Angst und ängstliche Erwartung.

Der Schockzustand wird verschlimmert durch die Chloroformnarkose, in geringerem Maße auch durch eine Äthernarkose im Gegensatz zum Stickoxydul, das diese schwere Nebenwirkung nicht besitzt. Durch Bewegung oder gar Massage des geschädigten Gewebes sind *gefährliche Kreislaufreflexe* auslösbar, die zum sofortigen Kollaps führen können. Auch der *Tonusverlust der quergestreiften Muskulatur* kann das Krankheitsbild sehr erschweren (s. S. 293).

Vorbemerkungen über Dekompensation. Das *chronische Versagen des Herzmuskels* schließt sich an *Klappenfehler* und *Perikardschäden* an, die ursächlich in den meisten Fällen mit *Gelenkrheumatismus* zusammenhängen, an *Myokardschäden*, die sich aus Infektionen und aus Schilddrüsenerkrankungen entwickeln, an *Coronarerkrankungen* und an *Aortenlues*. Außer bei bestimmten Schilddrüsenerkrankungen und bei Lues ist keine ätiologische Therapie möglich.

Dieses chronische Versagen erfolgt unter den *Symptomen der Dekompensation*. Sie äußert sich frühzeitig in Nykturie und Neigung zu Atemnot. Später treten Knöchelödeme auf, Abnahme der Harnausscheidung, hochgestellter Harn. Zuletzt machen sich die schweren Stauungserscheinungen bemerkbar: aufsteigende Wassersucht, Ascites, Stauungsleber, Stauungsgastritis und -diarrhoe, Stauungsurin, und als Zeichen der Stauung im kleinen Kreislauf: Stauungsbronchitis, Atemnot und Cyanose.

Diese Erscheinungen sind Ausdruck einer *venösen Stauung*, die darauf beruht, daß das geschwächte Herz das ihm zuströmende venöse Blut nicht mehr bewältigen kann. Das gesunde Herz wirft so viel Blut aus, als ihm zuströmt. Das dekompensierte Herz vermag den Ruhewert des Minutenvolumens von $3\frac{1}{2}$ — $4\frac{1}{2}$ l noch zu schaffen; sobald dagegen mehr angeboten wird, erweitert es sich, und im rechten Herzen erfolgt gleichzeitig eine Druckerhöhung, die sich auf das gesamte venöse System fortpflanzt (Abb. 54).

Durch den erhöhten venösen Druck wird die Blutflüssigkeit in die Gewebe gepreßt, und zwar wegen der Schwere des Blutes zuerst in die abhängigen Partien. Aus dieser Betrachtung ergibt sich, daß die Erscheinungen der

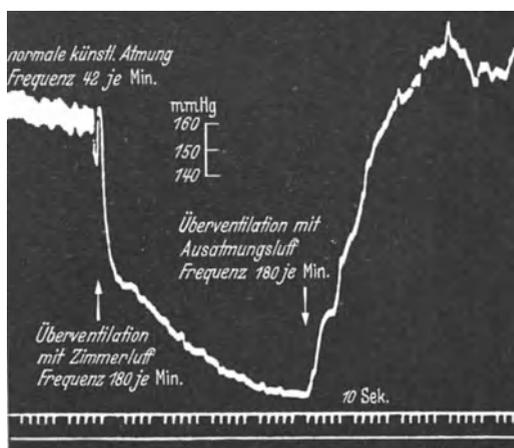


Abb. 53. Wirkung von Überventilation auf den Blutdruck der spinalen Katze. Abhängigkeit des Blutdrucks vom CO_2 -Gehalt der Alveolargase. (Nach DALE und LOVATT EVANS.)

Dekompensation sich schon bei einfacher Ruhigstellung der Herzkranken zurückbilden können.

Die voll ausgebildete Dekompensation wird aber noch durch andere Faktoren bestimmt. Hierzu gehört die *Ödemereitschaft* der Gewebe, die zum Teil mit der Kochsalzzufuhr zusammenhängt, zum Teil mit einer *mangelnden Blutzirkulation und Anoxämie in der Peripherie* und daraus entstehenden Blutstockungen. Diät und physikalische Behandlungsverfahren, wie Kohlensäurebäder, Massage, KNEIPPSche Kuren u. a., können daher zu einer rationalen Unterstützung der Digitalistherapie gehören.

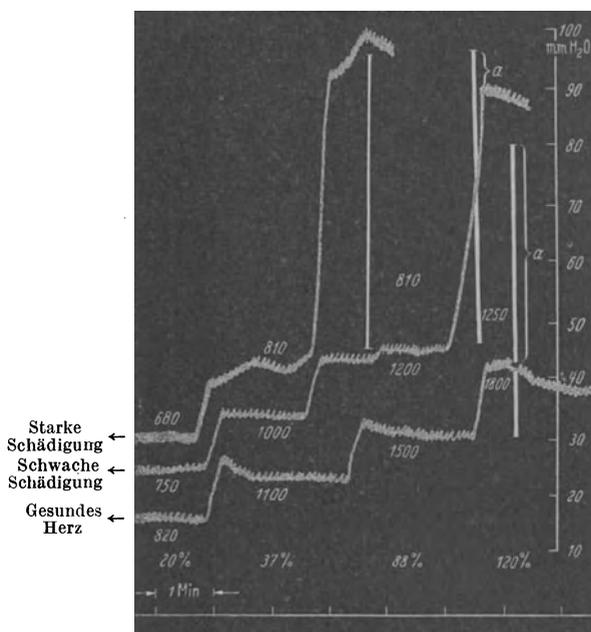
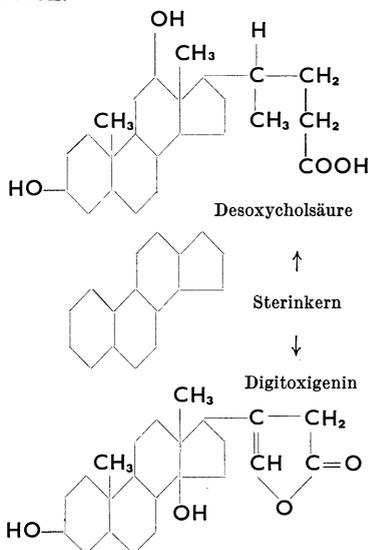


Abb. 54. Verbesserungsmöglichkeit des stark geschädigten Herzens durch Herzmittel nach KRAYER. Druck im rechten Vorhof bei gesundem und geschädigtem Herzen bei steigendem Blutangebot. Die Zahlen unter Kurve der bedeuten Minutenvolumen. Man sieht, daß das stark geschädigte Herz auf geringe Vermehrung des Blutzuflusses mit starker Druckerhöhung im Vorhof antwortet.

Durch die erschwerte Atmung aber erfolgt eine weitere Verschlechterung der Zirkulation und damit ein zusätzlicher Anstieg des Drucks im rechten Vorhof. Es ist wichtig, daß auch im Vollbade, besonders bei spezifisch hohem Gewicht, schon beim Gesunden eine ähnliche Einengung der Reserveluft eintritt (KRAMER). Beim dekompensierten Herzfehler wird daher *im Vollbad* sofort eine schwere Atemnot und damit eine *akute Verschlechterung der Zirkulation* einsetzen (Abb. 68).

Cardiaca. Die *Behandlung der Wassersucht* gehört zu den dankbarsten Aufgaben des Arztes. Schon im alten Ägypten wurde die *Meerzwiebel* (*Scilla maritima*) zu diesem Zwecke benutzt. Im Mittelalter spielte in unserem Vaterlande das *Maiglöckchen* (*Convallaria majalis*) eine große Rolle. Der wichtigste Fortschritt erfolgte durch die Einführung des roten Fingerhutes (*Digitalis purpurea*) sowie des Strophanthins in die Therapie. Aber auch in vielen anderen Pflanzen, wie *Oleander*, *Adonis*, und im wolligen *Fingerhut* (*Digitalis lanata*), sind herzwirksame Glykoside gefunden worden.



Für die Patienten besonders quälend ist die *Starre des Brustkorbes*, damit zusammenhängend, daß die *Reserveluft* beim dekompensierten Herzfehler *fast völlig fehlen kann*.

Die Nichtdigitaliskörper dieser Reihe faßt man auch zusammen als „*Digitaloide*“. Diese sind auch enthalten in *Antiaris toxicaria*, einem früher in Borneo gebrauchten Pfeilgift (Antiarin), auch in ausländischen Apocynumarten (Cymarin), ebenso in *Helleborus niger* (schwarze Nießwurz oder Christrose) und anderen Helleborusarten, in *Evonymus europaeus* (Pfaffenhütchen), auch in *Narzissen* u. a. Das Hautsekret der gemeinen Kröte (*Bufo vulgaris*) enthält *Bufotalin* und ähnliche Stoffe, die chemisch und pharmakologisch den Digitalisglykosiden nahe stehen.

Chemisch sind die Digitalisglykoside ebenso wie die Digitaloide Sterinabkömmlinge, und zwar nahe Verwandte der Gallensäuren.

a) Digitalisglykoside I. Ordnung.

Die Digitalisblätter wurden von WITHERING in einem Teegemisch entdeckt, mit dem ein altes Kräuterweib Kuren gegen Wassersucht machte. Er beschrieb 1785 in klassischer, noch heute gültiger Form die klinischen Symptome der Digitaliswirkung. Benutzt werden die Blätter von *Digitalis purpurea*, dem roten Fingerhut. Die wirksamen Stoffe sind die drei Herzglykoside: *Digitoxin*, *Gitalin* und *Gitoxin* (Bigitalin), die in wässriger Lösung, z. B. als Infuse, in warmer Jahreszeit und beschleunigt durch saure Reaktion, Zucker abspalten und dabei in die entsprechenden Genine übergehen, z. B. in Digitoxigenin u. a. (SCHMIEDEBERG, KILIANI, CLOETTA, WINDAUS, STOLL u. a.). Die Löslichkeit dieser Glykoside ist verschieden. Im Blatt und im Infus sind alle drei im natürlichen Verhältnis enthalten. In die Tinktur geht hauptsächlich das alkohollösliche Digitoxin über. In bestimmten technisch hergestellten Extrakten, z. B. im Verodigen, ist überwiegend Gitalin enthalten.

Nach der früheren Lehre, die experimentell durchaus gesichert schien, sollen diese drei Glykoside im Körper mit verschiedener Geschwindigkeit abgebaut werden, am langsamsten das Digitoxin, dessen Abbau angeblich 10 bis 14 Tage dauerte, am schnellsten das Gitalin, dessen Wirkung schon in 2—3 Tagen vorüber ist. Nach anderer Ansicht indessen bleiben Digitalisglykoside nur über 2—3 Tage im Herzen, und die über diese Zeit hinausgehenden günstigen Digitaliswirkungen sind anzusehen als mittelbare Folgen des wiederhergestellten Kreislaufs (WEESE), während die lang anhaltenden ungünstigen Kumulationserscheinungen als Zeichen einer toxischen, mit degenerativen Vorgängen in der Muskelzelle einhergehenden Schädigung des Herzens zu betrachten sind (BAUER). Die verminderte Leistungsfähigkeit des Herzens im Stadium dieser toxischen Schädigung kann im Experiment deutlich gemacht werden; für die Kumulationserscheinungen beim Menschen, der unter *Digitalis* steht, ist charakteristisch das plötzliche Einsetzen von Störungen der Herzstätigkeit. Während das Digitoxin sehr stark zur Kumulation neigt, Gitalin wenig, nehmen das Blatt, die Infuse und die meisten Handelspräparate eine Zwischenstellung ein.

Außer den eigentlichen Herzglykosiden sind andere Stoffe im Blatt der Pflanze enthalten, wie *Digitonin*, ein Saponin, das wegen seiner hämolytischen Wirkung aus allen Digitalispräparaten, die für intravenöse Injektion bestimmt sind, gewissenhaft entfernt werden muß, und wie gewisse *Schleimstoffe*, denen — ob mit Recht oder Unrecht — die verschiedensten günstigen Wirkungen nachgesagt werden. Die Gesamtwirkung des Blattes unterscheidet sich daher im günstigen Sinne von der Wirkung der rein dargestellten Glykoside, so daß zu praktischen Zwecken vielfach das Digitalisblatt weiter verwendet wird.

Physiologische Wertbestimmung. Obwohl in allen Fällen eine chemische Wertbestimmung des wirksamen Gehaltes einer Droge das Ziel sein sollte, im

Interesse der harmonischen Zusammenarbeit von Pharmazie und Medizin (STRAUB), ist es bis heute sicherer, die Titration bestimmter Arzneistoffe — dazu zählen z. B. die Hypophysen-, die Schilddrüsen- und Ovarialpräparate, Mutterkorn, auch rohe strychninhaltige Extrakte — nicht allein mit chemischen Methoden durchzuführen, sondern diese durch das Tierexperiment zu ergänzen. Ein amtlicher, pharmakologisch ermittelter Wirkungswert ist allerdings nur für Digitalisblätter vorgesehen.

Allgemein vorgeschrieben in Deutschland ist die sog. zeitlose Methode, bei der Serien von Fröschen eine steigende Dosis von Digitalis erhalten. Die innerhalb von 4 Stunden der Giftwirkung erlegenen Tiere werden zur Kontrolle der Todesursache seziiert. Diese äußert sich in einer systolischen Kontraktur des Froschherzens. Diejenige Dosis wird als letal bezeichnet, nach der mehr als die Hälfte der Versuchstiere eingeht, also mindestens 4 von 6 Fröschen. Die Froschdosis wird auf 1 g Froschgewicht berechnet und beträgt z. B. für Digitoxin 3,65 γ , für Gitalin 6 γ . Der Vorteil einer solchen pharmakologischen Wertbestimmung ist die hohe Empfindlichkeit der Methode, die sich auch mit unreinem Material durchführen läßt, obwohl man z. B. von den Digitalisblättern zur Prüfung zunächst alkoholische Extrakte herstellt. 1 g Digitalisblatt soll 2000 F.D. enthalten. Auch ist nur ein bestimmter Wassergehalt erlaubt (höchstens 3%). Zu gewissen Zwecken ist es notwendig, andere tierexperimentelle Methoden hinzuzuziehen, besonders wird die von HATCHER-MAGNUS angegebene Methode an der Katze verwendet. Diese Tiere werden anästhesiert, dann wird ein Digitalisinfus langsam i.v. infundiert und so diejenige Dosis bestimmt, die nach $\frac{1}{2}$ —1 Stunde Infusionszeit Herzstillstand zur Folge hat. Auch andere Tierarten, Meerschweinchen, Tauben, eignen sich zur Auswertung der Digitalisglykoside.

Alle heute im Handel befindlichen Digitalispräparate sind tierexperimentell ausgewertet, da der Gehalt an Digitaliskörpern bei den einzelnen Ernten verschieden ist und erst durch Mischung ein bestimmter Wirkungswert hergestellt werden muß. Die Lagerung solcher Digitalisblätter bedarf einer besonderen Sorgfalt. Die Haltbarkeit wird am besten garantiert, wenn man sie in Ampullen einschließt (Folia Digitalis in ampullis, DAB).

Schicksal im Organismus. Die Aufnahme der Digitalisglykoside aus dem Darmkanal erfolgt außerordentlich langsam, so daß nach einer Einzeldosis erst nach 1—2 Tagen, bei toxischen Dosen nach $\frac{1}{2}$ —1 Tag die volle Wirkung eintritt. Da bei der Digitaliskur unterschwellige Einzeldosen gegeben werden, so beobachtet man eine therapeutische Wirkung frühestens am 3.—4. Tage (s. unten). Dies hängt auch mit der Tatsache zusammen, daß die *spezifische Speicherung im Herzmuskel* in einzelnen Stufen vor sich geht. Die erste Anlagerung erfolgt nämlich in Form einer physikalischen Adsorption; dann findet langsam die chemische Fixierung statt und aus dieser erst entwickelt sich die Wirkungsphase. Die chemische Fixierung im Herzmuskel ist bei Digitoxin und Strophanthin so fest, daß diese Stoffe im Experiment auch durch Auswaschen nicht wieder zu entfernen sind, während einige kurz wirkende Digitaloide wie Convallamarin weniger fest gebunden sind. Auch bei intravenöser Injektion erfolgt die Anlagerung sehr langsam, aber vollständig innerhalb der nächsten Stunden und in den gleichen Stufen. Damit hängt zusammen, daß Digitaliskörper um so besser ausgenützt werden, je langsamer die Injektion erfolgt (STRAUB).

Pharmakologische Wirkung. Tritt trotz Ruhigstellung des Kranken und trotz Berücksichtigung der Diätverfahren der erwartete Erfolg, die Diurese nämlich, nicht ein, so wird die Verordnung von Digitalispräparaten notwendig; hierbei nimmt der *Herzmuskel* langsam die Herzglykoside auf und antwortet mit einer *erhöhten Erregbarkeit*. Der kranke Herzmuskel ist im Gegensatz zum gesunden digitalisüberempfindlich.

Dies äußert sich zunächst in einer *verstärkten Systole* (Abb. 55), so daß das Restblut wieder besser ausgeworfen wird und die Dilatation des Herzens und der Druck im rechten Vorhof zurückgehen. Nunmehr fällt auch der Druck in den peripheren Venen. Das Gewebswasser kann aus dem ödematösen Gewebe zurückströmen, das Blut wird verdünnt und die überschüssigen Flüssigkeitsmengen werden durch die Niere abgegeben. Als Zeichen der therapeutischen Herzmuskelwirkung tritt daher die *Diurese* ein. Allerdings mag die Vermehrung der Diurese zum Teil auch bewirkt werden durch eine Hemmung der Rückresorption in den Tubuli der Nieren (GREMELS).

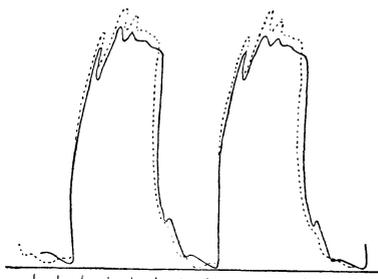


Abb. 55. Druck in der Herzkammer eines Herz-Lungen-Präparates normal (ausgezogene Linie) und nach Strophantin (punktirierte Linie). Zeit in $\frac{1}{25}$ Sekunden. (Nach BIJLSMA und ROESSINGH.)

Bei der Entlastung des peripheren Kreislaufs kann aber noch eine weitere Digitaliswirkung mithelfen. Bei beschleunigter Herztätigkeit ist nämlich eine auffallende Verkürzung der Diastole festgestellt worden, so daß die Gesamtruhepause des Herzens erheblich beeinträchtigt sein kann, was zur Abschwächung der Herzkontraktionen führt (LEWIS). Diesen ungünstigen Begleiterscheinungen des beschleunigten Herzschlages kann Digitalis entgegenwirken durch eine fast spezifische *Verlängerung der Diastole*, entstanden durch *reflektorische Vaguserregung* oder nach anderen Autoren durch Sensibilisierung des Herzmuskels gegen die Vagusimpulse. Dadurch wird nicht nur das Zurückströmen des Blutes zum Herzen erleichtert, sondern obendrein noch eine *verlängerte Gesamtruhepause* des Herzens geschaffen. Im therapeutischen Stadium soll der Puls auf etwa 60 sinken. Andere Autoren hören schon bei einem Puls von 70 mit Digitaliszufuhr auf.

Dringen genügende Digitalismengen in den *Herzmuskel*, so wird dieser *übererregbar*. Das kann sich schon im therapeutischen Stadium äußern in gelegentlich muskulären Extrasystolen, die bei vergiftenden Dosen gehäuft auftreten. Übersieht man die therapeutische Wirkung von Digitalis, so kann infolge stärkerer *Vagusreizung* eine weitere Verlangsamung auf 50—40—30 und gelegentlich sogar auf 20 erfolgen. Dadurch wird eine zusätzliche Kreislaufstörung gesetzt: Die Erscheinungen

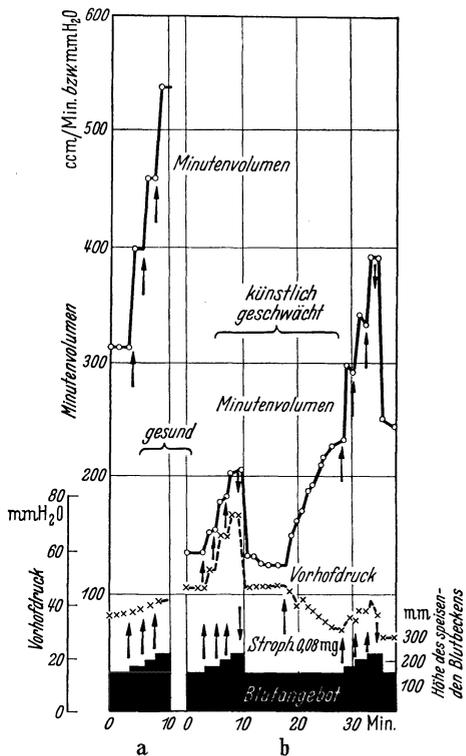


Abb. 56. Einfluß von Blutangebot auf die Herzleistung am gesunden und am künstlich geschwächten Herzen. (Nach ANITSCHKOW und P. TRENDLENBURG.)

stärkerer *Vagusreizung* eine weitere Verlangsamung auf 50—40—30 und gelegentlich sogar auf 20 erfolgen. Dadurch wird eine zusätzliche Kreislaufstörung gesetzt: Die Erscheinungen

der Dekompensation werden sich wieder verschlimmern. Schließlich können als seltener Fall die *Vagusendigungen* scheinbar *gelähmt* werden; dann schnell der bis dahin verlangsamte Puls plötzlich in die Höhe, weil nämlich eine heterotope Reizbildung einsetzt. Die gewissenhafte *Beobachtung des Pulses* ist die wichtigste Sicherheitsmaßnahme gegen Überdosierung. Auch der Vorhof wird übererregbar; daher kann bei Überdosierung Vorhofflimmern auftreten. Zuletzt wird eine unkoordinierte Bewegung der verschiedenen Herzteile einsetzen (Delirium cordis). Beim Frosch erfolgt ein Stillstand des Herzens in systolischer Kontraktur. Darauf sind die wichtigsten Testverfahren für Auswertung der Digitaliskörper aufgebaut (s. S. 262).

Ebenso wichtig ist die Wirkung von Digitalis auf die *Überleitung im Herzen*. Im Versuch am isolierten Froschherzen wird bei zunehmender Vergiftung trotz normalem Vorhofrhythmus jede zweite Kontraktion der Kammer schwächer und fällt schließlich aus (Halbrhythmus). Die Überleitung wird demnach durch Digitalis verschlechtert. Man stellt sich vor, daß die Wirkung der Digitalis bei Arrhythmia perpetua zum Teil auf dieser Leitungsstörung beruht. In solchen Fällen werden bekanntlich die Herzkammern vom flatternden Vorhof her mit ungeordneten Erregungen überhäuft. Unter Digitaliswirkung wird ein Teil dieser anormalen Erregungsstöße im Hischen Bündel absterben, so daß der Kammerrhythmus trotz weiter flatterndem Vorhof ruhiger und regelmäßiger wird. Aus dem gleichen Grunde sind Digitalispräparate bei Leitungsstörungen nur bei besonderer Vorsicht angebracht. Bei toxischen Digitalisdosen werden Erscheinungen des partiellen und totalen Blocks auftreten. Zuletzt schlagen Vorhof und Kammer im eigenen Rhythmus.

Andere Symptome deuten auf *zentrale Wirkungen* der Digitaliskörper. Schon bei den ersten therapeutischen Dosen können sich *Sehstörungen* entwickeln. Auch kann *Erbrechen* auftreten: Gelegentlich handelt es sich hierbei um eine einfache Magenreizung, die sich vermeiden läßt, wenn man die Droge in Schleim gibt oder in Form von Suppositorien rectal verwendet. Auch kann eine Stauungsgastritis vorliegen. Häufiger indessen liegt eine spezifische Erregung des Brechzentrums vor, die sich auch bei intravenöser Zufuhr noch beobachten läßt.

Bei fortschreitender Darreichung kann trotz aller Vorsichtsmaßnahmen das Erbrechen gehäuft auftreten. Das zwingt oft, wenn antiemetische Mittel versagen, zum Aussetzen der Digitaliskur. Solche Fälle eignen sich besonders für die im Handel befindlichen Digitalisextrakte, wie Digalen, Digipuratum u. a. Sonst geht man zu anderen Herzglykosiden über (Scilla maritima, Oleander, Convallaria u. a.). Nach hohen Digitalisdosen kommt es gelegentlich zu *zentralen Muskellähmungen*, die erst nach einigen Tagen vorübergehen.

Von anderen Autoren wird eine *auffallende Schlafsucht* beschrieben. Im großen und ganzen gehören Erscheinungen wie „scheinbare“ Lähmung der Vagusendigungen, Herzblock oder zentrale Lähmung zu den seltenen Vorkommnissen, da das vorher einsetzende gehäufte Erbrechen die Resorption weiterer Digitalismengen verhindert. Einzelne Autoren wurden durch diese „Selbstregulation“ veranlaßt, geradezu massive Digitalisdosen von mehreren Gramm täglich zu verordnen, besonders z. B. zur Behandlung der Pneumonie, wobei außerdem der fiebernde Mensch höhere Digitalisdosen verträgt. Mit dieser Selbstregulation hängt wohl zusammen, daß man sogar bei einsetzenden toxischen Digitalis-

wirkungen die Droge weiter verordnet hat. Man verweist darauf, daß sogar bei den schweren Herzstörungen, die mit der *Arhythmia perpetua* verbunden sind, *Digitalis* in höherer Dosierung keine Dekompensationserscheinungen herbeizuführen pflegt.

Eine *gefährliche Nebenwirkung* von *Digitalis* wird von BOWER und MENGLE beschrieben. Nach vorheriger Digitalisierung führte nämlich die Injektion von löslichen *Calciumsalzen* in der üblichen therapeutischen Dosis zu sofortigem Herztod, und diese erhöhte toxische Wirkung konnte auch im Tierversuch reproduziert werden. Auch *Strophanthin* darf bekanntlich nach Digitalisierung des Herzens erst in entsprechend vorsichtig bemessenem Abstand gegeben werden.

Die *übliche Digitaliskur* für Kranke zwischen 15 und 50 Jahren beträgt 3mal täglich 0,1 Folia *Digitalis* bis zu einer Gesamtmenge von 1,5—2,0—3,0 g. Bei *Arhythmia perpetua* ist eine etwas höhere Dosierung gebräuchlich (4mal täglich 0,1 g). Für die übrigen Lebensalter richtet man sich nach dem in der Klinik gebräuchlichen ROMBERGSchen Schema.

Man nimmt an, daß bei dieser Dosierung die ersten Zeichen der verbesserten Herzarbeit nach 3—4—5 Tagen einsetzen. Diese können aber auch länger auf sich warten lassen. Man soll die Digitaliszufuhr fortsetzen bis zur erwarteten *Vollwirkung*, die erst nach einer individuell sehr verschiedenen Gesamtdosis zu erwarten ist; hierbei ist die einsetzende *Diurese* ein wichtiger Wegweiser, während die Verlangsamung des Pulses auf etwa 60 Schläge als Zeichen der drohenden Vergiftung zu beachten wäre. Auch bei starkem Erbrechen oder Durchfall setzt man ab. Dann soll man entweder abbrechen, um in den nächsten Tagen erst den Erfolg der Digitaliskur abzuwarten, oder aber mit den Dosen herabgehen.

Dem entspricht ungefähr die historische Vorschrift für Anwendung von *Digitalis*: *Man lasse sie solange gebrauchen, bis sie auf die Nieren, den Magen, den Puls oder den Darm wirkt. Man lasse sie aussetzen, sobald die ersten Erscheinungen von irgendeiner dieser Wirkungen auftreten* (WITHERING). Nahezu alle Herzkranken müssen anschließend an die eigentliche Digitaliskur Folia *Digitalis* weiternehmen (0,05—0,1 g, 1mal täglich, selten 2mal). In solchen, der fortgesetzten Behandlung bedürftigen Fällen macht man gelegentlich Gebrauch von der Kombination mit *Bulbus Scillae* (z. B. in Form der *Pilulae hydragogae Heimi F.M.B.*), mit *Radix Ipecacuanhae* oder sogar mit Opiaten. Auch sind homöopathische Dosen von *Digitalis* zur Nachbehandlung empfohlen worden.

Digitalis lanata. In neuerer Zeit wird auch mit dem wollhaarigen Fingerhut gearbeitet, dessen Blätter 3—4mal wirksamer sind als die von *Digitalis purpurea*. Aus ihnen läßt sich eine krystallisierte Verbindung gewinnen, das Lanadigin. Dieses ist aber keine chemisch einheitliche Substanz, läßt sich vielmehr in die drei Komponenten Digilanid A, B und C zerlegen, die ihrerseits in Beziehung stehen zu den Hauptglykosiden von *Digitalis purpurea*. In seiner Wirkung nimmt *Digitalis lanata* eine Zwischenstellung zwischen *Purpurea* und *Strophanthin* ein; Digilanid C steht dem *Strophanthin* nahe. Die Hauptglykoside sind im Handel als Digilanid und Pandigal. 0,4 mg dieser Präparate sind wirkungsgleich mit 0,1 g von Folia *Digitalis*.

Für die Praxis besonders wichtig sind die *Digitalisversager*. Oft trägt eine zu geringe Dosierung die Schuld, in anderen Fällen kann eine *Überdigitalisierung* vorliegen. Dann muß man mit einem Spasmus der Nierengefäße rechnen, der trotz guter Herzmuskelwirkung die gewünschte *Diurese* verhindert. Dieser

Gefäßkrampf wird sich bei Aussetzen der Digitaliskur von selber nach einigen Tagen lösen, so daß bei der üblichen Bettruhe die Diurese noch nachträglich einsetzt.

Ähnliche Gefäßkrämpfe können auch in anderen Bezirken auftreten. Man muß daher auf die mögliche Blutdrucksteigerung achten, die eine zusätzliche Belastung des Herzens bilden würde. In solchen Fällen wird man zu anderen Herzglykosiden übergehen, die keine Gefäßkrämpfe verursachen, wie Strophanthin u. a.

Besonderheiten der ärztlichen Digitalisanwendung. Digitalis wird bei *Angina pectoris* meist schlechter vertragen als Strophanthin; doch kann die Neigung zu anginösen Anfällen gelegentlich auch durch Digitalis günstig beeinflußt werden, und zwar als Folge des wiedergeordneten Kreislaufs und wegen seiner Wirkung auf Stoffwechsellage und Ansprechbarkeit des Herzmuskels. Digitalis ist im allgemeinen nicht angezeigt, wenn atrioventrikuläre *Blockerscheinungen* im Vordergrund stehen, außer bei dekompensierter totaler Quersdissoziation mit Ventrikelautomatie. EDENS vertritt auf Grund großer klinischer Erfahrung die Meinung, daß sie nur am *hypertrophischen* dekompensierten Herzen eine Wirkung entfalte, während der Strophanthineffekt nicht an diese Bedingung muskulärer Hypertrophie gebunden sei. Frisch entzündlich erkrankte Herzen (*Endo-, Myo-, Pancarditis*) und das Herz des *Basedowkranken* sprechen meist nicht oder ungenügend auf Digitalis an. *Extrasystolen, Vorhofflattern* und *-flimmern* können je nach den besonderen Zustandsbedingungen durch Digitalis sowohl beseitigt als auch hervorgerufen werden. Bei nervösen Herzstörungen sind Schlafmittel und Baldrianpräparate eher angezeigt. Für die paroxysmale Sinustachykardie wird Sympatol + Chinidin bevorzugt empfohlen (s. S. 271). Die *Lungenstauung* und damit die kardiopulmonalen Symptome der Mitralstenose ohne Vorhofflimmern bei noch kräftigem rechtem Ventrikel werden durch jede Herzpeitsche nur verschlimmert. Bei *arteriellem Hochdruck* ist unter Umständen eine gefäßkonstriktorische Wirkung in Rechnung zu stellen, indessen ist die Anwendung nicht von der Drucklage, sondern von der Gesamtverfassung des Kreislaufs abhängig zu machen.

Bei schwerer *Degeneration des Myocards* kann schließlich jeder Digitaliserfolg ausbleiben, ja das Herz kann gegen die üblichen Dosen in besonderem Grade überempfindlich werden.

Aus diesen und anderen Tatsachen und Gesichtspunkten ergeben sich eine Reihe klinischer Sonderindikationen, welche aber nur bei einer verhältnismäßig kleinen Anzahl von Herz-Kreislaufkranken den übergeordneten Satz ausnahmsweise durchbrechen, daß *jeder dekompensierte Kreislaufzustand seiner individuellen Glykosiddosis dringend bedarf* (gemäß Besprechung mit ОЕНМЕ).

b) Digitaloide.

Zu den **Digitaloiden** rechnen eine Reihe von pflanzlichen Drogen, die eine digitalisähnliche Wirkung besitzen, und deren pharmakologisch wirksame Inhaltsstoffe auch chemisch den Digitalisglykosiden nahestehen. Sie zeichnen sich gegenüber den Digitalisglykosiden aus durch eine geringere Kumulationsfähigkeit. Darunter finden sich Stoffe, die ganz besonders rasch zersetzt werden, wie die Herzglykoside von *Convallaria majalis* und *Adonis vernalis*, die in 4 bis 6 Stunden restlos abgebaut sind, sowie das Strophanthin, dessen Abbau in etwa 12 Stunden beendet ist; in der Mitte zwischen diesen kurz wirkenden Stoffen und den Digitalisglykosiden stehen die Digitaloide aus *Scilla maritima* und *Nerium oleander*. Die Digitaloide zeichnen sich im Tierexperiment aus durch eine besonders starke diuretische Wirkung. Das trifft besonders zu für Scilla-, Oleander-, Adonis- und Convallariaglykoside, im Gegensatz zum Digitoxin und Strophanthin, die in dieser Hinsicht wesentlich weniger wirksam sind.

Strophanthin. Den größten Fortschritt in der Herztherapie nach WITHERING bildet die Einführung des *Strophanthins*. Es gibt verschiedene Arten von Strophanthus, die ursprünglich als Pfeilgifte verwendet wurden. FRASER wies 1850 die Herzwirkung dieser Pfeilgifte nach und führte sie in die Therapie ein. Seit

A. FRAENKEL wird die intravenöse Injektion angewandt. EDENS lehrte die Anwendung bei Angina pectoris und Coronarinfarkt. Therapeutisch wichtig sind hauptsächlich *Strophanthus Kombé*, aus dem das amorphe K-Strophanthin, und *Strophanthus gratus*, aus dem ein noch wirksameres krystallisiertes Herzglykosid, das Gratus- oder g-Strophanthin des DAB. gewonnen wird, dessen Herzwirkung und toxische Wirkung etwas stärker und dessen Haltbarkeit etwas besser ist als die des K-Strophanthins.

Der gewaltige Fortschritt, den das Strophanthin uns gebracht hat, ergibt sich aus der Angabe, daß in der weiteren Umgebung der Ursprungsstätten der Strophanthinterapie — Heidelberg und Düsseldorf — fast jeder Landarzt seine Dekompensierten frei von Ödemen halten, und meist auch die Schrecken der Angina pectoris bannen kann (Angabe von WEESE).

Pharmakologie. Strophanthin besitzt gegenüber den Digitalisglykosiden den Nachteil der leichteren Zerstörbarkeit, so daß es bei oraler Anwendung nahezu unwirksam ist. Es besitzt aber den Vorteil der *rascheren Wirkung*. Man pflegt es daher zu geben, wenn sofort wirksame Hilfe notwendig ist: bei akutem Herzkollaps, oder bei schwerster Dekompensation mit Atemnot in der Ruhe, wenn man dem Patienten die zeitraubende Digitaliskur ersparen muß.

Bei Digitalistherapie dauert es ja tagelang, bis die ersten Zeichen der Herzwirkung und damit die Erleichterung für den Patienten einsetzen. Auch durch intravenöse Zufuhr der Digitalisglykoside wird die Kur nicht wesentlich abgekürzt, da auch hierbei die Wirkung der einzelnen Dosis erst nach 6—8 Stunden zu erwarten ist. Man hat auch ungewöhnlich hohe Digitalisdosen per os gegeben; dann tritt die Wirkung vielleicht nach 24 Stunden ein, aber man nimmt damit größere Gefahren auf sich.

Ganz anders beim Strophanthin. Bei der üblichen Dosis des amorphen Strophanthins von 0,00025 i.v. (Strophanthin Boehringer in Ampullen zu $\frac{1}{2}$ mg, $\frac{1}{2}$ ccm langsam i.v.) — in schweren Fällen ist es zweckmäßig, mit 0,1 mg zu beginnen und die Injektion nach einigen Stunden zu wiederholen — zeigt sich die *rasche Wirkung* darin, daß der Patient nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde die erste Erleichterung spürt, er „bekommt wieder Luft“ als Zeichen des verbesserten Kreislaufs. Der Höhepunkt der Wirkung ist in 2—4 Stunden erreicht. Nach 8—10 Stunden klingt sie wieder ab.

Gleichzeitig können Sensationen in der Herzgegend, wie Druck und Herzklopfen, auftreten, während in anderen Fällen umgekehrt solche Sensationen nach Strophanthin verschwinden. Langsam werden dann auch die weiteren Wirkungen einsetzen, die man von der Digitaliskur kennt (Diurese, Vagus-erregung, Verlangsamung der Überleitung u. a.).

Dieser Vorteil des Strophanthins wird noch vergrößert dadurch, daß sich am Herzen die *sauerstoffsparende Wirkung des Strophanthins* bemerkbar macht, so daß für eine bestimmte Herzleistung ein *geringerer Blutbedarf des Herzmuskels* vorhanden ist. Löst man beim Menschen durch Einatmung sauerstoffarmer Luft einen anoxämischen Herzschmerz aus, so läßt sich dieser durch Strophanthin beheben. Das ist besonders für die Behandlung der Angina pectoris und des Herzinfarktes wichtig (EDENS). Auch besitzt Strophanthin *keine Gefäßwirkung*, während Digitalisbehandlung durch periphere Gefäßkonstriktion eine zusätzliche Belastung des Herzens bedeuten kann.

Starke Unterschiede gegenüber den Digitalisglykosiden zeigt das Strophanthin in gewissen *toxischen Wirkungen*. Allgemein ist zu sagen, daß Strophanthin im Experiment den Vorzug der größeren therapeutischen Breite zwischen

wirksamer Dosis und dem Auftreten von Extrasystolen, Leitungsstörungen u. a. besitzt. Man sieht gelegentlich nach Strophanthin sogar eine Verbesserung der Überleitung. Trotzdem bietet die Digitalisbehandlung vielleicht die größere praktische Sicherheit.

Bei der Digitalisüberdosierung erlebt man von Stufe zu Stufe die Zeichen der zunehmenden Vergiftung: Der Puls sinkt unter 60, Sehstörungen und Erbrechen treten auf, erst einzelne, dann gehäufte Extrasystolen, Bigeminie und vielleicht Vorhofflimmern zeigen die schweren Herzmuskelwirkungen an, blockartige Erscheinungen die Störung der Überleitung, zuletzt erfolgen Lähmungen der motorischen Zentren.

Ganz anders beim Strophanthin: Mit einem Schläge kann hier in seltenen Fällen das Herz versagen (Sekundenherztod). Gewöhnlich handelt es sich hierbei um Kammerflimmern. In solchen Zuständen ist jede Hilfe vergebens. Es ist daher für den Praktiker zweckmäßig, auf die Dosis von 0,5 mg zu verzichten und lieber mehrmals kleinere Dosen im Abstand von 12—24 Stunden zu geben. Auch wird das Strophanthin besser in Traubenzuckerlösung vertragen (0,25 mg in 20 ccm 25%iger Traubenzuckerlösung), wobei die Wirkung manchmal schon innerhalb von 1—2 Minuten eintritt. An diesem rasch einsetzenden Erfolg ist allerdings die unmittelbare Wirkung des Traubenzuckers auf den Herzmuskel nicht unbeteiligt. Auch wird unter diesen Umständen das Strophanthin weniger rasch injiziert, denn erst bei einer ganz bestimmten Infusionsgeschwindigkeit zeigt sich — abgesehen von der geringeren Giftigkeit — die optimale Strophanthinwirkung (F. HILDEBRANDT). Infolge der starken Verdünnung durch die Traubenzuckerlösung wird zudem die Gefahr der paravenösen Injektion und der Absceßbildung geringer.

KREHL macht besonders aufmerksam auf die schlagartige Veränderung der Herzaktion nach hohen Strophanthindosen. Dadurch können Thromben aus dem Herzen losgelöst werden und zu Embolien führen, die einen sofortigen chirurgischen Eingriff nötig machen.

Ganz besondere Vorsicht ist mit Strophanthin notwendig, wenn eine Digitaliskur vorausgegangen ist. In solchen Fällen soll man mindestens 2—3 Tage warten bis zur Strophanthininjektion. Auch das übererregte Herz (gehäufte Extrasystolen, Vorhofflimmern) wird besser mit Digitalis behandelt, obwohl grundsätzlich sogar gegen die Behandlung der Arrhythmia absoluta mit Strophanthin nichts einzuwenden ist (MARTINI). Dagegen wird häufig in schweren Fällen die Behandlung mit Strophanthin begonnen und mit Digitalis fortgesetzt. In den meisten Strophanthinfällen aber hat die gleiche Dosis, über Jahre gegeben, immer wieder die gleiche günstige Wirkung.

Scilla maritima, die Meerzwiebel, enthält in wechselnden Mengen ein Gemisch von digitalisähnlichen Herzglykosiden. Sie wird als *Bulbus Scillae* DAB. in ähnlicher Dosierung wie Digitalisblätter verordnet. Das Hauptglykosid ist Scillaren A (STOLL), das bei höherer Temperatur und bei unsachgemäßer Behandlung der Meerzwiebel besonders leicht in das weniger wirksame Aglykon übergeht. Wichtig ist daher ein gut standardisiertes Handelspräparat wie *Scillaren* (SANDOZ). 0,8 mg der Reinglykoside entsprechen ungefähr 0,1 g *Folia Digitalis*.

Verglichen mit den Digitalisglykosiden, erfolgt der Abbau im Tierkörper sehr viel rascher. Die kumulierende Wirkung ist daher gering. In therapeutischer Hinsicht besitzt Scillaren die wichtigsten Eigenschaften der Digitalisglykoside. Es ist gelegentlich noch wirksam, wenn Digitalis versagt. Es besitzt auch eine stärkere diuretische Wirkung als Digitalis. Störend sind die öfters eintretenden Magen-Darmstörungen.

Folinerin. Auch das Reinglykosid des Oleanders (*Nerium oleander*) ist kristallisiert und chemisch völlig aufgeklärt worden (FLURY und NEUMANN). Das Aglycon dieses Glykosids ist ein Acetylgitoxigenin, ist also aufs engste verwandt mit dem des Gitoxins. Folinerin ist stabil gegen Magensalzsäure. Da zudem das Molekül kleiner ist als das der meisten anderen Herzglykoside, so wird es peroral gut resorbiert und kommt schnell zur Wirkung. Es wirkt weniger kumulierend als Digitoxin, indessen finden sich auch nach hohen Folinerindosen die typischen histologischen Veränderungen am Herzmuskel. Nach HILDEBRANDT ist Oleander am nächsten dem Strophanthin verwandt. Als besonderer Vorzug wird von der Klinik angegeben, daß es stärker diuretisch wirkt als andere Herzglykoside. 0,2 mg Glykosid entsprechen 0,1 g Folia Digitalis.

Adonis vernalis (Frühlingsröschen), eine Ranunculacee, enthält im Adonis-kraut (*Herba Adonidis vernalis*) ein Digitaloid, das viel schwächer wirkt als die bisher erwähnten Herzglykoside. Die therapeutische Einzeldosis beträgt 0,1 bis 0,8 g. Spezialpräparate sind Adovern und auch Adonigen. Ähnlich wie Adonis wirken Präparate aus Maiglöckchen (*Convallaria majalis*).

Unterstützung der Digitalistherapie. Während der Mechanismus der Wirkung weitgehend geklärt ist, sind die Wirkungsbedingungen der Digitalistherapie nicht genügend bekannt. Experimentelle Befunde, wie der *Synergismus mit Calciumionen* oder wie die antagonistische Wirkung von Hypophysenpräparaten, haben bisher in der Praxis keine wesentliche Auswirkung gehabt. Betr. Kombination mit Coffein (s. S. 298).

Von Bedeutung dagegen ist der Zusammenhang der Bildung von Ödemen mit Kochsalzzufuhr und die Ausschüttung der Ödeme bei kochsalzarmer Ernährung. Auch unter Digitaliswirkung verlassen oft enorme Mengen von Kochsalz gleichzeitig mit dem Wasser den Organismus.

Oft kann durch Digitalis keine Entleerung der Ödeme erzielt werden. Einfache diuretisch wirkende Mittel, wie Theophyllin oder diuretische Tees, können dann mithelfen. Zweckmäßigerweise werden sie nur am Vormittag gegeben, damit die Diurese nicht die Nachtruhe stört (Theophyllin-Natrio-aceticum 0,3—0,5 g, 3mal vormittags im Abstand von 2 Stunden). Von neueren Präparaten sei das Euphyllin erwähnt. Nach Versagen solcher milder Maßnahmen pflegt die heroische Quecksilbertherapie einzusetzen, die infolge der starken Nieren- und Gewebewirkung die Mobilisierung der Ödeme beschleunigt. Einzelne Autoren empfehlen routinemäßig *eine* intramuskuläre oder intravenöse Salyrganinjektion (Salyrgan in 10% Lösung in Ampullen zu 1,0, selten 2,0 ccm), wenn am 4. bis 5. Tage der Digitaliskur noch keine Diurese einsetzt. Bei den meisten Nieren- und Leberkrankheiten, sowie bei schwerer Kachexie muß jedoch auf die Anwendung von Quecksilberpräparaten verzichtet werden; ohne vorherige Stützung des Herzmuskels Salyrgan zu injizieren, kann lebensgefährlich sein, da infolge Mobilisierung der Ödeme eine schwere Mehrbelastung des Herzens erfolgt (HOFF). Andererseits läßt sich die Quecksilberwirkung verstärken durch diuretische Dosen von Ammonium chloratum [1,0 g, 4mal täglich und mehr, in Schleim zu geben (s. S. 406)].

In neuerer Zeit versucht man die Diurese auch mit Hilfe von Schilddrüse (s. S. 67) oder von gallentreibenden Mitteln wie Desoxycholsäure in Gang zu bringen (Decholin in 5% Lösung, 3 Ampullen zu 10 ccm zur i.v. Injektion,

Gesamtmenge 1,5 g Decholin). Hierbei ist auf die mögliche Blutdrucksenkung und Herzmuskelschwäche zu achten.

2. Vorbemerkungen über Vorhofflattern und -flimmern.

Vorhofflattern und -flimmern sind Zustände maximaler Beschleunigung des Vorhofs, wobei die Kontraktionen entweder regelmäßig und vollständig sind mit einer Frequenz von 200—400 in der Minute (Vorhofflattern) oder unregelmäßig und unvollständig mit einer Frequenz von 400—600 (Vorhofflimmern). In beiden Fällen wird wegen des langen Refraktärstadiums der Überleitung nur ein Teil der Erregungen die Kammer erreichen. Bei Vorhofflattern kann die Tätigkeit der Kammer gelegentlich noch rhythmisch sein, so daß jeder zweite, dritte oder vierte Reiz von der Kammer beantwortet wird. Bei Vorhofflimmern ist auch die Kammertätigkeit immer unregelmäßig (Arhythmia perpetua).

Wichtig sind *Reflexe*, die — ausgehend von der Atmung, dem Rachen, der Speiseröhre, dem Sinus caroticus — auf das Herz einwirken, und die den Zustand der paroxysmalen Tachykardie günstig beeinflussen können (langsame, tiefe Atmung mit ausgebreiteten Armen, große Pillen, mit wenig Wasser hinuntergeschluckt, Auslösung des Brechreizes durch Reizung der Uvula, Kompression des rechten Vagus).

Andererseits müssen auch die *ätiologischen Faktoren* berücksichtigt werden (nervöse Überreizung, dyspeptische Störungen, Aerophagie, Mißbrauch von Tee, Kaffee, Alkohol, Tabak). Daher kann die Therapie sehr verschiedenartig sein.

Die frühere Theorie erklärte das Vorhofflimmern als den höchsten Grad einer heterotopen Reizbildung (ROTHBERGER und WINTERBERG). Eine große Reihe von Stoffen, die im Experiment am Hunde ein durch elektrische Reizung ausgelöstes Kammerflimmern unterdrücken (Chinin, Chinidin, Hydrochinin, Luminal u. a.) führen gleichzeitig zu einer Hemmung des heterotopen Rhythmus (VAN DONGEN).

Nach einer neueren Theorie kann Vorhofflimmern auch entstehen durch kreisförmig verlaufende Erregungswellen, die — infolge eines örtlichen Blocks, der sich der normalen Ausbreitung der Erregungswelle entgegenstellt — zum Ausgangspunkt der Erregung zurückkehren, um dort — sofern das Refraktärstadium des Vorhofmuskels kurz genug ist — eine neue Erregungswelle in Gang zu setzen (Abb. 57).

Nach dieser Theorie sind zum Zustandekommen des Vorhofflimmerns zwei Grundbedingungen nötig: kurze Refraktärperiode und lokaler Block.

3. Chinidin.

Digitalis und *Chinidin* wirken hier nun *in völlig verschiedener Weise*: *Digitalis* hauptsächlich durch *Verlangsamung der Überleitung* bei relativ geringem Einfluß auf das Refraktärstadium und damit auf den Rhythmus des Vorhofs. Doch sind

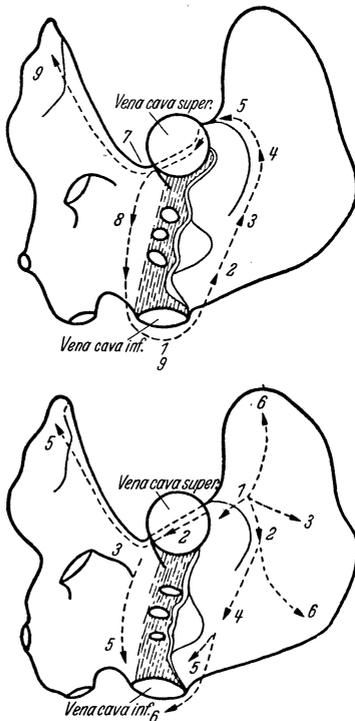


Abb. 57. Ablauf der Erregungen im Vorhof, ausgehend vom Sinusknoten. Unten am normalen Hundeherzen, oben bei Vorhofflimmern. Die Zahlen geben die relative Zeit an, nach der die Erregungswelle an den betreffenden Punkten eintraf. (Nach LEWIS.)

Fälle von Vorhofflattern beschrieben worden, die unter Digitalistherapie in Vorhofflimmern übergingen, und nach Aussetzen von Digitalis wieder in normalen Rhythmus fielen.

Beim *Chinidin* (Nebenalkaloid der Chinarinde, stereoisomer dem Chinin) dagegen steht im Vordergrund neben einer Hemmung der Reizbildung eine *Verlängerung des Refraktärstadiums des Vorhofs*, und zwar durch Lähmung der Herzmuskelfasern. Nun trifft die kreisförmig verlaufende Erregungswelle auf das verlängerte Refraktärstadium des Startpunktes und erstirbt. Beim Chinidin soll also der Vorhof selber seinen normalen Rhythmus annehmen. Oft geht dabei das Vorhofflimmern zunächst in Vorhofflattern über, um erst dann einem normalen Rhythmus Platz zu machen.

Infolge der Herzmuskellähmung kann auch die Erregungswelle stark verlangsamt werden. Trotz gleichzeitiger Verlängerung des Refraktärstadiums kann dann die therapeutische Chinidinwirkung völlig fehlen. Man schätzt, daß ein Viertel der Fälle gegen Chinidin resistent ist.

Auch bedeutet die *Chiniditherapie* in jedem Falle eine *zusätzliche Noxe*, die auf den Herzmuskel einwirkt. Sie ist immer mit Gefahr verbunden. Verordnet wird die reine Base, die besser verträglich ist als das schwefelsaure Salz. Die übliche Kur wird mit Chinidinum purum in Dosen von 0,1—0,2 sogar bis 0,3 g 3mal täglich, höchstens 6 Tage lang, durchgeführt. Andere Autoren, wie MARTINI, gehen im klinischen Betrieb gelegentlich auf Dosen von 1,2—1,5 g täglich, bis sie Regularisierung beobachten. Genaueste Beobachtung des Kranken ist dabei notwendig, da in einem großen Teil der Fälle eine akute Verschlimmerung (Angina pectoris, Dekompensation), auftritt, die ein sofortiges Absetzen des Chinidins erfordert. Auch plötzliche Todesfälle sind vorgekommen. Da ein unter Sympatol stehendes Herz weniger leicht zum Flimmern gebracht werden kann, empfiehlt W. STEFF den sog. Chinidin-Sympatol-Stoß.

Eine therapeutische Wirkung bei Vorhofflattern sieht man gelegentlich auch nach *Chinin*. Früher ist auch *Campher* für den gleichen Zweck benutzt worden. Diese Arzneimittel lassen sich mit Digitalis kombinieren, wenn gleichzeitig eine Dekompensation vorliegt.

Rp. Foliorum Digitalis 0,1
Chinin. hydrochlor. 0,2
Sacchari lactis 0,2
M. f. p. D. tal. dos. Nr. XII.
S. 3mal täglich 1 Pulver.

4. Vorbemerkungen über Coronarkreislauf, über örtliche und allgemeine Gefäßspasmen.

a) Coronarkreislauf.

Die Coronararterien versorgen das Herz mit Blut, eine Funktion, die besonders auch gesichert ist durch ausgedehnte Kollateralen und Anastomosen. Diese sind zwar beim akuten Verschuß nicht fähig, auch nur vorübergehend den Kreislauf aufrechtzuerhalten; bei mehr chronischem Verlauf indessen erweitern sie sich und übernehmen mehr und mehr die Blutversorgung der Herzmuskulatur.

Der *Coronarkreislauf* ist *abhängig von dem Aortendruck*, der unmittelbar auf die Coronararterien übertragen wird. Er ist aber auch abhängig von der

Herztätigkeit, und zwar derart, daß während der Systole Coronarblut ausgepreßt wird, während in der Diastole das Blut einströmt.

Auch die *Herznerven* sind an der Regulation beteiligt. Eine *Dilatation* erfolgt durch *Erregung der Sympathicusfasern*, die durch das Ganglion stellatum zum Herzen laufen, denselben Weg, den in umgekehrter Richtung auch die schmerzleitenden Herznerven einschlagen. Im Gegensatz dazu werden durch *Vagusfasern tonische Impulse* zu den Coronararterien geleitet.

Auf diesen beiden Wegen wirken auch *Reflexe*, die vom Sinus caroticus, dem Nervus depressor oder von sensiblen Nerven im Bereich des Sympathicus, Ischiadicus, Phrenicus u. a. ausgehen und die die Weite der Coronararterien

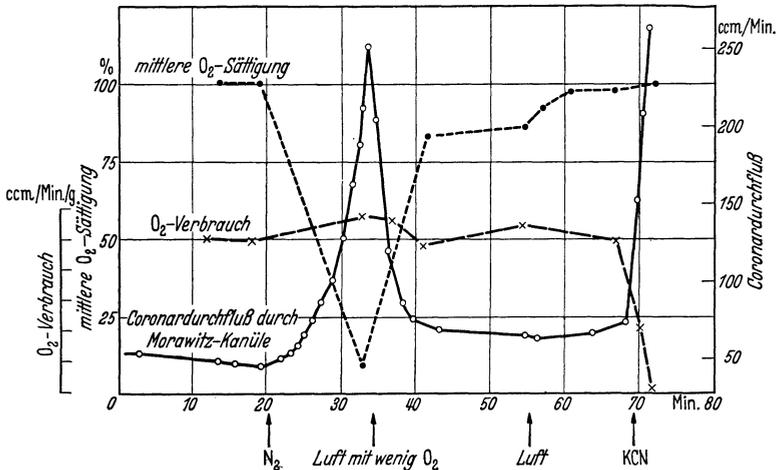


Abb. 58. Einfluß der Sauerstoffsättigung des Blutes auf Coronardurchfluß und Sauerstoffverbrauch des Herzens. (Nach HILTON und EICHHOLTZ.)

verändern. Offensichtlich reagieren diese auf jede Mehrtätigkeit der Organe und Gewebe. Gefährlich können Reflexe sein, die vom geblähten Magen-Darmschlauch ausgehen (gastrokardialer Symptomenkomplex).

Der Coronarkreislauf wird auch *chemisch reguliert* durch bekannte gefäß-erweiternde Stoffwechselprodukte, wie Kohlensäure, Milchsäure, Adenin, Adenylsäure und Histamin. Besonders stark wirksam ist die akute Anoxämie durch Sauerstoffverarmung (Abb. 58).

Man stellt sich vor, daß die Lösung des akuten Anfalls von Angina pectoris automatisch vor sich geht, sobald ein bestimmtes Sauerstoffdefizit eingetreten ist. Die hierbei gebildeten wirksamen Stoffe sind noch unbekannt.

Der wichtigste pathologische Zustand im Gebiet der Coronararterien ist der *Coronarverschluss*. Er entsteht durch Thrombose oder Embolie, durch Arteriosklerose, syphilitische Aortitis, oder auch durch Schwellung des Endothels oder durch Endarteriitis. Die Folge ist eine *lokale Ischämie* in der betroffenen Herzpartie mit lokaler Lähmung oder auch Erregbarkeitssteigerung des Herzmuskels, mit lokalen Blocks, Störungen der Überleitung u. a., die unter Umständen durch das Elektrokardiogramm zu lokalisieren sind. Dadurch entsteht gleichzeitig eine schwere Belastung des von der Ischämie nicht betroffenen Herzmuskels und infolgedessen eine neue Gefahr.

Die Folgen dieser Okklusion sind dementsprechend mannigfaltig: Akute Herzmuskelschwäche und Herzkollaps, Tachykardie, Vorhof- und Kammerflimmern,

Störungen der Überleitung. Diese Störungen können rasch zum Tode führen. Sie können aber auch teilweise oder vollständig kompensiert werden durch einen neugebildeten Kollateralkreislauf. Häufiger entwickeln sich bei chronischem Verlauf infolge der Ischämie myokarditische Veränderungen, die sich im Laufe der nächsten Monate mehr und mehr verschlimmern und unaufhaltsam sind.

Die *akute Okklusion* verläuft unter dem Bild der schweren *Angina pectoris*. Der hochgradige, in die linke Schulter, in Arm und Hand ausstrahlende Schmerz entsteht durch die Ischämie des Herzmuskels und ist kein Dehnungsschmerz der Aorta, wie man früher annahm.

Angina pectoris entsteht aber auch ohne Verlegung bei vielen anderen Zuständen, bei denen der *Herzmuskel nicht genügend mit Sauerstoff versorgt wird*, so bei *akuter Überlastung des Herzens*, besonders bei gleichzeitigen Myokardschäden, bei *Blutveränderungen*, die eine zu geringe Sauerstoffversorgung zur Folge haben (Höhenklima, Blutungsanämie, perniziöse Anämie u. a.), auch bei *spastischen Zuständen* im Gefolge von Arteriosklerose, aber auch bei völlig normaler Struktur der Coronargefäße, sowie unter Umständen nach *Adrenalin*, das einen stark gesteigerten Sauerstoffbedarf des Herzmuskels zur Folge hat.

Die *Behandlung* solcher Zustände hat daher in erster Linie für möglichst weitgehende allgemeine innere *Sauerstoffersparnis* zu sorgen (Ruhe, auch die chemisch erzwungene Ruhe mit Schlafmitteln und eventuell mit Opiaten).

Ihrer Entstehungsgeschichte entsprechend verlangt aber die *Angina pectoris* je nach den Umständen *zusätzliche Maßnahmen*. Weitaus am häufigsten sind die *spastischen Zustände der Coronararterien*, mit und ohne arteriosklerotische Veränderungen. Sie bilden die Domäne der eigentlichen *Angina-pectoris-Mittel* (Nitrite, Purinderivate, spasmolytische Schlafmittel, Papaverin, Organextrakte s. S. 105). Da die *Angina pectoris* häufig mit einer *Herzmuskelschwäche* einhergeht, so steht für solche Zwecke das Strophanthin zur Verfügung, das außerdem — im Gegensatz zu Digitalis — am Herzmuskel selbst eine sauerstoffsparende Wirkung entfaltet. Da zuletzt in nicht so seltenen Fällen mit *Entzündungserscheinungen an den Coronargefäßen* zu rechnen ist, begleitet von örtlichen ödematösen Schwellungen, so werden auch ableitende Verfahren viel angewandt (starke Diuretica, intravenöse Injektion hochprozentiger Traubenzuckerlösungen u. a.). Bekannt ist der Zusammenhang von *Angina pectoris* mit *Tabakabusus* und mit *Lues*.

b) Örtliche und allgemeine Gefäßspasmen.

An die spastischen Zustände im Bereich der Coronararterien, die zur *Angina pectoris* führen, schließen sich andere örtliche Gefäßspasmen an, die in den betroffenen Gefäßgebieten zu schweren Störungen führen können.

In erster Linie sind hier die *toxischen Gefäßspasmen* zu erwähnen. Diese entstehen im Tierexperiment z. B. nach hohen Dosen von *Adrenalin* oder anderen sympathomimetischen Stoffen und werden dann durch *Nitrite* antagonistisch beeinflusst. Auch toxische Adrenalinwirkungen beim Menschen können durch Nitrite weitgehend behoben werden. Ähnliches gilt für Vergiftungen mit *Secale-alkaloiden*. Beim Menschen sind Fälle von *Secalevergiftung* beschrieben worden, in denen Hände und Füße wie abgestorben waren, und bei denen nach

Einatmung von Amylnitrit die Haut sofort ihre normale Farbe bekam und die Extremitäten wieder warm wurden. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei der *Cocainvergiftung* gemacht, sofern starke Gefäßspasmen vorlagen. Bekannt sind auch die durch *Tabakabusus* entstehenden Gefäßspasmen (intermittierendes Hinken), und die mannigfachen spastischen Zustände, die zum Bilde der chronischen Bleivergiftung gehören; auch diese reagieren meist auf *Nitrite*.

Dies leitet über zu den toxischen Gefäßspasmen, die im Gefolge von *Krankheiten* wie Diabetes, Urämie, Lues u. a. auftreten. In all diesen Fällen wirken die Nitrite und andere Spasmolytica der Gefäßmuskulatur antagonistisch. Eine große Bedeutung in der Praxis besitzen auch die *Gefäßspasmen*, die mit dem Auftreten von arteriosklerotischen Beschwerden, von Migräne und Epilepsie zusammenhängen. Auch sie reagieren mehr oder weniger auf die meisten Spasmolytica. Auch die *Kälteschäden* sind mit Spasmen der Arteriolen verbunden, bei gleichzeitiger Lähmung und Durchlässigkeitssteigerung der Capillaren.

Eine Beeinflussung von Gefäßspasmen ist auch auf sonstige Weise möglich. Es seien erwähnt die gefäßerweiternden Stoffe der Gewebe (s. S. 105) sowie die *parasympathisch erregenden Stoffe* wie Acetylcholin (s. S. 233), Lentin und Doryl (s. S. 233), Prostigmin (s. S. 235). Die an der *Gefäßmuskulatur angreifenden Spasmolytica* sind S. 276 dargestellt. Hingewiesen sei auch auf die *Gefäß-erweiterung durch Sexualhormone* (s. S. 90) sowie auf das Cyren (s. S. 92). Viele *örtliche Maßnahmen* (s. S. 105) führen zur Gefäßerweiterung. Zuletzt sei die Blockade des Sympathicus (s. S. 230) angeführt.

Andere periphere Spasmen wie die bei der symmetrischen RAYNAUDSchen Krankheit, bei der ein Spasmus der größeren Digitalarterien, oder bei der Akrocyanose, bei der die Arteriolen betroffen sind, pflegen nicht auf Nitrite anzusprechen. Bei solchen Krankheiten wird man an Calciummangel denken. Auch die peripheren Spasmen, die sich besonders bei jungen Leuten in chronisch kalten Füßen und Händen äußern, reagieren auf Calcium und merkwürdigerweise häufig auch auf Lebertherapie oder Wechselbäder. Gefäßspasmen wie Migräne sprechen auch auf Coffein und andere Purinkörper, sowie auf Secalepräparate gelegentlich an.

c) Essentielle Hypertonie.

Unsere heutigen Kenntnisse über *ätiologische* Faktoren bei der Entstehung der *klinischen Hypertension* sind sehr beschränkt. Sie kann im Zusammenhang stehen mit *Wasseraufnahme* und *Ernährung*: beim sog. Bierherz wird Hypertonie beobachtet, und ein entsprechender Mechanismus mag bei der Flüssigkeitsentziehung wirksam sein, die gelegentlich eine Besserung der Symptome zur Folge hat. Auch durch *übermäßige Kochsalzzufuhr* und durch Genußmittel wie Tabak (Arteriitis obliterans) erfolgt eine Belastung des Kreislaufs.

Hypertonie entsteht auch bei *Überfunktion* der *Schilddrüse*, des Hypophysenvorderlappens, bei Tumoren des Nebennierenmarks und bei *Nierenkrankheiten* (s. S. 458). Durch Behandlung dieser Grundübel sucht man den auslösenden Faktor der Hypertonie zu beseitigen.

Eine reflektorische, auch anhaltende *Blutdrucksteigerung* kann vom Vasomotorenzentrum ausgehen, wenn es von ungewöhnlichen *Erregungen* bombardiert wird. Diese können aus der *Peripherie* kommen, und zwar durch Reizung sensibler Nervenendigungen und von Nervenbahnen, besonders auch durch Schmerz- und Kältereize. Rasch *vorübergehende* Blutdrucksteigerung findet sich z. B. auch bei Angina pectoris, bei tabischen Krisen und im Experiment bei Reizung des Ischiadicusstumpfes.

Ungewöhnliche Erregungen, die auf das Gefäßzentrum einwirken, können aber auch von den *übergeordneten Gehirnteilen* stammen. Daher ist ein Zusammenhang der Hypertonie mit Gemütserschütterungen, schweren beruflichen Belastungen u. a. oft nachgewiesen worden, obwohl statistische Untersuchungen ergeben haben, daß in geistig arbeitenden Berufen die Hypertension nicht häufiger ist als bei Landarbeitern. Bei der eigentlichen chronischen Hypertension führen indessen diese zentralen Faktoren nur zu einer Verwicklung und Erschwerung des zugrunde liegenden Krankheitsbildes.

Die Entstehung der essentiellen Hypertonie.

Im Gegensatz zu solchen toxisch, reflektorisch oder psychisch ausgelösten Hypertonien liegt der essentiellen Hypertonie eine Krankheit *sui generis* zugrunde. Hier hat das *Tierexperiment* uns sehr verschiedenartige Einsichten vermittelt.

Zu chronischem Hochdruck führen Operationen am Nervus depressor und Sinus caroticus. Diese wichtigen Blutdruckzügler mögen gelegentlich auch beim Menschen durch degenerative Veränderungen im Gebiete des Aortenbogens und der Carotiden ausgeschaltet werden, obwohl der sog. Vagusdruckversuch bei Vagotonikern bisher keine Abweichung ergeben hat, und daher die Blutdruckzügler im allgemeinen nicht verantwortlich sind.

Allgemein entsteht der Hochdruck durch erhöhten Widerstand in den Arteriolen (Abb. 59). Entscheidend ist dabei die Beteiligung des Splanchnicusgebietes. Die grundlegende Frage

ist nun die, ob dieser erhöhte Widerstand durch periphere oder zentrale Veränderungen entsteht. Früher hat man mehr Gewicht gelegt auf *periphere* Faktoren: Örtliche Spasmen, primär entzündliche und sekundär degenerative Vorgänge in der Arterienwand. In der Tat entsteht die Hypertonie bei Nebennierentumoren hauptsächlich durch periphere Erregbarkeitssteigerung der sympathisch innervierten Gefäßmuskulatur, die verstärkt antwortet auf die physiologischen Erregungen, die vom Vasomotorenzentrum herkommen. Ein ähnlicher Mechanismus trifft möglicherweise für das *Renin* zu. Dieser aus der Niere gewonnene blutdrucksteigernde Stoff (TIGERSTEDT und BERGMANN) wurde von VOLHARD und seinen Schülern (HESSEL) in Beziehung gesetzt zum essentiellen Hochdruck. *Nephrin* ist ein weiterer Stoff, der aus der Niere isoliert worden ist, und der sich auch bei renalem und essentiellem Hochdruck im Blute vorfindet. In reiner Form injiziert, führt er zu lang anhaltender Blutdrucksteigerung. Zuletzt ist gezeigt worden, daß durch *partielles Abklemmen der Nierenarterie* ein chronischer Hochdruck zu erzeugen ist. Infolge der lokalen Anoxämie entsteht ein Gift, das Hypertension verursacht (HARTWICH, VERNEY u. a.). In solchen Experimenten an Affen steigt innerhalb von 8 Monaten der Blutdruck von 130 auf 300 mm. Auch bei der essentiellen Hypertonie des Menschen finden sich in der Niere besonders häufig entzündliche und arteriosklerotische Veränderungen, und das deutet auf einen ähnlichen Mechanismus, wie er dem nephritischen Hochdruck zugrunde liegt. Dafür spricht auch der häufige Übergang des *roten* in den *blassen* Hochdruck.

Hypertonie entsteht aber auch durch chronische Zufuhr von Cholesterin (s. S. 36) oder Adrenalin (s. S. 287). Man erzielt dadurch arteriosklerotische Veränderungen. Eine *Rigidität der Gefäßwände* mag daher bei der Hypertension beteiligt sein.

Es mag aber auch das *Vasomotorenzentrum* selbst betroffen sein. Man stellt sich vor, daß dieses Zentrum — ähnlich wie das Temperaturzentrum im Fieber — ein höheres Erregungsniveau einnehmen kann. Die Ursache der *hypothetischen Erregbarkeitssteigerung des Vasomotorenzentrums* wird von einigen Autoren in einer lokalen Anoxämie oder in degenerativen Vorgängen gesehen, durch die physiologische Hemmungen auf das

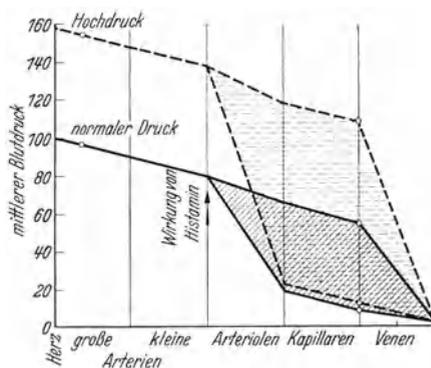


Abb. 59. Blutdruckabfall im Kreislauf bei Hypertonie und bei gesunden Versuchspersonen. Die dunkelgezeichneten Flächen zeigen die Druckveränderungen in den Hautgefäßen nach Histamininjektion. Untere Grenzlinien vor Histamin, obere Grenzlinien nach Histamin. (Nach ELLIS und WEISS.)

Vasomotorenzentrum in Wegfall kommen. In der Tat hat man bei Hochdruck häufig arteriosklerotische Veränderungen in der Gegend des Vasomotorenzentrums gesehen. Es ist indessen ebenso wahrscheinlich, daß das in der Niere entstehende Stoffwechselgift die Ursache der erhöhten Erregbarkeit des Zentrums darstellt.

Eine Stütze für diese zentrale Genese des Hochdruckes erblickt man besonders im häufigen Auftreten anderer Symptome, die mit Mittelhirn und Hirnstamm zusammenhängen: wie Störungen der Schlaf-Wachfunktion, der Reizempfänglichkeit, des inneren Antriebs, die indessen Folgeerscheinungen des peripher erhöhten Blutdrucks sein mögen.

Somit ist bis heute nicht entschieden, ob die essentielle Hypertonie in allen Fällen zentralen oder peripheren Ursprungs ist. Merkwürdigerweise hat auch dasjenige Medikament, das bei dieser Erkrankung am verlässlichsten wirkt, das gleiche Doppelgesicht: Luminal wirkt zentral lähmend und peripher spasmolytisch (Luminaletten zu 0,015 g, 1—4mal täglich).

Vergesellschaftet mit der Hypertonie ist häufig das *cerebrale Asthma cardiale*, das meistens in nächtlichen Anfällen auftritt. Hier kann die Druckerhöhung auf das zunächst versagende linke Herz übergreifen, bei guter Tätigkeit des rechten Herzens, so daß eine Stauung im Lungenkreislauf erfolgt. In solchen Fällen entsteht dann die Gefahr des kardialen Lungenödems, besonders bei gleichzeitiger Flüssigkeitszufuhr (VOLHARD) und nach nächtlicher Hyperpnoe mit vermehrtem venösem Zustrom. Dieses Ödem reagiert prompt auf Nitrite, wenn sie möglichst frühzeitig, zu Beginn der ersten Symptome von Lungenödem, gegeben werden (SCHELLONG): Nitroglycerinum solutum 1%, 4—5 Tropfen alle 2 Stunden, auch als Nitrolingual. In leichteren Fällen ist auch Diuretin 0,5 g, 2- bis 3mal täglich, oder Luminal geeignet.

5. Die Nitritgruppe.

Allgemeines über Nitrite. *Amylnitrit* wurde 1867 von L. BRUNTON zur Behandlung der Angina pectoris eingeführt. Später hat man festgestellt, daß auch einfache anorganische Nitrite, wie Kalium nitrosum (KNO_2) und Natrium nitrosum (NaNO_2), spasmolytisch wirksam sind, ebenso wie bestimmte organische Ester der Salpetersäure (Nitroglycerin und Erythroltetranitrat) (Abb. 60). Die Wirkung solcher Ester ist nach der herrschenden Lehre um so rascher, intensiver und kürzer, je leichter sie spaltbar sind; daher die besonders prompte Wirkung von Amylnitrit. Man nimmt an, daß die aus Nitroglycerin und Erythroltetranitrat abgespaltete Salpetersäure erst zu salpetriger Säure reduziert werden muß, bevor sie zur Wirkung kommt. Es mag aber auch der Alkaligehalt der Gewebssäfte genügen, um eine von ODDO angegebene Reaktion in Gang zu setzen: Nitroglycerin und Erythroltetranitrat spalten nämlich wie alle Nitrate von polyvalenten Alkoholen in Gegenwart von Alkali nicht Nitrat ab, sondern Nitrit.

Die Nitrite wirken hauptsächlich durch direkten Angriff an der glatten Muskulatur der Gefäße. Doch ist beim Amylnitrit auch eine mittelbare Gefäßwirkung, nämlich auf dem Umwege über eine Narkose des Gefäßzentrums, auf Grund seiner Lipoidlöslichkeit, nicht ganz von der Hand zu weisen. Bei den üblichen therapeutischen Dosen erfolgt eine Erweiterung der Blutgefäße ohne gleichzeitige Blutdrucksenkung, da an anderen Stellen gleichzeitig eine Gefäßkonstriktion einsetzt. Es tritt demgemäß nur eine Verlagerung des Blutes ein, was sich plethysmographisch nachweisen läßt. Besonders empfindlich sind dabei Gefäße, die sich in einem *spastischen Spannungszustand* befinden.

Daher beobachtet man z. B. bei *toxischen Gefäßspasmen* nach Einatmen von Amylnitrit oder nach Eingabe von anderen Nitriten eine besonders ausgesprochene spasmolytische Wirkung (s. S. 99).

Bei der Lösung des akuten Anfalls von *Angina pectoris* steht das Amylnitrit wegen seiner prompten Wirkung nach wenigen Atemzügen an erster Stelle. Aber auch Nitroglycerin wird zur Lösung des Anfalls verwendet. Seine Hauptbedeutung besitzt es bei der prophylaktischen Anwendung. Hier kann man auch Erythroltetranitrat und Natrium nitrosum versuchen.

Rp. Amylii nitrosi, 3 Tropfen in Glasröhrchen, 10 Stück.

S. 1 Röhrchen im Taschentuch zerbrechen und einatmen.

Nitrite wirken aber besonders bei allen *arteriosklerotischen Spasmen* und damit gegen bestimmte cerebrale und periphere Symptome der Arteriosklerose. Bei Arteriosklerose der Gehirngefäße kann gelegentlich nach höheren Dosen eine zu starke Erweiterung der Arterien stattfinden, und es können dadurch, wie bei Jodismus, diapedetische Blutungen und lokale Ödeme des Gehirns mit den entsprechenden zentralen Symptomen ausgelöst werden.

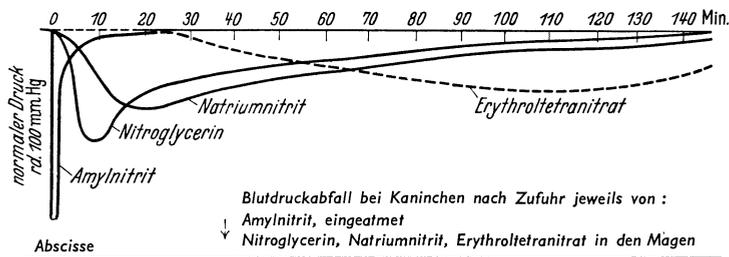


Abb. 60. Wirkung von Nitriten beim Kaninchen. (Nach BRADBURY.)

Bei der Behandlung *epileptischer Symptome*, z. B. der *Aura epileptica*, mit Hilfe von Nitriten kommen zwei völlig verschiedene Wirkungsweisen dieser Stoffe ins Spiel. Sofern das Krankheitsbild durch Angiospasmus beherrscht wird, ist wohl die unmittelbare spasmolytische Wirkung der Nitrite im Spiel. Die Nitrite sind aber gleichzeitig auch Antagonisten bei zentralen Krämpfen der verschiedensten Art, wie sie durch die toxische Wirkung von Krampfgiften, z. B. durch Cocain, herbeigeführt werden, und zwar hängt diese krampflösende Wirkung zusammen mit der nach höheren Dosen von Nitriten einsetzenden allgemeinen Blutdrucksenkung. Davon kann man z. B. bei Cocainvergiftung Gebrauch machen, da man nach Einatmung von Amylnitrit eine Milderung der Krämpfe sieht.

Durch *höhere Dosen* werden immer weitere Gefäßgebiete von der Spasmolyse betroffen; besonders kommen die Gefäße des Splanchnicusgebietes ins Spiel, so daß ein Absinken des Blutdruckes stattfindet. Damit ist unter Umständen auch eine *Entlastung des Herzens* verbunden, das gegen einen geringeren Widerstand arbeiten muß. Die Lösung eines Anfalls von *Angina pectoris* mag — abgesehen von der Erweiterung der Coronargefäße — auf dieser Entlastung des Herzens beruhen, wie denn auch das *Asthma cardiale* durch Nitrite günstig beeinflusst wird.

Die Wirkung der Nitrite richtet sich besonders elektiv auf die Gefäßmuskulatur; indessen kann man eine geringgradige *Spasmolyse auch an anderen glatten Muskeln* beobachten. Besonders versucht man gelegentlich die Nitrite bei *Spasmen der Bronchialmuskulatur*, wenn andere, sonst bessere Arzneistoffe versagen.

Auch die gelegentlich beobachtete spasmolytische Wirkung von Bismutum subnitricum bei Magen-Darmulcus wird erklärt durch Freiwerden von Nitriten (s. S. 332). Eine bemerkenswerte Wirkung haben die Nitrite auch bei *Spasmen des ODDischen Sphincters* und daher in bestimmten Fällen von Gallenkolik.

Toxikologie. Mit dem sinkenden Blutdruck können *leichte und schwere Zirkulationsstörungen* sich entwickeln; abgesehen von stärkster Herzbeschleunigung, Herzklopfen u. a. kann auch Kollaps eintreten. Im Blut läßt sich *Methämoglobin* nachweisen. Nach hohen Dosen von *Amylnitrit* macht sich dessen *narkotische Wirkung* bemerkbar (Schwindel, Rausch, Bewußtlosigkeit).

Amylnitrit. Seine Wirkung nach Einatmung von 2—3 Tropfen dieser süßlich fruchtartig riechenden Flüssigkeit zeigt sich fast augenblicklich — unter gleichzeitiger Pulsbeschleunigung, die durch den Sinus caroticus vermittelt wird (LILJESTRAND) — in einer Erweiterung der Blutgefäße von Kopf und Hals, ähnlich wie bei der Schamröte. Ist das der Fall, so darf man annehmen, daß auch andere nicht sichtbare Gefäße, wie die des Gehirns, der Gehirnhäute, besonders die Coronararterien sich ebenfalls erweitern, und daß diese Erweiterung sich später auch gemeinsam mit der Gesichtsröte wieder verliert, also nach etwa 5—10 Minuten.

Nitroglycerin ist bekanntlich ein Sprengstoff, der außerordentlich explosibel ist und für praktische Zwecke erst verwandt werden kann, wenn er vorher mit Diatomeenerde versetzt wurde (Dynamit).

In der Apotheke ist die nicht explosible, 1%ige alkoholische Lösung vorrätig. Nitroglycerin wirkt langsamer als Amylnitrit, peroral in etwa 10 Minuten. Von der Mundschleimhaut jedoch wird die alkoholische Lösung von Nitroglycerin besonders rasch resorbiert, was z. B. zum Zwecke der Lösung eines Anfalls von Angina pectoris ausgenützt werden kann (4—5 Tropfen von Nitroglycerinum solutum 1% (DAB).

Die Wirkung des Nitroglycerins hält etwa 2—3 Stunden an. Durch wiederholte Gaben in geeigneten Abständen kann man daher das Gefäßsystem den ganzen Tag lang unter der Wirkung des Nitroglycerins halten. Nitroglycerin hat eine ganz besonders *große therapeutische Breite*. Während schon nach der therapeutischen Dosis von 1 mg Gesichtsröte und andere Zeichen der Gefäßwirkung eintreten können, sind z. B. bei Selbstmordversuchen enorme Dosen — bis zu 18 g — vertragen worden. Die Vergiftung besteht dann in schwerem Kollaps der Zirkulation wie bei den übrigen Nitriten. Bei chronischer Zufuhr ist oft eine allmähliche Steigerung der Dosen notwendig. Indessen gibt es auch Kranke, die überempfindlich werden. Dann kann schon die therapeutische Dosis von 1 bis 2 mg Nitroglycerin schwere allergische Erscheinungen herbeiführen. Es gibt Arbeiter, die in Nitroglycerinbetrieben überempfindlich geworden sind und die Asthmaanfalle oder Urticaria bekommen, wenn sie nur die Tür zum Betrieb aufmachen oder einem Nitroglycerinarbeiter die Hand geben. Auch können dann die Erscheinungen der chronischen Vergiftung mit Nitroglycerin auftreten: Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen, daneben selten psychische Störungen.

Rp. Nitroglycerini soluti 3,0 (= 30 mg)
 Massae pil. q. satis fiant pil. Nr. XXX.
 S. Alle 2—3 Stunden 1—2 Pillen.

Erythroltetranitrat ist der nächste Verwandte des Nitroglycerins. Er entsteht durch Nitrierung des vierwertigen Alkohols Erythrit und besitzt eine besonders lang anhaltende Wirkung von etwa 3—4 Stunden, braucht demnach nicht so häufig gegeben zu werden wie Nitroglycerin, ist aber deutlich schwächer (Dosis 0,025—0,05 g).

Natrium nitrosum (NaNO_2) ist das einzige anorganische Nitrit, das in der Therapie verwendet wird. Seine Resorptionsgeschwindigkeit ist sehr viel geringer als die des Nitroglycerins und dementsprechend setzt die Wirkung sehr langsam ein. Sie hält einige Stunden an. In genügenden Dosen führen auch die anorganischen Nitrite zur Bildung von *Methämoglobin*. Im täglichen Leben sind sie gefährliche Gifte wegen der gelegentlichen Verwechslung mit Kochsalz; es sind viele Todesfälle vorgekommen.

Die Salze der **Salpetersäure** (HNO_3), die *Nitrate*, sind an sich harmlos. Natriumnitrat z. B. wird im Pökelfleisch an Stelle von Kochsalz verwendet. Unter gewissen Bedingungen indessen können im Körper die Nitrate in Nitrite übergehen. Bei Tieren mit Pansenmagen (Kühen, Schafen u. a.) unterliegt das Nitrat nach der Aufnahme so starken bakteriellen Reduktionsvorgängen, daß nach etwas höheren Nitratdosen tödliche Nitritvergiftungen beobachtet worden sind. Auch beim *Menschen* kann in seltenen Fällen eine Nitritbildung erfolgen. Dazu müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein (verlangsamte Exkretion der Nitrate durch Nierenschädigung, vermehrte Reduktion im Darmkanal, z. B. bei Obstipation, verlangsamte Resorption der Nitrate aus dem Darmkanal). In solchen Fällen kann *Methämoglobinbildung* auftreten.

Auch durch Erhitzung können die Nitrate teilweise zu Nitriten reduziert werden. Daher versucht man gelegentlich die Nitrate bei *Spasmen der Bronchialmuskulatur*, z. B. als Charta nitrata ($\frac{1}{4}$ Quartblatt zur Räucherung). Auch in sog. Räucherpulvern sind salpetersaure Salze enthalten (Fol. Stramonii nitrata, etwa 5,0 g zur Räucherung).

Ergänzungsteil.

Sonstige Spasmolytica.

Die wichtigsten Arzneimittel zur pharmakologischen Beeinflussung örtlicher und allgemeiner Gefäßspasmen sind in den *Nitriten* (s. S. 276) und dem *Luminal* (s. S. 187) bereits dargestellt worden. Obwohl sich die Hauptwirkung dieser Stoffe durchaus auf das Gefäßsystem erstreckt, so zeigt sich doch andererseits ihre spasmolytische Wirkung auch mehr oder weniger an der glatten Muskulatur von Magen und Darm, von Gallenblase und Gallengängen, von Eileiter und Uterus, Bronchien usw.

Sie unterscheiden sich damit grundlegend von den gefäßerweiternden Stoffen der Gewebe wie Acetylcholin, Adenosinphosphorsäure, Histamin, die an der übrigen glatten Muskulatur des Körpers nicht nur keine Entspannung, sondern sogar eine Tonuserhöhung herbeiführen wie Acetylcholin am Darm, Histamin an den Bronchien oder am Uterus. In die Reihe dieser Stoffe, deren spasmolytische Wirkung sich ausschließlich auf das Gefäßsystem erstreckt, gehören auch Gewebsextrakte, wie Padutin und Lacarnol, sowie die Purinabkömmlinge (Coffein, Theobromin, Theophyllin).

Die infolge unmittelbaren Angriffs an der glatten Muskulatur spasmolytisch wirkenden Stoffe unterscheiden sich auch grundlegend von denjenigen, die über das autonome Nervensystem wirken. Die spasmolytische Wirkung von Stoffen wie Atropin, Adrenalin, Ergotamin u. a. hängt in hohem Maße davon ab, ob das periphere Erfolgsorgan auf Reizung des entsprechenden autonomen Nerven mit Erregung oder Lähmung anspricht. Für praktische Zwecke genügt es in dieser Hinsicht wohl zu wissen, daß Spasmen im Bereich des Magen-Darmtractus oft ausgezeichnet auf *Belladonnapräparate* antworten, Spasmen der

Atemwege dagegen weniger gut, und Gefäßspasmen überhaupt nicht, da bekanntlich die parasympathische Innervation der Gefäße umstritten ist. Es genügt weiter, wenn man die starke spasmolytische Wirkung des *Adrenalins* und anderer sympathomimetischer Stoffe auf die Bronchialmuskulatur kennt, während die gleichen Stoffe an den Gefäßen nicht Spasmolyse, sondern Spasmen selber herbeiführen, die dann ihrerseits durch Lähmung des Sympathicus, d. h. durch Zufuhr von Secalepräparaten unter Umständen gelöst werden können.

Die gefäßspasmolytische Wirkung läßt sich nach eigenen Untersuchungen messen am Cocainkrampf der Ratte, da alle derartigen Stoffe die Krämpfe abschwächen, so daß zu deren Auslösung höhere Dosen notwendig werden.

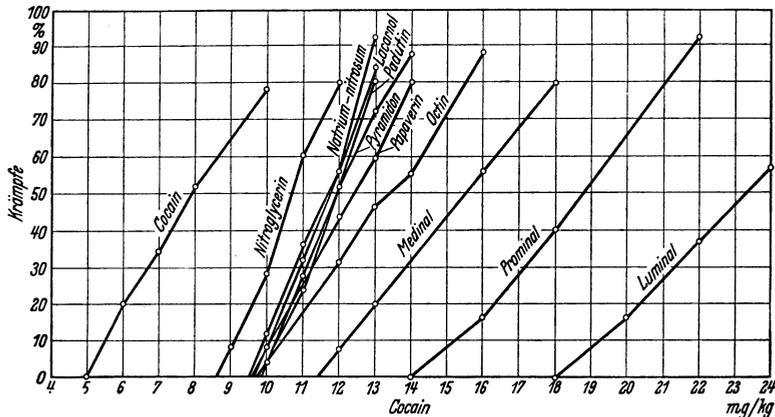


Abb. 61. Gefäßspasmolytisch wirksame Stoffe, gemessen an der Gegenwirkung gegen Cocainkrämpfe an Serien von je 25 Ratten. Man sieht z. B., daß 8 mg Cocain bei 50% der Tiere zu Krämpfen führen; nach Vorbehandlung mit Luminal sind 23 mg erforderlich. (Aus F. EICHOLTZ und Th. KIRSCH: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 184, 675 [1937].)

In der obenstehenden Abbildung sind $\frac{1}{5}$ letale Dosen der einzelnen Stoffe subcutan verabfolgt worden. Bei Luminal und Medinal kommt noch die narkotische Wirkung ins Spiel (Abb. 61); es wird jedoch deutlich, daß Luminal als der stärkste Antagonist gegenüber derartigen Krampfgiften zu betrachten ist.

Papaverin als Lähmungsmittel der *gesamten* glatten Muskulatur steht an erster Stelle (s. S. 209). Chemisch gesehen ist es ein Benzylabkömmling des Isochinolins, und bemerkenswerterweise besitzen auch andere Benzylderivate wie Benzylbenzoat und Emetin spasmolytische Wirkung. Indessen entfaltet auch der nach Abspalten des Benzylalkohols übrigbleibende Isochinolinkörper seinerseits spasmolytische Wirkung. In Form von Papaverinum hydrochloricum (DAB.) ist es innerlich wenig wirksam. Bei parenteraler Zufuhr (0,03—0,1 g, mehrmals täglich) ist seine schlechte Löslichkeit in Wasser (1:40) zu berücksichtigen.

Eupaverin ist ein naher, synthetisch dargestellter Verwandter des Papaverins, ebenfalls ein Isochinolinabkömmling. Es besitzt auch ganz ähnliche pharmakologische Eigenschaften. Es hat sich besonders bewährt bei Embolie der verschiedensten Lokalisation und wirkt hierbei hauptsächlich auf die durch den Reiz des Embolus spastisch kontrahierte Gefäßmuskulatur, wodurch die Undurchgängigkeit der Gefäße noch verschlimmert würde (2—6 ccm Eupaverin .iv. zu 0,03 g in ccm, später alle 2—4 Stunden 1—2 ccm; zum Teil sind noch höhere Dosen notwendig). Das Präparat hat sich auch bei Gefäßkrämpfen des Auges, z. B. bei Methylalkohol- und Chininvergiftung, bewährt.

Ein weiterer synthetisch dargestellter Stoff der Papaverinreihe ist das bemerkenswerte *Perparin* (Diäthoxy-diäthoxybenzyl-isochinolin). Dieses Spasmolyticum ist auch per os wirksam und durch große therapeutische Breite ausgezeichnet.

Durch *schwache spasmolytische Wirkung* ist auch das *Pyramidon* ausgezeichnet (s. S. 203). In dieser Hinsicht aber sind auch die verschiedensten ätherischen Öle wirksam, insbesondere *Fenchel* (S. 501), *Kümmel* (S. 501), *Pfefferminze* (S. 499) und *Rettich*. Die lähmende Wirkung dieser Gruppe ist unabhängig vom autonomen Nervensystem und läßt sich an jedem beliebigen, isolierten oder in situ befindlichen glattmuskuligen Organ demonstrieren. Klinisch werden solche Stoffe bei Spasmen der glatten Muskulatur angewandt, Pfefferminztee und Rettichsaft z. B. bei leichten Gallenkoliken.

Als weiteres Spasmolyticum sei *Octin* aufgeführt. Octinum ist Methyloctenylamin, $C_8H_{15}-NH-CH_3$. Es setzt bei Krampfständen den Tonus der glatten Muskulatur herab und vermindert gleichzeitig durch Erregung des Sympathicus die durch Parasympathicusübererregung entstandenen Hypermotilitäten und -sekretionen im Darm und an anderen vegetativ innervierten Organen. Dieser doppelte Angriff hat zur Folge, daß es sich am Krankenbett gegenüber dem Papaverin oft als zuverlässiger erwiesen hat. Vorsicht ist geboten bei intravenöser Injektion wegen der dabei häufig auftretenden starken Blutdrucksteigerung. Hier zeigt sich ein dritter Angriffspunkt des Stoffes. E. D. von Octinum hydrochloricum 0,1 g.

Auch *Uzara*, eine in ihrer afrikanischen Heimat gegen Dysenterie und Dysmenorrhoe verwandte Droge, bildet wie Octin einen Übergang zu den Stoffen der Adrenalingruppe. Sie enthält Glykoside, darunter Uzarigenin, dessen chemische Konstitution mit der des Digitoxigenins verwandt ist und das eine schwache digitalisähnliche Wirkung hat. Gleichzeitig entfaltet es sympathomimetische Wirkung, die sich an den Hohlorganen des Abdomens spasmolytisch äußert. Spasmolytisch wirkt auch das *Dolantin* (s. S. 218).

Ein naher Verwandter des Histamins ist das synthetische **Priscool** (Benzylimidazolin). Dieser Körper besitzt starke gefäßerweiternde und blutdrucksenkende Wirkung, führt auch zu verstärkter Magensaftsekretion, ähnlich wie Histamin, doch fehlt ihm dessen capillarschädigende Wirkung. Er ist, wie so viele andere Stoffe, bei peripheren Durchblutungsstörungen wirksam.

6. Vorbemerkungen über die Blutgefäße.

An einer früheren Stelle wurde dargelegt (s. S. 254), daß die Hauptregulation der Blutverteilung im Körper durch die vasomotorischen Nerven erfolgt, deren übergeordnete Zusammenfassung und Koordination im Gefäßzentrum vor sich geht. Der physiologische Tonus dieses Zentrums hat zur Folge, daß in der Ruhe vom Minutenvolumen des Herzens die Coronararterien etwa 10%, die Nieren 30%, die Schilddrüse 5%, das Abdomen 2%, die übrigen Körpergebiete rund 40% aufnehmen (REIN). Mit der wachsenden Tätigkeit des einzelnen Organs können indessen erheblich größere Mengen dahin abströmen, und zwar — sofern die zentrale Regulation nicht versagt — unter entsprechender Gefäßkonstriktion in anderen Gefäßprovinzen.

Es entsteht nun die Frage, wie dieses *Eingreifen des Gefäßzentrums* in Gang gesetzt wird. Nach unseren heutigen Kenntnissen sind es chemische Stoffe, die bei vermehrter Tätigkeit des Einzelorgans in Freiheit gesetzt werden, und die eine örtliche Hyperämie zur Folge haben, und zwar unter Beteiligung von *Axonreflexen* (s. S. 106). Diese wiederum führen zu Blutdruckschwankungen, die von den pressosensiblen Zonen der Peripherie aus registriert werden. Nach dem Vorbilde des Sinus caroticus angelegt, geben diese Zonen den Reiz weiter nach dem Gefäßzentrum, und diese ganze Reihe von Einzelvorgängen

geht so rasch vor sich, daß bereits innerhalb von 4 Sekunden nach Eintritt des vermehrten örtlichen Blutbedarfs die Umstellung des Kreislaufs erfolgt ist, während die örtlich im tätigen Organ entstehenden Stoffwechselprodukte selbst erst in etwa 16—24 Sekunden das Zentrum erreichen können.

Aus allem aber geht hervor, daß der Spannungszustand in der Muskulatur der Blutgefäße, einschließlich des Capillargebietes in höchstem Maße empfindlich ist gegen Reize der verschiedensten Art. Sofern eine *Lähmung dieses Gefäßtonus* weiteste Gefäßgebiete betrifft, muß das zu verhängnisvollen Erscheinungen führen, da das Gefäßzentrum eine allzu große Blutabzapfung nicht mehr ausregulieren kann, so daß dann mit bedrohlicher Blutdrucksenkung und allen ihren Folgeerscheinungen (Verlangsamung des Blutstromes, Anoxämie des durchströmten Gewebes u. a.) zu rechnen ist. Besonders auffallend und folgenreich werden dabei jene Gefäßlähmungen sein, die an den Blutspeichern vor sich gehen.

Solche Folgezustände lassen sich voraussehen, wenn sich größere Mengen der *gewebseigenen gefäßerweiternden Stoffe* wie Acetylcholin, Histamin, Adenosin-körper im Blute anhäufen oder wenn diese Stoffe von außen zugeführt werden (s. S. 106).

Neben den gewebseigenen Giften sind es *bestimmte Arzneistoffe*, die durch Lähmung des Gefäßtonus infolge direkten peripheren Angriffs zu Kollapserscheinungen führen können, wie etwa die *Nitrite*. Für die Klinik aber besonders wichtig ist die unmittelbare periphere Gefäßlähmung, die bei *Infektionskrankheiten* unter der Einwirkung bestimmter *Bakterientoxine* oder von *Fäulnisgiften* vor sich geht.

Eine *periphere Lähmung* des gesamten Capillargebietes sieht man auch unter der Wirkung der *Capillargifte*.

Verfolgt man die Wirkung solcher Stoffe am Mesenterium des Frosches, so sieht man, wie z. B. nach Gold- oder Silbersalzen massenhaft neue Capillaren auftreten. Das Capillarnetz kann 3—4mal so dicht werden wie vorher (HEUBNER). Ähnlich wirken Arsen, Antimon, Emetin, Colchicin u. a. Man spricht in bedrohlichen Fällen dann auch von Verbluten ins Capillargebiet.

Auch die unmittelbar durch Gifte oder Toxine gelähmte Gefäßmuskulatur steht noch unter dem Einfluß des Vasomotorenzentrums, und kann daher auf zentral analeptische Stoffe noch ansprechen. In tiefer Narkose aber kann die Ansprechbarkeit des Zentrums auch auf höchste Dosen der Analeptica und Weckmittel verlorengegangen sein, und der Tierversuch zeigt, daß in solchen Fällen eine Kombination der Weckmittel mit peripheren Kreislaufmitteln erheblich günstiger ist als Weckmittel allein. Nach Vergiftung mit einer sicher tödlichen Veronaldosis z. B. läßt sich das Schicksal der Tiere mit Cardiazol allein nicht aufhalten, wohl aber mit dem gleichen Stoff in Kombination mit Ephedrin oder Veritol. Man hat sich vorzustellen, daß erst unter der Wirkung der peripheren Kreislaufmittel eine genügende Blutversorgung des Zentralnervensystems geschaffen werden muß, bevor die Weckmittel in solchen Fällen wirken können. Auch muß man damit rechnen, daß gelegentlich die Überleitung der zentralen Impulse zu den Gefäßmuskeln nicht mehr in der erwarteten Weise vor sich geht. So können bestimmte vasomotorische Reflexe durch örtliche Anoxämie unterdrückt werden. Auch sind die vom Zentrum ausgesandten Impulse, verglichen mit der Stärke der Gefäß- und Muskellähmung, vielleicht zu milde.

Bei diesen Zuständen aber sollen diejenigen Kreislaufmittel herangezogen werden, die durch unmittelbaren Angriff in der Peripherie einen erhöhten

Spannungszustand der Gefäße herbeiführen, wie einerseits die Stoffe der Adrenalin-Ephedringruppe, andererseits die mit besonderer Capillarwirkung ausgestatteten Hypophysenhinterlappenextrakte bzw. Vasopressin. Solche peripheren Kreislaufmittel wirken in schweren Fällen häufig sicherer als die zentralen Analeptica. Sie sind gleichzeitig pharmakologische Antagonisten der peripheren gefäßerweiternden Gifte (Histamin, Acetylcholin, Adenosinkörper, Nitrite, Bakterientoxine, Capillargifte).

Hinterlappenpräparate greifen ohne Zwischenschaltung empfindlicher physiologischer Apparate (z. B. von sympathischen Nervenendigungen im Fall der Sympathomimetica — vom Vasomotorenzentrum, Nerven, peripheren Ganglien, sympathischen Nervenendigungen im Fall der zentralen Analeptica) unmittelbar an der glatten Muskulatur der Gefäße an. Sofern die Reaktionsfähigkeit der obigen Zwischenstationen durch einen pathologischen Zustand beeinträchtigt wird, sollten daher die Hinterlappenpräparate besonders verlässliche Kreislaufmittel sein. Für Kleinkinder trifft das auch zu (s. S. 95). Beim Erwachsenen dagegen sind die schweren Nebenwirkungen auf die Coronargefäße und die übrige glatte Muskulatur zu berücksichtigen. Da auch die Sympathomimetica, obwohl sie an der Gefäßmuskulatur einigermaßen sicher wirken, die Korrelationen des Körpers nicht intakt lassen, so sind bei Gefäßschwächen der Erwachsenen zunächst die zentralen Analeptica zu empfehlen, für die solche Bedenken nicht existieren.

7. Die Adrenalin-Ephedringruppe.

a) Adrenalin.

Die Geschichte und Chemie sowie die allgemeine physiologische und pathologische Bedeutung des Adrenalins sind S. 74 geschildert worden. Die im natürlichen Geschehen aus den Nebennieren in das Blut übertretenden Adrenalinmengen sind Mittler eines in Wirkungen und Nebenwirkungen zweckgerichteten und daher optimalen biologischen Wirkungskomplexes. Bei der künstlichen Einführung von Adrenalinlösungen in den Organismus, die an anderer Stelle, in anderer Dosis und mit anderer Injektionsgeschwindigkeit und besonders bei nicht so sorgfältig abgewogener Indikation stattfindet, kann das Wirkungsbild einen durchaus anderen Charakter besitzen. Es entbehrt nicht der toxischen Nebenerscheinungen verhängnisvollster Art, die im physiologischen Geschehen nicht zur Beobachtung kommen.

Pharmakologie. Bei *örtlicher Injektion* oder beim Aufbringen von Adrenalinlösungen auf Schleimhaut und Wunden erfolgt eine *Gefäßkonstriktion*, am einfachsten zu studieren am klassischen Objekt des LÄWEN-TRENDELENBURGSchen Froschdurchströmungspräparates. Die Gefäßreaktion läßt sich aber auch an isolierten Arterien- und Venenstücken des Warmblüters sowie an Einzelcapillaren beobachten; sie betrifft daher mehr oder weniger alle Teile des peripheren Gefäßsystems. Die Wirkung hält längere Zeit an, so daß z. B. entzündete Schleimhäute zum Anschwellen gebracht werden und nässende Ekzeme weniger sezernieren (Solutio Suprarenini 1:2000). Auch lokale Blutungen werden gestillt.

Werden gleichzeitig andere Stoffe einfacher Natur, wie Milchzucker, oder pharmakologisch aktive Stoffe, wie Lokalanästhetica, zusammen mit Adrenalin injiziert, so werden diese durch die Anämie an Ort und Stelle festgehalten (s. S. 225). Dagegen schließt sich häufig an die Gefäßkonstriktion eine *Erweiterung* an: Es entsteht, besonders am Auge, die Gefahr von *Nachblutungen*.

In bestimmten Gebieten, vielleicht zusammenhängend mit einer örtlichen Anoxämie oder mit Kohlensäureverarmung (REIN) kann eine paradoxe Reaktion eintreten, so daß die Gefäße nicht verengert, sondern sogar erweitert werden.

Die am ganzen Tier nach Ausschwemmung hoher Adrenalinmengen aus den Nebennieren als Notfallreaktion einsetzenden Allgemeinerscheinungen (s. S. 75) treten in ähnlicher Weise auch nach intravenöser Injektion von Adrenalin ein.

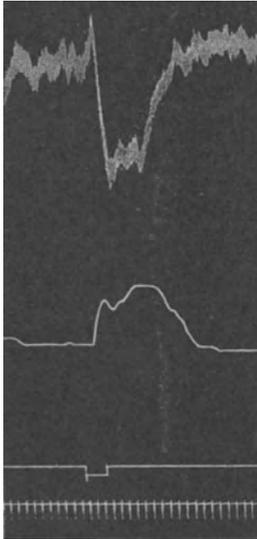


Abb. 62. Carotisdruck und Beinvolumen der Katze bei einer blutdrucksenkenden Adrenalin-einspritzung. Der Blutdruck (Hg-Manometer) sinkt auf 0,0025 mg A. pro Kilo in 30 Sekunden intravenös ab, gleichzeitig nimmt das Beinvolumen zu. Zeit in 10 Sekunden.
(Nach EICHHOLTZ.)

Sie betreffen alle diejenigen Einzelorgane, die von sympathischen Nerven versorgt werden. Auch nach Isolierung dieser Organe, die in geeigneten Nährlösungen lange Zeit überleben können, tritt an ihnen die charakteristische Adrenalinreaktion auf. Die Art dieser Reaktion ist genau die gleiche, wie wenn man den sympathischen Nerven elektrisch reizen würde. Die genaue Bestimmung des pharmakologischen Angriffspunktes hat ergeben, daß durch Adrenalin eine *Erregung der sympathischen Nervenendigungen* gesetzt wird.

Therapie. Lokal werden Adrenalinlösungen angewandt zur Stillung von Blutungen und zur Behandlung von Schleimhautschwellungen. Wichtiger ist der Adrenalinzusatz bei der Lokalanästhesie (s. S. 225).

Was die Allgemeinwirkung des Adrenalins angeht, so muß man scharf unterscheiden zwischen *subcutaner* und *intravenöser* Anwendung. Eine perorale Zufuhr von Adrenalin kommt im allgemeinen nicht in Frage, da die sehr empfindliche Substanz in Darm und Leber rasch zerstört wird, während sie im Magen, z. B. bei Magenblutungen, noch wirksam ist.

Bei *subcutaner* Injektion der üblichen Dosis von 0,5 ccm der käuflichen Suprareninlösung 1:1000 erfolgen im allgemeinen *keine sympathischen Reizwirkungen*. Es erfolgt keine Beschleunigung des Herzens und keine Erhöhung des Blutdrucks. Bei sonst gesunden Personen ist das so selten, daß darauf ein Test zur Diagnose des Basedow gegründet werden konnte. Basedowfälle sind nämlich wegen des bereits erhöhten Sympathicotonus überempfindlich gegen Adrenalin. Gesunde Versuchspersonen reagieren dagegen auf solche Dosen häufig mit einer Senkung des diastolischen Drucks. Es erfolgt dabei eine Verlagerung des Blutes in andere Gefäßgebiete (Abb. 62), und die nach kleinen Adrenalindosen gelegentlich beobachteten Gefäßstörungen und Kollapszustände werden dadurch verständlich. Dagegen führt die subcutane Injektion von Adrenalin regelmäßig zu einer *Erhöhung des Blutzuckers*; der dabei mobilisierte Traubenzucker entstammt den Glykogendepots in Leber und Muskulatur. In seltenen Fällen tritt auf Adrenalininjektion keine Blutzuckererhöhung ein (Glykogenspeicherkrankheit). Es findet sich weiter eine *Steigerung des Stoffwechsels*. Bei *allergischen Krankheiten*, besonders bei schweren Anfällen von Asthma bronchiale, kann Adrenalin lebensrettend wirken. In solchen Fällen wirkt Adrenalin (0,2—0,5 ccm 1:1000) allein oder in Kombination mit Hypophysenpräparaten (Asthmolysin, Asthmatrin) spasmolytisch auf die Bronchialmuskulatur und

bildet in dieser Hinsicht unser verlässlichstes Medikament. Ebenso ist Adrenalin wirksam bei anderen allergischen Erscheinungen wie beim QUINCKESchen Ödem, doch wird meistens die ebenso wirksame und weniger gefährliche Calciuminjektion vorgezogen. Nach subcutaner Injektion sieht man häufig auch eine Besserung von Kollapserscheinungen; offensichtlich kann der Kreislauf in solchen Fällen überempfindlich sein gegen Adrenalin. Die gleiche obige Dosis ist auch bei ADAMS-STOKESSchen Anfällen wirksam.

Mit *sicheren sympathischen Erregungserscheinungen* (Verbesserung der Herzarbeit, Entleerung der Blutdepots, Blutdrucksteigerung) kann man indessen nur rechnen bei *intravenöser Zufuhr von Adrenalin*.

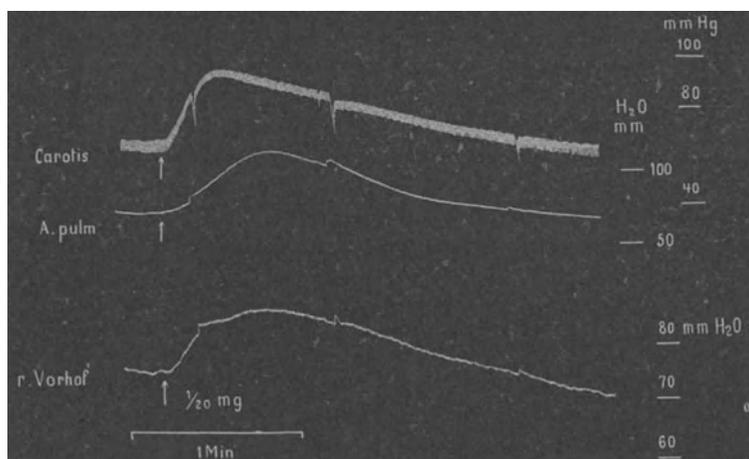


Abb. 63. Carotis-, Pulmonalarterien- und rechter Vorhofdruck einer Katze, 3 kg $\frac{1}{20}$ mg Adrenalin intravenös. (Nach KRAYER und P. TRENDELENBURG.)

Wichtig ist für die übliche Art der intravenösen Injektion, daß die Steigerung des Blutdrucks nach 0,2—0,5 ccm der 10fach verdünnten officinellen Lösung nur wenige Minuten anhält (Abb. 63). Anschließend kann sogar eine noch stärkere Blutdrucksenkung erfolgen. Eine gewisse vorübergehende Blutdruckwirkung kann auch die *intramuskuläre* Injektion herbeiführen. Um eine Dauerwirkung zu erreichen, sind *Dauerinfusionen* nötig. Dadurch läßt sich der Blutdruck im Experiment am darniederliegenden Kreislauf bei Verwendung geeigneter Suprareninkonzentrationen mit fast maschinenmäßiger Sicherheit auf jede gewünschte Höhe einstellen.

Die gleiche Adrenalindosis, die am darniederliegenden Kreislauf bei Tier und Mensch ihre günstigen Wirkungen ausübt, kann bei nicht pathologisch herabgesetztem Blutdruck eine geradezu *gefährliche Reaktion* auslösen. Unter diesen Umständen wird nämlich die einsetzende Blutdrucksteigerung nahezu augenblicklich ausreguliert durch außerordentlich starke Gefäß-Herzreflexe, die hauptsächlich über den Nervus depressor und den Sinus caroticus verlaufen. Dadurch kann eine solche Herzscheidung eintreten, daß an Stelle der erwarteten Blutdruckerhöhung eine abrupte Blutdrucksenkung mit starken Vaguspulsen und anderen Herzerscheinungen, sowie starker Verlangsamung der Blutströmung auftritt. Grob gesprochen läßt sich sagen, daß Adrenalin auf Herz und Gefäße

um so günstiger wirkt, je mehr der Kreislauf darniederliegt, und daß der gleiche Stoff in gleicher Dosis um so verhängnisvoller wirkt, je mehr der Spannungszustand von Herz und Gefäßen sich dem Normalen nähert oder gar die Grenzen des Normalen in Richtung einer Übererregung übersteigt.

Die früher befürwortete, aber ungemein gefährliche intrakardiale Injektion von Adrenalin bei stillstehendem Herzen erübrigt sich, seitdem man weiß, daß bei künstlicher Atmung das Blut trotz anscheinend völligem Herzstillstand noch weiter bewegt wird, so daß auch in diesem Falle eine intravenöse Injektion noch ins Herz gelangen kann. Im Notfall kommen nach THIEL höchstens 1—2 Tropfen der Suprareninlösung 1:1000 mit Blut verdünnt für intrakardiale Injektion in Betracht.

Toxikologie. Hohe Adrenalindosen wirken in erster Linie toxisch auf Herz und Gefäße. Leichte Symptome bestehen in Herzklopfen, Herzbeschleunigung, Labilität des Gefäßsystems, Ohnmacht. Durch die zunehmende Vergiftung wird besonders das Herz betroffen, das unter Adrenalinwirkung einen erhöhten Sauerstoffbedarf besitzt (GREMELS). Es kommt zu *anginösen Anfällen*.

Diese schwere Nebenwirkung ist — nach WENCKEBACH in naiver Weise — sogar als diagnostische Probe auf Angina pectoris angewandt worden. Die Patienten bekommen nämlich sofort einen „typischen“ Anfall.

In einem solchen Fall löste die subcutane Injektion von 1 ccm Epinephrinlösung einen heftigen Anfall von Brustschmerzen von über 8 Stunden Dauer aus sowie Kollaps, Bewußtlosigkeit, Pulslosigkeit, Atemstillstand, Bradykardie und Blutdrucksenkung von 170/115 auf 80/60 mm. Ein ähnlicher Anfall trat bei einem Assistenten WENCKENBACHS, einem vollkommen gesunden Mann, im Selbstversuch nach einer etwas größeren Dosis ein.

Für Adrenalin spezifisch ist weiter die Neigung zu heterotoper Reizbildung, dadurch gekennzeichnet, daß der Anstoß zur Herzkontraktion nicht wie gewöhnlich vom Sinusknoten, sondern von den Reizbildungszentren II. Ordnung ausgeht. Dadurch können Kammerflimmern und Sekunden-Herztod entstehen. Die Gefahr wird noch verstärkt *durch die Dissoziation von rechtem und linkem Herzen*, mit der auch nach einer gewöhnlichen therapeutischen Dosis gerechnet werden muß.

Diese Gefahr ist besonders groß bei geschädigtem Herzen, bei Basedowkranken, bei Coronarsklerose und bei allen Erschöpfungszuständen des Herzens, wie nach Infektionskrankheiten, sowie am digitalisierten Herzen. Hier sollte man ganz auf Adrenalin verzichten. Sie ist auch vorhanden bei subcutaner Injektion von Adrenalin. Nach 1 ccm 1:1000 kann man vor dem Röntgenschirm eine deutliche Schwächung der Herztätigkeit feststellen, d. h. die Belastung des Herzens ist stärker als die mögliche Besserung der Herzleistung. Man ist daher grundsätzlich auf eine Dosis von 0,2—0,5 ccm 1:1000 zurückgegangen.

Die *intravenöse Injektion der Handelslösung 1:1000 ist lebensgefährlich*. In solchen Fällen hat man eine plötzliche Blutdrucksteigerung auf 300—350 mm beobachtet. Kreislaufgesunde Personen können diese Belastung überstehen. In der Tat verträgt das gesunde Gefäßsystem noch weitaus höheren Druck. Bei Kranken indessen kann entweder das Herz unter *Kammerflimmern* zusammenbrechen, oder aber die Gefäße werden unter dem hohen Druck zerreißen, besonders wenn sie arteriosklerotisch verändert sind.

Nach subcutaner Injektion von höchsten toxischen Dosen tritt mit einer Latenzzeit von mehreren Stunden *Lungenödem* ein. Es ist daher verständlich, daß

man bei klinischem Lungenödem mit Adrenalin nur vorsichtig umgehen darf. Adrenalin erhöht wie alle anderen blutdrucksteigernden Stoffe auch die Krampfneigung des Zentralnervensystems. In solchen Fällen sollte man vom Adrenalin abraten. Auch bei Kollapszuständen, die mit starken Flüssigkeitsverlusten einhergehen, ist nicht viel Vorteil zu erwarten, da in solchen Fällen die Blut-speicher schon entleert sind, und da dann durch Adrenalin eine weitere Verschlechterung des venösen Rückstroms zum Herzen eintreten kann.

Die *chronische* Giftwirkung des Adrenalins äußert sich im Tierexperiment in *arteriosklerotischen Veränderungen*, die wahrscheinlich ausgelöst werden durch den chronisch erhöhten Innendruck der Gefäße.

Für diese Erklärung spricht die Tatsache, daß bei gewissen Mitralfehlern eine chronische Druckerhöhung in der Pulmonalvene eintritt und daß an dieser Stelle sich regelmäßig arteriosklerotische Veränderungen ausbilden. Auch hat man beim Kaninchen nach täglicher Fixierung in aufrechter Haltung arteriosklerotische Veränderungen in den abhängigen Partien erzielt, die durch den erhöhten hydrostatischen Druck eine zusätzliche Belastung erfahren.

Einen überzeugenden Fall beschreibt RIESSER bei einem jungen Mann von 25 Jahren, der sich seine Asthmaanfänge chronisch mit Adrenalininjektionen behandelte und der an der Ruptur der völlig sklerotischen Aorta zugrunde ging. — Auch können Magengeschwüre auftreten.

b) Weitere sympathomimetische Stoffe.

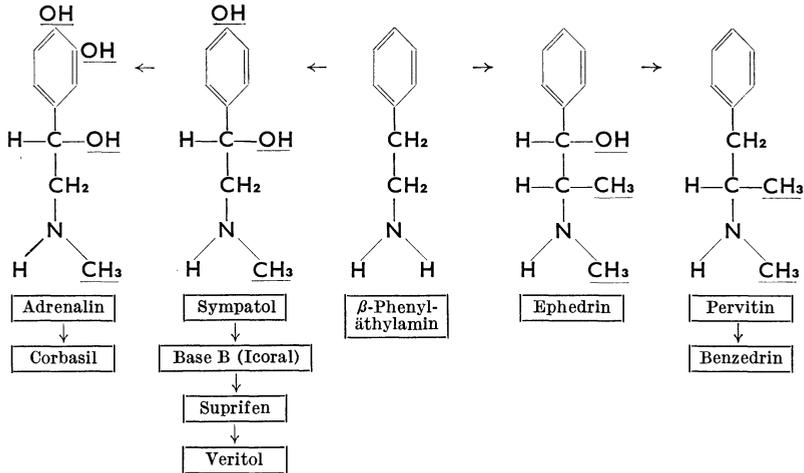
Angesichts der vielen unliebsamen und oft gefährlichen Begleiterscheinungen des schlagartig wirkenden Adrenalins entstand der Wunsch nach besseren Arzneistoffen von ähnlicher Wirkung. Von diesen sind bis heute bereits eine große Reihe im Handel erschienen und haben das Adrenalin aus vielen Gebieten verdrängt, in denen es früher Alleinherrscher war. Dabei hat sich ergeben, daß die früher herrschende Anschauung, nach der das in den Stoffwechsel besonders eingebaute körpereigene Hormon im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit das optimale Glied der Reihe darstellen müsse, durchaus nicht zutrifft. Alle übrigen heute verwendeten sympathomimetischen Stoffe sind vielmehr harmloser als Adrenalin.

Zu diesen Ergänzungsstoffen des Adrenalins zählen das noch adrenalinähnliche *Corbasil*, die durch verlängerte Wirkung ausgezeichnete *Ephedringruppe* — beginnend mit dem mildwirkenden *Sympatol*, dem kurz und prompt wirkenden *m-Oxynorephedrin* (Base B des Icorals), dem mittelstark wirkenden *Suprifin* und *Ephedrin*, bis zum robust wirkenden *Veritol* —, und zuletzt die durch zentral-erregende Wirkung ausgezeichnete *Gruppe des Benzedrins und Pervitins*.

Chemie. Das optimale Kohlenstoffskelett für die sympathomimetische Wirkung besteht aus einem Benzolkern mit zwei Kohlenstoffatomen in der Seitenkette (BARGER und DALE). Adrenalin und Corbasil sind Abkömmlinge des Brenzkatechins, — Sympatol, m-Oxynorephedrin, Suprifin, Veritol tragen noch eine einzige OH-Gruppe am Benzolkern —, Ephedrin, Benzedrin, Pervitin besitzen auch diese nicht mehr. Es hat sich herausgestellt, daß der Tierkörper um so schneller mit solchen Stoffen fertig wird, je mehr OH-Gruppen sich am Benzolkern befinden. Daher die kurz dauernde Wirkung von Adrenalin und Corbasil — die über viele Stunden sich erstreckende von Benzedrin und Pervitin, während das Ephedrin, das wenigstens in der Seitenkette noch eine OH-Gruppe trägt, mehr den Stoffen mittlerer Wirkungsdauer zugerechnet werden muß. Mit der Zersetzlichkeit hängt auch die perorale Wirksamkeit, die den Brenzkatechinabkömmlingen völlig abgeht, zusammen. Mit dem Verlust der OH-Gruppen verlieren sich zunehmend auch gewisse Nebenwirkungen des Adrenalins (Blutzuckererhöhung, ketogene Wirkung, Arteriosklerose, Lungenödem).

In letzter Zeit ist nachgewiesen worden, daß durch Einführung einer Isopropylgruppe eine verstärkte broncholytische Wirkung erzielt wird (KONZETT).

Man hat versucht, die sympathomimetischen Stoffe auch nach einem anderen Gesichtspunkte zu ordnen. Typisch für Adrenalin sind nämlich bestimmte *Synergismen*, wie z. B. die Verstärkung der Wirkung durch Cocain. Mißt man



z. B. das Zusammenwirken von Cocain mit den sympathomimetischen Stoffen am entstehenden Lungenödem der weißen Ratte, so zeigt sich, daß allein nach *Adrenalin*, *Corbasil* und in geringem Maße nach *Sympatol* eine Verstärkung zustande kommt. In ähnlicher Weise läßt sich die Zusammengehörigkeit dieser drei Stoffe nachweisen am *Antagonismus gegen Secalealkaloide* (Adrenalinumkehr). Bei allen anderen Stoffen dieser Reihe hingegen zeigt sich weder ein Synergismus mit Cocain, noch ein Antagonismus mit Secalealkaloiden, so daß bei ihnen die sympathomimetische Wirkung durch einen anderen Wirkungsmechanismus entstehen muß. Man spricht daher von der *Pseudogruppe der Sympathomimetica*.

Pharmakologie. Im Vordergrund des Interesses steht die *Kreislaufwirkung des sympathomimetischen Stoffes*. Hier muß auf einen grundsätzlichen, in der Praxis viel zu wenig beachteten Unterschied hingewiesen werden, ob nämlich solche Stoffe auf einen kollabierten oder tief narkotisierten Organismus treffen, oder auf einen sonst völlig intakten oder vielleicht schon angespannten Kreislauf. Während nämlich der kollabierte Kreislauf auch schlagartig und intensiv wirkende Kreislaufmittel verträgt und oft benötigt, treten im letzteren Falle ebenso wie nach Adrenalin mehr oder weniger starke, gelegentlich verhängnisvolle Kreislauf- und Herzreflexe auf. Diese sind um so eher zu erwarten, je mehr sich die robuste Wirkung der des Adrenalins nähert. Sie werden daher besonders wenig zu befürchten sein bei *Sympatol*, vielleicht auch beim *Suprifin*, und werden besonders drohend sein außer beim Adrenalin, bei *Corbasil*, *Oxynorephedrin*, aber auch bei *Ephedrin*, *Veritol* und *Pervitin*.

An der Kreislaufwirkung der sympathomimetischen Stoffe sind die verschiedenen Einzelfunktionen beteiligt. Neben der Kontraktion der Arteriolen, Capillaren und Venen ist es die Entleerung der Blutspeicher, die durch Vermehrung der

zirkulierenden Blutmenge die Kreislaufgeschwindigkeit und damit die Sauerstoffversorgung des Gewebes wesentlich verbessern kann. Die Entleerung dieser Speicher ist besonders vollständig nach Adrenalin und Corbasil. Nach den übrigen Stoffen ist sie geringer, geht aber bei tiefem Blutdruck annähernd parallel mit der Stärke und Dauer der Blutdrucksteigerung. Unter den aufgeführten Stoffen sind auch solche, bei denen die periphere Kreislaufwirkung noch durch eine erregende Wirkung auf das Gefäßzentrum verstärkt wird. Das ist schon in geringem Maße der Fall bei Ephedrin und Veritol. Diese zentrale Gefäßwirkung steht indessen im Vordergrund bei Benzedrin und Pervitin. Die bekannten gefährlichen *Herzwirkungen* des Adrenalins — wenn man von den obigen Kreislaufreflexen absieht — sind abgeschwächt oder verschwinden ganz bei den Derivaten. Nach keinem dieser Stoffe tritt die Angina pectoris in ähnlich gefährlicher Weise wie nach Adrenalin auf, und die mild wirkenden unter ihnen, besonders das Sympatol, sind in dieser Hinsicht gänzlich harmlos.

Von den übrigen Haupteigenschaften des Adrenalins verliert sich die *Stoffwechselwirkung* (Blutzuckererhöhung, d. h. Antagonismus zum Insulin, ketogene Wirkung) mit dem Verlust des Brenzkatechincharakters, ist also bereits beim Sympatol nicht mehr nachzuweisen. Die *spasmolytische Wirkung* des Adrenalins

auf die Bronchialmuskulatur kommt in gemilderter Form wohl der ganzen Reihe zu, und daraus ergeben sich noch besondere Verwendungsarten der einzelnen Stoffe, wie die des Ephedrins bei Asthma bronchiale. Auch die *antiallergische Wirkung* des Adrenalins findet sich in geringerem Maße bei den anderen sympathomimetischen Stoffen, woraus sich z. B. die örtliche Verwendung von Ephedrin, Ephetonin u. a. bei allergischer Schleimhautschwellung, z. B. bei Heuschnupfen, herleitet. Bei allen Stoffen dieser Reihe muß die *Stillegung des Magen-Darm-*

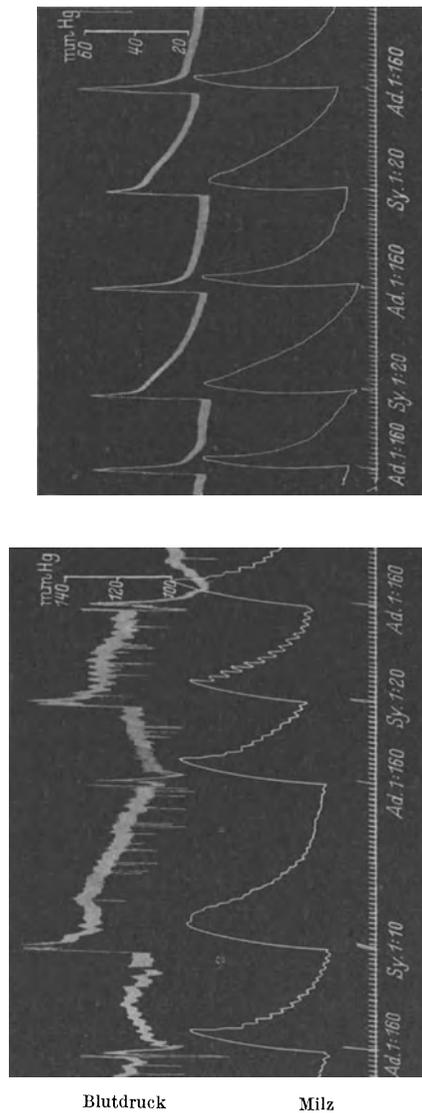


Abb. 64. Wirkung von Adrenalin und Sympatol. a an Katze mit hohem Blutdruck; b am dekapierten Tier. Man sieht, daß bei hohem Blutdruck nach Adrenalin Kreislaufreflexe einsetzen, die nach Sympatol fehlen trotz annähernd gleicher Milzwirkung. Die Zahlen unten bedeuten die entsprechende Verdünnung der Handelslösungen. (Nach RIECHERT und SCHMIEDER.)
 Sy. Sympatol. Ad. Adrenalin. Zeit: 1 Minute.

schlauchs bei kreislaufwirksamen Dosen (eventuell mit Ausgang in Appetitlosigkeit und Obstipation) sowie die mögliche Veränderung der Verdauungssekrete in Rechnung gestellt werden. Von einem allgemeinen Gesichtspunkte aus ist zu sagen, daß bis heute viele Einzelwirkungen dieser Stoffe noch als durchaus ungeklärt betrachtet werden müssen, so z. B. sollen gewisse Infektions- und Immunitätsvorgänge (wie bei malignem Ödem und Tuberkuloseinfektion des Meerschweinchens) unter der Wirkung sympathomimetischer Stoffe weniger günstig verlaufen (W. FREY und E. HESS).

Die meisten Verwandten des Adrenalins zeigen im Tierexperiment nach wiederholter Injektion eine abgeschwächte oder sogar umgekehrte Wirkung (*Tachyphylaxie*). Beim Menschen scheint diese Gefahr weniger zu bestehen.

Sonderwirkungen einzelner Stoffe der Adrenalin-Ephedringruppe.

Chemisch und pharmakologisch am nächsten mit Adrenalin verwandt ist das **Corbasil** (Brenzkatechin-propanolamin-chlorhydrat). Es ist der einzige Stoff dieser Reihe, der Adrenalin als Zusatz zu örtlich betäubenden Lösungen ersetzen kann. Es hat sich besonders in der Zahnheilkunde eingeführt, wo schon die geringen, zur Nervenstammanästhesie mitverwendeten *Suprarenin*mengen gelegentlich Herzstörungen und Kollaps herbeiführen können. In dieser Hinsicht ist Corbasil sehr viel weniger toxisch. Für alle anderen Zwecke kommt Corbasil kaum in Frage, da gelegentlich, auch schon von Zahnärzten beobachtet, eine eigenartige, akute *Schilddrüsenschwellung* auftritt, deren Ursache nicht ganz geklärt ist.

Ephedrin wurde 1887 durch NAGAI und zwei Jahre später unabhängig davon von MERCK aus *Ephedra vulgaris* isoliert, einer uralten chinesischen Droge, die sich dort seit Jahrhunderten eines hohen Ansehens als Asthamamittel erfreute. Die Klinik wurde auf den Stoff aufmerksam, als CHEN und SCHMITT 1926 die nahe pharmakologische Verwandtschaft zu Adrenalin nachwies. Ephedrin wird heute auch synthetisch dargestellt, zum Teil in der natürlichen linksdrehenden Form (als *Ephedrin hydrochloricum* im Handel), zum Teil als Racemat von gleicher pharmakologischer Wirksamkeit (*Ephetonin*, *Racedrin*).

Ephedrin ist im Gegensatz zum Adrenalin, das schon im Darm zersetzt wird, auch bei *peroraler und rectaler Zufuhr* voll wirksam. Auch wirkt es *viel anhaltender* als Adrenalin. Die übliche Dosis von *Ephedrinum hydrochloricum* (0,05—0,1 g) wirkt bei peroraler oder rectaler Verabreichung über 3—4 Stunden. Es besitzt eine gute, aber oft schon nach einigen Wochen aussetzende Wirkung bei Heufieber, Asthma bronchiale und anderen allergischen Erkrankungen. Man hat Ephedrin auch bei Vasomotorenkollaps verwendet, hierbei treten aber häufig *Rhythmusstörungen des Herzens* auf, so daß es aus dieser Indikation durch neuere und bessere Stoffe verdrängt wurde. Bei akuter Rhinitis bewirkt es in 10%iger Lösung ein Abschwellen der Schwellkörper der Nase (*Ephetonin-Schnupfensalbe*); im Gegensatz zu den meisten Schnupfensalben läßt es dabei die Cilientätigkeit intakt. Es unterscheidet sich auch hier in günstiger Weise vom Adrenalin, das zwar auch zunächst ein Abschwellen, dann aber eine verstärkte Schwellung zur Folge hat und gelegentlich schwere Kongestionen verursachen kann. Auch besitzt es gegenüber dem Adrenalin eine zusätzliche, wenn auch schwache, *zentrale Weckwirkung*, die auch an der spinalen Katze nachweisbar ist (KOLL). Mit Novocain verursacht Ephedrin keine Gefäßverengung.

Ephetonin ist auch enthalten in der SEE-Mischung, die dadurch u. a. eine starke anti-allergische (Serumkrankheit!) und broncholytische Wirkung erhält (s. S. 217).

Sympatol, 1930 von P. TRENDELENBURG in die Therapie eingeführt, ist ein ganz *besonders wertvoller Stoff* dieser Reihe, insbesondere als *Kreislaufmittel*. Verglichen mit Adrenalin, fehlt ihm die Neigung zu heterotoper Reizbildung; die charakteristische Dissoziation von rechtem und linkem Herzen tritt nach Sympatol nicht in Erscheinung. Während nach Adrenalin eine plötzliche und starke Steigerung der Verbrennungen und damit verglichen eine ungenügende Erweiterung der Kranzgefäße des Herzens, also die Neigung zu Angina pectoris auftritt, führt Sympatol zu einer sehr viel langsamer eintretenden und weniger starken Steigerung der Oxydationen, zu deren Deckung die begleitende Coronarerweiterung völlig ausreicht (GREMELS); daher sind Anfälle von Angina pectoris nach Sympatol unbekannt. Auch läßt sich feststellen, daß unter der milden Wirkung des Sympatols die bei der Adrenalinanwendung so gefährlichen Gefäß- und Herzreflexe fast ausbleiben. Aus diesem Grunde hat sich das Sympatol ein weiteres Anwendungsgebiet zu verschaffen gewußt. Es ist das einzige Mittel dieser Gruppe, dessen Anwendung auch bei weniger stark gesenktem Blutdruck und zu prophylaktischen Zwecken pharmakologisch vertretbar ist. Sympatol wird subcutan, intravenös oder intramuskulär angewandt (in Ampullen zu 0,06, 3—5mal täglich 1 Ampulle, auch mehr). Peroral ist seine Wirkung, verglichen mit der des Ephedrins, höchst unsicher. Man sucht daher nach einem mild wirkenden Mittel von den Eigenschaften des Sympatols, das auch bei oraler Gabe weniger leicht zersetzlich ist, und dessen Wirkung länger andauert als die des Sympatols.

Veritol (p-oxy-Ephedrin mit fehlender OH-Gruppe in der Seitenkette) ist ein neuer sympathomimetischer Stoff, der, pharmakologisch gesehen, in der Mitte zwischen Adrenalin und Ephedrin steht. Seine Kreislaufwirkung ist energischer als die des Ephedrins, mit allen daraus sich ergebenden Vor- und Nachteilen. Verglichen mit dem Adrenalin hebt es sich hervor durch das lange Anhalten dieser Kreislaufwirkung über etwa 2 Stunden. Bei oraler Anwendung wirkt Veritol unzuverlässig. Es wird daher gewöhnlich parenteral gegeben (0,5, in schweren Fällen 1 ccm der 2%igen Lösung subcutan, auch intravenös). Für sonstige Zwecke — als Asthmamittel, Zusatz zu örtlich betäubenden Lösungen u. a. — ist es kaum zu gebrauchen.

Die Benzedrin-Pervitingruppe.

Ein merkwürdiges Doppelgesicht besitzen die Stoffe der Benzedrin-Pervitingruppe. In ihrer peripheren Wirkung gehören sie zu den sympathomimetischen Stoffen und enger gefaßt ähneln sie etwa dem Veritol. Diese Grundwirkung wird aber gewöhnlich überdeckt von einer eindrucksvollen zentralen Erregung. Man bezeichnet sie nach dieser auffälligen Eigenschaft auch als *Weckamine*: zusammen mit Coffein, das allerdings in dieser Hinsicht sehr viel milder wirkt als die Benzedringruppe, gehören sie zu den *Leistungsstimulantien* (s. S. 239).

Auch *Ephedra vulgaris* bzw. *Ephedrin* besitzt bereits eine solche psychisch stimulierende Wirkung. Es ist durchaus möglich, daß diese Eigenschaft schon in alter Zeit bekannt war und zu seiner Verwendung als Rauschmittel und schlafvertreibendes Mittel führte. Sicher nachgewiesen ist das für eine ganz nahe verwandte Droge, „Cat“ genannt, die in bestimmten Gegenden Arabiens solchen Zwecken dient, und die einen ephedrinähnlichen Wirkstoff enthält. Für die heutige Medizin beginnt die eigentliche Geschichte der Weckamine,

als O. JAROTA 1930 nachwies, daß die krankhafte Schlagsucht oder Narkolepsie — ein Krankheitsbild, das bis dahin jeder Therapie, auch hohen Coffeindosen, getrotzt hatte —, durch Ephedrin beeinflußt wird. Damit war der Maßstab gegeben für weitere Versuche auf diesem Gebiet, und in kürzester Zeit erwies sich, daß *Benzedrin* bei Narkolepsie 3mal stärker wirkt als Ephedrin, und wenig später wurde durch HAUSCHILD auch der Zwillingbruder des *Benzedrins* bekannt, nämlich *Pervitin*. Pharmakologisch ist bemerkenswert, daß sich die Pervitinerregung — ähnlich wie die nach Morphin, Atropin, Harmin, Bulbo-capnin — auch an der großhirnlosen Katze zeigt und daher mit Funktionen des Hirnstammes verknüpft ist (GIRNDT).

Im Vordergrund steht bei der üblichen Dosierung (z. B. 1—2 Tabletten Pervitin zu je 3 mg) die zentralstimulierende Wirkung der Bazedrin-Pervitin-gruppe. *Sie erhöhen Tempo und Sinnenwachheit, vermindern die Ermüdbarkeit* und können auch einen tiefen, durch Erschöpfung herbeigeführten Schlaf durchbrechen. Sie sind damit aufs innigste verknüpft mit bestimmten Erfordernissen des heutigen Lebens. Sie hätten so großes Aufsehen nicht erregt, wenn sie nicht auch eine gewisse *euphorische Wirkung* besitzen würden; dadurch wurden sie zu verführerischen Stoffen, die sogar *Suchterscheinungen* veranlaßt haben.

Die Heftigkeit ihrer zentralen Wirkung hat zur Folge, daß sie bei der gleichen Versuchsperson in gleicher Dosis je nach dem geistig-seelischen und nervösen Spannungszustand ganz verschiedene Wirkungen entfalten. Bei stärkster Ermüdung kann durch Pervitin der Zustand des Nichtermüdetseins vorgetäuscht werden. Am Nichtermüdeten muß eine Überspannung eintreten, und bei bereits Überspannten eine vielleicht gefährliche Überspannung, so daß schwerste Aufregungszustände, Desorientiertheit und Sinnestäuschungen die Folge sein können.

Von einer solchen gefährlichen Überspannung werden aber auch die peripheren vegetativen Funktionen betroffen. Ein erheblicher Prozentsatz derer, die in nicht ermüdetem oder wenig ermüdetem Zustand Pervitin versuchen, reagiert daher mit gefährlichen Kreislaufreflexen — wie sie im vorhergehenden auch für die anderen starken sympathomimetischen Stoffe im einzelnen geschildert wurden — sowie mit lang anhaltendem Appetitverlust oder Verstopfung.

Diese Zeichen der zentralen und peripheren Überspannung werden bei höchster Dosierung immer mehr in den Vordergrund treten. Bei *Giftdosen* setzt dann neben schwersten Aufregungszuständen und einer tagelang anhaltenden, äußerst quälenden Schlaflosigkeit, ein nauseaähnlicher Zustand mit Herzklopfen, Schweißausbruch, Atemnot, Erbrechen, unter Umständen auch ein akuter Kollaps ein, was für längere Zeit eine allgemeine und Kreislaufschwäche, sowie Störungen der Herz-tätigkeit hinterlassen kann. Immerhin sind Dosen bis zu 200 mg vertragen worden, was auf eine beträchtliche, auch im Tierexperiment sichtbare therapeutische Breite hindeutet.

Therapeutisch gesehen braucht man gewöhnlich *entweder* eine periphere sympathomimetische Wirkung — wobei gleichzeitig die Kranken Ruhe und einen ungestörten Nachtschlaf nötig haben, was durch den Gebrauch auch der therapeutischen Dosis der Weckamine in Frage gestellt wird. *Oder* man braucht eine zentralstimulierende Wirkung — wobei man die lang anhaltenden sympathomimetischen Nebenwirkungen wie Kreislaufreflexe, Appetitverlust, Obstipation u. a. gern vermissen wird, die zudem nach rein zentralen Stimulantien wie Coffein auch nicht beobachtet werden. Die in der Bazedrin-Pervitingruppe vorliegende Kombination von zentralstimulierender und lang anhaltender sympathomimetischer Wirkung kann daher nur für besondere Ausnahmefälle als zweckmäßig gelten.

Wegen der vielfachen — auch gefährlichen — Nebenwirkungen der Bazedrin-Pervitingruppe sind diese Stoffe *den Bestimmungen des Opiumgesetzes* und der *Btm.-V.-V. unterstellt* worden.

8. Zentral erregende Mittel.

Der Tod erfolgt letzten Endes durch Stillstand von Herz und Atmung; er kann sich sekundär anschließen an *periphere Funktionsstörungen*, wie bei Wasser-Kochsalz-Blutverlusten, beim Versagen von Leber, Nieren und von innersekretorischen Organen, bei Herzkollaps u. a.

Oft dagegen liegt ein *primäres Versagen des Zentralnervensystems* vor. Die wichtigsten zentralnervösen Teile, deren Funktionsstörung zu einem bedrohlichen Zustand führen kann, sind *Großhirnrinde, Gefäßzentrum* und *Atmungszentrum*.

Das **Versagen der Großhirnrinde** erfolgt unter den Erscheinungen zunehmender *Schwäche und Apathie*. Die nächste Stufe ist ein *nachweisbarer Tonusverlust der quergestreiften Muskulatur* und damit zusammenhängend eine Störung des venösen Rückstromes; diesem erst schließen sich der *Gefäßkollaps* und der *Atemkollaps* an. Da der Erregungszustand des Gefäß- und Atemzentrums teilweise von der Großhirnrinde her mit bestimmt wird, so antworten auf eine verstärkte Erregung der Großhirnrinde auch Gefäß- und Atmungszentrum.

Das höchste, was man von zentralerregenden Mitteln erwarten kann, ist die Weckwirkung bei tiefer Bewußtlosigkeit. Man verlangt von solchen **Weckmitteln**, daß sie Tiere aus der Narkose, aus einer schweren Schlafmittelvergiftung, aus der Kohlenoxydvergiftung u. a. aufwecken. Als Test für solche Stoffe dient gewöhnlich die Avertin- oder Veronalnarkose. Man erreicht hier eine Weckwirkung nur mit höchsten Dosen solcher Weckmittel, nicht aber mit den in der Therapie sonst üblichen. Damit hängt zusammen, daß mit der Weckwirkung in jedem Falle eine starke Erregung von Atmungs- und Gefäßzentrum verbunden ist.

Zu diesen Weckmitteln sind in erster Linie zu rechnen *Cardiazol* und *Coramin*, außerdem *Picrotoxin*, *Icoral* u. a., sofern sie hoch dosiert werden. Die Weckdosis des *Coramins* bei Erwachsenen beträgt 5 ccm der käuflichen Lösung intravenös, gleichzeitig 5 ccm intramuskulär. Die entsprechenden Dosen der käuflichen *Cardiazollösung* sind 3 ccm intravenös und 3 ccm intramuskulär.

Beim Menschen sieht man nach Anwendung dieser Weckmittel häufig eine Rückkehr des Bewußtseins nicht nur bei schweren narkotischen Vergiftungen, sondern auch bei anderen, durch Intoxikation und Autointoxikation oder sonstwie herbeigeführten Formen der tiefen Bewußtlosigkeit.

Während der Name *Weckmittel* jenen Stoffen vorbehalten bleiben sollte, mit deren Hilfe es gelingt, Tier oder Mensch aus tiefer Bewußtlosigkeit aufzuwecken, gibt es andere *zentralstimulierende Stoffe (Belebungsmitel)*, die nur bei *leichtem Schlaf* und bei leichten Lähmungszuständen des Zentralnervensystems als Antagonisten wirken. Zu diesen zählen die sog. *Weckamine* (s. S. 291), weiter *Coffein*, *Cocain*, *Strychnin* u. a. Eine schwache Wirkung in dieser Hinsicht erzielt man auch durch Reizung der sensiblen Trigemiusendigungen mit Hilfe von Äther, Hoffmannstropfen, Hirschhornsalz (*Ammonium carbonicum*), Essigester (Äther aceticus) u. a. *Riechmitteln*.

Das **Versagen des Vasomotorenzentrums** schließt sich häufig an ein primäres Versagen der Großhirnrinde. Es kann aber auch von vornherein der *zentrale Gefäßkollaps* das Bild bestimmen wie bei den Infektionskrankheiten. Bei leichter Störung wird nur eine *veränderte Blutverteilung* vorliegen (*Ohnmacht*). In schweren Fällen kommt es dagegen zu einem *Tonusverlust der Arteriolen* mit Blutdrucksenkung, zum Absacken des Blutes in die peripheren Gefäße

und damit zu einer Verminderung der *zirkulierenden Blutmenge* und der *Strömungsgeschwindigkeit*, einem *Anstieg des venösen Drucks* und endigend in *Stauungsasphyxie*. Durch mangelhafte Arterialisierung können dann die üblichen, oft *irreparablen histologischen Veränderungen des Zentralnervensystems*, aber auch anderer gegen Sauerstoffverarmung besonders empfindlicher Organe erfolgen (s. S. 439).

Die wichtigsten *Analeptica des Gefäßzentrums* sind Coffein, Strychnin, *Cardiazol*, *Coramin* und *Icoral*; in geringem Maße ist auch Campher wirksam.

Tabelle 6. Die wichtigsten Analeptica.

Substanz	Weckwirkung	Wirkung auf		Periphere Wirkung		Bemerkungen
		Gefäßzentrum	Atmungszentrum	Herzwirkung	Sonstiges	
Coffein	+	+	+	+	Diuretische Wirkung	Gutes, lang anhaltendes Analepticum
Strychnin	+	+	+	— bzw. sekundär	Wirkt oral als Bittermittel	Kreislauf — wirksam nur in höchsten Dosen
Campher	—	+	+	lähmend	Wirkt spasmolytisch	—
Cardiazol	+++	+++	++ bis ++++ ¹	— bzw. sekundär	—	Wird sogar in Krampfdosen vertragen
Coramin	+++	+++	++ bis ++++ ¹	— bzw. sekundär	Erhöhung der Bronchialsekretion	dgl.
Icoral	+	++	+++	+	Starke periphere Gefäßwirkung durch Base B.	Kombinationspräparat
CO ₂ 5—8%	—	+	++++	+	Regulierung des Säure-Basenhaushaltes	Wirksam während der ganzen Zeit der Einatmung
Lobelin	—	—	++++	lähmt in hohen Dosen	—	Wegen der Herzgiftigkeit muß streng zwischen i.v. und subc. Dosis unterschieden werden
Benzedrin u. a. Weckamine	++ bis +++	++	+	— bzw. sekundär	Stärkste sympathomimetische Wirkung	Suchtgefahr

Das Versagen des Atmungszentrums führt zu *Asphyxie* durch mangelhafte Ventilation der Lungen. Die Folgen dieser Asphyxie sind Kreislaufstörungen wie Anstieg des venösen Drucks, Herzstörungen und in schwersten Fällen die gleichen *irreparablen histologischen Veränderungen* wie beim Kreislaufkollaps. Eine weitere regelmäßige Folge schwerer Atemstörungen ist das Auftreten von *Atelektasen*, die ihrerseits zu Sekretstockung, lokalen Infektionen und zu Broncho-

¹ Je nach Dosis.

pneumonien führen können. Die wichtigsten *Analeptica des Atmungszentrums* sind *Kohlensäure* (CO₂), *Lobelin*, *Cardiazol*, *Coramin* und *Icoral*.

In vielen Fällen sind Lähmungszustände von Großhirnrinde, Gefäß- und Atemzentrum miteinander vergesellschaftet. Eins zieht das andere nach sich. Auch kann eine rein periphere Funktionsstörung hinzutreten, wie Myokardschäden des *Herzens* (bei Diphtherie, Gelenkrheumatismus und Endokarditis), aber auch ein Versagen der Leber oder der Niere. Oder es erfolgen schwere Wasser- und Kochsalzverluste durch Schwitzen, Erbrechen und Diarrhöe. Besonders bei asphyktischen Zuständen ist daher oft eine gewisse *Polypragmasie* notwendig.

Einfache Verfahren zur Anregung des Zentralnervensystems sind auch aus dem Volksgebrauch bekannt. L. BALNER beschreibt die Behandlung eines reichen chinesischen Händlers:

„Viele Zeichen sprachen eindringlich für den Ernst seines Zustandes. Ein altes Weib massierte seine Sohlen und hauchte darauf, um ihm neues Leben einzuflößen. Ein Nachbar zwickte seine Hautschwarte und erzeugte blutunterlaufene Flecke. Einer der Verwandten schleuderte schreiend Hände voll Reis durch den Raum, um den Tod zu verscheuchen. In der Hand hatte der Kranke eine Banknote, das war vor allem ein verzweifertes Symptom, ein Zeichen, daß man das Ärgste befürchtete. Die Banknote sollte die fluchtbereite Seele bei den Annehmlichkeiten des irdischen Daseins zurückhalten.“

Das wichtigste Rüstzeug des heutigen Arztes beim Versagen der zentralen Funktionen ist in der Tabelle auf S. 294 zusammengestellt.

a) Coffein.

Durch die scharfen Sinne der primitiven Völker sind die coffeinhaltigen Drogen frühzeitig entdeckt worden: Der Kaffee in Abessinien, Persien oder Arabien, der Tee in China oder Japan, der Paraguaytee oder Maté in Südamerika, die Colanuß in Westafrika und einige weitere Pflanzen von untergeordneter Bedeutung.

Die Art ihrer Entdeckung wird in Sagen und Legenden geschildert. So streitet man darüber, ob es ein armer Derwisch war im Tale Yemen, oder ein persischer Hirt, der an seinen Ziegen, als sie abends von der Weide heimkehrten, eine auffallende Munterkeit bemerkte. Wie dem auch sei, er schlich ihnen nach und bemerkte, daß sie sich die Blätter, Blüten und Früchte des Kaffeebaumes wohl schmecken ließen. Er machte dann das Experiment an sich selbst (VON BIBRA).

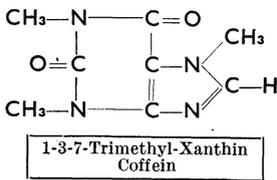
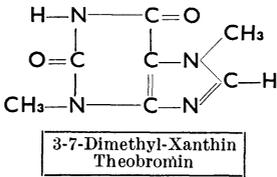
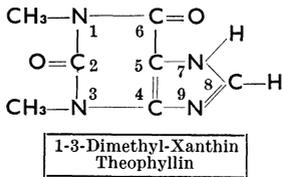
Die ersten historischen Nachrichten über den Kaffee, dessen Urheimat Abessinien ist, stammen aus Persien (875). Damals waren im Fernen Osten bereits große Kulturen mit dem Teegenuß verknüpft. Zur Zeit der Tangdynastie (8. Jahrh.) pflegte der Kaiser seine Minister als Dank für hervorragende Dienste mit seltenen Rezepten der Teeblätterbereitung zu belohnen.

Die Einführung der coffeinhaltigen Getränke in das tägliche Leben der europäischen Völker hat eine tiefgreifende Veränderung der Sitten zur Folge gehabt. Kaffee und Tee waren besser verträglich mit einer schönen und würdigen Form der menschlichen und gesellschaftlichen Beziehungen als der bis dahin alles beherrschende Alkoholgenuß. „Man brauche ihm nur Kaffee einzuschicken“, sagt Jean Paul, „um Sachen zu schreiben, worüber die ganze Christenheit sich entzücke“.

Die Kaffeebohne aus *Coffea arabica* wird bekanntlich bei höherer Temperatur geröstet. Der *Coffeingehalt* beträgt dann im Durchschnitt 1,2%, wovon ungefähr

80% in das Getränk übergehen. Das bedeutet, daß die gewöhnliche therapeutische Dosis von 0,1 g Coffein in ungefähr 8—10 g Kaffeebohnen enthalten ist.

Neben diesem Hauptbestandteil sind die verschiedensten *Röstprodukte* im Kaffee enthalten. Sie entstehen hauptsächlich aus den Kohlehydraten des



Kaffees, und ganz ähnliche Röstprodukte sind auch im coffeinfreien Kaffee und im Malzkaffee enthalten. Sie bedingen den Wohlgeschmack, sind starke Säurelocker für die Magensäure, scheinen indessen auch eine geringe Wirkung auf das Gehirn auszuüben.

In der Kaffeebohne findet sich eine gerbstoffähnliche Substanz, die *Chlorogensäure*. Nach den Untersuchungen SCHÜBELs besitzt diese keine gerbenden Eigenschaften und kann als harmlos angesehen werden. Zudem wird die Chlorogensäure größtenteils durch den Röstprozeß zerstört.

Das *Kaffeeöl* (etwa 13%) hat keine besondere ärztliche Bedeutung.

Die Dosis Kaffee pro Tasse ($\frac{1}{6}$ l) ist verschieden je nach dem Zweck, den man damit verbindet. Als Hausgetränk für die Familie sollen 3—5 g je Tasse verwendet werden (R. G. Amt). Die Dosis für Soldaten beträgt 8 g, bei besonderen Gelegenheiten 16 g pro Tasse. Das liegt noch im Bereich der ärztlichen

Coffeindosen. Als Hausgetränk sind solche Dosen viel zu hoch. Jeder kennt das Bild des Menschen nach starkem Kaffeegenuß mit hochrotem Kopf, zitternden Händen, auffallend durch

Geschwätzigkeit und Ideenflucht. Im letzten Jahrzehnt hat eine gewaltige Ausbreitung des nach verschiedenen Verfahren coffeinfrei gemachten Kaffees eingesetzt. Der durch das heutige Leben überreizte Mensch empfindet offensichtlich eine zusätzliche Reizung oft als unangenehm, besonders wenn sie sich in Erregungszuständen, Schlaflosigkeit, Tachykardie u. a. äußert. In seltensten Fällen kann nach Coffein auch eine depressive Phase eintreten.

Für solche Menschen kann coffeinfreier Kaffee (Coffeingehalt unter 0,08%) offenbar ein gewisses Bedürfnis werden. Andererseits fließt das der Kaffeebohne

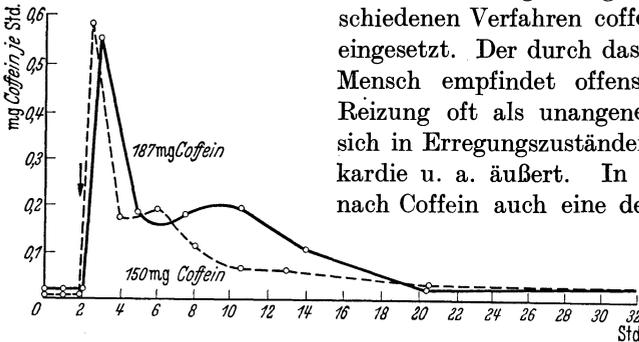


Abb. 65. Verlauf der Coffeinausscheidung bei zwei Menschen in stündlichen Harnportionen. Man sieht, daß die Hauptausscheidung innerhalb von 6 Stunden vor sich geht. (Nach KRUPSKI und Mitarbeiter.)

entzogene Coffein in Form coffeinhaltiger Limonaden, coffeinhaltiger Schokolade u. a. wieder in den Handel (STRAUB).

Auch der *Tee* (Teeblätter aus *Thea sinensis*) wird zum Teil geröstet (grüner Tee), zum Teil fermentiert und getrocknet (schwarzer Tee) und oft mit würzenden und duftenden Zutaten versetzt. Der durchschnittliche Gehalt an Coffein

beträgt 2% und mehr. Daneben sind andere pharmakologisch aktive Purinderivate wie Theophyllin und Adenin darin enthalten. Die Coffeinwirkung scheint dadurch etwas gemildert zu werden. Neben den Röstprodukten ist der hohe Tanningehalt (bis 20%) bemerkenswert, der zwar nur zu geringen Teilen in das Infus, wohl aber in ein Dekokt übergeht. Mit solchen Dekokten hat man bei Brandwunden wie mit Tannin selber eine schnelle Verschorfung und Schmerzfreiheit erhalten (CLARK). Aus dem gleichen Grunde kann starker Tee gelegentlich eine stopfende Wirkung entfalten.

Der Gehalt an Ölen ist beim Tee gering (1%). Die vom Reichsgesundheitsamt empfohlene Dosis des Tees als Hausgetränk beträgt 0,5—1 g pro Tasse (etwa $\frac{1}{3}$ — $\frac{2}{3}$ Teelöffel, entsprechend 0,01—0,02 Coffein).

Als Ersatz von Tee sind viele andere getrocknete Blätter zu verwenden, während der Kriegszeit wurde z. B. eine Mischung aus $\frac{2}{5}$ Erdbeer-, $\frac{2}{5}$ Brombeer- und $\frac{1}{5}$ Huflattichblättern empfohlen.

Der Coffeingehalt von *Maté* aus *Ilex paraguayensis* beträgt 0,8—1,5%, der der *Colanuß* 1,5—3,5%. Den höchsten Gehalt haben *Guaranasamen* (4—6%), die in Form der Guarapaste trocken gekaut werden. Im *Kakao*, aus *Theobroma Cacao* (Mexiko), ist neben Spuren von Coffein in überwiegender Menge das nahe verwandte Theobromin (etwa 1,6%) enthalten, dessen analeptische Wirkung jedoch gering ist. Zudem ist die untere wirksame Dosis von Theobromin (0,1 g) bei der üblichen Menge von 5 g Kakao pro Tasse erst in mehreren Tassen enthalten. Durch Kakaogenuß treten daher nie Erregungszustände auf. Auch besitzt der Kakao als einziges dieser Genußmittel infolge seines Fettgehaltes (*Butyrum Cacao*) einen gewissen Nährwert, der durch Milchzusatz entsprechend erhöht wird.

Coffein, 1820 von FERDINAND RUNGE in Kaffeebohnen aufgefunden, ist ein bitter schmeckendes Purinderivat; später hat es sich als ein Trimethylxanthin erwiesen und wurde von EML FISCHER synthetisch dargestellt. Die durch Erhitzen hergestellte 10%ige Lösung, die notwendig wäre, um durch Injektion genügende Coffeinmengen zuzuführen, krystallisiert beim Stehenlassen langsam aus. Aus diesem Grunde macht man Gebrauch von den leichter löslichen Doppelsalzen (Coffein-Natriumsalicylat und -Natriumbenzoat). Ähnliche Doppelsalze werden von den Dimethylxanthinen Theophyllin und Theobromin hergestellt.

Coffein wird vom Verdauungskanal aus sehr rasch resorbiert. Bereits in 15 Minuten ist der Höhepunkt der Wirkung erreicht. Weniger rasch geht die Resorption der Doppelsalze im Magen-Darmkanal vor sich; auch die erregende Wirkung ist bei ihnen abgeschwächt (SCHÜLLER). Coffein wird im Körper des Menschen verhältnismäßig langsam abgebaut, und zwar werden als Zwischenstufen Dimethyl- und Monomethylxanthine durchlaufen. Coffein wird demnach entmethyliert, und nur ein Rest wird im Urin ausgeschieden. Der Hauptabbau geht in etwa 5—6 Stunden vor sich, und in dieser Zeit wird auch die größte Coffeinmenge ausgeschieden, der Rest hingegen erst nach 24 Stunden (Abb. 65). Dementsprechend hält auch die psychische Coffeinwirkung gewöhnlich 5—6 Stunden an.

Die Hauptwirkung des Coffeins betrifft die *Großhirnrinde*. Der Kaffeeheitert auf und entfaltet dabei eine leicht euphorische Komponente. In dieser Hinsicht sind Kaffee und Tee die Konkurrenten der alkoholischen Getränke, haben diese bereits aus vielen Bereichen des täglichen Lebens verdrängt und

darin liegt einer der Hauptvorteile des Kaffeegenusses überhaupt. Coffein gehört zu den *Leistungsstimulantien* (s. S. 239).

Für bestimmte Erfordernisse dieses Lebens ist Coffein als Leistungsstimulans offensichtlich noch zu mild. Als Notbehelf dienen dann bei strengster Indikation die Stoffe der Benzodrin-Pervitingruppe oder auch die Analeptica der Coramin-Cardiazolgruppe. Nach den vorliegenden psychologischen Proben wäre z. B. Coramin indiziert bei körperlicher Ermüdung, Pervitin bei psychischer Ermüdung, während Coffein bei beiden Zuständen wirksam ist (PELMONT). Man sucht indessen für solche Zwecke nach einem verstärkten Coffein als einem ungefährlichen, keine Suchterscheinungen mit sich führenden Stoff.

Nach Coffein wird auch das Erleben reichhaltiger, die Ideen rascher kombiniert, es bewirkt eine eigentümliche Gedankenwachheit, möglicherweise unter Schwächung der Willenssphäre (EICHLER). An leicht schlafenden Tieren wirkt Coffein bei subcutaner Zufuhr aufweckend. Bei tiefem Schlaf, z. B. nach hohen Alkoholdosen, ist es in dieser Hinsicht unbrauchbar, es kann im Gegenteil Schlaf und Narkose noch vertiefen. Eine ähnliche, die narkotische Wirkung verstärkende Eigenschaft entfaltet Coffein fast regelmäßig in den vielen analgetischen Mischpulvern (s. S. 201). Seine *schmerzstillende Wirkung* beruht hauptsächlich auf Erweiterung der Hirngefäße und äußert sich besonders bei gewissen Formen der Migräne.

Die tiefer gelegenen Zentren des Zentralnervensystems werden erregt. Von der *Erregung des Vasomotorenzentrums* macht man bei Kreislaufkollaps, von der des *Atemzentrums* bei Atemstörungen Gebrauch. Damit verbunden sind eine allgemeine *Erhöhung des Stoffwechsels* und gleichzeitig unter Erweiterung der peripheren Gefäße, z. B. der Muskulatur, eine *Beschleunigung des Kreislaufs*. Die übliche therapeutische Dosis für den Menschen beträgt 0,1 g Coffein entsprechend rund 0,2 g des Doppelsalzes. Sie muß gelegentlich erheblich gesteigert werden, selbst auf das 5fache, bevor die bekannten auffälligen Coffeinwirkungen einsetzen.

Die *Herzwirkung* des Coffeins ist komplexer Natur. Auf den *Herzmuskel* wirkt es in schwachem Maße *digitalisartig*, eine Eigenschaft, die Theobromin und Theophyllin als Dimethylxanthine noch in geringerem Maße besitzen; jedoch ist der feinere Mechanismus dieser Herzmuskelwirkung ein anderer wie bei Digitalis. Es wird bei Schwächezuständen des Herzmuskels allein oder besser in Mischpulvern mit Digitalis verordnet, weil die Wirkungen auf die Reizleitung sich kompensieren.

Rp. Coffeini 0,1
Fol. Digit. 0,1
Sacch. alb. 0,5
M. f. p. Dent. tal. Dos. Nr. XII.
S. 3mal täglich ein Pulver mit Wasser zu nehmen.

Eine ähnlich erregende Wirkung des Coffeins findet sich auch am *quergestreiften Muskel*, der nach hohen, mit dem Leben nicht vereinbaren Dosen in die sog. Coffeinkontraktur verfällt. Es erscheint nicht ganz ausgeschlossen, daß die verbesserte Leistungsfähigkeit des ermüdeten Skelettmuskels nach den üblichen Coffeindosen zum Teil infolge dieses direkten peripheren Angriffs in Gang gesetzt wird.

Auf die *Coronararterien* wirkt Coffein schwach erweiternd. Bei Angina pectoris ist es jedoch völlig unbrauchbar, ja gegenindiziert, da durch die Coffein-erregung das Herz zusätzlich belastet und daher der Zustand gewöhnlich verschlimmert wird. In dieser Hinsicht sind *Theophyllin* und *Theobromin* weit

überlegen, da sie die Coronargefäße gut entspannen, während die zentral-erregende Wirkung fast völlig fehlt. Auch die bekannte *Tachykardie* nach Coffein ist zentral ausgelöst, sie fehlt daher, den beiden Dimethylxanthenen.

Coffein wirkt in geringem Maße *diuretisch*, und zwar wahrscheinlich infolge Mehrdurchblutung der Glomeruli. Therapeutisch werden die in dieser Hinsicht stärker wirksamen Verwandten Theobromin und Theophyllin vorgezogen. Diese werden daher an Stelle des Coffeins zur *Ableitung von allgemeinen und örtlichen Ödemen angewandt*, mögen diese entstanden sein durch Schwellung des Gefäßendothels, durch entzündliche Veränderungen, durch lokale Blutungen, durch Verletzung der Gefäße oder ähnliche Vorgänge. Aus den gleichen Gründen, nämlich zur Ableitung örtlicher Ödeme, werden sie auch bei den verschiedensten Herzkrankheiten angewendet, z. B. in Form des *Euphyllins*, einer Theophyllin-Äthylendiaminverbindung, bei der das Äthylendiamin die coronarerweiternde Wirkung des Theophyllins unterstützen soll. Bei stenokardischen Anfällen wird dieses Präparat zweckmäßig intravenös gegeben.

Zusammengefaßt besitzt das Coffein eine große Reihe von wichtigen therapeutischen Eigenschaften, durch die es zu einem guten und lang anhaltenden Analepticum des Kreislaufs und der Atmung gestempelt wird. Zentrale und periphere Wirkungen, aufs beste gegeneinander abgewogen, zielen im Coffein in der gleichen Richtung.

Sind diese zentralen Coffeinwirkungen unerwünscht, verlangt man jedoch eine verstärkte Wirkung auf die Coronararterien, auf die Diurese, auf lokale und allgemeine Ödeme, so stehen Theobromin und besonders Theophyllin — am besten in Form der Doppelsalze mit Natriumacetat — zur Verfügung.

Die *Nebenwirkungen*, die bei therapeutischer Verwendung von Coffein auftreten können, sind bemerkenswert gering. Nach den üblichen Dosen kann Schlaflosigkeit, selten auch eine depressive Phase auftreten. Empfindliche Personen reagieren mitunter mit Herzklopfen oder Tachykardie, was besonders bei Basedowfällen zu berücksichtigen ist. Bei Herzkranken sind Anfälle von Angina pectoris beobachtet worden. Im allgemeinen indessen treten ernstliche Symptome erst bei extrem hohen Dosen von etwa 2,0 g Coffein auf: die zentrale Erregung kann dann auf die Sinneszentren überspringen und zu Halluzinationen, aber auch zu psychischer Verwirrung führen. Bei *lang anhaltendem Mißbrauch* (z. B. täglich 2—6 Tassen übermäßig starken Kaffees mit einem Gehalt entsprechend mehr als 15 g Kaffeebohnen pro Tasse) können Magen-Darmstörungen, Nervosität und sogar Verminderung der geistigen Leistungen hinzutreten. An dieser Stelle ist auf eine im gerösteten Kaffee vorkommende brechenerregende Substanz hinzuweisen (BEHRENS).

Die wesentlichen Nebenwirkungen des *Theobromins* bei medizinischer Anwendung bestehen in schweren Kopfschmerzen, „als ob eine Eisenmaske auf dem Kopf säße“ (CLOETTA). Nach *Theophyllin* setzt gelegentlich anstatt der erwarteten Diurese durch Nierenentzündung eine Diuresehemmung ein. Auch können häufig Magenbeschwerden, seltener Albuminurie und Hämaturie auftreten.

b) Strychnin.

In den angelsächsischen Ländern wird als Analepticum neben dem Coffein das heroisch wirkende *Strychnin* angewandt. In den letzten Jahren — nachdem man nämlich auch in Deutschland zu höchsten Dosen übergegangen ist (3—4 mg,

evtl. bis 5mal am Tage wiederholt) — hat sich der Ruf des Strychnins als Mittel bei schwerer Kreislaufschwäche bedeutend verbessert. Seine besondere Wirkung äußert sich in einem *erhöhten Tonus der willkürlichen Muskulatur*.

Strychnos nux vomica wurde seit dem 16. Jahrhundert als Gift gegen Raubwild wie Wölfe und Füchse ausgelegt. Seit der Reindarstellung des Strychnins hat sich dieses Alkaloid immer wieder bewährt für die physiologische Analyse der zentralen Funktionen.

Pharmakologie. Die gesteigerte zentrale Erregbarkeit äußert sich in einer *Verschärfung der Sinnesempfindungen*: Gesicht und Gehör, Geschmackssinn und Tastsinn können schon bei gesunden Versuchspersonen auf geringe Dosen ansprechen. Bei Störungen der Sinnesempfindungen, die nicht anatomisch, sondern funktionell entstanden sind, ist die Strychninwirkung oft noch auffallender.

Steigert man die Dosis, so treten die *Prodromalerscheinungen des Strychninkrampfes* auf: Muskelsteifheit, besonders der Kau- und Nackenmuskeln, mit Schluckbeschwerden. Der *Krampfanzfall* kann ausgelöst werden durch die geringsten äußeren Einflüsse, durch die Erschütterung des Bettes, einen Luftzug, das Auffallen eines Wassertropfens auf den Arm. Es treten dann tetanische Konvulsionen auf mit Opisthotonus, geschlossenem Kiefer und geballten Fäusten. Bis zu 10 Krampfanzfälle sind überstanden worden. Der Tod erfolgt durch Krampf der Atemmuskulatur und Erstickung. Die minimal letale Dosis wird mit 0,03 g, die sicher letale mit 0,2 g angegeben.

Die Behandlung besteht in *Zufuhr von Sauerstoff* sowie in der reichlichen Verordnung blutdrucksenkender Schlafmittel, wie Chloralhydrat und Luminal, auch in Einleitung einer Allgemeinarkose.

Die Strychninkrämpfe lassen sich besonders exakt am Frosch studieren. Nach subcutaner Injektion von 0,01 mg Strychnin nitricum verfällt dieser in einen stundenlang anhaltenden Tetanus. Dekapitiert man das Tier, so bleiben die Krämpfe bestehen, sie gehen also vom Rückenmark aus, ein charakteristisches Zeichen der Strychninkrämpfe. Bei 10fach höherer Dosis tritt eine zentral lähmende Wirkung zutage.

Dieser einfache Versuch kann benutzt werden zur Bestimmung von Strychnin in unreinen Extrakten. Der Organismus des lebenden Tieres ist also in dem Maße, in dem die wirksamen Stoffe der Drogen dorthin zu befördern, wo sie ihre Wirkung entfalten. Man braucht zur Wertbestimmung nicht erst die chemische Aufarbeitung vorzunehmen, „der lebende Organismus ist sein eigener Stas-Drageendorf“ (STRAUB).

Bekanntlich erfolgt die Koordination der zentralen Impulse durch ein abgestimmtes Nebeneinander von Erregung und Lähmung. Man kann sich mit GRAHAM BROWN vorstellen, daß jedes Zentrum aus *zwei Halbzentren* besteht, die antagonistisch zueinander arbeiten. Wird z. B. das Halbzentrum der Beinbeuger erregt, so erfolgt gleichzeitig eine Lähmung der Beinstrecker. Durch abwechselnde Erregung und Lähmung in diesem Zentrum entsteht dann der Laufreflex als Modell der vielen biologisch wichtigen rhythmischen Vorgänge, die vom Zentralnervensystem in Gang gesetzt werden. Sehr viel verwickelter sind die Hemmungsvorgänge, die von der Großhirnrinde oder von tiefer gelegenen Hirngebieten ausstrahlen. Sie sind notwendig zu einem geregelten Ablauf der peripheren Vorgänge auch bei höchster Erregung des Zentralnervensystems.

Die Entwicklung des *Strychnintetanus* geht in folgender Weise vor sich: Bei geringen Strychnindosen sind diese intrazentralen Hemmungen noch erhalten, unter Umständen sogar noch gesteigert. Im Krampfstadium dagegen springt die Erregung auch auf das antagonistische Halbzentrum über. Das Zusammenspiel der Halbzentren, das besonders für die Atmung wichtig ist, macht dann dem allgemeinen Tetanus Platz.

Strychnin ist der einzige analeptisch wirkende Arzneistoff, der die Harmonie der zentralen Funktionen in dieser Weise stört. Alle anderen Stoffe dieser Gruppe (Campher, Cardiazol, Coramin, Icoral) machen keine tetanischen, sondern klonische Krämpfe. Bei ihnen sind die zentralen Hemmungen sehr viel länger erhalten. Auch in Krampfdosen sind sie weniger gefährlich.

In angelsächsischen Ländern genießt Strychnin in Mixturen mit anderen Stoffen eine große Beliebtheit als *Tonicum*. Es wird angegeben, daß schon bei kleinen Strychnindosen Schwächezustände besser überwunden werden; hierzu muß auf die unmittelbare Steigerung der Muskeleerregbarkeit hingewiesen werden, die zuerst von FREY gesehen wurde. Wie bei den Rauschgiften soll auch eine verbesserte Gemütsstimmung eintreten, so daß man die Sorgen des Alltags weniger tragisch nimmt. Infolge des bitteren Geschmacks kann gleichzeitig eine günstige Wirkung auf Appetit und Verdauung eintreten.

Der Begriff des Tonicum wird auch in unserem Lande gebräuchlicher, was nicht zu begrüßen ist. Hinter unbestimmten Schwächezuständen können sich gefährliche Krankheiten verbergen: Blutkrankheiten, Avitaminosen, allgemeine und lokale Infektionen, gewerbliche Vergiftungen und vieles andere. Die leichtfertige Verordnung eines Tonicums würde dann einer besseren ätiologischen Therapie nur den Weg versperren.

c) Campher.

Zu den Arzneistoffen, deren pharmakologisches Bild im letzten Jahrzehnt völlig umgestürzt worden ist, gehört auch der Campher. In anderen Ländern hat man sich nie recht von seinen therapeutischen Eigenschaften überzeugen können. Durch den Vergleich mit den neueren, stärker wirkenden Campherersatzmitteln wurde er auch bei uns mehr und mehr in den Hintergrund gedrängt.

Der natürliche d-Campher wurde ursprünglich gewonnen aus Holz und Blättern des Campherbaums, *Cinnamomum Camphora* (Formosa) mittels Wasserdampfdestillation. Chemisch gehört er zu den ätherischen Ölen und ist ein naher Verwandter des Pinens im Terpentingöl und des Menthols. Er wird heute synthetisch dargestellt (DAB.).

Campher ist ein fester Körper, der beim Stehen an der Luft sich verflüchtigt. Das Pulver wird daher in Wachspapier (*Charta cerata*) eingepackt. Die Löslichkeit in Wasser ist gering (1 : 600). Sie kann erhöht werden durch Zusatz moderner Lösungsmittel, wie Gallensäure, Diäthylacetamid u. a. Es entstehen dann rasch wirkende Handelspräparate wie Cadechol und Camphogen. Gut ist der Campher in Ölen löslich (*Oleum camphoratum* 10%, *Oleum camphoratum forte* 20%, intramuskulär, seltener subcutan). Campher wird im Stoffwechsel oxydiert und als Campherolglucuronsäure mit dem Harn ausgeschieden.

Pharmakologie. Campher hat eine starke *lokale Reizwirkung*. Er dient zur Erzeugung einer lokalen Hyperämie, z. B. in Form von Campherspiritus, oder als *Linimentum ammoniato-camphoratum*. Die subcutane Injektion wird gewöhnlich vertragen, doch können besonders bei Kindern und bei Dekrepiden Abscesse auftreten. Campher wird daher besser intramuskulär gegeben. Peroral, z. B. als *Camphora trita*, ist er sehr viel weniger wirksam.

Die *erregende* Wirkung des Camphers betrifft in erster Linie die *Großhirnrinde*. Bei großhirnlosen Kaninchen ist er unwirksam. Andererseits sieht man bei Schlafmitteln der Großhirnrinde wie Paraldehyd die *schwache Weckwirkung* des Camphers.

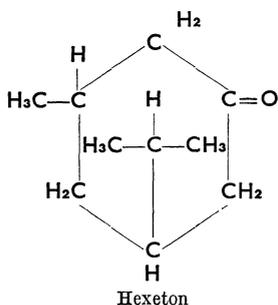
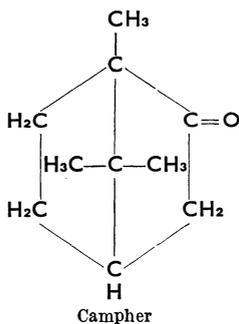
Die Erregung der Großhirnrinde strahlt dann auf die tiefer gelegenen Zentren über, daher läßt sich eine gewisse *Besserung von Kreislauf und Atmung* erwarten.

In der *Peripherie* wirkt Campher rein lähmend. Der Nachweis einer digitalis- oder coffeinähnlichen Herzmuskelwirkung ist nicht gelungen. Während am isolierten Froschherzen die eine oder andere Beobachtung in diese Richtung zu weisen scheint, sieht man am Warmblüter nur eine Lähmung der Herz- und Gefäßmuskulatur; er hat daher auch eine gewisse Wirkung bei Arrhythmia perpetua, ähnlich dem Chinidin. Die spasmolytische Wirkung des Camphers erstreckt sich auch auf den Magen-Darmkanal. Er wirkt *karminativ*. Hier zeigt sich seine nahe chemische Verwandtschaft zum Menthol und zu ätherischen Ölen.

Die Anwendung des Camphers bei der Pneumonie hat bis heute keine rechten naturwissenschaftlichen Grundlagen. Es tritt hinzu, daß günstige Statistiken — die bekanntlich für die Chininbehandlung der Pneumonie vorliegen — für den Campher nicht existieren.

Zugunsten des Camphers sei indessen angeführt, daß bei der Behandlung der Pneumonie mit hohen Campherdosen (z. B. 5—10 ccm der 20%igen Öllösung, 2—3mal täglich) von den Patienten nicht selten angegeben wird, daß sie ein Gefühl der Erleichterung empfinden, sobald sie den Camphergeschmack wahrnehmen, also nach erfolgter Resorption (STÄHBLIN).

Die *Nebenwirkungen* des Camphers nach oraler Zufuhr betreffen in erster Linie das *Zentralnervensystem*. Auf Dosen von 0,5 g Campher treten Schwindel, Kopfschmerz, Rötung des Gesichts und Wärmegefühl auf. Bei höheren Dosen finden sich *Erregungszustände* wie nach Alkohol mit Bewegungstrieb und subjektivem Kraftgefühl; alle Bewegungen werden ungemein erleichtert. Nach Dosen von 2,5 g tritt eine Trübung des Bewußtseins auf, auch übergehend in *epileptiforme Krämpfe*. Diese sind beim Erwachsenen harmlos, bei Kindern indessen sind schon nach 0,75 g Todesfälle beobachtet worden.



d) Hexeton.

Einen neuen Aufschwung erlebte das Gebiet der Analeptica im Jahre 1922 mit der Einführung des Hexetons, eines nahen Verwandten des Camphers (SCHULEMANN und GOTTLIEB); die Isopropylgruppe des Camphers wurde aus dem Innern des Ringmoleküls in die Seitenketten verlagert. Das Hexeton besitzt daher noch die wesentlichen Eigenschaften des Camphers, wie schlechte Wasserlöslichkeit und lokale Reizwirkung. Seine therapeutische Breite als Analepticum der Atmung und des Kreislaufs ist gering. Die Hexetonkrämpfe sind gefährlich, und die Substanz ist daher ungeeignet als Weckmittel. Indessen bedeutet die Einführung eines stärker wirkenden Camphers einen wesentlichen Fortschritt;

durch die pharmakologische und klinische Untersuchung dieses Stoffes wurde die Grundlage geschaffen für neue synthetische Versuche.

des peripheren Kreislaufs. Es ist weiter wichtig, daß bei allen zentralen Lähmungszuständen viel höhere Cardiazoldosen vertragen werden als bei intaktem Zentralnervensystem. Beim Menschen besitzt Cardiazol, den Tierversuchen entsprechend, in der üblichen therapeutischen Dosis (1—2 ccm der 10%igen Lösung) eine starke *analeptische Wirkung auf Kreislauf und Atmung*. In heroischer Dosis (3—6 ccm) ist es ein *starkes Weckmittel* durch Erregung der Großhirnrinde. Mit solchen Cardiazoldosen ist man nahe der Krampfdosis. Indessen sind die klonischen Cardiazolkrämpfe, abgesehen von den gelegentlich auftretenden Knochenbrüchen, als relativ harmlos anzusehen. Sie werden sogar therapeutisch — rasche intravenöse Injektion von hohen Cardiazoldosen — zur Behandlung der Schizophrenie herbeigeführt. Cardiazol ist auch bei oraler Zufuhr gut wirksam; die Vergiftungsgefahr ist nicht viel geringer als bei parenteraler Injektion. 10 g Cardiazol per os haben bei einem Erwachsenen unter Krämpfen zum Tode geführt; nach i.v. Injektion sind etwa 1—2 g als minimal letale Dosis anzusehen. Nach höchsten Krampfdosen wird außerdem in seltensten Fällen Lungengangrän oder ein Aufflammen latenter Tuberkulose beobachtet.

Eine unmittelbare digitalisähnliche Herzwirkung besitzt die Substanz beim Warmblüter nicht. Die Verbesserung der Herzstätigkeit und des Pulses nach Cardiazolanwendung wird vielmehr hauptsächlich vom Zentralnervensystem her in Gang gesetzt.

f) Coramin.

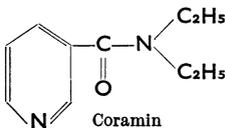
Coramin, von UHLMANN 1924 eingeführt, entstammt wiederum einer völlig anderen chemischen Reihe. Es ist nämlich ein Pyridincarbonsäure-diäthylamid und auch als *Cormed* im Handel. Es wird in 25%iger Lösung subcutan und intravenös angewandt und weist alle Vorzüge des Cardiazols auf.

Die übliche therapeutische Dosis von 1—2 ccm der 25%igen Lösung besitzt ungefähr die gleichen analeptischen Wirkungen auf Kreislauf und Atmung wie die 10%ige Cardiazollösung. In heroischer Dosis (5 ccm i.v. und gleichzeitig 5 ccm i.m.) hat es eine *starke Weckwirkung*.

Auch die klonischen Coraminkrämpfe sind ziemlich harmlos, obwohl länger anhaltend als Cardiazolkrämpfe. An diesem Arzneistoff demonstrierte KILLIAN die Weckwirkung der Analeptica nicht nur für leichten Schlaf, was für Coffein, Campher u. a. seit Jahrzehnten bekannt war, sondern für Zustände tiefster Bewußtlosigkeit und besonders für narkotische Vergiftungen. Diese Entdeckung aber ist für Wissenschaft und Praxis von weitreichenden Folgen gewesen. Die Prognose der narkotischen Vergiftungen (Veronal, Luminal u. a.) hat sich durch frühzeitige Anwendung solcher Weckmittel grundlegend verbessert.

Wenn es gelingt, einen komatösen Patienten ins Bewußtsein zurückzurufen, so ist das wichtiger und folgenreicher als ein mehr lokalisierter Einfluß auf Herz und Atmung.

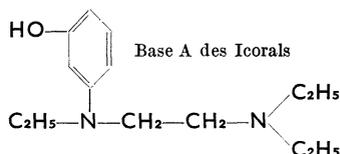
Infolge der schweren Anoxämie, die bei narkotischen Vergiftungen, aber auch bei anderen Zuständen tiefster Bewußtlosigkeit gelegentlich eintritt, kann es zu Veränderungen der einzelnen lebenswichtigen Zentren kommen, die dann auf zentrale Analeptica nicht mehr ansprechen. Jetzt mag der periphere Kreislauf noch erregbar sein, durch dessen Besserung auch das Gehirn mehr Blut



erhält. Daher haben Kombinationspräparate, die gleichzeitig auf das Gehirn und den peripheren Kreislauf wirken, ihre besondere Berechtigung.

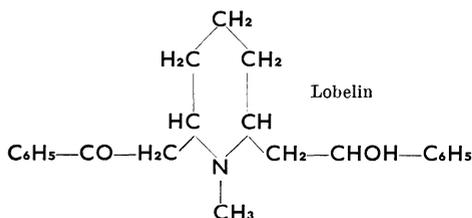
g) Icoral

besteht aus einer lobelinartigen Base A und einer sympathomimetischen Base B (Oxynorephedrin), die in den Ampullen des Handels im Verhältnis 4:1 gemischt sind. Zentrale und periphere analeptische Wirkung sind hier vereinigt. Das Präparat besitzt eine starke *Atmungs- und Kreislaufwirkung*, in hohen Dosen eine *Weckwirkung*. Bei intravenöser Injektion können wegen der stoßartigen, adrenalinähnlichen Blutdruckwirkung der Base B gefährliche Kreislaufreflexe auftreten, und zwar um so eher, je weniger der Blutdruck gesenkt ist.



h) Lobelin

ist das Hauptalkaloid von *Lobelia inflata* (HERMANN und HEINRICH WIELAND 1921). Die bei Asthma bronchiale wirksamen Nebenalkaloide finden sich z. B. in der *Tinctura Lobeliae*. Lobelin ist ein Krampfgift, das in therapeutischer Dosis (in Ampullen zu 0,01 für



subcutane, zu 0,003 für intravenöse Injektion) zu einer *spezifischen Erregung des Atmungszentrums* führt (Abb. 67). Seine Wirkung wird verstärkt durch *Reflexe vom Sinus caroticus* und durch gleichzeitige *Ausschüttung von Adrenalin aus den Nebennieren*. Eine Weckwirkung besitzt das Lobelin nicht, und es ist in dieser Hinsicht mit Cardiazol und Coramin nicht zu vergleichen. Auch bei Narkosezwischenfällen ist es im allgemeinen wenig brauchbar. Dagegen eignet es sich vorzüglich zum ersten Anstoß des gelähmten Atmungszentrums (bei Stickgasen, Unfällen jeder Art wie Ertrinken, Verschüttung, Scheintod durch Blitzschlag oder elektrischen Strom u. a.). Lobelin wird außerordentlich rasch abgebaut. Die Wirkung einer intravenösen Injektion geht nach 1—2 Minuten vorüber. Bei subcutaner Injektion wirkt Lobelin erheblich schwächer, aber 10 Minuten lang. Wegen seiner oft lebensrettenden Wirkung bei Unglücksfällen, bei der die künstliche Atmung allein nicht ausreicht, ist Lobelin auch dem Sanitätspersonal in gasgefährdeten Betrieben zur subcutanen Injektion in die Hand gegeben worden. Der Arzt

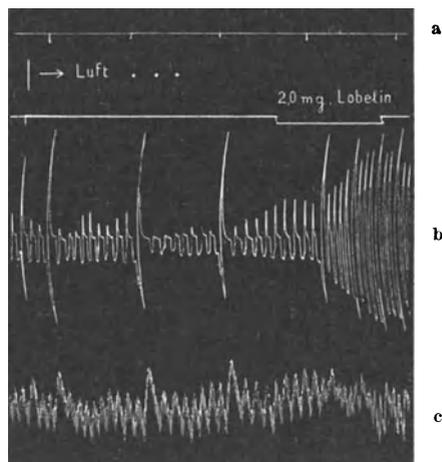


Abb. 67. Wirkung von Lobelin bei der CO-Vergiftung der Katze. a Zeit in 30 Sekunden; b Atmung; c Blutdruck. (Nach BEHRENS und PULEWKA 1924.)

pfllegt die intravenöse Injektion anzuwenden. Bei Überdosierung wirkt Lobelin auf das *Vasomotorenzentrum* (Pulsverlangsamung, Blutdrucksenkung) und besonders auf das Herz. Lobelin kann zu Reizleitungsstörungen, zu Extrasystolen und auch zum Herztod führen.

i) Pikrotoxin,

ein stickstoffreies Krampfgift aus den Kokkelskörnern (Früchte von *Anamirta cocculus*), wird in anderen Ländern als *Analepticum* benutzt. Dort ist es früher in kleinsten Mengen wegen seines bitteren Geschmacks dem Biere statt Hopfen zugesetzt worden. Ursprünglich dienten die Kokkelskörner zum Fischfang (in Deutschland verboten!).

Pikrotoxin führt in kleinen Dosen zu einer Erregung der parasymphatischen Zentren (Herzverlangsamung u. a.), zur Erregung der spinalen Schweißzentren und besitzt eine Einwirkung auf die Temperaturzentren (Abfall der Körpertemperatur!). Nach hohen Dosen treten allgemeine *tonisch-klonische Krämpfe* auf. Im Auslande wird es als *Weckmittel* empfohlen.

Eine pharmakologisch verwandte Giftpflanze ist der *Wasserschierling*, *Cicuta virosa*, dessen Hauptalkaloid, Cicutoxin (BOEHM), epileptiforme Krämpfe ähnlich dem Pikrotoxin auslöst. *Cicuta* ist eine der gefährlichsten Giftpflanzen Deutschlands.

Schrifttum.

Kreislauf.

BARCROFT, I.: Die Stellung der Milz im Kreislaufsystem. *Erg. Physiol.* **25**, 818 (1926). — EICHLER, O.: Kaffee und Coffein. Berlin 1938. — FRÖHLICH, A.: Pharmakologie des Zentralnervensystems. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 10, S. 1018. Berlin 1927. — HERING, H. E.: Die Carotissinusreflexe. Dresden 1927. — HEUBNER, W.: Allobiose und Kumulation. Bericht über den I. internat. Kongreß der Therapeut. Union in Bern 1937. — HILDEBRANDT, F.: Cardiazol—Coramin. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-Bd. V. 1937. — HILDEBRANDT, F. u. H. KILLIAN: Kreislaufanaleptica. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. **181**, 89 (1936). — KISCH, B.: Pharmakologie des Herzens. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7, 1. Hälfte, S. 712. Berlin 1926. — KISCH, B. u. a.: Kreislauf (Zusammenwirken von Herz und Gefäßen). Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7, 2. Hälfte, S. 1161. Berlin 1927. — KRAYER, O.: Die Physiologie der Coronardurchblutung. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **43**, 237 (1931). — Zur Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz. Erkrankungen des Herzmuskels und der Herzklappen, S. 84. Bad Oeynhausen 1933. — KROGH, A.: Anatomie und Physiologie der Kapillaren. Berlin 1929. — LENDLE, L.: Digitaliskörper und verwandte herzwirksame Glykoside (Digitaloide). Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-Bd. 1, S. 11. Berlin 1935. — MÖNCKEBERG, J. G. u. a.: Physiologie des Herzens. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7, 1. Hälfte, S. 85. Berlin 1926. — RIGLER, R. u. C. J. RÖTHBERGER: Die Pharmakologie der Gefäße und des Kreislaufes. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7, 2. Hälfte, S. 998. Berlin 1927. — STOLL, A.: The cardiac glycosides. London 1937. — STRAUB, H.: Die Dynamik des Herzens. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7/1.

V. Atemwege.

1. Vorbemerkungen über die Atmung.

Die Lunge besteht aus den *Luftkanälen* (Trachea, Bronchialbaum bis zu den Endbronchiolen), dem *Alveolarteil* (respiratorische Bronchiolen, Alveolargänge, Alveolarsäcke und Alveolen) und dem *interstitiellen elastischen Gewebe*, das gleichzeitig Gefäße und Nerven enthält.

Die *Luftkanäle* haben keine respiratorische Funktion. Sie gehören zusammen mit den Lufträumen in Kopf und Hals zum sog. toten Raum (140 cm). In den oberen Teilen sind sie von Knorpelringen umgeben, die sich bei der Verästelung allmählich verlieren. Dann

besteht ihre Wand aus elastischem Gewebe, das innen mit *Schleimhaut* bekleidet ist und das eine *Ringmuskulatur* enthält. Diese ist besonders stark entwickelt in den *Endbronchiolen*. Sie steht unter dem Einfluß von Vagus und Sympathicus. Sie kontrahiert sich unter dem Einfluß von Pilocarpin und Histamin und erschlafft durch Atropin, Adrenalin und seine Verwandten. Ein schlecht gelüftetes Krankenzimmer führt oft zur Schwellung der Schleimhäute und eventuell zu Spasmen der Ringmuskulatur (Frischluffbehandlung der kindlichen Pneumonie).

Die *Schleimhaut* der Bronchien ist mit zahlreichen Schleimdrüsen versehen, die ebenfalls unter dem Einfluß des autonomen Nervensystems stehen. Schleimbildung bedeutet einen natürlichen Schutz gegen eingedrungene Schädlichkeit. Eine ungenügende Schleimbildung kann außerdem den Ablauf der Entzündung aufhalten.

Einen weiteren Schutz der Luftwege bedeuten die *Cilien*, die die Oberfläche der Schleimhaut bedecken und durch ihren Cilienschlag Schleim und Fremdkörper nach außen befördern. Cilien besitzen keine nervöse Regulation, sind auch im allgemeinen sehr resistent gegen Gifte jeder Art. So ist die Flimmerbewegung auch noch in Chloroform- und Äthernarkose, sowie nach Einatmung vieler giftiger Dämpfe erhalten. Sie werden aber beinahe spezifisch gelähmt durch die Opiate, mit Ausnahme von Codein (s. S. 208).

Die *Ringmuskulatur* der Bronchiolen weist rhythmische Tonusschwankungen auf. Ihr Lumen erweitert sich während der Inspiration und verengt sich während der Expiration, was im wesentlichen als passive Bewegung anzusehen ist.

Unter dem Dehnungsreiz des Schleims, der sich im Lumen staut, entstehen möglicherweise auch *peristaltische Bewegungen*, die ebenfalls Schleim und grobe Materien in der Richtung der Trachea fortbewegen sollen. Die Peristaltik soll sich bei Darstellung des Bronchialbaums durch Lipiodol im Röntgenbild verfolgen lassen. Sie fehlt völlig, wenn sich eine lokale Degeneration von Ringmuskulatur und elastischem Gewebe entwickelt hat, wie bei der Bronchiektasie. Sie wird herabgesetzt durch Morphinum, gefördert durch die *Expectorantia*. So läßt sich nach Morphinuminjektion beobachten, daß das in den Bronchialbaum injizierte Lipiodol unverändert an der gleichen Stelle liegenbleibt, ohne wie gewöhnlich fortbewegt zu werden. Andere Autoren nehmen an, daß diese Beobachtungen allein durch die Tätigkeit der Cilien oder die verminderte oder vermehrte Atmung erklärt werden können.

Asthma bronchiale. Die Ringmuskulatur reagiert auch auf andere Reize, die von der Bronchialschleimhaut ausgehen; daher sind entzündliche Veränderungen der Bronchialschleimhaut oft mit spastischen Zuständen vergesellschaftet. Extrem gesteigert sind solche Spasmen beim *Asthma bronchiale*.

Der Anfall von Asthma bronchiale ist bekanntlich begleitet von Eosinophilie und von einer *expiratorischen Dyspnoe*, da aus unbekanntem Gründen der Bronchialspasmus die Expiration mehr als die Inspiration beeinträchtigt. Dadurch entsteht die *Inspirationsstellung des Brustkorbes* und die Lungenblähung.

Die Auslösung des Bronchialspasmus kann *reflektorisch* erfolgen, z. B. von der Rachen- und Nasenschleimhaut her. Gewöhnlich indessen handelt es sich um eine *allergische Reaktionsbereitschaft* gegen spezifische Eiweißkörper oder Arzneistoffe.

Diese Seite des Asthmaproblems ist bereits früher ausführlich dargestellt worden (s. S. 139).

Die Sensibilisierung mag sich auf ein einziges Antigen beschränken, das oft in kleinsten Dosen den Asthmaanfall auslöst und das sich durch den *Hauttest* oder durch die sog. *Suchkost* ermitteln läßt. In solchen Fällen, die jedoch nicht häufig sind, ist auch eine spezifische Desensibilisierung mit steigenden Antigen Dosen möglich. Bei der Mehrzahl der Kranken indessen besteht Überempfindlichkeit gegen eine kleinere oder größere Gruppe von Eiweißkörpern. Auch kann die Allergie bestimmte Arzneistoffe und Gifte umfassen. Die Ausschaltung der verantwortlichen Antigene ist zunächst zu versuchen.

Hier sei noch einmal auf die Mitwirkung gleichzeitiger Intoxikationen und Autointoxikationen hingewiesen.

Physiologisch ist wichtig, daß jede vermehrte Atmung zu einer Erweiterung der Luftwege führt. Von einer *geregelten Atmung* her, besonders wenn sie — wegen der zentralen Bedingtheit des Anfalls — mit *Entspannungsübungen* verbunden ist, werden daher auch die Bronchiolen beeinflusst. Hiermit hängt zusammen, daß durch die Behandlung einer vorliegenden Bronchitis, eines Emphysems oder einer Tuberkulose die Asthmaanfälle oft günstig zu beeinflussen sind. Im gleichen Sinne wirkt auch die *Einatmung von Kohlensäure*, wobei noch ein lokaler spasmolytischer Effekt auf die Bronchialmuskulatur und möglicherweise eine stärkere Ionisierung von Calcium hinzutreten.

Oft entwickeln sich auf der nächsten Stufe des Asthmaleidens *zusätzliche Veränderungen im autonomen Nervensystem* und im Chemismus des Blutes. Es entsteht eine *Vagotonie*. Gleichzeitig wird im Blut eine Verschiebung des Ionen-gleichgewichts *zuungunsten des Blutkalks* und eine Veränderung des Säure-Basenhaushalts im Sinne einer *Alkalosis* sichtbar. In diesem Stadium kann *auch ohne Antigen der Asthmaanfall* ausgelöst werden. Als Zeichen dessen kann jetzt die Methode der Desensibilisierung völlig versagen. Dann sind bei der Therapie vielmehr neben genügender Kalkzufuhr die Mittel der Adrenalingruppe in erster Linie zu berücksichtigen.

Bei einem Asthmakranken, der nach Luft ringt, ist die subcutane Adrenalininjektion (0,2—0,5 ccm 1:1000) am sichersten wirksam — auch in Form von Asthmolysin und Asthmatrin (s. S. 284). In solchen schwersten Fällen kann man auch von der starken spasmolytischen Wirkung des Papaverins Gebrauch machen (1 ccm der 4%igen Lösung i.v.), während die Anwendung von *Morphinpräparaten* als *Kunstfehler* anzusehen ist und zu Todesfällen geführt hat.

In leichteren Fällen ist das Adrenalin durch harmlosere sympathomimetische Stoffe, wie Ephedrin und Ephetonin, zu ersetzen (s. S. 290). Es sind auch Fälle beschrieben worden, in denen eine Tasse starken schwarzen Kaffees oder eine Zigarette genützt hat, die möglicherweise auf dem Umwege über eine Mobilisierung von Adrenalin ihre Wirkung entfalten. In ähnlichen leichten Fällen können auch die *Lähmungsmittel des Parasympathicus* (s. S. 238) oder *peripher-spasmolytische Stoffe* (s. S. 279) gute Dienste leisten. Bedauerlicherweise nützen die meisten dieser Mittel oft nur für kurze Zeit. Die physiologischen Verfahren sind daher, wenn immer möglich, vorzuziehen.

Der Anfall ist fast regelmäßig verbunden mit einem akuten *Ödem der Schleimhaut* und der Sekretion eines zähen Schleims (*CURSCHMANNsche Spiralen*). Die Schleimhautschwellung reagiert auf Inhalation *zerstäubter Adrenalinlösung*. Für den gleichen Zweck ist früher auch *Cocain* viel benutzt worden. Es findet sich in vielen alten Patentmedizinen (z. B. im Asthamittel Tuckers) und wird ebenfalls mit dem Zerstäubungsapparat zugeführt. Hierbei sind die genauen Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes zu berücksichtigen, wonach das Verschreiben von 10 ccm einer 1%igen Cocainlösung mit 0,1% Atropinsulfat zur Vernebelung zulässig ist.

Zuletzt wird das Asthma bronchiale besonders leicht *psychisch überlagert*. Der Anfall wird in solchen Fällen schon durch die Furcht oder als „bedingter Reflex“ ausgelöst. Daher können auch *sedativ wirkende* Stoffe gute Asthamittel sein.

2. Die wichtigsten Hustenmittel.

Dem *physiologischen Schutz der Luftwege* durch Herausbeförderung von Schleim, Exsudaten und Fremdkörpern dient auch der *Hustenreflex*. Er entsteht durch mechanische oder entzündliche Reizung sensibler Nervenendigungen in der Mucosa von Pharynx und Larynx, sowie der tieferen Luftwege, aber auch z. B. durch Pleurareizung. Der Hustenreflex kann gestört sein bei zentraler Lähmung, auch bei somnolenten Kranken und besonders in der Narkose. Dann können Schleim und Exsudate sich in gefährlicher Weise ansammeln, so daß eine prophylaktische Hemmung der übermäßigen Schleimsekretion durch *Atropin* nötig wird. Die frühere Medizin hat bei solchen Zuständen auch Brechmittel verordnet, durch die man eine bruske Entleerung nicht nur des Magens, sondern auch der Luftwege erzielen kann. Wichtiger ist, daß bei abundantem Sputum der Hustenreflex nicht gestört werden darf, daher ist Codein hier ärztlich nicht erlaubt.

Auf der anderen Seite kann ein übertrieben starker oder lang anhaltender *Hustenreflex unerwünschte Folgen* haben. Dies ist besonders zu berücksichtigen bei unergiebigem Husten, durch den weder Schleim noch Exsudat ausgeworfen wird. Sind die Bronchiolen durch Spasmus oder durch zähen Schleim verschlossen, so kann bei Hustenstößen eine Ventilwirkung eintreten, so daß eine abnorme Druckerhöhung in den Alveolen und ein Bruch der Alveolarwände eintreten kann mit Ausgang in *Emphysem*. Auch hat man durch Lipiodolinjektion in einzelnen Fällen nachweisen können, daß bei exzessivem Husten *Fremdkörper* und damit Bakterien aus den Bronchiolen *in die Alveolen eingesaugt* werden, statt sich in Richtung zur Trachea fortzubewegen. Auch der Hustenstoß, der bei erkrankten Kindern vom Pharynx, bei erkrankten Erwachsenen von der Pleura ausgehen kann, ist unergiebig und daher unter Umständen schädlich. Zuletzt werden durch andauernden Husten nicht nur Ruhe und Schlaf und damit das allgemeine Wohlbefinden des Patienten empfindlich gestört, es kann vielmehr gleichzeitig eine schwere *Belastung des Herzens* und des Gefäßsystems erfolgen. Bei chronischem Husten hypertrophiert gelegentlich der rechte Ventrikel (STÄHELIN); es sind auch bei schweren Hustenanfällen Hirnhämorrhagien beobachtet worden. Unter solchen Umständen ist der Gebrauch der hustenreizstillenden Mittel vom Typ des Codeins und Dionins genügend begründet (s. S. 216).

An dieser Stelle sind auch die *Keuchhustenmittel* zu erörtern, deren Wirkungsweise wenig geklärt ist. Besonders bei Kindern geht der Hustenreflex häufig vom trockenen oder entzündeten Pharynx oder von anderen Stellen des oberen Verdauungstractus aus. Daher erklärt sich die Wirkung der *schleimhaltigen Drogen*, die die entzündete Schleimhaut mit einer Schutzschicht bedecken und dadurch die *Reizung der bloßliegenden Nervenendigungen verhindern*. Gleichzeitig kann eine Reizung in Pharynx, Oesophagus oder Magen zu einer reflektorischen Mehrsekretion von Bronchialsekret führen. Bei exzessiv gesteigerter Schleimsekretion können daher die schleimhaltigen Drogen gleichzeitig zu einer *Verminderung der Bronchialsekretion* führen. Werden solche Stoffe in Form warmer Tees zugeführt, so ist voraussichtlich auch die örtliche und reflektorische Wärmehyperämie beteiligt.

Die wichtigsten dieser *Mucilaginoso* sind S. 108 dargestellt. Eine Mischung solcher Drogen findet sich neben Radix Liquiritiae, Rhizoma Iridis und Fructus Anisi in den bewährten *Species pectorales*. S. 1 Eßlöffel auf 2 Tassen Wasser.

Weitere Keuchhustenmittel sind *Bromoform* (S. 164) und *Thymianpräparate* (s. S. 500) und andere *ätherische Öle* (s. S. 498).

Erkrankungen des Bronchialbaums können entzündlicher oder spastischer Natur sein. Häufig ist auch das gleichzeitige Auftreten beider Vorgänge bei Bronchitiden, besonders bei chronischen Bronchitiden auf allergischer Grundlage.

Handelt es sich um rein entzündliche Vorgänge, so stehen zu ihrer Bekämpfung *anti-phlogistische Maßnahmen* zur Verfügung, insbesondere Inhalationen von Kamillendämpfen (s. S. 119). Es können auch die einzelnen *Cardinalsymptome der Entzündung* bekämpft werden, so das *entzündliche Ödem* mit Hilfe von *Ephedrin* u. a. Solche sympathomimetischen Stoffe sind in sog. Hustensäften öfters enthalten. Hier muß auch auf die parenterale *Calciumtherapie* verwiesen werden.

Die entzündlichen Bronchialerkrankungen sind das Hauptfeld der *Expectorantia*. Diese lassen sich in 2 große Gruppen einteilen: in die der *schleimtreibenden Mittel* (Salmiak, Ipecacuanha u. a.), deren Wirkung auch als sedativ bezeichnet wird, und in die der *entzündungserregenden Mittel* (inhalierte Mineralsalze, Kreosotgruppe, Terpentin), die im Gegensatz zu der ersten Gruppe bei starker Bildung von Schleim und Exsudaten zu einer Verminderung des Sputums führen. Es gibt auch schleimtreibende und gleichzeitig entzündungserregende Mittel wie Kaliumjodid. Auch kann eine *Lösung etwaiger spastischer Zustände* z. B. mit Hilfe von *Ephedrin* (s. S. 290), das in vielen Hustenmitteln enthalten ist, die Expektoration noch erleichtern.

Schleimtreibende Expectorantia. Die lokal beruhigende Wirkung, die der Arzt in den oberen Luftwegen mit Hilfe der schleimhaltigen Drogen wie *Radix Althaeae* ausüben kann, erzielt der Organismus selber in den tieferen Luftwegen durch die Tätigkeit der Schleimdrüsen. Setzt bei einer akuten Bronchitis die Schleimsekretion genügend rasch ein, so sind alle schleimtreibenden Mittel sinnlos. Hält indessen das Frühstadium der Bronchitis — mit starker Kongestion der Schleimhaut, wenig Sputum und Reizhusten — anstatt wenige Stunden einige Tage an, entwickelt sich daraus ein anhaltender trockener Husten mit wenig zähem Sputum und läßt das Heilungsstadium, in dem das Sputum reichlicher und der Husten lockerer wird, auf sich warten, so sind die schleimtreibenden Mittel am Platze. Auch bei chronischen Bronchitiden sowie bei spastischen Zuständen, die durch zähen Schleim verschlimmert werden, ist eine Verflüssigung der Sekrete oft angebracht.

Glücklicherweise verfügt der Körper über einen besonderen Reflexmechanismus, durch den eine Mehrsekretion von Schleim herbeigeführt wird. Luftwege und oberer Teil des Verdauungstractus, die entwicklungsgeschichtlich aus der gleichen Uranlage hervorgehen, gehören später dem Verteilungsgebiet der gleichen Nerven an und sind durch Reflexe miteinander verbunden. Solche Reflexe treten z. B. im Nauseastadium der Seekrankheit vor dem Erbrechen in Tätigkeit. *Alle brechennerregenden Stoffe wirken in kleinen Dosen* ($\frac{1}{10}$ der Brechdosis) *expektorierend*. Die wichtigsten hierher gehörenden Arzneistoffe sind *Radix Ipecacuanhae* (DAB.), die durch Reizung der Magennerven, und *Apomorphin*, das durch Erregung des Brechzentrums expektorierend wirkt (s. S. 336).

Rp. Apomorphini hydrochlor. 0,03
Acid. hydrochlor. dil. 1,0
Aq. destill. ad 200,0.

M. D. ad vitrum nigr. S. 3 stdl. 1 Eßlöffel. — NB. Expectorans (HEUBNER).

Radix Ipecacuanhae, aus *Uragoga Ipecacuanha* gewonnen, ein altes brasilianisches *Ruhrmittel*, ist seit 1649 in Europa bekannt. Besonders war diese Droge in einem Geheimrezept enthalten, das Ludwig XIV. für 1000 Louisdor aufkaufte und veröffentlichen ließ. In späterer Zeit legte man mehr Wert auf die Nebenwirkungen der Droge und benutzte sie als *Brechmittel* und als *Expectorans*. Heute wissen wir, daß die alten Ärzte richtig gesehen haben: *Radix Ipecacuanhae* ist durch ihren Gehalt an Emetin eines der wirksamsten *Amöbenruhrmittel* (s. S. 523).

Die Hauptbestandteile der Droge sind die Alkaloide *Emetin* und *Cephaelin*, beides Abkömmlinge des Isochinolins, und zwar schwankt der Gehalt der Wurzel am Hauptalkaloid Emetin zwischen 1 und 1,7%.

Emetin und ähnlich das *Cephaelin* besitzen starke *lokale Reizwirkung*. Beim Pulverisieren von *Radix Ipecacuanhae* können stark juckende Entzündungen und sogar Pusteln entstehen, die schlecht ausheilen. Auch sind gefährliche Augenentzündungen und Reizung der Atemwege beobachtet worden. Das *Ipecacuanhaasthma* der Apotheker ist neben dem Pferdeasthma wohl am längsten bekannt. Von der *Magenschleimhaut* her erfolgt bei hohen Dosen eine *Brechwirkung*. Im Gegensatz zu Apomorphin ist eine unmittelbare Erregung des Brechzentrums nicht beteiligt, so daß parenteral verabfolgtes Emetin nur in toxischen Dosen zum Erbrechen führt.

Verantwortlich für diese schwere lokale Reizung ist die *Capillarwirkung* des Emetins. Es ist ein *Capillargift* ähnlich dem Arsenik. Emetin führt dementsprechend — ebenso wie *Radix Ipecacuanhae* — in hohen Dosen zu Entzündung der Darmschleimhaut, oder zum Auftreten bluthaltiger Darmentleerungen, auch unter Geschwürsbildung.

Wie alle anderen Brechmittel führt auch *Radix Ipecacuanhae* in $\frac{1}{10}$ der Brechdosis, und zwar hauptsächlich durch seinen Emetingehalt, zu Mehrsekretion und *Verflüssigung* von *Bronchialschleim*. Offizinell sind die *Tinctura Ipecacuanhae* (10%ig) und der *Sirupus Ipecacuanhae* (1%ig). Die Wurzel wird häufig auch als Infus verordnet. An der therapeutischen Wirkung ist möglicherweise die *spasmolytische Wirkung* des Emetins auf die glatte Muskulatur beteiligt.

Rp. Infus. Rad. Ipec. 0,5/175,0

Liquor. Ammonii anis. 5,0

Sirup. simpl. ad 200,0.

S. 1 Eßlöffel alle 2—3 Stunden. — NB. Infus. Ipecac. R. F.

Es ist besonders beliebt in Mischung mit Opium, z. B. als *Pulvis Ipecacuanhae opiatius* (*Pulvis Doveri*), das dem Betäubungsmittelgesetz unterliegt. Man verordne vom offizinellen Pulver (Opium 1, *Radix Ipec.* 1, *Saccharum lactis* 8 Teile) 0,1—0,5 mehrmals täglich. Wegen des Opiumgehaltes soll es Säuglingen gar nicht, Kleinkindern nur mit großer Vorsicht gegeben werden. In den *Expectorans-comp.-Komprettten* (MBK.) ist neben *Radix Ipecacuanhae* noch Codein u. a. enthalten.

Wahrscheinlich wirken auch die *Kochsalzquellen* sowie das vielgebrauchte *Emser Salz* mit seinem Gehalt an Bicarbonaten bei innerlicher Verabreichung expektorierend durch Reizung der Magenschleimhaut, die reflektorisch auf die Bronchialdrüsen übertragen wird. Gleichzeitig sind beteiligt eine Verflüssigung

des Sekrets durch die aufgenommenen Wassermengen, sowie die schleimlösende Wirkung des Natriumbicarbonats. Die stärkste Wirkung in dieser Reihe der anorganischen Verbindungen entfalten die Ammoniaksalze, besonders *Salmiak* ($\text{NH}_4\text{Cl} = \text{Ammonium chloratum}$), und zwar infolge zusätzlicher Eigenschaften (s. S. 406). Der Gebrauch von *Tartarus stibiatus* (Brechweinstein) als Expectorans ist obsolet.

Der gleiche Mechanismus der *reflektorischen Schleimsekretion* wird wahrscheinlich in Gang gesetzt durch Reizung des Pharynx und der Magenschleimhaut mit Hilfe der *saponinhaltigen Drogen*; andere Autoren nehmen eine Resorptivwirkung der Saponine an.

Saponine sind in der Natur weit verbreitet, finden sich z. B. auch im Hafer, in Spinat, Mangold, Zuckerrübe, Bohnenhülsen und in vielen Baumblättern. Werden reine Saponine in geringer Konzentration angewendet, so *verbessern* sie die *Resorption* schwer resorbierbarer Stoffe im Darmkanal, z. B. die von Calciumsalzen. In höherer Konzentration führen sie zu *örtlichen Entzündungsvorgängen* und entfalten — als Fernwirkung damit zusammenhängend — *expectorierende Eigenschaften*. In letzter Zeit werden auch Beziehungen bestimmter Saponine zur Lepra angenommen. Besonders das Githagin aus dem giftigen Samen der Kornrade wird beschuldigt. Doch sind diese Dinge noch unbestätigt. Betreffs Chemie der Saponine s. S. 36.

Radix Senegae, von *Polygala Senega*, enthält das Saponin Senegin und Polygalasäure. Die Droge ist auch als Fluidextrakt (*Senegae extr. fluid.* 10,0. S. 2stdl. 10—15 Tropfen, bei Kindern entsprechend weniger) und als Sirupus *Senegae* als Zusatz zu Expectorantien im Handel.

Rp. Decoct. Rad. Senegae 10,0/175,0

Liquor. ammonii anisati 5,0

Sirup. simpl. ad 200,0.

S. 2stdl. 1 Eßlöffel. — NB. Auch als Decoct. *Senegae R.F.* zu verschreiben.

Cortex Quillajae, von *Quillaja saponaria*, und **Radix Sarsaparillae** (von verschiedenen *Smilax*arten) waren in der früheren Medizin recht beliebt, die letztere Droge auch als Antilueticum [enthalten im *ZITTMANN*schen Decoct des DAB. neben Zinnober (HgS) und Kalomel].

Radix Primulae, von *Primula officinalis*, wird vielfach an Stelle von *Senega* verwendet. Zweckmäßig ist die Anwendung von *Primulae extr. fluidum* (15 bis 20 Tropfen 2stdl.). Die Droge ist auch in vielen Spezialitäten wie *Primulatum fluidum* (aus gleichen Teilen von Primel- und Veilchenwurzel [*Radix Violae*] hergestellt), und wie *Tussispect* (mit Zusatz von Ephedrin) u. a. enthalten.

Entzündungserregende Expectorantien. Ihre Anwendung im akuten Stadium einer Schleimhautentzündung der oberen Luftwege, besonders beim Vorliegen einer starken spastischen Komponente, ist nicht ohne Gefahr, da der Entzündungsvorgang möglicherweise verstärkt wird. Dagegen ist die Behandlung *chronisch entzündlicher* Vorgänge durch entzündungserregende Mittel ein Allgemeingut der Medizin. Man stellt sich vor, daß eine solche zusätzliche akute Entzündung, mag sie durch physikalische Verfahren oder durch Medikamente ausgelöst werden, einen heilsamen Charakter besitzen kann. Die Wirkung einer solchen Entzündungstherapie äußert sich in jenen Fällen von akuter Bronchitis, bei denen trotz reichlicher Schleimsekretion keine Abheilung erfolgen will, sowie bei Bronchiektasien. In diesen Fällen kann eine rasche Verminderung von Schleim und Exsudaten eintreten.

Einen Entzündungsreiz setzt man in besonders wirksamer Form durch Inhalation von *Mineralsalzlösungen*, wozu auch einige Quellsalze, wie Emser, Kreuznacher, Heidelberger und Nauheimer Salz in etwa 2%iger Lösung geeignet sind.

Wesentlich für die Art ihrer Wirkung ist die *Tropfengröße* der zerstäubten Lösung. Dicke Tröpfchen werden in Nase und Pharynx abgelagert, mittelgroße gelangen bis in die großen Bronchien, bei feinsten Zerstäubung lassen sich solche Medikamente bis in die Alveolen bringen. Darauf muß beim Einkauf der Zerstäubungsapparate geachtet werden. Wichtig ist weiter das *Vorwärmen* der Lösung vor der Zerstäubung, um nicht einen durch Verdunsten abgekühlten Nebel zur Inhalation zu bringen, sowie das Vermeiden von Erkältungen.

Im gleichen Sinne wirken die Stoffe der *Kreosotgruppe*, die bei innerlicher Verabreichung zum Teil durch die Bronchialschleimhaut ausgeschieden werden und dort eine heilsame örtliche Entzündung setzen. Die Verminderung von Schleim und Exsudaten ist oft besonders auffällig bei Bronchiektasie und bei Lungenabsceß. Unter dieser Therapie soll sich gelegentlich auch der unangenehme Geruch und Geschmack des Sputums verlieren (s. S. 496). Auch ätherische Öle wie Terpentin- und Eucalyptusöl wirken im gleichen Sinne (s. S. 123). Diese werden häufig mit Hilfe des *Bronchitiskessels* (STIEFENHOFER-München) zugeführt (1—2mal täglich, eventuell öfters, neben dem Bett stehen lassen, bis Füllung aufgebraucht, d. h. 1—2 Stunden, unter Zusatz von einigen Tropfen Eucalyptus- oder Terpentinöl). Eucalyptusöl und Gomenolöl werden auch intramuskulär angewandt (1 cem mehrmals täglich intramuskulär) (s. S. 498).

Eine Mittelstellung zwischen den schleimtreibenden und den entzündungserregenden Mitteln nimmt *Kaliumjodid* ein. Es eignet sich daher nicht für die Behandlung akuter Bronchitiden. Wohl aber reagieren ältere Prozesse häufig günstig auf Jodsalze, besonders wenn sie eine stark spastische oder allergische Komponente besitzen und mit der Sekretion von zähem Schleim einhergehen. Dagegen führt *Kaliumjodid* bei *Tuberkulose der Lungen* oft zu einer Verschlimmerung. Auch sind die nicht seltenen Fälle von Allergie gegen Jodsalze zu berücksichtigen. Spastische Zustände reagieren häufig auch auf Sympathomimetica, wie *Ephedrin*, *Ephetonia* u. a.

Gewerbliche Lungenerkrankungen. An dieser Stelle soll hingewiesen werden auf die wichtigsten *gewerblichen Lungenerkrankungen*, die durch chemische Schädlichkeiten entstehen. Durch ihre vielfältige und verschiedenartigste Ätiologie besonders bemerkenswert sind die *allergischen Reaktionen* der Atemwege, die infolge der fortschreitenden Industrialisierung immer häufiger beobachtet werden. Sie äußern sich in Anfällen von Asthma bronchiale oder in chronischer allergischer Bronchitis.

Unter den Staubkrankheiten ist die *Silicosis* (ähnlich Asbestosis) durch ihren fast unausweichlichen, schicksalhaften Ablauf weitaus die wichtigste. Je reicher eine Staubart an freier Kieselsäure (SiO_2) ist, desto gefährlicher ist sie, und desto charakteristischer ist das Krankheitsbild in den Lungen. Besonders gefährdet sind Arbeiter am Sandstrahlgebläse und am Schleifstein. Als sehr gefährlich gilt der *Sericit* (= Kalium-Aluminiumsilicat), ein faseriges Mineral, dessen charakteristische Nadeln von vielen Autoren in Silicosislungen gefunden wurden.

Unter der Einwirkung der Silicate erfolgt eine Lähmung der physiologischen Staubabfuhr durch die „Staubzellen“; dann stellt sich langsam eine entzündliche Lungenfibrose ein, in der sich außerordentlich häufig die Lungentuberkulose einnistet. Ein erschreckender Prozentsatz der Betroffenen geht unter den Erscheinungen der Lungentuberkulose zugrunde. Eine Rückbildung der Fibrose erfolgt nicht. Die Diagnose ergibt sich aus den charakteristischen Röntgenbildern.

Andere Staubarten dagegen wie die von Kohle, Kalk, Zement, auch Tabakstaub, führen nicht zu silicosisähnlichen Krankheitsbildern.

Als Staubkrankheit, und zwar durch Einatmung bestimmter chemischer Stoffe, kann auch das *Lungencarcinom* entstehen. Diese Gewerbekrankheit wird herbeigeführt durch *radioaktiven* Gesteinsstaub (Schneeberger Lungenkrebs), durch Vermahlen und Reinigen von *Chromaten*, möglicherweise durch arsenhaltigen Gesteinsstaub und durch *organische carcinogene Stoffe*, die sich in Teer, Pech, Ruß, Paraffinen und Mineralölen nachweisen lassen, sowie durch *Nickelcarbonyl*.

3. Alveolarraum. (Physiologie und Toxikologie.)

Die *Atemluft*, die in der Ruhe bei einem Atemzug ein- und ausgeatmet wird, beträgt etwa 450—500 ccm. Dem entspricht unter Berücksichtigung der Atemfrequenz ein Minutenvolumen der Atmung von $4\frac{1}{2}$ —6 l. Nur ein kleiner Teil der gesamten Alveolarfläche von rund 90 qm beteiligt sich bei ruhiger Atmung am Gasaustausch, besonders diejenigen Schichten, die nahe der Pleura liegen. Die Lunge ist der große Abzug, durch den die flüchtigen Stoffe abgedunstet und abgeraucht werden. Kräftiges Atmen kann oft als Abwehrreaktion aufgefaßt werden, z. B. zur beschleunigten Entfernung solcher Stoffe.

Bei extremer Einatmung kann *außer der Atemluft* noch eine weitere Luftmenge in die Alveolen aufgenommen werden, die sog. *Komplementärluft*. Sie beträgt ungefähr $1\frac{1}{2}$ l. Bei extremer Ausatmung dagegen wird außer der Atemluft auch noch die *Reserveluft* ausgeatmet (ungefähr $1\frac{1}{2}$ l).

Die gesamte Luft, die, beginnend mit einer extremen Ausatmung, bei maximaler Einatmung von den Lungen aufgenommen wird, bezeichnet man als *Vitalkapazität*. Diese besteht demnach aus Atemluft, Komplementär- und Reserveluft. Auch bei extremer Ausatmung bleibt noch eine gewisse Menge von Luft in der Lunge zurück, die sog. *Residualluft* (1 — $1\frac{1}{2}$ l). Darin ist eingeschlossen der „Schädliche Raum“ von rund 140 ccm.

Die Bestimmung der Vitalkapazität und Reserveluft ist ein wichtiges Verfahren, um den Funktionszustand von Lunge und Herz sowie die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit kennenzulernen. Sie eignet sich aber auch zur Beurteilung bestimmter therapeutischer Verfahren, z. B. der Digitaliskur. Es muß aber betont werden, daß eine große Reihe von Veränderungen in Brust- und Bauchhöhle die Vitalkapazität beeinflussen kann (Abb. 68).

Atelektasen. Bei *Atemstörungen* (Narkose, Bauchbandagen, Pleuraexsudate, Verlegung der Bronchien und Bronchiolen durch zähen Schleim, Exsudate sowie Fremdkörper, oder bei starken Spasmen der Ringmuskulatur) kann ein größerer oder kleinerer Teil der Lunge längere Zeit vom Luftwechsel abgeschlossen werden. Die darin befindlichen Alveolargase gehen dann langsam ins Blut über, das Lungengewebe fällt zusammen und es entsteht eine *Atelektase wechselnder Größe*, bestehend in kleinen oder größeren einzelnen oder multiplen Herden. Es können aber auch ganze Lungenlappen und Lungenflügel betroffen sein. Im letzteren Fall entwickelt sich der akute, massive Lungenkollaps: Infolge des starken elastischen Zuges, den ein solcher atelektatischer Lungenflügel entwickelt, kommt es zum Einsinken der betreffenden Thoraxseite, zur Verlagerung des Mediastinums, des Herzens und der Bauchorgane. Solche schwere Zustände lassen sich oft nur durch Absaugen der Sekrete oder durch Entfernen des Fremdkörpers überwinden.

Hält die Atelektase längere Zeit an, so entwickeln sich infolge der Sekretstockung leicht eine *Infektion der Bronchialschleimhaut und lokale Pneumonien*. Bei größeren atelektatischen Herden wirkt der starke elastische Zug des kollabierten Lungenteils auch auf die Bronchien, und es entsteht die Gefahr *bronchiektatischer Veränderungen*. Die *genügende Entfaltung der Alveolarräume durch Atemübungen oder Kohlensäurezufuhr kann demnach von größter Bedeutung werden*.

Lungenödem. Die häufigste Erkrankung der Alveolen ist der Austritt von Blutplasma aus den Lungencapillaren in die Alveolarräume. Ist ein großer Teil der Lungen davon betroffen, so entsteht die Gefahr des *Lungenödems*. Es kann sich entwickeln aus *hydrodynamischen Gründen* wie in fortgeschrittenen Fällen von Hochdruck. Durch Versagen des Klappenapparates im dilatierten Herzen oder durch mangelnde Koordination vom rechten und linken Herzen kann in solchen Fällen eine akute Stauung im Lungenkreislauf eintreten, durch die rein mechanisch das Blutplasma in die Alveolarräume ausgepreßt wird. Auf Nitrittherapie ist ein solches Lungenödem oft schnell reversibel. Im Tierexperiment kann man z. B. durch Krampfgifte wie Cocain oder Cardiazol ein Lungenödem schwerster Art hervorrufen, das sich innerhalb von 6—8 Stunden restlos zurückbildet. *Hydrodynamische Faktoren* sind indessen auch *bei den anderen Formen des Lungenödems* zu berücksichtigen. Immer muß peinlichst jede Maßnahme vermieden werden, durch die eine Erhöhung des allgemeinen Blutdrucks gesetzt wird. Nach Vergiftung mit Lungenreizstoffen z. B. muß jede Bewegung unterbleiben, auch während der Stunden des symptomlosen Intervalls.

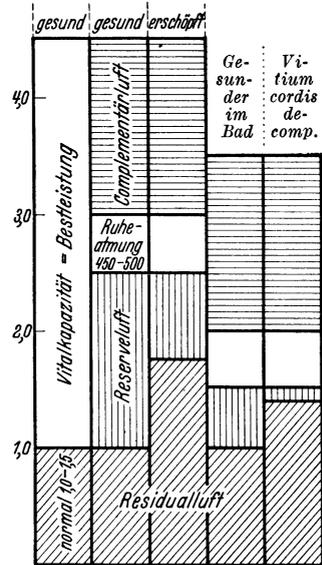


Abb. 68. Darstellung von spirometrisch erhobenen Werten. (Modifikation nach HOFBAUER.)

Die häufigste Ursache des Lungenödems sind *entzündliche und toxische Veränderungen* der Alveolar- bzw. Capillarwände, wie bei der Pneumonie oder bei Vergiftung mit Lungenreizstoffen.

In extremen Fällen hängen die Lungenflügel wie schwere, prall mit Flüssigkeit gefüllte, brüchige Säcke in der Brusthöhle. Künstliche Atmung kann ein sofortiges Zerreißen der Lunge zur Folge haben. Die gebildete Ödemflüssigkeit kann tagelang durch die Trachea ablaufen.

Der Übertritt der oft gewaltigen Flüssigkeits- und Kochsalzmengen in die Alveolarräume führt zu einer Eindickung des Blutes: Die Erythrocytenzahl steigt an, die Viscosität erhöht sich, in schweren Fällen kann das Blut so dickflüssig werden, daß es beim üblichen Aderlaß nicht mehr aus den Venen fließt.

Das *Auswerfen des stark viskösen Blutes* und der erhöhte Widerstand im kleinen Kreislauf bedeuten eine erhebliche Belastung des Herzens, dessen Arbeit sich vervielfacht. Auch mag die unmittelbare toxische Wirkung — der Anoxämie, der Toxine oder des resorbierten Anteils der Lungenreizstoffe — auf den bereits überlasteten Herzmuskel hinzutreten. Die Folge ist ein *Versagen des Herzens*, verbunden mit Dilatation und Stauung im kleinen und großen Kreislauf; das Aufrichten des Patienten zum Zwecke einer physikalischen Lungenuntersuchung kann dann den plötzlichen Herztod zur Folge haben.

Gleichzeitig entwickeln sich *schwerste Erscheinungen der Anoxämie*. Der Patient wird unruhig und ängstlich. Es können asphyktische Erregungszustände auftreten. Gelegentlich kann auch ein zentraler Kollaps hinzukommen. Dementsprechend sind bei der Behandlung drei Faktoren zu berücksichtigen: die *allgemeine Anoxämie, der versagende Herzmuskel, das eingedickte Blut*.

Die *Behandlung der Anoxämie* erfolgt durch innere *Sauerstoffersparnis* (Ruhe, Wärme, Sprechverbot, s. S. 107) und in jedem Falle durch *Sauerstoffzufuhr* ohne Druck, die sofort einsetzen soll, sobald die ersten Zeichen der Cyanose sichtbar werden, und die ununterbrochen oder wiederholt von 10 zu 10 Minuten über Stunden und Tage fortgesetzt werden muß, bis zur Besserung von Atemnot und Cyanose (s. S. 442). Davon wird in erster Linie das schwer belastete Herz Nutzen haben, das durch den Sauerstoffmangel besonders betroffen wird. Aber auch die zentralen Erregungszustände können auf Sauerstoffzufuhr ansprechen. Bei starken Reizerscheinungen von seiten der Atemwege kann man den Sauerstoff vorher durch 5%igen Mentholspiritus streichen lassen.

Da die Hauptgefahr bei Lungenödem von seiten des Herzens zu erwarten ist, so ist bei Verschlimmerung der Cyanose vor jeder weiteren Therapie eine *Strophanthininjektion* ($\frac{1}{4}$ mg g-Strophanthin bzw. $\frac{1}{2}$ mg Kombetin intravenös) notwendig. Erst nach einer solchen vorherigen Stützung des Herzmuskels und nicht früher als 20 Minuten nach der Strophanthininjektion soll ein *Aderlaß* (mindestens 500 ccm, gewöhnlich 800—1000 ccm) angeschlossen werden. In Fällen von *grauer Cyanose*, d. h. von Kreislaufkollaps, ist dieser Aderlaß natürlich nicht am Platze.

Der *Aderlaß* stellt das wirksamste Verfahren dar zur Entlastung des kleinen Kreislaufs. Lungenstauung und Herzerweiterung können nach diesem Eingriff fast augenblicklich zurückgehen; die Atemnot bessert sich. Der Aderlaß hat weiterhin zur Folge, daß eiweißhaltige Gewebsflüssigkeit aus den ödematösen Lungen, aber auch infolge Verminderung des Venendrucks aus anderen Geweben zurückströmt, und daß so eine *Verdünnung des Blutes* stattfindet.

Eine völlig falsche Maßnahme wäre die Infusion von Kochsalz- oder RINGER-Lösung zur Verdünnung des Blutes. Schon im gesunden Organismus tritt eine solche nicht kolloidhaltige Lösung innerhalb von 10 Minuten in die Gewebe über. Bei Lungenödem würde die Infusionsflüssigkeit in kürzester Zeit durch die geschädigten Lungencapillaren abströmen und das Lungenödem verstärken. Dagegen wird die gewünschte Blutverdünnung außer durch den Aderlaß erfahrungsgemäß auch durch *Schwitzprozeduren* herbeigeführt, die bei Massenandrang, z. B. bei toxischem Lungenödem, empfohlen werden (s. S. 197).

Bei starken Erregungszuständen kann die *Ruhe auch chemisch erzwungen* werden, sofern das nicht durch die Sauerstoffeinatmung in genügendem Maße geschieht. In erster Linie stehen für diesen Zweck Schlafmittel von kurzer Wirkungsdauer wie Evipan zur Verfügung, da jederzeit der Übergang der blauen in die graue Cyanose erfolgen, und da die Kollapsgefahr in solchen Fällen durch langwirkende Schlafmittel verstärkt werden könnte. Erlaubt sind auch Codein, codeinhaltige Mischpulver verschiedener Art, und letzten Endes, sofern der Erregungszustand auf anderem Wege nicht zu beeinflussen, auch Morphin in vorsichtiger Dosierung (0,005 Morphin, d. h. $\frac{1}{2}$ ccm der 1%igen Lösung) (s. S. 211). Bei Reizerscheinungen von seiten der Atemwege kann auch der Bronchitiskessel unter Zusatz von Kamillen oder Terpentin angewendet werden.

Tritt statt der gewöhnlichen asphyktischen Erregung eine zentrale Lähmung auf, übergehend in Kollaps von Kreislauf und Atmung, nämlich die gefürchtete

graue Cyanose, so werden in solchen Ausnahmefällen neben Strophanthin auch Analeptica wie Coramin und Cardiazol nötig werden. Ganz besonders wichtig ist dann aber eine möglichst freigiebige Sauerstoffzufuhr, um die drohenden irreparablen Veränderungen im Zentralnervensystem aufzuhalten. Auch empfiehlt sich die Infusion von hochprozentigen Traubenzuckerlösungen als ableitendes Verfahren (bis 50 ccm einer 25%igen Lösung).

Anhang.

Chemische Kampfstoffe.

Schon in Friedenszeiten nehmen die Vergiftungen durch Einatmung von gasförmigen Stoffen, giftigen Dämpfen und Nebeln (Kohlenoxyd, Leuchtgas, viele Industriegase, Rauchgase, Kohlensäure, Blausäure, Schwefelwasserstoff, Nitrose-Gase, Arsenwasserstoff, Phosphorwasserstoff, Benzol, aromatische Nitroverbindungen, Anilin, Alkohole, Aldehyde, Äther, Ester, metallorganische Verbindungen, Methylierungsmittel) an Zahl ungeheuer zu und haben bereits das Mehrfache der Vergiftungen durch den Magen erreicht. Von den bei gewerblichen Vergiftungen gesammelten Erfahrungen ist nur ein kleiner Schritt bis zum Verständnis der chemischen Kampfstoffe.

Diese sind gekennzeichnet durch eine Reihe gemeinsamer Eigenschaften. Die meisten von ihnen sind schwerer als die Luft, sammeln sich daher — ähnlich wie Kohlensäure — an tiefegelegenen Stellen. Doch hat das nur bei Blasangriffen eine Bedeutung, wobei auch die Abkühlung der Gaswolke infolge der Verdampfung diese am Boden hält. Im allgemeinen verteilen sich auch die schweren Kampfstoffe gleichmäßiger in der Luft, und sammeln sich mehr an windstillen Stellen (Gasnester). Die Kampfstoffe werden vom Winde fortgetragen, werden dabei im Luftmeer oder durch künstliche Belüftung rasch verdünnt und unschädlich gemacht. Als Gasschwaden können sie indessen längere Zeit gefährlich sein. Sie werden vom Regen niedergeschlagen, vom Wasser weggespült und zum Teil schnell zersetzt. Durch Feuer, z. B. durch brennenden Strohwisch, durch Koksbecken u. a. werden sie in die Höhe getrieben, unter Umständen aber auch angesaugt. Durch Feuer entzündbare Gasgemische, die in Gewerbebetrieben eine so große Rolle spielen, kommen unter ihnen nicht vor.

Die übliche, gut verpaßte Gasmaske schützt Gesicht und Atemwege gegen alle bekannten Kampfstoffe. Der gewöhnliche Einsatz der Gasmaske indessen ist durchgängig für Kohlenoxyd. Für den Gebrauch in kohlenoxydhaltiger Luft müssen daher besondere Gasmasken und Einsätze verwandt werden, in denen das Kohlenoxyd auf katalytischem Wege zu Kohlensäure oxydiert wird. Die Gasmaske schützt auch nicht gegen die Asphyxie, die infolge Verdrängung des Luftsauerstoffes durch hohe Gaskonzentrationen — z. B. von Kohlensäure und Phosgen — oder durch Verbrauch des Luftsauerstoffes durch chemische und biologische Vorgänge, z. B. in Brunnengasen, bei Grubenkatastrophen u. a., zu befürchten ist. In solchen Fällen ist der Gebrauch von Sauerstoffapparaten oder Frischluftgeräten notwendig.

Die Wirkung der Kampfstoffe ist abhängig von der Konzentration (c) und von der Dauer der Einwirkung (t). Eine einfache Orientierung über die Giftigkeit solcher Stoffe verschafft man sich durch Bestimmung des $c \cdot t$ -Produktes. In der folgenden Tabelle sind $c \cdot t$ -Werte für Phosgen aufgeführt.

Tabelle 7. Wirkung von Phosgen auf verschiedene Tierarten nach FLURY¹.

Tierart	mg/Liter	Teile in 1 Million (ccm/cbm) etwa	Dauer der Einwirkung in Minuten	Produkt aus Konzentration (ccm/cbm) und Zeit <i>t</i> (Minuten)	Wirkung
Katze . . .	0,03—0,08	7,5—20	20—7,5	600—960	unter Umständen bereits krankmachend oder tödlich
Hund . . .	0,3—0,35	75—87	30	900—1050	etwa 50% tot binnen 48 Stunden
Maus, weiß, Ratte	0,005	1,25	—	—	erst nach 15 Minuten geringe Erscheinungen, nach mehreren Stunden tot
Maus, grau	0,05 0,05	12,5 12,5	10 20	500 1000	überlebt tot

In der folgenden Tabelle werden die *c·t*-Werte einiger Kampfstoffe, an der gleichen Tierart festgestellt, wiedergegeben.

Phosgen	400	Chloraceton	3000
Perstoff	500	Xylylbromid	6000
Dichloräthylsulfid	1500	Chlor	7500
Chlorpikrin	2000		

Doch gelten solche Zahlen nur für bestimmte Tierarten, verlieren auch ihre Geltung bei kleinen Giftkonzentrationen, können daher nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden. Die *c·t*-Werte bilden daher nur einen, wenn auch praktisch sehr wichtigen Anhaltspunkt für die Beurteilung der Giftwirkung.

Die *c·t*-Werte der Atemgifte sind nur gültig für Ruheatmung; bei 5fach vermehrter Atmung z. B. sind die meisten Kampfstoffe rund 5mal giftiger. Unter ihnen finden sich Nervenreizstoffe, Capillargifte, Zellgifte oder Kombinationen dieser Giftwirkungen. Immer muß man auch an „Mehrstoff“vergiftungen und an die „Tarnung“ des Kampfstoffes durch stark riechende Beimengungen wie *Carbolineum* u. a. denken. Man unterscheidet:

Die **Augenreizstoffe** (Tränenerreger, auch als „Weißkreuzgruppe“ bezeichnet) umfassen *Chloracetophenon*, Chlor- und Bromaceton, Xylylbromid u. a. Der schlagartig auftretende heftige Augenreiz (Brennen und Tränen der Augen, krampfartiger Lidschluß) wird durch Reiben verschlimmert und pflegt an frischer Luft ohne weitere Folgen von selbst zu verschwinden oder auch unter der gut verpaßten Gasmasken, die man in solchen Fällen nicht ablegen sollte.

Wenn — in seltenen Fällen — Behandlung nötig ist, so tut man gut, wie bei allen Giften, die das Auge treffen — nach Ausschluß einer schweren Augenverletzung —, mit reichlichen Mengen von reinem kühlem Wasser, auch mit geringem (2 m) Überdruck zu spülen. Auch kann 3%iges Borwasser, bei sauren und säureentwickelnden Stoffen (Phosphor) Borsäure-Borax-Pufferlösung oder 3%iges Natriumbicarbonat angewandt werden. Zur Nachbehandlung wird alkalische Augensalbe (s. S. 399) oder ein Anaestheticum in öligem Form empfohlen. Für schwere Fälle kommt eine Anästhesierung mit $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ %iger Psicain-Neulösung (tropfenweise), bei Beteiligung der Iris eine 1%ige Atropinlösung (tropfenweise) und eventuell Nachbehandlung mit Targessinlösung (3%ig) in Betracht.

Auch viele andere Kampfstoffe rufen einen mehr oder minder starken Augenreiz hervor. Das Auge ist eben besonders empfindlich, was sich z. B. auch in der

¹ FLURY: Schädliche Gase, S. 225.

Latenzzeit der Giftwirkung ausdrückt, die am Auge am kürzesten ist, und in der Reihenfolge: Auge—Nase—Rachen—Lungen—Haut zunimmt. Indessen nimmt der Augenreiz nur noch bei den Stoffen der Gelbkreuzgruppe gefährliche Ausmaße an oder beim Bromaceton, sofern Tröpfchen davon ins Auge geraten, was mehr als Unglücksfall angesehen werden muß.

Die **Nasen- und Rachenreizstoffe** (Blaukreuzgruppe) umfassen als wichtigste Vertreter Clark I (Diphenylarsinchlorid), Clark II (Diphenylarsincyanid) und Adamsit. Dies sind feste Körper, die als „Schwebstoffe“ zerstäubt werden. Sie führen nach Latenzzeit von einigen Sekunden, spätestens einer Minute, zu einer schmerzhaften, aber vorübergehenden Reizung zuerst der oberen, später auch der tieferen Luftwege. Es setzen dann gleichzeitig die Schutzreflexe der Atmung ein (Schluß der Stimmritze, Atemstillstand, auch Bronchialmuskelerkrampf). Man beobachtet daher Atemnot, Hustenanfälle, seltener sogar Erstickungsgefühl, und Erbrechen. In schweren Fällen sind fast regelmäßig die Nebenhöhlen der Nase beteiligt, wohl auf Grund von Wirbelbildungen der Atemluft (Kopfschmerz, Kiefer- und Zahnschmerz, Ohrenschmerz u. a.). Diese Stoffe wurden früher, als die Gasmasken noch keinen Schwebstoffschutz besaßen, auch als Maskenbrecher bezeichnet.

Leichte Anfälle bessern sich von selber nach $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde an der frischen Luft, durch Spülen mit reichlichen Wassermengen, wenn möglich durch Trinken von heißer Milch, Spülen mit Milch oder Branntwein oder mit 3—5 % iger Natriumbicarbonatlösung. Günstig wirkt auch Riechen an Chlorkalk oder Losantintbrei, indem man z. B. eine Tablette des Entgiftungsmittels unter die aufgesetzte Gasmasken schiebt. Bei Erstickungserscheinungen empfiehlt MUNTSCHE Riechen an einer Mischung von Alkohol, Chloroform, Äther und Ammoniak im Verhältnis 40:40:20:5. Auch wenige Tropfen Chloroform können den Krampf der Atemwege rasch lösen. Bei schwersten Schmerzen und Aufregungserscheinungen sind Analgetica wie Gelonida antineuralgica oder sogar Morphinum oder andere Opiate nicht zu entbehren. In seltensten Fällen können nach einer Latenzzeit Lungenschäden wie nach der Grünkreuzgruppe auftreten.

Als **Lungengifte** (Grünkreuzgruppe) werden Kampfstoffe, wie Chlor, Phosgen, Perstoff u. a., zusammengefaßt, die bei Einatmung einer unter Umständen schon tödlichen Grenzkonzentration noch keine oder nur geringe Abwehrreflexe auslösen, und erst nach einem mehr oder weniger symptomlosen Intervall zu den Erscheinungen des toxischen Lungenödems führen; in höherer Konzentration dagegen können sie sofortige Erstickung bewirken. *Chlorpikrin* ist ein Grünkreuzstoff mit zusätzlicher Reizwirkung. Ähnlich dem Phosgen verhalten sich *Nitrose-Gase* ($\text{NO} + \text{NO}_2$), die z. B. beim Abbrennen, nicht aber bei der Detonation von Munition auftreten. Sie bilden sich auch bei der Einwirkung von Salpetersäure auf organische Stoffe. Bei höherem Gehalt an NO tritt mehr zentrale Lähmung und Methämoglobinbildung, an NO_2 mehr Alveolarreizung auf; aber auch alle übrigen Kampfstoffe können bei entsprechender Konzentration, die allerdings nur in Ausnahmefällen erreicht wird, Lungenödem hervorrufen.

Phosgen (COCl_2), vom Siedepunkt 8° , entsteht auch aus Chloroform, Chloräthyl und Tetrachlorkohlenstoff durch chemische Umsetzung in der offenen Flamme. Es ist der klassische Vertreter der Lungenreizstoffe und neben Chlor der einzige tatsächlich gasförmige Kampfstoff. Durch Wasser oder Ammoniak wird es zerstört. Es zersetzt sich schon in feuchter Luft, aber auch nach

Eindringen des Phosgens innerhalb der lebenden Zelle (Bronchialschleimhaut, Lungenalveolen) unter Bildung von freier Salzsäure. In diesen Zellen wird es außerordentlich rasch gespeichert und zersetzt, so daß nicht einmal Spuren wieder ausgeatmet werden. Das dadurch entstehende Lungenödem wird nicht als einfache Anätzung der Alveolenwände und Capillaren aufgefaßt, sondern als reaktive seröse Entzündung. Infolge der Hydrolyse kommt Phosgen im allgemeinen nicht unzersetzt ins Blut. Die später sich entwickelnden degenerativen Veränderungen der inneren Organe entstehen vielmehr sekundär als Folge des Ödems, der Sauerstoffverarmung und der Bluteindickung. Als Zeichen der geringfügigen primären Fernwirkung kann man im Experiment die 1000fache der bei Einatmung letalen Dosis rectal verabreichen, ohne andere Symptome als die einer leichten Darmreizung auszulösen.

Phosgen verrät sich bei der Einatmung einer tödlichen Grenzkonzentration nicht durch seine Reizwirkung, die sehr schwach ist, sondern allein durch seinen Geruch wie nach faulem Holz oder Heu. In hoher Konzentration führt es zu heftiger Reizung der Atemwege und gelegentlich zu akuter Erstickung nach wenigen Atemzügen. Gewöhnlich indessen setzen erst nach einem mehr oder weniger symptomlosen Intervall von einigen Stunden die Frühererscheinungen des beginnenden *Lungenödems* ein (Cyanose, Nasenflügel- und Bauchatmung, Atemnot), neben *Reizzuständen der Atemwege*. Wenn in diesem Stadium die einfachsten Maßnahmen wie Sauerstoffzufuhr, Sprechverbot, Bewegungsverbot nicht ausreichen, um die Symptome zu beseitigen, so kann man mit schnell zerstörbaren Schlafmitteln wie Evipan (0,25 g) — da man mit lang wirkenden Schlafmitteln die Gefahr der grauen Cyanose verstärken würde — die Ruhe chemisch erzwingen.

Die Symptome und die Behandlung des vollentwickelten Lungenödems sind S. 315 geschildert. Nachkrankheiten (Absceßbildung, Bronchiektasen u. a.) sind verhältnismäßig selten.

Da diese heimtückischen Vergiftungserscheinungen erst nach einem Intervall eintreten, müssen auch sogenannte „Beobachtungsfälle“ so versorgt werden, als ob es sich um Kampfstoffverletzungen handelte (vollkommene Ruhe für 6—12 Stunden). Andere therapeutische Eingriffe kommen nicht in Frage, da ja die eigentliche Therapie bei wirklich Vergifteten erst beginnt, sobald die Erscheinungen der Vergiftung, Cyanose u. a. auftreten. Ebenso vorsichtig muß sich der Arzt auch bei Vergiftung mit anderen, erst nach längerer Latenz wirkenden Lungengiften verhalten, z. B. nach Einatmung von Chlor oder Nitrosen Gasen. Das gleiche gilt für den *Perstoff* (Diphosgen), der ähnlich wie Phosgen, aber mehr stechend riecht.

Chlorpikrin (Nitrochloroform CCl_3NO_2), ebenfalls von stechendem Geruch, wird zersetzt durch Natriumsulfit. Es schädigt die Lunge ähnlich wie Phosgen. Da es aber gegen Wasser und wässrige Flüssigkeiten beständig ist, und selbst nach Tagen keiner Hydrolyse unterliegt, so wirkt es gleichzeitig ausgesprochen resorptiv. Infolge seiner oxydierenden Eigenschaften bildet es Methämoglobin. In den Organen (Leber, Herz und Nieren) wirkt es als Zellgift. Es erhöht die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wie alle Stoffe der Grünkreuzgruppe, die zur Eindickung des Blutes führen. Die örtliche Reizung erfolgt rascher als bei Phosgen und erstreckt sich auch auf die Augen und auf den Magen (Vomiting Gas).

Als weitere Beispiele von *resorptiv wirkenden Kampfstoffen* seien *Blausäure* (s. S. 447) und *Arsenwasserstoff* (s. S. 437) genannt.

Zu Kampfzwecken werden auch bestimmte **Hautgifte** verwendet. Diese entstammen ursprünglich den Erfahrungen der chemischen Laboratorien, wo ihre Wirkung zufällig entdeckt wurde. Harmlosere Hautgifte spielen auch ins tägliche Leben hinein (s. S. 124). Bekannt in dieser Hinsicht ist das *Primin* enthaltende Sekret der Drüsenhärcchen von *Primula obconica* (Becherprimel), und die Harzemulsion von *Rhus toxicodendron* oder Giftsumach, der in botanischen Gärten gezogen wird. Die meisten in Gewerbebetrieben vorkommenden Hautveränderungen, sofern keine Verätzung vorliegt, sind wohl allergischer Genese.

Von den **Haut- und Lungengiften** (Gelbkreuzgruppe) ist besonders das *Lost*, Dichlordiäthylsulfid $S(C_2H_4Cl)_2$ zu erwähnen. Es ist von ölartiger Beschaffenheit und verrät sich durch einen Geruch nach Senf, Meerrettig oder Zwiebeln (*Senfgas*). Es lagert sich als Öl oder nach der Zerstäubung in Tröpfchenform ins Gelände ab, wo es bei niedrigerer Temperatur bis zu 4 Wochen nachweisbar ist. Die Kleidung bildet für kürzere oder längere Zeit einen Schutz gegen den Kampfstoff, dann jedoch wird sie durchschlagen. Auch gutes (mit mineralischen Fetten gepflegtes) Schuhwerk schützt für längere Zeit, während schlechtes Schuhwerk rasch durchdrungen wird. Die Losttröpfchen, aber auch das sich daraus entwickelnde Lostgas führen in den ersten Stunden zu keinerlei Hautsymptomen. Sie sind in dieser Zeit, falls nicht durch Carbolineum und dgl. getarnt, nur am Geruch, nicht an anderen Wirkungen zu erkennen. Nach diesem Intervall indessen führen sie an der Haut zu Rötung, Juckreiz, Brennen, später zur Entzündung und Blasenbildung, und zwar handelt es sich hierbei um die Wirkung eines Zellgiftes (FLURY). Eigentümlich ist eine lang dauernde Schädigung der benachbarten, nicht nekrotisch gewordenen Zellen, ein Zustand, den HEUBNER als Allobiose bezeichnet. Diese Verletzungen heilen sehr langsam, rufen eine starke Bildung von Schutzpigment in der Umgebung hervor, infizieren sich leicht und machen den Betroffenen oft für viele Wochen arbeitsunfähig.

Der *Schutz gegen die Hautgifte* erfolgt durch lostsichere Anzüge, aber auch schon durch Gummihandschuhe, Gummischürze und festes Schuhwerk, die das Gift für längere Zeit abhalten. Schuhwerk kann auch durch Umwickeln mit Chlorkalk-getränkten Tüchern geschützt werden. Lostverschmutzte Kleidung einschließlich Unterzeug und Schuhwerk sollte sobald als möglich abgelegt werden (Kleiderwechsel).

Die *Behandlung* der lostbenetzten Hautstellen hat innerhalb der ersten 5—10 Minuten zu erfolgen, da die ölartige Flüssigkeit rasch in die Haut eindringt. (Abtupfen der größten Lostspritzer mit Watte, Lumpen, Gras u. a.; abwaschen mit Wasser und Seife oder Seifenersatzmitteln, wenn nötig des ganzen Körpers, unter starker Schaumbildung und häufigem Abspülen des Seifenschaums, wenn möglich mit Hilfe eines Gummischwammes, keinesfalls mit einer Bürste.) Bei engumschriebenen lostverschmutzten Stellen, dagegen nicht im Gesicht oder an den Geschlechtsteilen, wird Behandlung mit Chlorkalk- bzw. Losantinbrei empfohlen (einzureiben und nach 10 Minuten zu entfernen!). Anschließend sollte wegen seiner antibullösen Wirkung Vaseline oder Schweinefett aufgelegt werden. Sofern nach der Latenzzeit Rötung auftritt, werden Umschläge mit Kamille oder Borwasser empfohlen, keinesfalls mit essigsaurer Tonerde.

Die *Lostverletzung*, deren erste Zeichen sich erst nach mehreren Stunden entwickeln, ist zu behandeln durch Erhaltung kleinerer Bläschen, sterile Eröffnung

prall gefüllter Blasen, deren Sekret ungiftig ist, unter möglicher Erhaltung der Blasendecke, und mehrmals am Tage mit feuchten Umschlägen mit Kaliumpermanganat (1⁰/₁₀₀), DAKINScher Lösung oder Chloraminlösung (1—2%), mit lauwarmen Rivanolbädern oder -Umschlägen, anschließend Abdeckung der geschädigten Partien mit indifferenten Salben (Borvaseline, Lebertransalbe), eventuell 5%ige Anästhesin- oder später 2%ige Pellidolsalbe. Bei ausgedehnten Wundflächen sind Anästhesin und Pellidol wegen der Gefahr der Methämoglobinbildung nur vorsichtig anzuwenden.

Auch sind die Tanninbehandlung der Gelbkreuzverletzung nach Abtragen der Blasen bis zur Bildung eines guten Wundschorfes sowie die sofortige und alleinige Behandlung mit Lebertransalbe empfohlen worden. Bei einsetzender Eiterung ist chirurgische Behandlung oder ein Versuch mit unspezifischer Reizkörpertherapie (Tetanusantitoxin) oft nicht zu umgehen.

Lost verdunstet langsam bei gewöhnlicher, schneller bei höherer Temperatur und wirkt dann als *Augengift*, *Haut-* und *Lungengift*. Die Behandlung der *Augen* erfolgt wie nach den Augenreizstoffen. Die Spülung soll bis zur Geruchlosigkeit fortgesetzt werden. Für die Nachbehandlung wird alkalische Augensalbe (s. S. 339) empfohlen. Nach *Einatmung* kommt es nach der üblichen Latenzzeit zu schwerer, sehr langsam heilender Schädigung der Atemwege, beginnend mit akuter, katarrhalischer Entzündung (tonlose, heisere Stimme), übergehend in Nekrotisierung der Schleimhäute (akute deszendierende „chemische Diphtherie“), und endigend in chronisch-eitrigen Bronchitiden und Bronchiektasen. Selten tritt auch Lungenödem hinzu. *Lost* besitzt eine ausgesprochene Fernwirkung und führt daher zu schweren Nachkrankheiten (toxische Schädigungen in den inneren Organen, Degeneration des Drüsenepithels und der Muskulatur, toxischer Zerfall der Körpersubstanz). Die Behandlung ist symptomatisch und verlangt den vollen Einsatz von Arzt und Pflegepersonal (leichtverdauliche, kalorien- und vitaminreiche Kost, ständiges Überwachen des gesamten Kreislaufs). *Lost*charakter weisen auch andere Stoffe der Gelbkreuzgruppe auf, so *Bromlost* und *Stickstofflost*, außerdem einige Stoffe, die der Dichlorarsin-(AsHCl₂)gruppe zuzurechnen sind, nämlich *Levisit*, das Chlorvinylidichlorarsin (CHCl=CH—AsCl₂), und *Dick*, ein Äthyldichlorarsin (C₂H₅—AsCl₂).

Eine neue Gruppe von Kampfstoffen ist bekannt geworden mit den $\begin{matrix} \text{Cl} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{NOH} \\ \diagup \\ \text{Cl} \end{matrix}$ **Nesselstoffen**, deren Wirkung an die der Brennessel erinnert. Der bekannteste Vertreter dieser Reihe ist das Phosgenoxim, ausgezeichnet durch heftigste örtliche Schmerzen kurz nach Auftreffen auf die Haut. Als Gegenmittel dient sofortige Waschung mit etwa 5%igem Ammoniakwasser, doch versagt diese Maßnahme bereits nach einer Minute. Weiterbehandlung wie nach Gelbkreuz.

Anhang: Phosphor.

Die *akute Phosphorvergiftung* kann beim Kinde schon nach wenigen Milligramm gelben Phosphors, der in Form von Phosphorlebertran zugeführt wird, tödlich verlaufen. In früherer Zeit spielte der Phosphor, der in Form der heute in allen Kulturländern verbotenen Phosphorzündhölzchen leicht zugänglich war, als Abortivum eine gefährliche Rolle. Im letzten Weltkrieg sind Vergiftungen auch nach Verwundung mit phosphorhaltigen „Leuchtspurgeschossen“ vorgekommen. Phosphorbrandwunden sind nicht ungefährlich; doch kommen sie äußerst selten vor und heilen wie andere Brandwunden. Verbrennungen durch sog. Phosphorbrandbomben entstehen durch brennendes Benzin, Kautschuk u. a.

Die erste Wirkung des gelben Phosphors erstreckt sich nach oraler Zufuhr auf den Magen-Darmkanal (Erbrechen von im Dunkeln leuchtenden Massen mit knoblauchartigem

Geruch). Darauf folgt ein Intervall von einigen Tagen, ohne irgendwelche beunruhigende Symptome. Dann erst treten mehr oder weniger stürmisch die Zeichen der akuten gelben Leberatrophie auf, beim Kinde mit frühzeitiger Somnolenz.

Die *Behandlung der akuten Phosphorvergiftung* erfolgt durch sofortige Entleerung des Magens mit Hilfe von Brechmitteln, am besten durch Kupfersulfat. Der Arzt wird die üblichen Entgiftungsmaßnahmen einleiten (s. S. 336) unter Zusatz von Kaliumpermanganat zum Spülwasser. Auch wird empfohlen, täglich einige Kubikzentimeter altes Terpentinöl per os zu geben, wodurch eine Oxydation des Phosphors erfolgen soll. Gegen die zu befürchtende Leberschädigung sollte möglichst frühzeitig die Leberschutztherapie eingeleitet werden (s. S. 340).

Phosphorbrandwunden müssen mit Pinzette und Holzstäbchen peinlichst von Phosphor gesäubert werden. Unter Umständen wird Abspülen der Wunde mit dem scharfen Wasserstrahl zweckdienlich sein. Da die in der Wunde zurückbleibenden Phosphorreste, abgesehen von ihrer Brandwirkung, zur ätzenden Phosphorsäure oxydiert werden, so sind Umschläge und Bäder mit einer 3—5%igen Lösung von Natriumbicarbonat angebracht. W. STRAUB empfiehlt 2%ige Kupfersulfatlösung. Betr. Behandlung der Augen (s. S. 389).

Bei der *gewerblichen chronischen Phosphorvergiftung* in Phosphorbetrieben ist das auffälligste Zeichen das Übergreifen von an sich harmlosen cariösen Infektionsvorgängen auf den Unterkiefer (*Kiefernekrose*). Dem pflegt man durch regelmäßige Zahnbehandlung und Röntgenkontrollen des Kiefers vorzubeugen. Bei fortschreitender Vergiftung zeigt sich eine allgemeine *Osteoporose*, mit Aufhellung der langen Röhrenknochen, und Auftreten von Frakturen.

Schrifttum.

Atmung.

HESS, W. R.: Die Regulierung der Atmung. Leipzig 1931. — HEUBNER, W.: Über Inhalation zerstäubter Flüssigkeiten. Z. exper. Med. 10, 269 (1920). — HOFBAUER, L.: Pathologische Physiologie der Atmung. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 2, S. 337. Berlin 1925. — LILJESTRAND, G.: Chemismus des Lungen-gaswechsels. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 2, S. 190. — MUNTSCHE, O.: Leitfaden zur Pathologie und Therapie der Kampfstoffkrankungen, 4. Aufl. Leipzig 1936. — HENDERSON, Y.: Atmung, Erstickung, Wiederbelebung. Übersetzt von O. KLIMMER. Leipzig 1941.

VI. Verdauung.

1. Vorbemerkungen.

Der Verdauungsvorgang beginnt mit dem Kauakt und mit dem Einspeicheln der Nahrung und endigt mit der Defäkation. Alle Teile des Verdauungstractus sind miteinander koordiniert. Ein Versagen des Kauaktes oder der Speichelsekretion wird auch die Magenfunktion beeinflussen. Erkrankt der Magen, so können Dünndarm und Dickdarm in Mitleidenschaft gezogen werden, wie andererseits in aufsteigender Richtung eine Krankheit die andere nachziehen kann. Auch die Verdauungsdrüsen, besonders Leber und Pankreas, beteiligen sich oft bei Störungen im geordneten Ablauf des Verdauungsvorganges. Daraus ergibt sich, abgesehen von anderen schwerwiegenden Folgen der Gebißerkrankungen, die große Bedeutung einer geordneten Zahnpflege, durch die ein ausreichender Kauakt garantiert wird.

Speicheldrüsen. Je nach der physikalischen und chemischen Beschaffenheit der Nahrung wird ein anderer, zweckmäßig zusammengesetzter Speichel sezerniert. Bei lokaler Reizung durch Säuren, Alkalien und anderen chemischen Reizstoffen ist er stark mucinhaltig. Dadurch werden solche Stoffe abgestumpft.

Die Regulation erfolgt über den Parasympathicus, in geringem Maße auch über den Sympathicus. Im physiologischen Geschehen sind Reflexe von der Mundhöhle die auslösende Ursache. Pathologisch gesteigert ist die Speichelsekretion gelegentlich bei Neurosen, Helminthiasis und anderen Erkrankungen, sowie bei Gravidität. Zu den *Sialagoga* zählen z. B. die Gerbstoffe und stark gerbstoffhaltige Drogen wie Schlehen. Die Speicheldrüsen reagieren aber auch auf die Mittel der erregenden Pilocarpingruppe einerseits und der lähmenden Atropingruppe andererseits. Der Speichel ist auch vermindert nach Opiaten, nach Nicotin und Ptomainen. Der Speichel besitzt im *Ptyalin* ein wichtiges Ferment des Kohlehydratstoffwechsels. Physiologisch ist der *Rhodangehalt* des Speichels (10 mg-%). Dieser ist genügend hoch, um im Reagensglase pathogene Keime avirulent zu halten. Im Magen entsteht daraus die besonders stark desinfizierende Rhodanwasserstoffsäure. Auch *Nitrite* sind im Speichel vorhanden.

Durch den Speichel werden einige Gifte ausgeschieden, von denen besonders Jodide und Quecksilbersalze zu erwähnen sind. Nach Jodiden nimmt der Speichel einen bitteren Geschmack an, nach Quecksilber einen metallischen, nach Phosphor einen knoblauchähnlichen. Bei Quecksilberstomatitis kann durch reflektorische und toxische Reizung der sekretorischen Drüsen ein enormer Speichelfluß einsetzen (Ptyalismus). Es sind bis zu 10 Liter täglich gemessen worden. Durch den Speichel ausgeschieden werden auch Kaliumchlorat, Blei, Wismut u. a.

2. Magen.

a) Physiologie und Pathologie.

Im Magen tritt die Speise in Beziehung zum *Magensaft* und damit zur *Salzsäure*, zu den *Hauptfermenten* (Pepsin, Labferment und CASTLESches Ferment) und zu den Fermenten von untergeordneter Bedeutung, wie der Magenlipase. Daneben finden sich im Magensaft größere oder kleinere Mengen von *Mucin*. Die tägliche Gesamtproduktion beträgt 1,2—1,5 l Magensaft.

Im ruhenden Magen wird offenbar wenig oder gar kein Magensaft gebildet. Die Sekretion wird vielmehr in Gang gesetzt auf nervösem Wege (*Appetitsaft*); dabei ist der Parasympathicus in erster Linie durch Sekretion von Wasser, Salzen und Säuren beteiligt und der Sympathicus durch Bildung von Fermenten und von Magenschleim. Der Fluß des Appetitsaftes hält ungefähr 15 Minuten, höchstens 45 Minuten an.

Die weitere Produktion von Magensaft wird *nicht nervös*, sondern *hormonal* ausgelöst. Die Bildung dieses Hormons erfolgt in der Pylorusgegend, und zwar unter dem Einfluß von Magensaftlockern, wie Natriumbicarbonat, Magnesia usta, Fleischextrakten, Peptonen, Gewürzen usw. Man hat dieses Hormon als „Gastrin“ bezeichnet. Es hat sich aber immer deutlicher als *Histamin* identifizieren lassen. Alle Einzelmerkmale dieses hormonal entstandenen Magensaftes lassen sich nämlich auch durch subcutane Injektion von Histamin experimentell erzeugen (0,25—1 mg zur Magendiagnostik). Bei Nebenerscheinungen ist zur Verlangsamung der Histaminresorption der Arm abzubinden. Die schwersten Formen der Achylia gastrica sind bekanntlich histaminrefraktär. Im Experiment erhält man eine völlige Zerstörung der Magendrüsen und

damit eine histaminrefraktäre Achylie durch Eingießen von heißem Wasser oder von starken Säuren.

Die **Bildung der Salzsäure** erfolgt in den *Belegzellen der Fundusdrüsen*. In der Pylorusgegend wird keine Salzsäure gebildet. Das Gebiet der Belegzellen entspricht ungefähr dem Magenanteil, der bei der **BILLROTH-Operation** entfernt wird. Die Salzsäure entsteht aus dem *Kochsalz* des Blutes. Die dabei ablaufenden Zwischenreaktionen sind nicht ganz geklärt.

Wichtig ist, daß bei großen Verlusten an Magensaft, z. B. bei *unstillbarem Erbrechen*, das Blut an Kochsalz verarmt. Der Patient erkrankt dann an den Symptomen der *Hypochlorämie*, die gelegentlich mit der *Urämie* verwechselt wird (indessen bei erhöhtem Reststickstoff stark erniedrigtes Blutkochsalz, was durch chemische Untersuchung erkennbar). Die Hypochlorämie reagiert prompt auf *Kochsalzzufuhr* (s. S. 22). Das gilt besonders für Fälle von hochsitzendem *Ulcus*. Bei tiefem Dünndarmverschluß genügt diese Erklärung nicht, dann ist auch Kochsalz häufig wirkungslos. Man denkt hierbei an die zusätzliche Wirkung von Fäulnisgiften.

Die Salzsäure ist im Magensaft in freier und gebundener Form vorhanden. Die Konzentration an freier Salzsäure beträgt 0,05—0,15% nach einem Probefrühstück, 0,3% nach einer Hauptmahlzeit, 0,4—0,5% nach Histamininjektion (Abb. 69). Dieser letzte Wert entspricht dem Säuregehalt des reinen Magensaftes, der von den Schleimhautdrüsen geliefert wird, solange er nicht durch Speisebrei verdünnt ist. Das p_H des Magensaftes schwankt zwischen 1,3 und 2,5. Die Gesamtmenge bei einer Hauptmahlzeit beträgt ungefähr 500 ccm einer 0,3—0,4%igen, d. h. einer $\frac{1}{10}$ Salzsäure. Nur ein Bruchteil dieser Menge kann bei Achylie in Salzsäuremixturen zugeführt werden. In solchen wird gewöhnlich *Acidum hydrochloricum dilutum* (12%) verwendet.

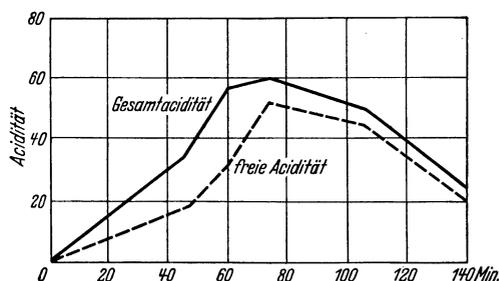


Abb. 69. Aciditätskurve des normalen menschlichen Magens nach Probefrühstück. (Nach HAWK.)

Rp. Acidi hydrochlor. dil. 5,0
 Sirup. Rubi Idae 30,0
 Aqu. dest. ad 150,0.
 S. 3mal täglich 1 Eßlöffel während der Mahlzeiten.

Rp. Acidi hydrochlor. dil. 20,0.
 S. 15—20 Tropfen auf 1 Glas Wasser. — NB. Bei chronischer Ruhr.

Die Funktionen der Magensalzsäure sind mannigfacher Art. Sie bildet den *Säureschutz* gegen eindringende Bakterien. Bei Choleraepidemien z. B. kann der Säuremangel des Magens verhängnisvoll sein. Sie *aktiviert das Pepsin* und steht daher in Zusammenhang mit dem Eiweißabbau. Sie ist wesentlich beteiligt an der *Resorption des Eisens*. Sie reguliert die Tätigkeit des *Pylorus*: Sobald der salzsäurehaltige Speisebrei in das Duodenum eindringt, schließt sich der Pförtner. Fehlt die Salzsäure, wie bei der Achylie, so bleibt der Pylorus offen stehen, die Speisen durchwandern rascher als sonst den Magen, schlecht verdaut und mit allen mechanisch reizenden Partikeln. Es kommt daher leicht zu *gastrogener Diarrhöe*, die durch Salzsäurezugaben beeinflusst wird. Ferner führt die Salzsäure zu einer Aktivierung des *Prosekretins* in der Duodenalschleimhaut und hängt dadurch mit der Tätigkeit von Leber und Pankreas

zusammen. Die Enteritis sowie chronische Darmstörungen nach Ruhr sprechen oft in überraschender Weise auf Salzsäure an.

Pepsin ist ein Ferment des Eiweißabbaus. Es entsteht aus Propepsin, das in den Funduszellen gebildet und durch Salzsäure aktiviert wird. Es spaltet die Eiweißkörper zu Albumosen und Peptonen, wirkt aber auch auf Mucoiden, Knochen und Knorpel. Das käufliche Pepsin wird aus getrocknetem Schweine-, Schaf- oder Kalbsmagen gewonnen. 0,1 g der Substanz soll in salzsaurer Lösung bei 45° 10 g gekochtes Hühnereiweiß in 3 Stunden abbauen. Es wird bei mangelnder Sekretion von Magensaft angewandt, wie z. B. bei Infektionskrankheiten und bei Achylia gastrica, gewöhnlich zusammen mit Salzsäure. Ein solches Rezept soll manchmal die Symptome der gastrogenen Diarrhöe schlagartig beseitigen.

Rp. Pepsini 5,0

Acidi hydrochlor. dil. 2,0

Tincturae Aurantii 5,0

Sirup. simpl. 20,0

Aqu. dest. ad 200,0.

M.D.S. 2stündlich 1 Eßlöffel. — NB. Bei Dyspepsie nach dem Essen.

Das *Labferment* dient der Milchgerinnung. Es fällt Casein als Caseinkalk. Das Optimum der Reaktion liegt bei p_H 6,0—6,5. In dem wenig säuernden Kindermagen ist es gut wirksam. Später wird die Produktion von Labferment langsam eingestellt. Sie kann aber durch Gewöhnung an Milch wieder in Gang gesetzt werden.

Das *CASTLESche Ferment* der Magenschleimhaut bildet aus dem Nahrungsfaktor, der in Fleisch, Hefe, den Hüllen des Reiskorns und Getreidekorns enthalten ist, den *antianämischen Faktor*, der zunächst in der Pylorusgegend abgelagert wird und von dort aus der Leber zuwandert (s. S. 429).

Das *Mucin des Magens* wird in seiner Bedeutung vielfach unterschätzt. Bezeichnend sind die oft erheblichen Mengen von Magenschleim, die bei akuter Gastritis gebildet werden. Das Mucin ist ganz besonders geeignet, um den Schutz der Magenwand gegen mechanisch und chemisch reizende Partikel, besonders auch gegen Salzsäure, zu übernehmen. Durch Anwendung der mit Recht beliebten Pflanzenschleime, wie Hafer-, Radix Althaeae-, Traganth- und Salepschleim, läßt sich ein vollwertiger Ersatz des natürlichen Magenmucins nicht erreichen.

Die einhüllende Wirkung der Schleimstoffe wird in schöner Weise durch den Fall eines 16jährigen Knaben mit vollständigem Oesophagusverschluß und künstlicher Magenfistel demonstriert. Dieser empfand warme, in den Magen eingegossene Milch als „weich und sanft“, gleiche Mengen warmen Wassers dagegen als „schwer und hart“. (Fall von H. QUINCKE.)

Das **Magenmucin**, ein Glykoprotein, das aus Schweinemagen im großen hergestellt werden kann, besitzt ein sehr hohes Säurebindungsvermögen. Zur Neutralisation von 600 cm³ einer 0,3%igen HCl-Lösung wären 24 g der Trockensubstanz erforderlich. Im Mucin ist Mucoidinschwefelsäure enthalten, die dem Magenmucin gleichzeitig antipeptische Eigenschaften verleiht (BARKIN).

An dieser Stelle muß erwähnt werden, daß der Magen auch exkretorische Funktionen besitzt. Dies läßt sich am deutlichsten demonstrieren, wenn man 5 ccm einer 1%igen Lösung von *Neutralrot* intravenös injiziert. Der Farbstoff wird dann im Magen wiedergefunden, nicht dagegen bei schwerstem Drüsenschwund. Bekannte Substanzen, die zum Teil durch die Magenschleimhaut ausgeschieden werden, sind *Morphin* und *Jodide*.

Die wichtigste *Störung der Magensekretion* ist die **Hyperacidität** und eng damit verbunden das **Magen- und Duodenalulcus**.

Die *Hyperacidität* setzt häufig nach einer akuten Überladung des Magens ein. Sie kann auch reflektorisch ausgelöst werden von der Leber her oder von anderen Teilen des Darmtractus. Sie kann aber auch der Ausdruck einer allgemeinen Vagotonie sein, oder im Gefolge von Gemütsverstimmung auftreten. Sie beruht *nicht* auf einer erhöhten Salzsäurekonzentration des Magensaftes. Dieser kann dagegen *mengenmäßig vermehrt* sein. Man hat auch die *mangelnde Bildung von Magenschleim* zu berücksichtigen. *Entscheidend* aber ist die *mangelnde Neutralisation des Magensaftes* durch zu geringes Einströmen von Alkali aus dem Duodenum.

Mit der Hyperacidität sind auch *motorische Störungen* verbunden, die die Magenfunktion und ihre Koordination mit den übrigen Teilen des Verdauungstractus beeinträchtigen und zu Magenschmerzen führen.

Die größte Gefahr der *chronischen Hyperacidität* ist das Entstehen eines *Magen-Duodenalulcus*. Letzten Endes wird die betroffene Schleimhautstelle durch die Einwirkung von *Salzsäure und Pepsin* verdaut (*Ulcus pepticum*), und zwar unter Mitwirkung von mechanisch reizenden, unverdaulichen harten Partikeln des Chymus, die infolge der motorischen Koordination besonders regelmäßig auf eine umschriebene Stelle der Schleimhaut auftreffen. Die bekannte Lokalisation des Ulcus im Bulbus duodeni ist durch solche mechanische Faktoren zu erklären.

Der Nachweis, daß die Magensalzsäure den entscheidenden Faktor solcher peptischen Geschwüre darstellt, ergibt sich nicht nur aus der Lokalisation dieser Veränderungen. Er läßt sich vielmehr im Experiment dadurch erbringen, daß nach Neutralisation des Magensaftes mit Hilfe von Alkalien solche Geschwüre nicht oder in vermindertem Umfange auftreten (s. S. 331).

Es ist aber fraglich, ob *Magengewebe mit normaler Vitalität* von den Verdauungssäften angegriffen werden kann oder ob in jedem Falle eine *Schwächung der Gewebsvitalität* vorliegen muß. Für die erstere Ansicht spricht die experimentelle Erfahrung, daß allein durch *Ableiten der neutralisierenden Säfte* aus Duodenum oder Galle oder Pankreas ein Ulcus zu erzeugen ist (MANN). Obwohl durch einen solchen Eingriff auch wichtige Nahrungsbestandteile, wie z. B. Histidin, dem Körper entzogen werden, scheint dennoch die erhöhte *Konzentration an freier Salzsäure* für die Entstehung dieser experimentellen Ulcera ausschlaggebend zu sein. Im gleichen Sinne erklärt sich die Entstehung des Ulcus durch *Histamininjektion*. Auch nach *starken Verbrennungen* erfolgt beim Menschen regelmäßig eine lang anhaltende Erhöhung des Histaminspiegels im Blut, mit gelegentlichem Ausgang in Magenulcus.

Die überwältigende Erfahrung spricht jedoch dafür, daß beim Menschen das gesunde Magengewebe durch Antifermente geschützt ist und daß im allgemeinen erst eine *Schwächung der Gewebsvitalität* den Angriff der Verdauungssäfte möglich macht. Offensichtlich können die *verschiedensten Ursachen die Gewebsvitalität herabsetzen*. Diese können *allgemeiner Natur* sein. Während Störungen des Mineral- und Schwermetallstoffwechsels noch nicht genügend untersucht sind, läßt sich Ulcus erzeugen durch *Fleisch* nach Erhitzung im Autoklaven, durch Mangel an bestimmten Aminosäuren, wie *Histidin*, durch *Mangel an Vitamin C*, durch Entfernen der *Nebennieren und Parathyreoïdriisen*,

durch chronische Zufuhr der verschiedensten Arzneimittel und Gifte, darunter Histamin. Es mögen auch allergische Reaktionen hineinspielen; dabei sei an *Milcheiweiß* und Aspirin erinnert. Ulcusbildung kann mit Läsionen im *Hypothalamus* (CUSHING) zusammenhängen. Betroffen werden vor allem Vagotoniker und darunter besonders leicht erregbare, ehrgeizige, mit zu großer Verantwortung belastete Männer, außerdem Schichtarbeiter.

Ebenso wichtig sind die *örtlichen Veränderungen*, die die Vitalität des Gewebes vermindern. Auf VIRCHOW geht die Theorie zurück, daß *lokale Thrombosen und Embolien* das Ulcus erzeugen. Es können auch andere lokale Kreislaufstörungen, z. B. die Bildung von Varicen bei cirrhotischer Leber, den Prozeß auslösen. Ulcera entstehen im Experiment durch Unterbindung von Gefäßen, aber auch durch bakterielle Embolien, z. B. durch spezifische gastrotrope Streptokokken in den Versuchen von ROSENOW. Nach KLEBS sind mehr *lokale spastische und atonische Zustände der Muskulatur* verantwortlich. Auch *trophische Ursachen* können beteiligt sein: Ulcus ventriculi ist erzeugt worden infolge Durchschneidung von Vagus oder Sympathicus, durch lang anhaltende elektrische Reizung dieser Nerven, durch sympathisch und parasympathisch wirkende Arzneimittel.

Die erste Forderung an die Therapie ist die Berücksichtigung der möglichen ätiologischen Faktoren, die sich aus solchen Tierversuchen und Erfahrungen am Menschen ergeben haben. Sollte jedoch der ätiologische Faktor unbekannt bleiben, so steht neben den verschiedenen Ulcusdiäten die symptomatische Therapie zur Verfügung: *Alkalien* und *Trinkkuren, Belladonna, Schleimstoffe* und *Adsorbentien*.

b) Alkalitherapie.

Alkalien werden zur *Neutralisation des Magensaftes* bei Hyperacidität und Ulcus angewandt. Der *Ulcusschmerz* wird bekanntlich ausgelöst, wenn man 300 ccm einer 0,5%igen HCl-Lösung in den Magen einfüllt. Dabei ist nicht eine unmittelbare Reizung der freiliegenden Nervenendigungen durch die Salzsäure im Spiele, vielmehr verändert sich der Magentonus und damit werden reflektorisch Pylorus und Duodenum beeinflußt, die mit spastischen Kontraktionen und daher mit Schmerz antworten.

Führt man dem Magen Speisen zu oder gibt man kleine Mengen von Natriumbicarbonat, so erfolgt in vielen Fällen unmittelbar nach der Einnahme ein Aussetzen des Ulcusschmerzes. Diese Reaktion ist so prompt, daß sie wahrscheinlich nichts mit der Neutralisation des Magensaftes zu tun hat. Sie entsteht vielmehr durch akute Dehnung der Magenwand durch den Speisebrei oder durch die rasche Gasentwicklung aus Natriumbicarbonat. Dadurch wird auch der Spasmus des Pylorus oder des Bulbus duodeni reflektorisch unterbrochen. In dieser Hinsicht nimmt *Natriumbicarbonat* eine *Sonderstellung unter den übrigen Alkalien* ein.

Ein gutes Mittel zur Neutralisation des Magensaftes ist die *Milch*. Milch ist einer der schwächsten Magensaftlocker, führt ebenfalls nur zu geringer Sekretion von Pankreassaft. Sie besitzt einen hohen Gehalt an Alkalien zur Abstumpfung von Säuren, an Kolloiden zu dem gleichen Zweck. Auch die antiaciden Mittel werden häufig in Milch verordnet. Diese besitzt zudem als Nahrungsmittel —

was besonders bei Blutverlusten zu berücksichtigen ist — einen hohen biologischen Wert. Gelegentlich wird eine *Milchallergie* beobachtet.

Wird beim Hunde eine bestimmte Eiweißmenge in Form von Milch zugeführt, so werden davon 12—15% als Eiweißabbauprodukte im Harn ausgeschieden. Bei der gleichen Eiweißmenge in Form von Brot sind es 50% (PAWLOW).

Die antiaciden Arzneistoffe lassen sich in drei Gruppen einteilen. *Die erste dieser Gruppen* besteht aus Natriumbicarbonat, Magnesia usta, Magnesiumcarbonat, Trinatriumphosphat. Verordnet man diese Stoffe in kleinerer Dosis, etwa bis zu 1,0 g, so wird eine äquivalente Menge von Magensalzsäure dadurch neutralisiert. Der Magensaft wird weniger sauer. Bei größeren Dosen dagegen entsteht eine *alkalische Reaktion im Magen*. Diese wiederum ist die Ursache eines verstärkten *Magensaftflusses*. Natriumbicarbonat und in geringem Maße auch Magnesia usta sind in hohen Dosen *Magensaftlocker*. Es ist daher unzweckmäßig, größere Einzeldosen als 1,0 g zu verordnen.

Natriumbicarbonat, doppeltkohlensaures Natrium, ist ein weißes, in Wasser mäßig lösliches Pulver. Beim Kochen wird Kohlensäure abgegeben und das Salz geht in das Natriumcarbonat (Soda) über, d. h. die Lösung wird stärker alkalisch. Die örtliche Wirkung von NaHCO_3 ist S. 399 beschrieben.

Bei Einführung in den *Magen* entfaltet Natriumbicarbonat gewisse Nebenwirkungen, die die anderen antiaciden Stoffe nicht in gleichem Maße besitzen. Im Vordergrund steht die Beobachtung, daß reichliche Verordnung von Natriumbicarbonat eine Gastritis, sogar des gesunden Magens, herbeiführen kann. Diese wird häufig verkannt, da man in erster Linie von der erwünschten prompten Linderung des Ulcusschmerzes beeindruckt wird. Auch die Sippykur wird aus dem gleichen Grunde von einzelnen Autoren abgelehnt (KATSCH). Im Tierexperiment findet sich weiter nach Speisesoda eine verminderte Tätigkeit von Speicheldrüsen, Labdrüsen und Pankreas (PAWLOW). Es ist daher nicht verwunderlich, daß nach Natriumbicarbonat eine Verschlechterung der Verdaulichkeit des Futters nachgewiesen wurde (MÖLLGARD).

Wichtig ist auch die Allgemeinwirkung des Natriumbicarbonats nach Übergang in das Blut. Bei normaler Nierentätigkeit wird das zusätzliche Alkali rasch mit dem Urin abgegeben. Versagt indessen diese Regulation, so kommt es zu einer *Alkalosis*, kenntlich an der Erhöhung der Alkalireserve.

Davon hat man früher Gebrauch gemacht bei allgemeiner Acidosis. Die damals verordnete Menge betrug 30—50 g täglich. Heute scheut man die mögliche Nierenwirkung hoher Dosen. Auch hat man bessere Stoffe zur Bekämpfung der Acidosis zur Verfügung (Insulin, Traubenzucker u. a.).

Die schädliche Wirkung von Natriumbicarbonat äußert sich in seltenen Fällen 1—2 Wochen nach Beginn der Ulcuskur in einer Erhöhung der Alkalireserve des Blutes. Im Vordergrund steht dann neben der erhöhten Alkalireserve eine Nierenschädigung, die langsam zum Anstieg des *Reststickstoffes* und unter Umständen zur Urämie führt. Damit einher gehen andere Zeichen der Alkalosis (s. S. 377).

Die Neigung zu dieser schweren Intoxikation muß besonders bei Nierenkrankheiten und bei Labilität des Säurebasengleichgewichts (wiederholtes Erbrechen, Pylorospasmus, Darmstenose u. a.) berücksichtigt werden. In solchen Fällen ist NaHCO_3 nicht angebracht, oder es muß eine regelmäßige Kontrolle der Alkalireserve erfolgen. Werden die bedrohlichen Symptome der Alkalosis frühzeitig genug erkannt, so verschwinden diese beim Aussetzen der Alkalithherapie von selbst.

Gegen die örtliche und allgemeine Giftwirkung der Alkalien spricht auch nicht der gewaltige Verbrauch an Speisesoda in einzelnen Gegenden des Reiches und der ganzen Welt. Die Beziehungen dieser Kochsotte zu akuten und chronischen Magenerkrankungen sowie zu allgemeinen Krankheitssymptomen sind durchaus ungeklärt.

Magnesia usta, Magnesium oxydatum (MgO), ein sehr leichtes Pulver (1 Teelöffel = 0,5 g), das in kaltem Wasser unlöslich ist, dagegen in warmem Wasser in das gallertige Hydroxyd ($Mg(OH)_2$) übergeht, bildet mit der Magensalzsäure $MgCl_2$, und zwar ohne Gasentwicklung. Es dient zur *Neutralisation des Magensaftes*. In der alkalischen Reaktion des Darmes geht es in das Bicarbonat ($Mg(HCO_3)_2$) über. Eine ähnliche Umsetzung macht auch *Magnesium carbonicum* ($MgCO_3$) durch. Beide Verbindungen besitzen gleichzeitig eine *milde Abführewirkung*, vor allem bei Kindern; die abführende Wirkung kann durch Zusatz von Sulfaten und Phosphaten noch gesteigert werden. Besonders empfohlen wird auch das Magnesiumperoxyd MgO_2 . Dieses ist neben der Alkaliwirkung ausgezeichnet durch die Bildung von naszierendem Sauerstoff, der die Säurebildung des Magens dämpfen soll (DIENST).

Die *zweite Gruppe der Alkalien* besteht aus Calciumcarbonat und Tricalciumphosphat, $Ca_3(PO_4)_2$. Calciumcarbonat darf nur als Schlämmeerde, Calcium carbonicum praecipitatum, verordnet werden, nicht als gemahlene Kreide, weil diese die Magenschleimhaut mechanisch reizen kann. Die Mittel dieser zweiten Gruppe führen auch im Überschuß nicht zu einer alkalischen Reaktion des Magens. Sie sind infolgedessen keine *Magensaftlocker*. Sie sind als *potentielle Alkalien* bezeichnet worden, die zwar die überschüssige Säure binden, deren Wirkung indessen aufhört, sobald der Magensaft neutral ist. Der dabei nicht aufgebrauchte Teil wird mit dem Kot ausgeschieden. Es wird auch angegeben, daß die ungelösten feinen Partikel von Calciumcarbonat und Calciumphosphat die Ulcuswände abdecken und so schützen. Es ist weiter zu bedenken die *antiphlogistische* Wirkung der Schlämmeerde, wodurch sich diese besonders eignet für Behandlung örtlicher Entzündungsvorgänge, auch solche toxischer Genese. *Calciumcarbonat* und *-phosphat* wirken in geringem Maße *obstipierend*. Diese Wirkung kann durch Bismutum subnitricum oder *besser Bismutum subcarbonicum* unterstützt werden.

Diese große Reihe der Alkalien ist willkommen, um je nach dem besonderen Bedürfnis der einzelnen Kranken die richtige Verordnung zusammenzustellen.

Vergleicht man die antiaacide Wirkung dieser Stoffe, so sind die folgenden Mengen zur Neutralisation von 600 ccm einer 0,3%igen HCl-Lösung erforderlich: 1 g MgO , 2,5 g $MgCO_3$, 3,0 g $CaCO_3$, 4,0 g $NaHCO_3$. Natriumbicarbonat, das wirksamste dieser Mittel bei *Ulcusschmerz*, wird besser vertragen in Mischpulvern. Gegen Ulcusschmerz:

Rp. Natrii bicarbonici 8,0
Natrii phosphorici 4,0
Natrii sulfurici 2,0
M. f. p.

S. Auflösen in 1 Liter kalten Wassers und langsam trinken bis zur Erleichterung.

Bei der *Sippykur* wird daher je nach Bedarf mit Calcium-, Magnesium- und Wismut-salzen abgewechselt. 1. Pulver: Natriumbicarbonat 0,5, Magnesia usta 0,5. 2. Pulver: Natriumbicarbonat 0,5, Calcium carbonicum bzw. Bismutum subcarbonicum 0,5.

Auch bei der *Sippykur* sind schwerste Gastritiden beschrieben worden (WESTPHAL u. a.), ja, es hat sich ergeben, daß bei peptischem Magenulcus zwar durch Zufuhr von Schlammkreide eine gewisse Hemmung des ulcerösen Vorgangs festgestellt werden kann, daß aber bei höheren Dosen auch im Tierexperiment wie nach Natriumbicarbonat Magenreizung, ja selbst Ulcusbildung gelegentlich auftritt. Es entspricht der allgemeinen pharmakologischen Erfahrung, daß solche Giftwirkungen der Einzelstoffe in geeigneten Ionenmischungen weitgehend gemildert oder aufgehoben sind. Daher ist es zweckmäßig, durch Mischungen der verschiedenen Alkalisierungsmittel eine bessere Verträglichkeit zu gewährleisten.

Auch während der Mahlzeit wird kein Alkali gegeben, um nicht den Verdauungsvorgang zu stören.

Rp. Natrii bicarbonici, Magnesiae ustae, Calcii carbonici aa 20,0

M. f. p.

S. $\frac{1}{2}$ Messerspitze alle 1—2 Stunden, beginnend 1—2 Stunden nach den Mahlzeiten.

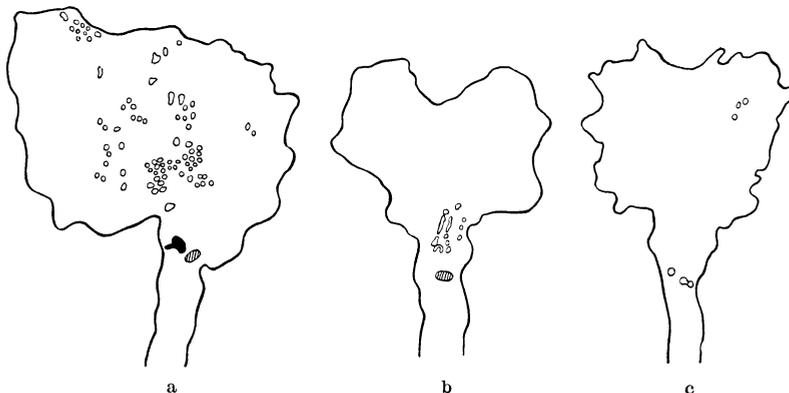


Abb. 70. a Ulcusbildung bei einem mit Phenylchinolincarbonsäure behandelten Kontrolltier (Katze). b Verhinderung dieser Ulcusbildung durch Schlammkreide. c Verhinderung dieser Ulcusbildung durch Alkaligemisch. (Siehe Rezept S. 331.)

○ flaches Ulcus; ◐ tiefes Ulcus; ● Perforation.

Mißt man die oberflächlichen und tiefgehenden Ulcerationen im Magen einer Katze, die 10 Tage lang täglich eine subcutan injizierte hohe Dosis von Phenylchinolincarbonsäure erhalten hat, so läßt sich ein quantitatives Bild der Gewebszerstörungen gewinnen. In Reihenversuchen wurden nun solche Tiere gleichzeitig mit Schlammkreide und Alkalimischung behandelt. Durchschnittliche Befunde solcher Katzenmägen sind in Abb. 70 wiedergegeben (nach WILKE).

Nebenher sei erwähnt, daß man auch nach bestimmten natürlichen Heilwässern, die in Form der Trinkuren zugeführt werden (z. B. morgens 1—2 Becher Mergentheimer Karlsquelle oder Karlsbader Mühlbrunn) gelegentlich eine gewisse Heilwirkung beobachtet.

In einer *dritten Gruppe* lassen sich die *Kieselsäurepräparate* anführen. Während das bekannteste natürliche Kieselsäurepräparat, Bolus alba nämlich, nur durch adsorptive Eigenschaften ausgezeichnet ist, die noch dazu vornehmlich die alkalischen Stoffe betreffen (s. S. 111), läßt sich mit bestimmten wasserlöslichen Salzen der Kieselsäure gleichzeitig eine Neutralisation erzielen. Zu diesen zählt z. B. *Neutralon*, ein synthetisches Aluminium-Natriumsilikat, das bei der Neutralisation gleichzeitig freie Kieselsäure bildet, die als Adsorbens auch für Säure wirkt.

Durch besonders hohes Adsorptionsvermögen zeichnen sich die *Kieselsäuregele* aus. Durch bestimmte Fabrikationsmethoden läßt sich eine große Oberflächenentwicklung erzielen. Ein wichtiges Präparat dieser Reihe ist *Gastro-Sil*, ein Calciumsilikatgel, das sich durch langanhaltendes Säurebindungsvermögen auszeichnet, und das ebenso wie Neutralon kein sekundärer Magensaftlocker ist.

Bismutum subcarbonicum (Chemie, siehe S. 513) bzw. *subnitricum* ist nicht imstande, viel Salzsäure zu neutralisieren; trotzdem wird es verwendet, da es die Magensaftsekretion einschränkt. Anscheinend ist neben der *adsorbierenden* Eigenschaft eine ähnlich *umstimmende* Wirkung beteiligt wie bei der Wismutbehandlung von Ekzemen, lokalen Infektionen, Rhagaden u. a. Eine leichte *adstringierende* Wirkung mag hinzutreten. So erklärt sich z. B. die vielseitige Verwendung von Wismutsalzen in Magenpulvern. Die reinste Wismutwirkung besitzt *Bismutum subcarbonicum*. Das viel für die Behandlung von Magen-Darmkrankheiten verwendete *Bismutum subnitricum* kann unter der Einwirkung von Fäulnis- und Darmbakterien Nitrit bilden. Dadurch können typische Nitritwirkungen wie Senkung des Blutdruckes u. a. entstehen. Bei der früher gebräuchlichen Behandlung des Magengeschwürs mit hohen Wismutdosen nach KUSSMAUL (15,0 g Bism. subnit. auf 1 Glas Wasser als Aufschwemmung) ist unzweifelhaft gleichzeitig mit der stark spasmolytischen Wirkung der Nitrite zu rechnen, obwohl infolge der wechselnden Lösungs- und Reaktionsbedingungen eine sichere Dosierung des Nitritanteils nicht möglich ist. Aus diesen Gründen wird man besser zum *Bismutum subcarbonicum* oder zu Bismutose (Wismuteiweißverbindung mit 22% Bi) greifen. Eine solche Vorschrift kann besonders bei Magenspasmus und Pylorospasmus ergänzt werden durch eine exakte Nitrit-, Atropin- oder Papaverintherapie. Auch Belladonna, deren Wirkung beim Atophanulcus sichergestellt wurde, wird zweckmäßigerweise nicht den Mischpulvern zugesetzt, sondern gesondert verordnet (s. S. 241).

Rp. Bismuti subcarbonici, Magnesiae ustae āā 10,0
M.D. ad scatulam.
S. 3mal täglich 1 Messerspitze.

Hohe Dosen von *Bismutum subcarbonicum* bzw. *subnitricum* (1 g mehrmals täglich) eignen sich wegen der adstringierenden und dadurch stopfenden Wirkung einerseits, wegen der lokalen Umstimmung andererseits auch zur Behandlung von akutem und chronischem Darmkatarrh. *Bismutum subnitricum* ist eine Zeitlang auch als *Röntgenkontrastmittel* benutzt worden, hat aber gelegentlich zu Vergiftungen geführt, da es für diesen Zweck, verglichen mit Bariumsulfat, nicht genügend unlöslich ist. Die Löslichkeit wird besonders erhöht durch die Gegenwart der Fruchtsäuren von Obst und Obstsaften. In solchen Fällen trat infolge des Nitritanteils gelegentlich neben Wismutwirkungen auch Methämoglobinbildung auf. Zur weiteren *Toxikologie* des Wismuts s. S. 513.

Bei der innerlichen Verabreichung von Wismutsalzen entsteht durch chemische Reaktion mit dem Schwefelwasserstoff der Darmfäulnis unlösliches Wismut-sulfid, das eine Schwarzfärbung des Kotes zur Folge hat und eine Darmblutung vortäuschen kann.

Werden Alkalien überhaupt nicht vertragen, so hat man zur Neutralisation der Magensalzsäure noch die *Schleimstoffe* zur Verfügung (s. S. 108).

Sonstige Beeinflussung der Magensekretionen. Zustände von *Hypo- und Achlorhydrie* des Magensaftes finden sich bei vielen akuten Infektionskrankheiten, bei Anämien, besonders bei perniziöser Anämie sowie bei *Achylie* aus anderen Ursachen. Neben den ätiologischen Maßnahmen kommt ein Ersatz des fehlenden Magensaftes durch *Salzsäure-Pepsinmixturen* in Betracht.

Bittermittel. Kein anderer Magensaftlocker kann sich in quantitativer wie qualitativer Hinsicht messen mit dem leidenschaftlichen Verlangen nach Speise (PAWLOW), ja wir müssen annehmen, daß die geregelte Tätigkeit des gesamten Verdauungstractus vom Appetit beherrscht wird. Ohne Appetitsaft kommt die sekretorische Funktion des Magens nur langsam in Fluß, die Nahrung bleibt im Verdauungskanal länger als notwendig, gerät beim Mangel an Verdauungssäften in Gärung, reizt in solchen Zuständen die Darmschleimhaut und ruft Erkrankungen derselben hervor.

Für die diätetische Behandlung der sekretorischen Magenschwäche ist wesentlich — abgesehen von den chemischen Säurelockern, die in der Nahrung enthalten sein mögen (Fleischextrakt u. a., s. oben) —, daß eine Nahrung, die vom Versuchstier in kleinen Portionen genossen wurde, zu einer viel stärkeren Saftabsonderung führt, als wenn man sie auf einmal gibt.

Andererseits kann der fehlende Appetit durch schmackhafte Zubereitung der Speise, durch eine gewisse Eßkultur sowie durch *Appetitmittel* angeregt werden. Alle vier Geschmacksqualitäten süß, sauer, bitter, salzig können appetitanregend wirken, daneben auch der „gewürzhafte“ und der scharfe, brennende Geschmack (s. S. 124). Die wichtigsten Appetitmittel sind *Bittermittel*, *Gewürze* und *Säuren*.

Bittermittel und Gewürze können ihre Hauptwirkung nur ausüben, wenn sie wirklich den Appetit anregen; bringt man dagegen z. B. Bittermittel unter Umgehung des Geschmacks unmittelbar in den Magen, so tritt kein Appetitsaft auf (JODLBAUER). Andererseits können solche Bittermittel bei gesunden Hunden total unwirksam sein, während sie bei anderen, die durch Blutentziehung in einen kachektischen Zustand gebracht worden waren, die gesuchte Wirkung durchaus entfalten (MOORHEAD). Beim Menschen ist auch eine unmittelbare Wirkung der Bittermittel auf die Magenschleimhaut nachzuweisen. Es zeigen sich nämlich bei der Röntgendarstellung der Schleimhaut nach Extractum Gentianae eine Schwellung der Schleimhautfalten und eine starke Sekretion von Magenschleim (Abb. 71).

Wegen der Schwierigkeiten, die therapeutische Wirkung der Bittermittel nachzuweisen, was auch für die Gewürze zutrifft, sind diese jahrzehntelang in Verruf gewesen, wurden als Quacksalbereien verschrien, während vorher Generationen von Ärzten in allen Ländern sich Mühe gegeben haben, die mannigfachen, an sich vielleicht geringfügig scheinenden, dyspeptischen Symptome einzeln zu bekämpfen. Gegen übelriechenden Atem z. B. verordnet man Kauen von Gewürznelken, Zimt, Vanille, gegen Aufstoßen Zitwerwurzel, Galange, gegen Magengeräusche Muskatnüsse, Essig sollte die „Magenhitze stillen und löschen“ u. a. Diese Dinge pflegen die heutigen Ärzte mehr zu vernachlässigen.

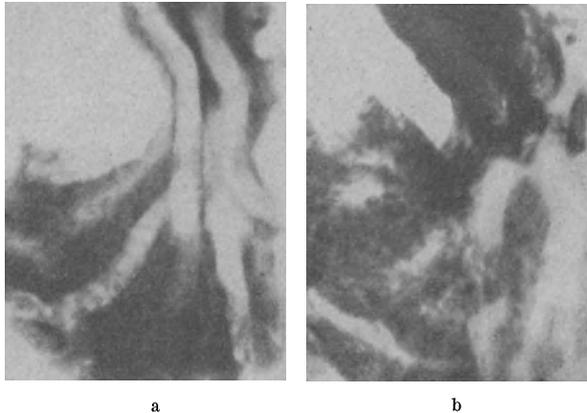


Abb. 71. a Sinusreliefteilansicht des orthotonischen Langmagens. b Dasselbe nach örtlicher Einwirkung von Gentianaextrakt (20 Min.); neben Faltenverbreiterung durch Schummerungsphänomen gekennzeichnete gewaltige Schleimabsonderung, teilweise die Faltenfüller ausfüllend. (Nach INVANČEVIC und KADRŇKA.)

Die pharmakologische Wirkung der Bittermittel wird verständlich, wenn man sich die Funktionen des Appetitsaftes vor Augen hält. Sie führen zu vermehrtem Speichel- und Magensaftfluß, wirken infolgedessen auch auf die anderen Verdauungsdrüsen, verbessern die Resorption und verhindern gelegentlich eine abnorme Zersetzung und Gärung im Magen-Darmkanal. Sie können so zur Regelung der motorischen Darmtätigkeit beitragen und entfalten sekundär auch allgemein roborierende Wirkungen. Therapeutisch werden sie verordnet $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde vor dem Essen; während der Mahlzeiten genossen, können sie verminderte Saftsekretion zur Folge haben.

Die wichtigsten Bittermittel (*Radix Gentianae* [Enzianwurzel], *Herba Centaurii* [Tausendgüldenkraut], auch Bitterdistel und Bitterklee) enthalten glykosidische Wirkstoffe. Unter ihnen steht an erster Stelle *Radix Gentianae*, die Wurzel des gelben Enzians, mit ihrem Bitterstoff, dem Gentiopikrin; gewöhnlich verordnet als *Extractum Gentianae* oder als *Tinctura Gentianae* DAB. 6. Die volkstümlichen Bitterstoffdrogen Tausendgüldenkraut, Bitterklee, Bitterdistel, Löwenzahn (mit dem Bitterstoff Taraxacin) geben den Bitterstoff in wässrige Lösung ab und werden daher auch als Tees verordnet.

POULSSON trennt von den reinen Bittermitteln (*Amara pura*) ab, die gleichzeitig schleimhaltigen Bittermittel (*Amara mucilaginoso*), deren wichtigster Vertreter die *Radix Colombo* ist, weiter die *Amara aromatica*, in denen neben dem gewöhnlich glykosidartigen Bitterstoff noch Aromatica, d. h. ätherische Öle, enthalten sind, wie in *Condurangorinde*, *Hopfen*, *Wermut*, *Pomeranzenschalen*. Doch unterscheiden sich diese verschiedenen Drogen zwar durch ihren Geschmack, nicht aber durch ihre pharmakologische Wirkung, abgesehen von *Radix Colombo*, die bei Diarrhöen eine stopfende Wirkung entfaltet (als 5—10%iges Dekokt, 1 Eßlöffel 4mal täglich).

Cortex Condurango ist wegen ihres aromatischen Beigeschmacks beliebt. Sie wird im Arzneibuch aufgeführt als *Extractum Condurango fluidum* DAB. 6 und als *Vinum Condurango*. Besonders zu erwähnen ist auch die Pomeranzenschalentinktur, *Tinctura Aurantii* DAB. 6.

Den reinen Bittermitteln sind einige Stoffe anzugliedern, die, abgesehen von ihrer durchaus andersartigen Hauptwirkung, einen bitteren Nebengeschmack aufweisen, insofern auch als Bittermittel verwendet werden. Dazu gehören die beiden Alkaloide Chinin und Strychnin, die in der geringen zur Erzielung eines bitteren Geschmacks erforderlichen Dosierung ihre sonstigen bekannten Wirkungen nicht entfalten können. Chinin wird als Bittermittel am besten verordnet als *Tinctura Chinae*, oder in Mischung mit anderen Bittermitteln, und Aromaticis als *Tinctura Chinae composita* DAB. 6, Strychnin als *Tinctura Strychni*.

Einen bitteren Nebengeschmack haben auch die *Tinctura Aloes* und die *Tinctura Rhei vinosa*, die gelegentlich zur Appetitanregung verwendet werden.

Da der Appetitverlust oft mit einer Anämie zusammenhängt oder während der Rekonvaleszenz auftritt, so kombiniert man häufig Bittermittel mit Eisensalzen, z. B. in Form von Eisenpillen, die in der Pillenmasse *Extractum Gentianae* enthalten. Auch lassen sich die Bittermittel mit abführenden Drogen der Anthrachinonreihe wie *Rhizoma Rhei* oder *Aloe* kombinieren, z. B. als *Tinctura Aloes composita* DAB. 50,0, S. $\frac{1}{2}$ —1 Teelöffel als *Stomachicum* vor den Mahlzeiten mit leicht abführender Wirkung. Als Nebenwirkung einzelner

Bitterstoffe (Schafgarbe [*Achillea millefolium*], gelber Enzian [*Gentiana lutea*] u. a.) findet sich eine Erregbarkeitssteigerung des Sympathicus.

Die Bittermittel werden auch gern miteinander kombiniert, so in Form der *Tinctura amara* DAB., hergestellt aus Enzianwurzel, Tausendgüldenkraut, Pomeranzenschalen, unreifen Pomeranzen und Zitwerwurzel. Man verordnet von der bitter aromatisch schmeckenden Flüssigkeit 20 Tropfen, in einem Weinglas Wasser vor der Mahlzeit zu nehmen. Solche Appetitmittel werden auch unter Zusatz von eigentlichen Gewürzen angefertigt, d. h. von Drogen, die aromatisch schmeckende bzw. riechende ätherische Öle enthalten wie Zimt, Ingwer, Gewürznelken u. a., z. B. als officinelle *Tinctura aromatica*. Die wichtigsten Gewürze sind S. 64 aufgeführt.

Die Beeinflussung der Motilität des Magens. Die *Motilität des Magens* kann gesteigert sein (Spasmen, Pylorospasmus, Erbrechen u. a.) oder *herabgesetzt* (Atonie, akute Magenerweiterung, postoperative Magen-Darmparalyse u. a.). Spastische Zustände können funktionell oder morphologisch bedingt sein. Funktionell aufs *innigste verknüpft sind Magen und Gallenwege*.

Spasmen des Magens, des Pylorus, der Gallenblase reagieren oft auf einfache Mittel, wie *Pfefferminztee*, *Rettichsaft*, Kamillen- und Fencheltee. Die darin wirksamen *ätherischen Öle* besitzen eine leichte spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur (s. S. 501). Bei akuter Gastritis infolge Überladung des Magens gibt es kein besseres Mittel als Hungern und Pfefferminztee. Auch die Dehnung der Magenwand durch Natriumbicarbonat wirkt reflektorisch auf solche spastische Beschwerden. Ebenso können Nitrite, wie z. B. Inhalation von Amylnitrit oder größere Dosen von *Bismutum subnitricum* gelegentlich wirksam sein. Bei zentraler Genese solcher spastischer Zustände ist Luminal in Form der Luminaletten oft ausgezeichnet wirksam. Für stärkere Beschwerden sind *Atropin*, *Papaverin* und gelegentlich sogar die Morphiuminjektion nicht zu entbehren.

Erbrechen entsteht gewöhnlich durch *Reizung der Magenschleimhaut* oder *reflektorisch* von anderen Teilen des Verdauungstractus, auch von der Leber, dem Herzen und sogar den Atmungsorganen her. Es kann aber auch ein Zeichen einer allgemeinen *Vergiftung* sein (bei Schwangerschaft, Acetonämie und bei anderen Intoxikationen). Es kann von allen Teilen des *Zentralnervensystems* ausgelöst werden, besonders auch vom *inneren Ohr* wie bei der See- oder Luftkrankheit. Als Folgen anhaltendes Erbrechen können *Hungeracidosis* (s. S. 82), *Tetanie* (s. S. 404), *Salzmangelurämie* (s. S. 23), evtl. Mangelkrankheiten auftreten und Behandlung erfordern.

In allen Fällen erfolgt die Koordination des Brechaktes durch das Brechzentrum in der Medulla oblongata. Dem eigentlichen Brechakt gehen die Erscheinungen der Schiffskrankheit voraus (Nausea), und zwar zunächst Vermehrung der Speichel- und Schleimsekretion, später Übelkeit u. a. Die Brechmittel wirken daher gleichzeitig in vorsichtiger Dosierung ($\frac{1}{10}$ der Brechdosis) expektorierend. Früher viel gebrauchte Brechmittel, wie *Radix Ipecacuanhae* (und Brechweinstein), werden heute nur noch als schleimlösende Mittel verwandt.

c) Brechmittel.

Eine Entleerung des Magens ist in allererster Linie bei Vergiftung durch den Magen notwendig. Auch bei gewissen Magenkrankheiten, wie z. B. bei Magenatonie, ist sie zweckmäßig, vielleicht lebensrettend. Brechmittel werden

aber auch bei Kindern angewandt, um Schleim oder Diphtheriemembranen, die durch Husten nicht entleert werden, durch Brechbewegungen zu entfernen.

Die wirksamste Methode zur Entleerung des Magens ist die Anwendung des Magenschlauches, der sich gleichzeitig zur Magenspülung mit 10—40 l körperl warmen Wassers eignet. (*Magenschlauch-Trichter* von 20—25 cm Randdurchmesser, ein $\frac{1}{2}$ m langer Gummischlauch 2 cm dick, *Glasansatzstück* zur Verbindung mit Magenschlauch, *Kieferklammer*, *Kugelzange*.)

Der Spülflüssigkeit können Zusätze von Kaliumpermanganat (nur in vorsichtiger Dosis bis zur Rotfärbung) bei Alkaloidvergiftung, von Milch, Eiweiß und Sulfur depuratum bei Schwermetallvergiftung, von Sulfaten bei Blei- und Bariumvergiftung, von Kalkwasser bei Kleesalz- und Fluorvergiftung, von Natriumthiosulfat bei Jod- und Chlorvergiftung, von Kupfersulfat oder Kaliumpermanganat bei Phosphorvergiftung gemacht werden. Bei allen Vergiftungen ist aber anschließend an die Spülung die stark adsorbierende Carbo medicinalis (DAB.) einzuführen (10—20 g in ein Glas Wasser), meist unter Zusatz eines salinischen Abführmittels, wie Natrium- bzw. Magnesiumsulfat (2 Eßlöffel), zur Entfernung des Giftes aus dem Darmkanal. Von solchen Sulfaten soll man hypertonsche Lösungen geben, so daß der Diffusionsstrom vom Gewebe ins Darmlumen läuft (ZANGGER), jedoch ist es wohl besser, zunächst mit isotonischer Lösung eine Entleerung herbeizuführen (s. S. 353). Bei starker Reiz- und Ätzwirkung der Gifte auf die Schleimhaut bedient man sich häufig der Schlammkreide (s. S. 330) sowie der Schleimstoffe (Hafer- oder Leinsamenschleim).

Bei stark ätzenden Stoffen ist die Einführung des Magenschlauches mit Perforationsgefahr verbunden. Auch steht nicht in jeder Situation die oben erwähnte Vorrichtung zur Verfügung. In solchen Fällen müssen *Brechmittel* angewandt werden.

In der Praxis wird oft Erbrechen hervorgerufen, wo es gänzlich sinnlos ist, so z. B. nach Inhalation von gasförmigen Giften, sofern, wie so häufig, Erbrechen auftritt. Dies verleitet den Arzt allzuleicht dazu, eine Vergiftung durch den Magen anzunehmen. Die Gefahr besteht dann darin, daß die eigentliche Vergiftung, z. B. durch Kohlenoxyd, unbehandelt bleibt. Eine Gegenindikation gegen die Anwendung von Brechmitteln liegt auch vor, wenn plötzliche starke Druckschwankungen in der Bauchhöhle schwere Folgen haben können, wie bei Gravidität, bei Hernien, Aneurysmen, Arteriosklerose u. a. Ebenso ist bei alten und dekrepiten Personen Vorsicht geboten, da durch die Anstrengung des Brechaktes das Herz versagen kann.

Ein gutes Brechmittel soll ein möglichst kurzes Nauseastadium auslösen. Der mit dem Erbrechen zusammenhängende Kollapszustand soll möglichst milde sein. Dieser Forderung entspricht in erster Linie das *Apomorphinum hydrochloricum* in frisch bereiteter 1%iger Lösung, 0,5—1,0 cem subcutan. Oral ist es weniger wirksam, wird aber als Expectorans benutzt (s. S. 310).

Apomorphin entsteht aus Morphin durch H- und O-Abspaltung. Es ist kein Morphin mehr. Die wässrige Lösung ist wenig beständig und nimmt durch Oxydation rasch eine *dunkelgrüne* Farbe an, was durch Zusatz von wenig Salzsäure zu vermeiden ist. Gefärbte Lösungen können *schweren Kollaps* auslösen und sind daher nicht mehr zu verwenden. Der Apotheker darf nur farblose oder nur sehr wenig gefärbte Lösungen abgeben. Die dem Morphin selbst

innewohnende brechenerregende Eigenschaft, die sich beim Hunde regelmäßig, häufig aber auch beim Menschen äußert, ist im Apomorphin erheblich gesteigert.

Nach einer therapeutischen Dosis tritt die Wirkung in 5—10 Minuten ein. Sie beruht auf einer unmittelbaren *Erregung des Brechzentrums*. In tiefer Narkose und bei komatösen Zuständen spricht das Brechzentrum auf Apomorphin nicht an, auch auf andere Brechmittel nicht. Dann muß man, wenn notwendig, auf die Magenspülung zurückgreifen. Gelegentlich bei der therapeutischen Dosis, häufiger bei höheren Dosen, springt die Erregung auf weitere Hirngebiete über. Es können dann bei Tier und Mensch schwere Erregungserscheinungen auftreten, anschließend auch zentrale Lähmungen: man berichtet über Lähmungserscheinungen schon nach 0,02—0,03 Apomorphin. Im allgemeinen besitzt Apomorphin eine große therapeutische Breite, jedoch sollte man die Gegenindikationen wie bei allen Brechmitteln genauer erwägen.

Ein weiteres einfaches, aber sicher wirkendes Mittel zur Auslösung des Brechaktes ist *Cuprum sulfuricum (Kupfervitriol)* in 1%iger Lösung teelöffelweise bis zum Erbrechen. Es wirkt durch Reizung und gelinde Ätzung der Magenschleimhaut, ist aber in dieser Dosierung ein völlig unschädliches Mittel. *Zincum sulfuricum* in $\frac{1}{2}$ %iger Lösung wirkt ähnlich und ist in dieser Dosierung fast ebenso unschädlich wie Kupfersulfat. *Tartarus emeticus* (Brechweinstein) ist heute so gut wie verlassen.

Von einfachen Maßnahmen, die Übelkeit und Brechreiz auslösen, seien erwähnt: das Trinken von lauwarmem Seifenwasser, von etwa 3%iger Kochsalzlösung, von etwa 10 g schwarzem Senf oder von anderen Übelkeit und Brechreiz erregenden Flüssigkeiten sowie die Rachenreizung mit dem Finger.

d) Antiemetische Mittel.

Man muß sich vorstellen, daß der Brechakt auf den verschiedensten Nervenbahnen in Gang gesetzt wird, daher auch im Einzelfalle durch die verschiedensten Eingriffe und Gegenmittel beeinflusst wird. So z. B. wird das Erbrechen, das im Tierexperiment durch Strophanthin oder Pilocarpin ausgelöst wird, durch Atropin verhindert. Das Apomorphinerbrechen indessen spricht nicht auf Atropin, sondern auf Ergotoxin, also nicht auf ein Lähmungsmittel des Vagus, sondern des Sympathicus an. Ebenso auffällig ist die Beobachtung, daß die Brechwirkung einer großen Brechweinsteindosis, die in den Magen gebracht wird, durch Atropin aufgehoben wird, dagegen nicht, wenn diese gleiche Dosis vom Duodenum aus Erbrechen erregt (HANSLIK).

Erbrechen, das durch lokale Reizung des oberen Verdauungstractus ausgelöst wird, schwindet oft durch *einfache Maßnahmen*, wie auf ein Glas voll Wasser, auf Schlucken von Eisstücken, von Mentholbonbons oder von 1—2 Tropfen Jodtinktur in Wasser u. a. In anderen Fällen läßt sich durch lokalanästhetisch wirkende Stoffe, wie *Anästhesinbonbons*, eine Wirkung erzielen.

Selten wirkt *Atropin* durch Lähmung des motorischen *Parasympathicus*. Gewöhnlich ist es unwirksam, da die am Brechakt beteiligte Atemmuskulatur und die Bauchpresse nicht auf Atropin ansprechen. Letzten Endes ist auch eine *Narkose des Brechzentrums* möglich; dazu stehen Schlafmittel wie *Chloreton* und *Veronal* neben *Scopolamin* zur Verfügung. Die Wirkung einzelner narkotischer Stoffe auf das Brechzentrum wird gesteigert durch Coffein; eine zweckmäßige Kombination Chloreton—Coffein ist als *Nautisan* im Handel. Auch ist

eine Mischung antiemetischer Stoffe mit verschiedenem pharmakologischem Angriffspunkt oft besser wirksam als die Einzelkomponenten (Hyoscyamin + Scopolamin = *Vasano*). In anderen Spezialpräparaten, wie Mothersills Seasick remedy, ist gleichzeitig *Campher* enthalten, der nach MAGNUS in Beziehung steht zu den Progressivreaktionen, die über das innere Ohr auf das Brechzentrum einwirken wie bei der Seekrankheit.

Einem jungen gesunden Menschen wird man mit solchen Stoffen keinen Dienst leisten, da man durch narkotisch wirkende Seekrankheitsmittel die notwendige rasche Gewöhnung der betroffenen Zentren an die Schiffsbewegungen verhindert und dem Betroffenen die Freude an der bewegten See nimmt. Bei Kranken, besonders Herzkranken, sowie bei Schwangeren und älteren Personen sind Antiemetica oft notwendig. Gelegentlich ist sogar *Scopolamin* nicht zu vermeiden. Wegen der genaueren Dosierung des hochtoxischen Scopolamins sind hier besser Spezialpräparate, wie *Vasano*, anzuwenden. Wirksam ist auch das fast unlösliche, kolloidale *Ceroxalat* (Peremesin), dessen Wirkungsmechanismus unbekannt ist. Bei peroraler Darreichung ist zu berücksichtigen, daß antiemetische Mittel in vielen Fällen ausgebrochen werden, auch wenn sie früh genug prophylaktisch gegeben werden. In solchen Fällen sind Suppositorien besser am Platze (*Coffeminal compositum*). Gelegentlich ist auch die Injektion nicht zu umgehen.

Anhang.

Magenatonie und ihre Behandlung.

Leichtere Formen der Magenatonie können ohne auffallende Störungen des Verdauungsvorganges verlaufen, da entweder das Antrum pylori voll funktionsfähig ist und die Speisen in geordnetem Rhythmus zum Pylorus weitergibt, oder aber weil der Pylorus selbst einen entsprechend verringerten Tonus besitzt. *Stärkere atonische Zustände*, die oft mit allgemeiner Ernährungsstörung, Tuberkulose, chronischem Fieber und mit Anämien verbunden sind, können Beschwerden auslösen, bestehend in stark verminderten Hungerbewegungen, in Völle und Druckgefühl nach der Mahlzeit, oft vergesellschaftet mit Sekretionsstörungen des Magens und mit Veränderungen der Darmtätigkeit. Bei solchen Zuständen steht neben der Allgemeinbehandlung die geeignete Diät im Vordergrund; daneben kann Salzsäure und Pepsin und auch der Gebrauch von Bittermitteln angezeigt sein.

Ein bedrohliches, oft tödlich verlaufendes Krankheitsbild bietet die *akute Magenerweiterung*, die mit einer vollständigen Lähmung des Magen-Darmkanales endigen kann. Dieser Zustand entwickelt sich oft nach Operationen, gelegentlich nach Allgemeinnarkose, bei dekrepiten Personen aber auch ohne auffällige Ursache. Der Magen ist dann extrem gebläht, er ist angefüllt mit Flüssigkeit und liegt regungslos und ohne peristaltische Bewegung im Abdomen; der Innendruck des Magens ist stark erhöht. Es entwickelt sich dann ein schweres Krankheitsbild: Erbrechen, Kreislaufkollaps, Schockzustand. In der Tat ist dieses Krankheitsbild — da gleichzeitig auch Störungen der Herzaktivität auftreten — oft schwer zu unterscheiden von einem akuten Verschuß der Coronararterien, der mit den gleichen Magen-, Herz- und Kreislaufsymptomen einhergehen kann. Die Ursache dieser akuten Magenerweiterung kann in

anatomischen Verhältnissen begründet sein (akute Darmverlegung); häufiger werden funktionelle Faktoren den Zustand auslösen (primäre Atonie, abnorme Flüssigkeitssekretion, Aerophagie).

Die Behandlung dieses Zustandes erfolgt durch sofortige *Magenentleerung* und Magenwaschung, eine Maßnahme, die oft genügt, um die überdehnte Magenwand zur Kontraktion zu bringen. In 24 Stunden können bis zu 30 Liter Magenduo­denalsaft entleert werden (KATSCH). Gleichzeitig müssen die oft erheblichen *Kochsalzverluste* behoben werden. Für hartnäckige Fälle stehen stark wirksame Arzneistoffe, wie *Hypophysenhinterlappenextrakt*, *Prostigmin* und *Esmodil* zur Verfügung. Nach Tierversuchen ist Morphin gegenindiziert, ja mag gelegentlich den Zustand mit auslösen.

3. Die Leber.

a) Allgemeines.

Die Leber spielt eine wichtige Rolle bei der *Blutzirkulation*; beim Menschen ist sie der wichtigste *Blutspeicher*. Hierzu wird sie befähigt durch ein eigen­ tümliches Muskelkissen in den ausführenden Leber­venen, das mit der *Lebersperre* zusammenhängt und das spezifisch auf *Histamin* einerseits, auf *Adrenalin* andererseits anspricht (PICK). Histamin führt zu einem Verschluß der Leber­venen und damit zu einer erheblichen Vergrößerung der Leber durch Blutstauung. Durch die Adrenalingruppe wird der Verschluß geöffnet, so daß das Leberblut in den Kreislauf eintreten kann.

Die Leber beherrscht gleichzeitig den *intermediären Stoffwechsel* der Kohlehydrate, Eiweißkörper und Fette. Sie bildet ein Depot für spezifische Stoffe, wie Vitamine, Antiperniciosafaktor und die lebensnotwendigen Schwermetalle. Sie besorgt die Bildung des Fibrinogens, Prothrombins und Antithrombins.

Sie ist ein wichtiges Wasser- und Mineralsalzdepot. Von der Leber aus können Zustände von Anurie und sogar von Urämie entstehen. Die KUPFFERschen Sternzellen der Leber haben phagocytäre Eigenschaften. Viele Entgiftungsvorgänge, wie die Synthese des Ammoniaks zu Harnstoff, die Paarung giftiger Stoffe mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure, laufen zum Teil in diesem Organ ab, es sind aber noch andere Organe beteiligt. Zuletzt nimmt sie durch Sekretion von Galle teil an der Ausscheidung körperfremder Stoffe und an den Verdauungsvorgängen (Neutralisation von Magensaft, Aktivierung des Prosekretins und der Pankreaslipase, Emulgierung der Fette u. a. m.).

b) Leberstoffwechsel.

Infolge ihrer Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel stellt die Leber das wichtigste *Glykogendepot* dar. Von hier aus erfolgt die Regulation des Blutzuckers. Sie ist das einzige Organ, das Blutzucker liefert, während das Muskelglykogen nur im Muskel selbst verbraucht werden kann.

Glykogen entsteht aus dem Traubenzucker unter Mitwirkung des Insulins. Es bildet sich aber auch aus Galaktose, Lävulose, aus bestimmten Aminosäuren, Glycerin und anderen Stoffen. Es hat den Anschein, als ob in der Leber auf dem Wege zum Glykogen die Milchsäurestufe durchlaufen würde (LUNDSGAARD). Man hat daher Milchsäure empfohlen *zum raschen Leberschutz*. Andererseits

wird aber die nach Leberexstirpation auftretende Hypoglykämie durch Milchsäure nicht beeinflusst, vielmehr nur durch Traubenzucker, Mannose, Maltose, Glykogen und Stärke. Auch in den Endstadien der Leberzerstörung durch Tetrachlorkohlenstoff läßt sich das Koma durch Milchsäureinfusion nicht mehr beeinflussen (WILKE). Zur Überführung von Milchsäure in Traubenzucker bzw. Glykogen gehört also die tätige Leberzelle. Ein hoher Glykogengehalt ist von größter Bedeutung für die Resistenz der Leber gegen Gifte und Infektionen, aber auch für alle entgiftenden Funktionen der Leber (Insulin-Traubenzucker).

Bei der Autolyse des Lebergewebes geht das gesamte Glykogen in Traubenzucker über, und zwar unter Mitwirkung eines Ferments, das im physiologischen Geschehen unter dem Einfluß von *Adrenalin* und *Thyroxin* steht, die eine Ausschüttung von Traubenzucker und damit eine Glykogenverarmung zur Folge haben, während *Insulin* als Antagonist tätig ist. Aber auch *Hypophysenvorderlappen* (*diabetogenes Hormon*) und Nebennierenrinde stehen in Beziehung zum Glykogenaufbau und -abbau.

Bei gewissen *Parenchymerkrankungen der Leber* ist die *Glykogensynthese* gestört. Aus diesem Grunde wird die Belastung mit Kohlehydraten zur Diagnose solcher Schäden benutzt. Vor allem die *Galaktoseprobe* nach BAUER leistet gute Dienste zur Erkennung eines Parenchymschadens.

40 g Galaktose werden in $\frac{1}{2}$ Liter Wasser nüchtern gegeben. Die Ausscheidung von mehr als 3,0 g im Harn (durch optische Drehung bestimmt) gilt als pathologisch.

Dagegen ist die *Lävuloseprobe* nicht so spezifisch, da schon das Darmepithel aus der Lävulose den leichter assimilierbaren Traubenzucker herstellen kann, während die Galaktose unverändert vom Darm zur Leber gelangt, und allein in der Leberzelle weiter verwertet wird.

Das sicherste Mittel, um Glykogen in der Leber anzureichern, sind hohe, eventuell *intravenöse Traubenzuckergaben*, auch *kohlehydratreiche Ernährung*. „Zucker ist Digitalis für die Leber.“ Die Empfehlung der *Insulintherapie* bei Leberschäden erfolgte auf Grund des Nachweises, daß die Leber des Diabetikers nach Insulin glykogenreicher wird. Es ist indessen durchaus ungeklärt, ob andere Formen des Glykogenschwundes durch Insulin behoben werden. In letzter Zeit denkt man in solchen Fällen mehr an ein Eingreifen des *Nebennierenrindenhormons* und empfiehlt z. B. Corticosteron. Der Aufbau von Glykogen aus anderen Kohlehydraten geht ebenfalls in der Leber vor sich.

Die Leber steht auch zum *Eiweiß-Stoffwechsel* in Beziehung; hier erfolgen die Desaminierung der Aminosäuren unter Bildung von Harnstoff und die Zerstörung der Harnsäure. Die Prüfung dieser ersteren Funktion erfolgt durch den Gelatinetrunk (50 g Gelatine in $\frac{1}{2}$ l Wasser) und den Nachweis des Aminostickstoffs im Harn. Ein Abbauprodukt des Tyrosins, nämlich p-oxyphenylbrenztraubensäure, wurde von K. FELIX neuerdings zur Funktionsprüfung in Vorschlag gebracht.

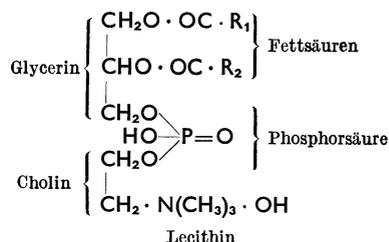
Der intermediäre *Fettstoffwechsel* verläuft größtenteils in der Leber. Durch selektive Retention ungesättigter Fettsäuren (DRUMMOND) ist die Leber besonders reich an solchen Stoffen.

Der *Abbau der Fette* erfolgt nach dem KNOOPschen Schema der β -Oxydation. Aus Fettsäuren mit einer geraden Anzahl von Kohlenstoffatomen bilden sich dann auf einer intermediären Abbaustufe die Ketokörper. Diese Bildung ist aufs engste verknüpft mit dem Fehlen von Glykogen (s. S. 35). Daher erklärt sich ihr Auftreten im *Hungerzustand*, bei Vergiftungen mit *Thyroxin*,

Adrenalin, *Phlorizin* und unter dem Einfluß des ketogenen Hormons des Hypophysenvorderlappens.

Phlorizin, ein Glykosid aus der Wurzelrinde von Äpfel- und Kirschbäumen, setzt die Zuckerschwelle der Niere herab, so daß der Blutzucker abfiltriert wird. Hunde scheiden bis zu 18% Zucker aus, wenn sie 1 g *Phlorizin* pro Kilogramm peroral erhalten (v. MERING). Gleichzeitig verarmt die Leber an Glykogen. Im Gegensatz zum Diabetes mellitus findet sich beim *Phlorizindiabetes* ein nicht erhöhter, sogar erniedrigter Blutzuckerspiegel.

Auffallend ist weiter der hohe *Lecithin*-gehalt der Leber. Mit dem Fettabbau hängt wohl mehr oder weniger der *Cholesterinstoffwechsel* zusammen. Die Synthese der Cholesterinester erfolgt in der Leber. Daher findet sich der bekannte Estersturz bei Leberkranken. Die Leber erfüllt aber nicht nur diese regelmäßigen Stoffwechselläufe, sie hat auch *den ersten Stoß* auszuhalten gegen alle Gifte, die vom Darmkanal her auf den Körper eindringen, und zu diesem Zweck stehen ihr die verschiedensten Entgiftungsmaßnahmen zur Verfügung.



Die *Lebergalle* ist u. a. notwendig zur Resorption der fettlöslichen Vitamine (s. S. 38). Bei Fehlen der Galle im Dünndarm können daher die entsprechenden Mangelkrankungen trotz ausreichender Vitaminzufuhr auftreten. Darüber hinaus findet die Umwandlung von Carotin in Vitamin A hauptsächlich oder ausschließlich in der Leberzelle statt. Daher findet sich bei Parenchymerkrankungen häufig eine *Hemeralopie* (EPPINGER).

Die **akuten Parenchymschäden** beginnen oft mit einer *serösen Hepatitis*, entstehend durch Transsudation von Plasma durch die geschädigte Capillarwand in die *DISSSESchen* Räume. Diese kann mit *katarrhalischem Ikterus* verbunden sein.

Die *Ursachen dieser serösen Leberentzündung* sind mannigfacher Art. Sie entsteht im Experiment durch intravenöse Injektion von Histamin und histaminhaltigem Pepton. Dadurch wird nicht nur die Lebersperre in Gang gesetzt mit Lebervergrößerung und Verminderung der zirkulierenden Blutmenge, sondern es erfolgt gleichzeitig ein Austritt von Blutplasma ins Lebergewebe. Die dadurch entstehenden Plasmapluste können beim Menschen bis zu 400 und 500 ccm betragen. Die seröse Hepatitis bedeutet daher gleichzeitig eine Ödemereitschaft der Leber.

Auch die anaphylaktische Reaktion beruht auf Freiwerden von H.-Stoffen (s. S. 140). Sie kann als örtliche allergische Reaktion im Lebergewebe selbst entstehen, da das vom Darmkanal resorbierte Antigen zunächst die Leber trifft. Auch die allgemeine anaphylaktische Reaktion kann von einer lokalen Reaktion der Leber begleitet sein. Solche Veränderungen finden sich gelegentlich bei der Proteinkörper- und Vaccinetherapie, auch bei schweren Brandverletzungen.

Die seröse Hepatitis entsteht aber auch vom Darmkanal her durch Überbelastung mit bestimmten Aminosäuren (EPPINGER), durch Eiweißfäulnisstoffe und wird nach verdorbenem Fleisch beobachtet (alimentäre Intoxikation). In solchen Fällen schließt sie sich häufig an eine akute Gastroenteritis an, bei der man wegen der Möglichkeit der Resorption solcher Lebergifte mit Opiaten

und anderen Stopfmitteln vorsichtig sein muß (EPPINGER). Die seröse Hepatitis findet sich gelegentlich auch nach Arzneistoffen, z. B. Schlafmitteln, nach Giften (wie Allylformiat) und nach Toxinen, aber auch nach Erstickungszuständen, bei Thyreotoxikosen und bei vielen Infektionskrankheiten, wie bei infektiöser Gelbsucht, Paratyphus, Malaria, Lues u. a. Im Stadium der serösen Hepatitis sind die Leberzellen bereits stark in ihrer Funktion beeinträchtigt, gleichgültig, ob dabei schon ein Ikterus (katarrhalischer Ikterus) zu beobachten ist oder nicht. Der Kohlehydratstoffwechsel wird gestört. Die Galaktoseprobe fällt positiv aus. Weiter kommt es oft zu albuminöser Trübung der Zellen mit Einlagerung von Eiweiß. Zu beobachten ist ferner, daß mit der Transsudation in den DISSËschen Räumen eine „Transmineralisation“ einhergeht. Im serösen Transsudat reichert sich Na an, während K, PO₄ vermehrt ausgeschieden werden (EPPINGER). Eine *Abdichtung der Gefäßcapillaren* der Leber wird in erster Linie dem *Nicotinsäureamid*, nebenher aber auch dem Lactoflavin zugeschrieben. Auch Pyramidon soll wirksam sein.

Bevor der eigentliche Ikterus auftritt, läßt sich der Anstieg des Bilirubins in Blut und Geweben in der Histaminquaddel nachweisen: 20 Minuten nach der Injektion tritt eine Gelbfärbung im Bereich der Quaddel auf. Auch vermag die kranke Leber das ihr vom Darm her angebotene Urobilinogen nicht mehr zu verarbeiten, so daß es in den Urin übergeht. Eigentümlich ist der sog. *Foetor hepaticus*, dessen Ursache unbekannt ist. Nach neuerer Meinung soll es sich um Pyridin handeln.

Der Ikterus darf nicht verwechselt werden mit anderen Gelbfärbungen der Haut und der Skleren, die z. B. durch Arzneistoffe, wie Trypaflavin, Atebrin, Fluoreszeïn, Carotin, und durch Gewerbegifte, wie Pikrinsäure (Trinitrophenol), Martiusgelb oder Einatmung von Safrandämpfen ausgelöst werden. Es sei auch an die Xanthosis diabetica erinnert.

Bei einer anderen Form des Parenchymschadens steht im mikroskopischen Bild die sog. *fettige Degeneration* im Vordergrund. Diese bedeutet nach heutiger Auffassung eine Einlagerung von Fett aus den Fettdepots in die in ihrer Funktion beeinträchtigte Leberzelle. Es gibt dabei alle Übergänge von leichtester Störung bis zum unmittelbar bevorstehenden Zelltod. Bei den schweren Formen wird fast immer Ikterus beobachtet.

Leichte Formen von fettiger Degeneration der Leberzellen lassen sich im Experiment erzielen durch Hunger, fettreiche Ernährung, Cholesterinfütterung. Schwere Formen finden sich besonders nach Lebergiften wie Phosphor, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Phenylchinolincarbonsäure, organische Arsenverbindungen, nach Filixpräparaten und Oleum Chenopodii. Sie sind auch nach Pilzgiften zu befürchten. Von gewerblichen Lebergiften sind Arsenwasserstoff, Dinitrobenzol und Trinitrotoluol zu erwähnen. Auch die anorganischen Salze von Arsen, Antimon und Quecksilber sind nicht gleichgültig für die Leber. Experimentell viel studiert ist auch die Leberwirkung von Phenylhydrazin und Toluylendiamin.

Zuletzt können alle Zustände von Gallenstauung durch Druck auf das Leberparenchym zur allgemeinen Zellschädigung führen.

Leberatrophie. Alle diese Parenchymschäden können ohne bleibende Veränderungen ausheilen; sie können aber auch rasch fortschreiten und in die akute Leberatrophie (gelbe oder rote) übergehen, die bei jedem auftretenden Ikterus mehr oder weniger zu befürchten ist. Das Leberparenchym bricht zusammen und verfällt der Autolyse, bis zuletzt im Stadium der roten Atrophie fast nur

mehr der Gefäß- und Capillarapparat erhalten bleibt. Außer den oben erwähnten Noxen kann die akute gelbe Leberatrophie durch eine Reihe von Infektionskrankheiten ausgelöst werden: in erster Linie durch den Paratyphus, die WEILSche und BANGSche Krankheit sowie durch eine Luesinfektion. Von diesen ist die WEILSche Krankheit in den tierexperimentellen Laboratorien besonders gefürchtet, und es sind strenge staatliche Schutzvorschriften zur Vermeidung dieser Infektion erlassen worden. Schwere fettige Degeneration der Leber entsteht im Experiment auch durch Exstirpation des Pankreas und des Vorderlappens der Hypophyse.

Die **Behandlung der Parenchymkrankung der Leber** beginnt mit der Erkennung und Ausschaltung der ursächlichen Noxe. Sofern diese vom Magendarmkanal aus wirkt, wird von praktischer Seite immer wieder auf das *Kalomel* hingewiesen, das nicht nur für eine schnelle *Entfernung des Giftes sorgt*, vielmehr gleichzeitig als *ableitendes Verfahren* die Leberschwellung beeinflussen kann. Demnächst ist die wichtigste Behandlung die diätetische, gewöhnlich kochsalzarme Ernährung, unter reichlicher Verwendung von Traubenzucker, mit dem Ziel einer Auffüllung des Glykogendepots der Leber. Daneben wird zum Schutz der Leberzellen Lactoflavin, zum Schutz der Lebercapillaren Nicotinsäureamid empfohlen.

Die meisten, wenn nicht alle Formen der Parenchymschädigung reagieren auf Cholin, Lecithin, Betain und auf andere „lipotrope“ Stoffe, die z. B. auch im rohen Pankreas vorkommen (BEST). Die Fettinfiltration der Leber wird durch kleine Dosen dieser Stoffe verhindert. Der hohe Lecithingehalt der gesunden Leber scheint daher vor Degeneration zu schützen. Das cirrhotische Organ andererseits ist demgegenüber an Lecithin verarmt, wodurch die Resistenz gegen Gifte zusätzlich vermindert wird. Die Anwendung des Lecithins zum Leberschutz hat so eine wissenschaftliche Grundlage erhalten. Preiswert ist die Verordnung von Eigelb (4—6 Stück täglich), doch kann man auch Lecithin selber verordnen.

Rp. Lecithini 20,0
 Vitelli ovi I
 Ol. Menthae pip. gtt. I
 Sirup simpl. 40,0
 Aquae dest. ad 150,0.
 D.S. 3mal täglich 1 Eßlöffel (FRANCK).

Chronische Lebererkrankungen. Die Abheilung der akuten serösen Hepatitis oder die der akuten gelben Leberatrophie kann trotz richtiger Behandlung sehr langsam erfolgen, und sich über Monate und Jahre hinziehen, oder es erfolgt ein langsamer Übergang in *Lebercirrhose*, oft erst nach vielen Jahren. Daher findet sich in der Anamnese von Kranken mit Lebercirrhose gelegentlich ein überstandener katarrhalischer Ikterus oder eine abgeheilte subakute gelbe Leberatrophie.

Im Tierexperiment ist Lebercirrhose erzeugt worden durch Tetrachlorkohlenstoff, Teerstoffe, bakterielle Infektionen, durch Phosphor und Kombinationen desselben. Alkohol allein tut es im Tierexperiment nicht. Am besten untersucht ist der Tetrachlorkohlenstoff (MANN und BOLLMANN), der bei wöchentlich 2—5maliger Zuführung nach 2—6 Monaten zu einer typischen LAENNECSchen Cirrhose mit Bilirubinämie und Ascites führte. Trotzdem trat in jedem Falle völlige funktionelle Erholung ein, wenn man den Tetrachlorkohlenstoff absetzte. Die anatomischen Veränderungen blieben zurück.

Bei allen Lebererkrankungen, die zum Untergang von Leberzellen führten, muß die starke Regenerationsfähigkeit der Leber berücksichtigt werden. Nach Exstirpation von 80% der Gesamtleber hatte das Organ nach 6 Wochen wieder die ursprüngliche Größe (PONFICK). Andererseits wird diese Regeneration durch toxische Schädigung, durch Behinderung des Gallenabflusses, durch Durchblutungsstörungen im Pfortadergebiet wesentlich beeinträchtigt.

Bei der **menschlichen Lebercirrhose** zeigt sich häufig eine Beziehung zum *Alkoholabusus*. Daneben werden *Blei* und *Arsen* mit Recht beschuldigt, auch Tabakmißbrauch. Die Infektionskrankheiten, die zur serösen Hepatitis oder zur akuten gelben Leberatrophie führen, können ebenfalls eine Lebercirrhose im Gefolge haben. Besonders wird auch die Malaria beschuldigt. Cholangitische Vorgänge können beteiligt sein.

Die Behandlung der Lebercirrhose entspricht weitgehend der, die bei anderen Parenchymkrankungen der Leber üblich ist. Indessen treten zusätzliche Forderungen auf. Die symptomatische Behandlung von Leberstauung und Ascites erfolgt durch diuretische Maßnahmen: am wichtigsten ist die *kochsalzarme* Kost; daneben kommen diuretische Tees, Calcium-Kaliumtherapie, Theophyllinum natrioaceticum, Salyrgan und Decholin, nach neueren Ergebnissen auch Lactoflavin in Betracht. Bei der hepatogenen Urämie soll auch Harnstoff (Urea 20—30 g täglich) gut wirken (NONNENBRUCH).

Das bei der fortgeschrittenen Lebercirrhose gefürchtete Coma hepaticum scheint gelegentlich auf Traubenzuckerinfusionen anzusprechen. Angeraten werden hypertonische Lösungen, die gleichzeitig bestehende Stauungsvorgänge günstig beeinflussen. Von klinischer Seite wird auch die langsame intravenöse Injektion von 50 ccm einer 10%igen Milchsäurelösung empfohlen.

c) Pharmakologie der Galle und der Gallenwege.

Die Leberzellen sind die Bildungsstätte der Galle, die durch die Gallengänge abgeführt wird. Die Gallenblase ist ein Reservoir, in dem die Galle auf $\frac{1}{10}$ des ursprünglichen Volumens eingedickt werden kann. Beim Menschen unterscheidet man daher die dünnflüssige, wenig gefärbte Lebergalle und die dickflüssige, dunkel gefärbte Blasengalle. Die täglich produzierte Gallenmenge wird auf 600 ccm geschätzt. Gewisse Säugetiere, wie das Pferd, besitzen keine Gallenblase.

Die wichtigsten physiologischen Bestandteile der Galle sind die Gallensäuren, die Gallenfarbstoffe, Cholesterin, Mucin und Kalksalze. Die Leber ist auch das Exkretionsorgan von Stoffwechselprodukten und von vielen körperfremden und giftigen Stoffen (Schwermetallsalze, auch Choleval, Farbstoffe wie Methylenblau und Tetraiodphenolphthalein, und einfache organische Verbindungen wie Hexamethylentetramin). Solche in die Galle übergehenden Stoffe können unter Umständen zur Desinfektion der Gallenwege benützt werden (s. S. 348).

Die *Gallensäuren* sind, chemisch gesehen, nahe Verwandte des Cholesterins. Sie sind die physiologisch gallentreibenden Mittel, und zwar dadurch, daß sie nach der Ausscheidung im Darm der Rückresorption unterliegen, nunmehr auf die Leberzellen einwirken und den Gallenfluß in Gang halten. Wird z. B. durch starke Diarrhöe die Rückresorption der Gallensäuren verhindert, so kommt es gleichzeitig zur Stockung der Gallensekretion. Bei Gallenstauung häufen sie sich im Blute an, gehen in den Urin über, dessen Oberflächenspannung sie herabsetzen (HAYSche Probe). Die Gallensäuren sind gleichzeitig die wichtigsten toxischen Stoffe der Galle. Sie werden ungiftiger, aber gleichzeitig

unwirksamer in der nachstehenden Reihenfolge: Desoxycholsäure—Taurocholsäure—Cholsäure—Glykocholsäure. In hoher Konzentration machen sie *Hämolyse* und *Cytolyse*. Sie besitzen eine *depressive Wirkung* auf das Zentralnervensystem. Sie führen zur *Pulsverlangsamung*, zum Teil durch zentrale Vaguswirkung, zum Teil durch unmittelbare Herzwirkung. Sie besitzen neben der *gallentreibenden* eine starke *diuretische* Wirkung. Doch ist es fraglich, ob bei Ikterus genügend große Mengen von Gallensäuren im Blute retiniert werden, um solche Allgemeinsymptome auszulösen.

Die durch den Ductus choledochus in das Duodenum ausgeschütteten und in der Papilla Vateri innigst mit dem Pankreassaft vermischten Gallensäuren stehen in Beziehung zur *Fettverdauung*. Sie emulgieren die Fette, bilden nach dem Choleinsäureprinzip wasserlösliche Molekülverbindungen mit den Fettsäuren und *aktivieren die Pankreaslipase*. Durch Verlegung des Ductus choledochus treten Fettstühle auf. Die Gallensäuren stehen aber auch in Zusammenhang mit der Resorption und daher mit der Wirkung anderer fettähnlicher Körper. Anlegen einer Gallenfistel bei Hunden führt zu schwerer Osteoporose und anderen Erscheinungen einer *D-Avitaminose*. Es hat sich herausgestellt, daß die Galle notwendig ist zur Resorption dieses Vitamins. Ähnliches gilt für die Vitamine A, E und K. Aber auch gewisse Öle wie Ricinusöl, und Harze wie Aloe, wirken nur, wenn Galle zugegen ist. Die Gallensäuren stehen weiter in Zusammenhang mit der Bildung des *Sekretins* und dadurch mit dem Fluß des Pankreassaftes, dieses wichtigsten Verdauungssekretes. Beim Fehlen von Gallensäuren im Darmkanal kann daher die therapeutische Zufuhr geboten sein, auch für die Verdauung der Eiweißkörper und Kohlehydrate.

Rp. Fellis tauri depurat. sicc. 15,0

Mass. pil q. s. f. pil Nr. XXX.

S. 3mal täglich 1 Pille. — NB. Statt dessen Decholin in Tabletten zu 0,25.

Gallenfarbstoffe. Die Bildung des *Bilirubins* erfolgt im Retikuloendothel, und zwar besonders im Knochenmark, aber auch in Milz und Leber. Die Gallenfarbstoffe sind Stoffwechselschlacken des Hämoglobins, besitzen aber gleichzeitig eine fördernde Wirkung auf die Erythropoese. Der Gehalt des Blutes an Bilirubin wird bestimmt durch die Produktion von Gallenfarbstoff einerseits, durch die Ausscheidung andererseits. Der normale Gehalt des Blutes beträgt 0,1—0,5 mg-%. Bei über 2,0 mg-% tritt Gelbsucht ein. Bei einem Lebergesunden verschwindet intravenös injiziertes Bilirubin sehr schnell aus dem Blute (50 mg in 3—4 Stunden). Bei Leberkranken ist der Bilirubingehalt nach dieser Zeit noch wesentlich erhöht (v. BERGMANN).

Die tägliche Produktion an Gallenfarbstoff beträgt 100—400 mg. Der letztere Wert entspricht $\frac{1}{40}$ des gesamten Blutfarbstoffs, der dementsprechend täglich zugrunde gehen kann. Beim hämolytischen Ikterus werden sehr viel größere Mengen zerstört. Auch bei anderen Formen der Hämolyse und bei inneren Blutungen ist die Bildung des Gallenfarbstoffs entsprechend erhöht.

Die *Ausscheidung* der Gallenfarbstoffe wird gestört durch krankhafte *Veränderungen der sezernierenden Leberzellen* (s. S. 340) oder *Verlegung der Gallenwege* durch Entzündungsvorgänge, Gallensteine, Parasiten und Tumoren. In diesen Fällen kann Bilirubin in den Urin übertreten.

Im Stoffwechsel erfährt Bilirubin verschiedene Umsetzungen. Schon beim Passieren der Leber verändert es sich (direkte und indirekte Reaktion nach VAN DEN BERG). In Galle und Darm aber wird es reduziert, und zwar unter Mitwirkung der Bakterienflora. Das entstehende Urobilinogen wird zum größten Teil zusammen mit weiteren Abbauprodukten durch den Kot ausgeschieden. Ein anderer Teil, ungefähr $\frac{1}{3}$ des in der Leber ausgeschiedenen Farbstoffs, wird erneut resorbiert, passiert abermals die Leber und wird jetzt zum zweiten

Male durch die Galle ausgeschieden, abgesehen von denjenigen Mengen, die umgewandelt oder vollkommen abgebaut wurden. Bei Verlegung der Gallenwege und bei bestimmten Erkrankungen der Leberzellen häuft es sich im Blut an und wird jetzt durch die Nieren abfiltriert. Durch Oxydation an der Luft geht es dann in Urobilin über (Abb. 72).

Choleretica und Cholokinetica.

Die gallentreibenden Mittel (Cholagoga) wirken entweder durch *Mehrssekretion der Galle* im Leberparenchym (Choleretica) oder durch *Entleerung der Gallenblase* (Cholokinetica). Je nachdem wird dünnflüssige Lebergalle oder

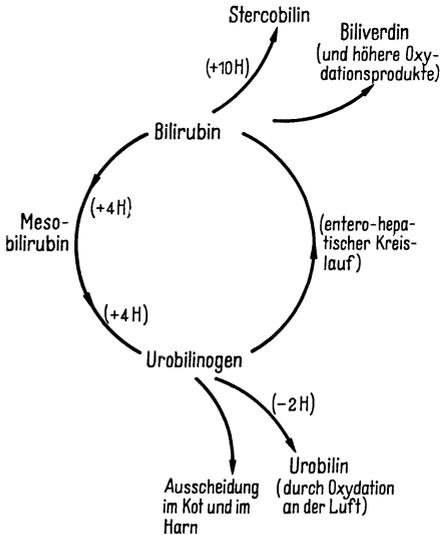


Abb. 72. Stoffwechsel des Bilirubins nach LEHNARTZ.

Ein natürlicher Gallenfluß bei gleichzeitiger Ausschüttung von Pankreassaft kann auch auf indirektem Wege durch *Sekretin* herbeigeführt werden sowie durch alle Stoffe, die eine starke Bildung von Sekretin zur Folge haben, wie Säuren, Fette, Seifen, Eiweiß und seine Abbauprodukte und Galle selber. Zu diesen rechnet SCHWIEGK auch Magnesiumsulfat. Demgegenüber sind Kohlehydrate und Alkalien in dieser Hinsicht nicht wirksam. Es ist fraglich, ob es andere Medikamente mit choleretischer Wirkung gibt. Von bestimmten ätherischen Ölen, auch von Menthol, Carvol u. a., von Podophyllin und z. B. von Karlsbader Wasser wird es behauptet.

Eine bekannte Spezialität ist *Chologen* Nr. 3. Es enthält neben Podophyllin zusätzlich Kalomel, Campher und Menthol.

Eine andere Gruppe wirkt cholagog durch Entleerung der Gallenblase, deren Tonus reguliert wird durch *nervöse Reflexe* einerseits und durch ein sekretinähnliches Hormon (*Cholecystokinin*) andererseits. Daneben ist auch das darmwirksame Hormon des *Hypophysenhinterlappens* beteiligt. 2 ccm Hypophysin intramuskulär entleeren prompt die Gallenblase, was zur Gewinnung von Galle mittels der Duodenalsonde benutzt wird und den Vorteil hat, daß die Galle nicht weiter verunreinigt wird. Auch mag die Peristaltik des Darmes in der Gegend der Papilla Vateri melkende Bewegungen auf den Ductus choledochus ausüben.

dickflüssige Blasengalle oder eine gemischte Galle in das Duodenum abgegeben. *Choleretisch* durch Mehrtätigkeit des Leberparenchyms wirken in erster Linie die natürlichen *Gallensäuren*, z. B. Fel Tauri sicc. 0,1—0,4 g, mehrmals täglich, oder Decholin in Tabletten zu 0,25 g, 1—2 Stück, das auch in Lösung erhältlich ist.

Rp. Decholin in 5%iger Lösung.
3 Ampullen zu je 10,0 ccm.
S. z. H. des Arztes. —
NB. 10 ccm langsam intravenös.

Zu den Stoffen, die durch unmittelbare Wirkung auf das Leberparenchym choleretisch wirken, gehören auch Atophan, Salicylsäure, Histamin, ölsaures Natrium, sowie nach neueren Untersuchungen das *p-Tolylmethylcarbinol* aus dem ätherischen Öl von *Curcuma domestica* (auch im Curry enthalten).

Eine besonders heftige Gallenblasenentleerung erhält man durch *Eigelb*, *Sahne*, *Fette* und *Öle* (Abb. 73). Die Eidottermahlzeit z. B. kann wertvolle diagnostische Hilfe leisten bei der Kontrastdarstellung der Gallenblase vor dem Röntgenschirm. Auch *Olivenöl* (20 ccm körperwarm mittels der Duodenalsonde zugeführt) und *Ricinusöl* sind stark wirksam; doch besitzen auch *Sulfate* (z. B. 40 ccm einer 40%igen Lösung von Bittersalz zur Einführung mit der Duodenalsonde) und möglicherweise *Sulfatwässer* die gleichen Eigenschaften. Letzthin wurde Trinken von *Paprikapfeßsaft* (12—15 cm³) empfohlen.

Gallensteine.

Von den Bestandteilen der Galle zeichnen sich drei durch *schlechte Wasserlöslichkeit* aus: *Cholesterin*, *Bilirubin* und *Kalksalze*. Bei starker Eindickung, bei Stauungszuständen, bei entzündlichen Veränderungen in der Wand der Gallengänge und der Gallenblase — sofern gleichzeitig der Stoffwechsel gestört ist — haben sie die Tendenz, auszufallen und Gallensteine zu bilden.

Der häufigste Gallenstein enthält alle drei Stoffe gleichzeitig; es gibt aber auch reine Cholesterin-, reine Bilirubin- und reine Calciumcarbonatsteine sowie alle möglichen Mischungen. Die Wirkung dieser Gallensteine wird ganz verschieden sein, je nachdem sie in der Gallenblase, im Ductus cysticus, in den feineren Gallenwegen oder im gemeinsamen Ductus choledochus liegen. Bis heute besteht keine Möglichkeit, solche Gallensteine im Körper wieder aufzulösen.

Eine *Verlegung der Gallenwege* ist häufig verbunden mit kolikartigen Schmerzen, mit allgemeiner Dyspepsie, Stauungsleber und gelegentlich mit Auftreten von Ikterus. Gleichzeitig können *autonome Reflexe* einsetzen, die durch Dehnung der Gallenblase und der Gallenwege entstehen, und die sekretorische und motorische Veränderungen im Magen, Pylorus und Darmtractus nach sich ziehen. Auch ist mit *Reflexen* auf die *HEADsche Zone* zu rechnen, die sich in motorischen Erscheinungen an Bauchdecken und Zwerchfell und in Schmerzen äußern, die in die rechte Schulter ausstrahlen können. (s. S. 122).

Dieser Zustand entsteht nicht nur durch die Anwesenheit von *Gallensteinen*. Es kann vielmehr ein rein funktioneller *Spasmus* vorliegen, der von der Großhirnrinde, vom Hypothalamus, von peripheren Reflexen ausgelöst wird und der gewöhnlich den Oddischen Sphincter betrifft. Dort findet sich häufig der bekannte Schleimpfropf, mit dem man früher solche Zustände in Zusammenhang brachte. Experimentell läßt sich ein solcher Spasmus durch *Morphin* und *Morphinabkömmlinge* herbeiführen, die ein akutes Ansteigen des Drucks in den Gallenwegen zur Folge haben und damit eine Gallenkolik auslösen können.

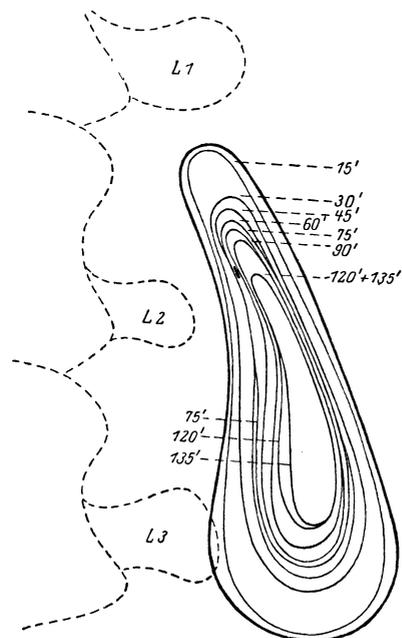


Abb. 73. Vergleichende Aufzeichnung der aufeinanderfolgenden Schatten einer menschlichen Gallenblase. Die stark gezeichnete äußere Linie ist der Schatten der Gallenblase vor der Mahlzeit aus rohem Eigelb und rund $\frac{1}{4}$ Liter Rahm. L 1, 2 und 3 die transversalen Fortsätze der Lumbalwirbelsäule. Zeichnung in natürlicher Größe. (Nach BOYDEN.)

Außer einem lokalen Spasmus der Gallenwege kann aber auch ein *verminderter Tonus der Gallenblase* an der Stauung schuld sein.

Solche spastischen Zustände reagieren, abgesehen von der entsprechenden Diät, auf spasmolytische Therapie (Pfefferminztee, Rettichsaft, Nitrite, Theophyllin, Atropin, Papaverin), auf *gallentreibende* und *gallenblasenenleerende* Mittel, auf *periphere Reflexe*, die etwa durch Natriumbicarbonat ausgelöst werden, sowie gelegentlich auf Sedativa und auf Luminal (Luminaletten), gelegentlich auch auf Bromide. Häufig liegt gleichzeitig eine spastische Obstipation vor, durch die der Spasmus der Gallenwege ausgelöst oder verstärkt werden kann. Der gleichzeitige Gebrauch von einfachen Abführmitteln ist daher oft notwendig (Milchzucker, Olivenöl usw.).

Der *Gallensteinanfall*, der oft mit entzündlichen Erscheinungen vergesellschaftet ist, verlangt die sofortige Ruhigstellung des gesamten Verdauungstractus, am besten durch eine 2—3tägige Fastenkur. Als Getränk eignet sich der spasmolytisch wirksame Pfefferminz- oder Kamillentee. Der durch einen Stein ausgelöste lokale Krampf der glatten Muskulatur kann nur symptomatisch behandelt werden mit analgetischen und spasmolytischen Mitteln. Weitere Behandlung s. S. 61.

Rp. Morphini hydrochlor. 0,2

Atropini sulfur. 0,01

Aqu. dest. ad 10,0

Da ad vitrum cum collo amplo. Sterilisa.

S. 1 ccm subcutan beim Anfall. Vom Arzt zu injizieren! — NB. Rezeptformalitäten s. S. 215.

Zum *Austreiben der Gallensteine* ist seit langem die Ölkur gebräuchlich (morgens nüchtern 100—200 ccm bestes Olivenöl 3 Tage lang). Sie darf nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen durchgeführt werden. Es sollen besonders keine akut entzündlichen Erscheinungen vorliegen. Üblich ist die Unterstützung solcher Kuren mit warmem Karlsbader Wasser bzw. mit einer Lösung von künstlichem Karlsbader Salz oder mit Gallensäuren.

Infektionen der Gallenwege.

Bei Gallenkoliken kann auch eine *Infektion der Gallenwege* vorliegen, die gewöhnlich mit entzündlichen und spastischen Zuständen verbunden ist.

Diese kann auf dem Blutwege entstehen, z. B. bei fokaler Infektion. Häufig jedoch wird sie von einer primären Infektion des Darms ausgehen und durch den Ductus choledochus aufsteigen. Bei der diätetischen Behandlung solcher entzündlicher Vorgänge ist daher auch der primäre Darminfekt zu berücksichtigen (Beeinflussung der Darmflora und der Regelung der Darmtätigkeit).

Medikamentös können solche Desinfektionsmittel wirksam sein, die in wirksamer Form und in genügender Konzentration in die Gallenwege und die Gallenblase übergehen. Am sichersten erhält man die notwendig hohe Konzentration durch intravenöse Injektion von Hexamethylentetramin (5 ccm der 40%igen Lösung mehrmals täglich i.v. bzw. 5 g täglich peroral). Dabei ist zu berücksichtigen, daß zwar die Lebergalle einen p_H -Wert von 8,20 und mehr besitzt, daß die Reaktion aber nach der Eindickung in der Gallenblase sauer wird (p_H 5,18 bis 6,00). Auch Silbersalze, wie Choleval (Tabletten zu 0,1—0,2 g in 10 ccm sterilem Wasser gelöst, langsam i.v.), oder Methylenblau werden verwandt.

Durch erhöhten Gallenfluß, z. B. mit Hilfe von *Decholin*, läßt sich ebenfalls ein subakuter oder chronischer Infekt der Gallenwege beeinflussen.

4. Darm.

a) Obstipation.

Die Darmbewegungen besorgen die physiologische Durchmischung und die Weiterbeförderung des Darminhalts zum Zwecke der fermentativen Aufschließung, der Resorption und Eindickung.

Die *Durchmischung* erfolgt hauptsächlich durch Pendelbewegung und rhythmische Kontraktionen der Ringmuskulatur, die beim Menschen eine Frequenz von etwa 10 in der Minute besitzen. Der *Weiterbeförderung* dienen peristaltische Schübe, die sehr viel seltener, etwa alle 3—4 Minuten auftreten. Auch setzt gelegentlich eine gegenläufige peristaltische Bewegung ein. Diese Bewegungen werden ausgelöst durch lokale Reflexe. Sie sind aber von den autonomen Ganglien der Darmwand (AUERBACHScher und MEISSNERScher Plexus), von übergeordneten Reflexen (Koordination mit Magen, Gallenblase, Blinddarm, Beckenorganen u. a.), vom Mittelhirn, sowie von der Psyche abhängig.

Die wichtigste Ursache für die Auslösung dieser lokalen Reflexe ist die *Füllung des Darmkanals*. Je stärker der Darm gefüllt ist, um so lebhafter sind die Reflexe, die ausgelöst werden. „Ein starker Esser ist nie verstopft.“ Beim Menschen setzt nach Zufuhr von etwa 300 ccm Flüssigkeit die Peristaltik ein. Aber auch jede Zustandsänderung im Reflexbogen selbst oder in den übergeordneten Zentren kann die physiologische Darmbewegung verändern.

Der Inhalt des Darms setzt sich zusammen aus Nahrungsbestandteilen und Verdauungssäften. Im Dickdarm treten große Mengen von lebenden und toten Bakterien hinzu, so daß rund 25% der Trockensubstanz des Kotes aus Bakterien bestehen; daneben finden sich die Rückstände der Nahrung und der Verdauungssäfte. Auch werden einige Stoffwechselprodukte und viele Gifte in den Darm ausgeschieden.

Literweise ergießen sich die Verdauungssäfte von Speicheldrüsen, Magen, Leber, Pankreas und die der LIEBERKÜHNSchen Drüsen in den Darmschlauch. Die Gesamtsekretion wird auf täglich 4 l geschätzt, doch kann sie erheblich größer sein. 94% des Gesamtwassers werden bereits im Dünndarm resorbiert. Die endgültige Eindickung erfolgt jedoch im Dickdarm. Sie ist nicht nur notwendig, um eine normale Konsistenz des Kotes herbeizuführen; aus dem eingedickten Kot werden vielmehr auch die Stoffwechselprodukte der Bakterientätigkeit weniger rasch resorbiert. Eine verstärkte Resorption solcher Gifte findet sich daher bei jeder Diarrhöe. Auch durch Abführmittel können unangenehme Nebenwirkungen, dyspeptische Beschwerden und besonders Blähungen entstehen.

Im normalen Geschehen sind die Wassermengen, die mit der Nahrung und den Verdauungssäften in den Darmschlauch hineingebracht werden, und andererseits diejenigen Mengen, die der Rückresorption unterliegen, aufs feinste gegeneinander einreguliert. Jede stärkere Störung dieser Regulation muß daher zu Durchfall oder Obstipation führen. Auf diesem Wege wirken auch viele Abführmittel. Bei starker Diarrhöe werden zu dem wertvolle Stoffe aus dem Körper entfernt, die mit den Verdauungssäften sezerniert oder vom Darm nicht resorbiert werden (s. S. 362).

Die *Resorption* erfolgt unter Mitwirkung der Darmbewegungen und Verdauungssäfte, zum Teil durch rein physikalische Diffusion. Zum andern Teil aber sind biologische Faktoren beteiligt, wie die aktiven Pumpbewegungen der Dünndarmzotten oder die Phosphorylierung des Zuckers. Tritt eine Diarrhöe ein, so wird auch die Aufsaugung der Nahrungsbestandteile herabgesetzt. Die Abführmittel spielen daher auch bei Entfettungskuren eine große Rolle (Marienbader und Mergentheimer Wasser u. a.).

Ursachen der Obstipation. Die Entleerung des Enddarms ist bekanntlich vom Willen abhängig. Defekte in dieser Hinsicht, die zu atonischen Zuständen des Enddarms führen, können zwar mit Hilfe von Abführmitteln mit Gewalt überwunden werden; wichtiger aber ist die Erziehung. Am besten soll der Stuhlgang vor dem morgendlichen Waschen erfolgen, und zwar mit der Regelmäßigkeit eines Uhrwerks. Kleine Hilfen, wie Massage, Zimmergymnastik oder ein Glas kaltes Wasser sofort nach dem Aufstehen, können genügen (Gastro-Colonreflex). Die wichtigste Ursache der Verstopfung ist eine für den Betroffenen unzumutbare Diät, die immer der Regelung bedarf (alimentäre Obstipation). Gelegentlich kann auch die Atonie des Enddarms durch ungeeignete anatomische Verhältnisse verschlimmert werden (Schwäche der Bauchdecken).

Atonische bzw. hypokinetische Obstipation ist gelegentlich verbunden mit allgemeiner Körperschwäche bei Senilität, Unterfunktion der Schilddrüse und Nebennierenrinde, und mit Lähmungszuständen des Zentralnervensystems. Häufiger findet sie sich bei vitaminarmer Ernährung, wobei das Fehlen des B-Komplexes und das der Ascorbinsäure besonders beschuldigt wird. Die Erregbarkeit des Darmtraktes kann aber auch durch Mangel an bestimmten Mineralsalzen vermindert sein.

Stärker verbreitet ist die **spastische bzw. dyskinetische Obstipation**. Sie ist meist zentralnervösen Ursprungs und vergesellschaftet mit anderen Symptomen der Vagotonie. Sie kann aber auch rein psychisch entstehen. Ebenso wichtig sind Reflexe, die von erkrankten Bauchorganen ausgehen (Spasmen der Gallenblase, des Blinddarms, der Beckenorgane, der Genitalien u. a.). Bei solchen Zuständen sind häufig lokaler Spasmus und lokale Atonie vereinigt. Eine besonders schwere Form der Obstipation ist mit der HIRSCHSPRUNGSCHEN Krankheit (Megacolon) verbunden (s. S. 244). Auch dem angeborenen Megacolon liegt eine Störung der autonomen Regulation zugrunde, wobei die einen Autoren mehr eine Unterfunktion des Parasympathicus, die anderen mehr eine Überfunktion des Sympathicus annehmen. In der Tat kann in solchen Fällen durch die Spinalanästhesie eine fast unmittelbare Entleerung des Enddarms eintreten. Besonders schwere Fälle werden neuerdings durch Exstirpation der zugehörigen sympathischen Ganglienzellen behandelt.

Folgen der Obstipation. Die Folgen der chronischen Obstipation sind dyspeptische Beschwerden der mannigfachsten Art. Die eine Richtung sucht die Ursache der Beschwerden in toxischen Stoffen, die durch die Tätigkeit der Darmbakterien gebildet werden (*Autointoxikation*). Man bezeichnete den Dickdarm als den „größten Feind“ des Körpers oder als den „Abfalleimer“, der unter Umständen exstirpiert werden müßte. Solche Ansichten bedeuten eine gründliche Verkennung der wichtigen Funktionen dieses Organs. In der Tat ist es außerordentlich fraglich, ob die beschuldigten Stoffwechselprodukte (Indol, Histamin, Cholin u. a.) überhaupt eine chronische Giftwirkung besitzen,

obwohl andererseits in pathologischen Fällen Bakterien und Bakterientoxine vom Darm aus in Blut- und Lymphgefäße übergehen können, besonders dann, wenn die Bakterien in den Dünndarm hochsteigen. In solchen Fällen läßt sich eine Umstimmung der Darmflora mit Hilfe von Milchzucker, Joghurt u. a. erzielen.

Eine andere Richtung (ALVAREZ) ist der Ansicht, daß die *dyspeptischen Beschwerden* durch *Dehnung des Darmrohrs* entstehen. Sie lassen sich experimentell durch Einführen von Watte in das Rectum erzeugen. Offensichtlich handelt es sich also um intestinale Reflexe. Der häufig mit Obstipation verbundene *Meteorismus* wird notwendigerweise diese Beschwerden noch verschlimmern. Eine bestimmte Menge von Darmgasen ist zwar physiologisch vorhanden. Man schätzt sie auf durchschnittlich 1 l täglich. Durch die abnorme Gärung und Fäulnis bei Obstipation aber kann diese Menge erheblich steigen. Die Analyse solcher Darmgase hat ergeben, daß sie hauptsächlich aus Stickstoff bestehen und daher auf Aerophagie zurückzuführen sind. Bei dyspeptischen Beschwerden können enorme Mengen von Luft auf diese Weise in den Darmkanal gelangen. Dann setzen Reflexe ein, die sich nicht nur auf den Verdauungsapparat, sondern auch auf Herz und Blutdruck auswirken können.

b) Abführmittel.

a) Allgemeine Einteilung.

Eine Abführwirkung kann nach alledem auf den verschiedensten Wegen zustande kommen. In der alten Medizin wurden nach Zahl und Beschaffenheit der Darmentleerungen unterschieden: die *Laxantia* (vermehrte Stühle ohne physikalische Veränderung), *Purgativa* (dünnflüssige Stühle), *Hydragoga* (wasserähnliche Stühle), *Drastica* (Abführwirkung durch schwere entzündliche Reizung). Diese Bezeichnungen sind noch heute zweckmäßig, um die zunehmende Stärke der Wirkung der Abführmittel in der obigen Reihenfolge zu charakterisieren. Indessen handelt es sich dabei nicht um wesentliche Kennzeichen der einzelnen Abführmittel, sondern größtenteils um eine Dosierungsfrage.

Dem heutigen Stande der Wissenschaft entspricht es, wenn irgend zulässig, zunächst diätetische Maßnahmen einzuleiten (s. S. 59). Sofern aber Abführmittel notwendig werden, sollte man — von bestimmten Ausnahmefällen wie Vergiftungen abgesehen — nach Möglichkeit nur laxieren.

Auch erscheint es zweckmäßiger, die Abführmittel nach anderen Gesichtspunkten einzuteilen, nämlich in *Dünndarmmittel* und *Dickdarmmittel*. Die ersteren müssen besonders hervorgehoben werden, da Dünndarmmittel oft gleichzeitig auf die großen Verdauungsdrüsen wirken, die diesem Teil des Darmes angehängt sind, insbesondere auf Leber und Galle. So sei erinnert an die Entleerung der Gallenblase unter Einwirkung der Sulfate oder des Ricinusöls und an die ableitende Wirkung des Kalomels, von der man bei Hepatitiden und anderen Lebererkrankungen Gebrauch macht.

Die *Dünndarmmittel* ihrerseits teilt man gewöhnlich ein in eine *erste Gruppe der osmotisch wirksamen Abführmittel*, die sich der Resorption widersetzen, dabei Lösungswasser festhalten oder anziehen und so durch stärkere Füllung des Darmkanals Peristaltik auslösen. Dazu zählen die abführenden Mineralsalze, viele Fruchtsäuren und fruchtsäurehaltigen Abführmittel wie Tamarinden, Pflaumenmus u. a. Auf diesem Prinzip der langsamen Resorption und An-

ziehung von Lösungswasser beruht auch die Abführwirkung von Milchzucker, Invertzucker, Honig, Mannit und Lävulose, wobei die auftretenden Gärprodukte wahrscheinlich noch mithelfen, besonders bei Kindern. Ergänzt wird diese Gruppe durch die *Quellstoffe* wie Agar-Agar. Eine *zweite Gruppe der örtlich reizerregenden Dünndarmmittel* umfaßt Ricinusöl, Schwefel, Kalomel.

Die *Dickdarmmittel* besitzen die obenerwähnten Nebenwirkungen auf die großen Verdauungsdrüsen nicht. Sofern ihre Wirkung auf die Nachbarorgane überspringt, wird nicht die Leber oder Gallenblase betroffen, sondern die Beckenorgane; was unerwünscht ist und bei einzelnen, wie Aloe in der Gravidität, geradezu gefährlich werden kann. Die *Dickdarmmittel* erfüllen aber eine in praktischer Hinsicht besonders wichtige Aufgabe: Die chronische Obstipation geht nämlich, wie wir heute wissen, gewöhnlich vom Dickdarm aus, und sollte dementsprechend hauptsächlich mit *Dickdarmmitteln* behandelt werden, sofern man nicht die diätetische Bekämpfung dieses Leidens vorzieht.

Zu den *Dickdarmmitteln* zählen die anthrachinonhaltigen Abführmittel, weiter Phenolphthalein und Paraffin. An dieser Stelle müssen aber auch die abführenden Klistiere erwähnt werden (Kochsalz, Glycerin, Öle usw.).

Leider läßt sich die Einteilung in Dünndarm- und *Dickdarmmittel* nicht scharf durchführen, so z. B. wirkt Ricinusöl, das man früher für ein reines Dünndarmmittel hielt, nach neueren Untersuchungen auch auf den Dickdarm. Auch das Dünndarmmittel Kalomel wirkt auf den Dickdarm, sofern dort — infolge von Spasmen oder von Atonie — die Sperre in der Vorwärtsbewegung der Ingesta und damit die Stagnation des Kalomels bestanden hat, unter örtlichem Freiwerden von entzündungserregenden Quecksilberionen.

Auch die übrigen Dünndarmmittel wirken auf irgendeinem Wege immer auch auf den Dickdarm, da sonst keine Entleerung eintreten würde. Diese Wirkung kann erfolgen nach genau denselben Prinzipien wie beim Dünndarm, nämlich entweder durch den Füllungsreiz infolge der rascheren Entleerung des Dünndarms, oder durch Reizung der sensiblen Nervenendigungen der Dickdarmschleimhaut. (Gemäß Besprechung mit O. EICHLER.)

Die durch höchstgradige Entzündungserregung wirkenden *Drastica* sind ätherische Öle und Harze wie Crotonöl, Podophyllin u. a. und wirken auf die ganze Länge des Magen-Darmkanals. Podophyllin ist gleichzeitig zusammen mit Kalomel eines der wichtigsten Mittel bei krankhaften Veränderungen der Gallenwege.

β) Dünndarmmittel.

I. Infolge schlechter Resorption wirksame Stoffe.

Der physiologischen Darmentleerung am nächsten verwandt ist die Wirkung derjenigen Abführmittel, die bei völliger Reizlosigkeit durch stärkere Füllung des Darms die Peristaltik anregen. Das ist nur mit Stoffen möglich, die sich der Resorption widersetzen.

Zu den *schlecht resorbierbaren Stoffen* gehören die Salze der 2- und 3basischen Säuren: der Prototyp dieser Gruppe ist das *Bittersalz* ($\text{MgSO}_4 + 7 \text{H}_2\text{O}$). Sein aufdringlicher bitterer Geschmack läßt sich durch Auflösen in kohlesäurehaltigem Wasser (z. B. mit Hilfe des Tischsyphons herzustellen) überdecken. Seine Wirkung beruht auf der schlechten Diffusionsfähigkeit. Das Sulfation besitzt nämlich eine besonders große elektrische Ladung, die dazu führt, daß dieses sich mit Wasser

in Form von mehr oder minder festgehaltenen Wasserschalen um den Ionenkern herum belädt (*Hydratation*). Zwar werden kleine Dosen (bis 5,0 g) im Darm restlos aufgesaugt, werden durch die Nieren ausgeschieden und wirken dabei diuretisch, ohne die geringste Abführwirkung zu entfalten, es sei denn auf psychischem Wege. Größere Dosen dagegen (10—20—30 g) verbleiben größtenteils im Darminnern. Dabei halten sie durch osmotische Wirkung die entsprechenden Wassermengen fest, so daß die physiologische Eindickung des Darminhalts im Dünndarm und Dickdarm verhindert wird. Der vermehrte Darminhalt hat eine Beschleunigung der Peristaltik und damit eine Abführwirkung zur Folge.

Die gleiche Dosis *Bittersalz* wirkt völlig verschieden, je nachdem sie in konzentrierter Lösung (etwa $\frac{1}{4}$ l Wasser) oder in verdünnter Lösung (etwa $\frac{3}{4}$ l Wasser) verabreicht wird.

Gibt man Bittersalz mit wenig Wasser, so ist die Lösung im Darmkanal hypertonisch. Sie hat das Bestreben, aus Blut und Gewebssäften Wasser anzu ziehen. Im Blut läßt sich in der Tat nach hohen Sulfatdosen eine Eindickung nachweisen (erhöhte Zahl von roten Blutkörperchen im cmm Blut) (Abb. 74). Dieses Einströmen von Blut- und Gewebswasser in den Darmkanal geht sehr langsam vor sich, so daß die Abführwirkung einer hypertonischen Sulfatlösung erst nach 8—10 Stunden eintritt.

Diese Art der Anwendung eignet sich besonders auch zur *Austrocknung von ödematösen Geweben*, was noch gefördert wird durch die gleichzeitige diuretische Wirkung dieser Stoffe. Für solche Fälle ist Bittersalz wegen seiner fast völlig fehlenden Reizwirkung auf die Darm-schleimhaut besonders geeignet und den vegetabilen Abführmitteln weit überlegen.

Gibt man dagegen die gleiche Dosis in viel Wasser, am besten in nahezu isotonischer Lösung (Bittersalz = 3,4%, Glaubersalz = 1,8%), so braucht ein Ausgleich des osmotischen Druckes nicht mehr zu erfolgen. Da das Bittersalz schlecht resorbierbar ist, so bleibt auch die gleichzeitig eingeführte Wassermenge im Darminnern liegen, das infolgedessen von Anfang an stärker gefüllt ist. Daher erfolgt bei einer isotonischen Lösung, z. B. nach 15 g Bittersalz in $\frac{1}{2}$ Liter Wasser, die Abführwirkung bereits nach 1—1 $\frac{1}{2}$ Stunden. In den deutschen Bitterwässern (Mergentheim, Friedrichshall u. a.) liegt eine $\frac{1}{2}$ bis 1%ige Lösung vor.

Die Wirkung setzt um so sicherer ein, je höher die Sulfatdosen sind. In Vergiftungsfällen oder bei Wurmkuren soll man von vornherein hohe oder höchste Sulfatdosen in viel Wasser verabreichen (20—30 g).

Es wird vielfach angenommen, daß bei der Abführwirkung der Mineralsalze neben dem osmotischen Faktor andere chemische Faktoren eine Rolle spielen. Man weist darauf hin, daß alle abführenden Mineralsalze Fällungsmittel für Calcium sind. Durch Calciumfällung in den oberflächigen Schleimhautschichten soll eine erhöhte Reflexerregbarkeit eintreten. Indessen ist auch Kochsalz ein rasch, nach $\frac{1}{2}$ Stunde zu wässriger Entleerung führendes Abführmittel, wenn man es in isotonischer Lösung gibt (1—1 $\frac{1}{2}$ l).

Für die Sulfate ist eine Reduktion durch Darmbakterien nachgewiesen worden, die zur Bildung von H₂S führt und möglicherweise die osmotische Abführwirkung verstärkt.

Eine Nebenwirkung des Magnesiumsulfats ist seine *gallentreibende Wirkung* bei Injektion von 30—40 ccm der 30%igen Lösung ins Duodenum. Ähnliches erreicht

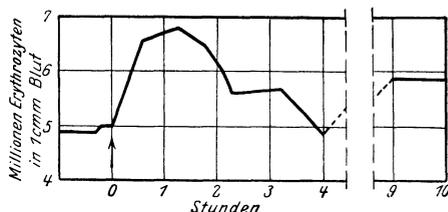


Abb. 74. Schwankungen der Erythrocytenzahlen beim Menschen nach 21 g Na₂SO₄ in 25%iger Lösung. (Nach HAY.)

man durch 5 g Bittersalz morgens nüchtern, eventuell unter Zusatz von 2 g Pepton. Man nimmt an, daß auch die günstige Wirkung der Sulfatwässer bei Gallenerkrankungen auf diesem Mechanismus beruht. Weitere Allgemeinwirkungen der Magnesiumsalze sind S. 405 dargestellt worden.

Bei 30 g Bittersalz ist mit leichten *Vergiftungserscheinungen* zu rechnen, wenn das Salz länger im Darmschlauch liegen bleibt (Gegenmittel: Calciumsalze). Bei allen salinischen Abführmitteln muß bedacht werden, daß sie bei wiederholtem Gebrauch leicht ihre Wirksamkeit einbüßen. Bei hartnäckiger chronischer Obstipation sind daher Dickdarmmittel wie Aloe weit überlegen.

Ähnlich dem Magnesiumsulfat verhalten sich andere **Salze der 2- und 3basischen Säuren**. Allgemein ist vorauszuschicken, daß alle diese Salze, dazu die Fruchtsäuren und schwer resorbierbarer Zucker letzten Endes durch ihren osmotischen Lösungsdruck Peristaltik auslösen, und daher ungefähr in der gleichen Dosis gegeben werden müssen wie Bittersalz. In erster Linie ist das *Natriumsulfat* oder *Glaubersalz* ($\text{Na}_2\text{SO}_4 + 10 \text{H}_2\text{O}$) aufzuführen. Dieses hat gegenüber dem Bittersalz kaum Vorteile, läßt auch die günstigen Magnesiumwirkungen vermissen, weist im Gegenteil die zusätzlichen Wirkungen des Natriumions auf. So z. B. wird die Auslösung bzw. Verstärkung allergischer Symptome durch Glaubersalz beschrieben (DELBET). Von abführenden *Carbonaten* ist besonders *Magnesium carbonicum* zu erwähnen. Diese Verbindung bildet sich im Darm auch aus *Magnesia usta* und Magnesiumperhydrol, die somit als milde Abführmittel zu gelten haben, sofern sie genügend hoch dosiert werden. Die *Phosphate* liefern als Abführmittel das sekundäre Natriumphosphat (*Natrium phosphoricum* $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + 12 \text{H}_2\text{O}$). Dieses ist in auffallend geringer Dosis, z. B. von 2—4 g, auch über den Tag verteilt, noch wirksam. Von den *Tartraten* sei das früher sehr viel verwendete *Seignettesalz*, Kalium-Natriumtartrat, angeführt. Die abführende Dosis dieser Verbindung beträgt 10—15 g, während schon nach 20 g Vergiftungssymptome (Erbrechen, Herzkollaps u. a.) auftreten können. Aus diesen Gründen wird die obige wirksame Dosis kaum noch verwendet. Ein besonders wichtiges Abführmittel entstammt den *Citraten*, nämlich das *Magnesium citricum effervescens*, eine Verbindung, die mit der Magnesiumwirkung die günstigen, bis heute noch nicht völlig geklärten Wirkungen der Citronensäure vereinigt (s. S. 395). Durch den Gehalt an *Fruchtsäuren* abführend wirken auch das *Tamarindenmus* (Pulpa Tamarindorum), das Pflaumenmus, die Feigen u. a.

Schlecht resorbierbar und durch Anziehen von Lösungswasser peristaltik-anregend sind auch einige *Zuckerarten*. Von diesen wird hauptsächlich der *Milchzucker* in der Kinderpraxis angewendet (s. S. 33). Dieser wird besonders bei Blinddarmreizung empfohlen (5—10%ige Lösung, teelöffelweise). Das Arzneibuch führt *Manna* auf; dieser eingetrocknete Saft der Mannaesche enthält den schlecht resorbierbaren Zucker Mannit. Manna ist wegen seines süßen Geschmackes besonders in der Kinderpraxis beliebt (Sirupus Mannae DAB.). Mannit selbst wirkt in Dosen von 30—50 g abführend, hat zudem eine Entleerung der Gallenblase zur Folge (7—10 g, am besten in lauwarmer Milch, 1—2mal täglich).

Rp. Mannae 15,0

Aqu. Foeniculi ad 75,0.

M.D.S. 2stündlich 1 Kinderlöffel voll bis zur Wirkung. — NB. Dosierung für Kinder.

In Ergänzung der vorerwähnten schwer resorbierbaren, durch osmotischen Lösungsdruck zur Füllung des Dünndarms führenden Stoffe, sind einige Abführmittel zu erwähnen, die sich durch *starke Quellfähigkeit* im Dünndarm auszeichnen und auf diesem Wege den peristaltischen Reflex in Gang setzen. An die Spitze dieser Stoffe ist *Agar-Agar* zu stellen, ein stark quellbares unverdauliches Kohlehydrat, das aus japanischen Meeralgeln gewonnen wird und in einigen Spezialpräparaten, wie *Regulin* (Agar-Agar mit Extract. Cascar. sagrad. aquos.) und *Agarol* (Paraffin-Agar mit wirksamem Zusatz von Phenolphthalein) enthalten ist. Die abführende Dosis beträgt etwa 10,0 g. Quellend wirken auch *Pectine*, die aus Apfelrückständen hergestellt werden. Hier sei auch an die abführende Wirkung des *Leinsamens* erinnert, bei dem möglicherweise der Ölgehalt ins Spiel kommt (s. S. 59).

II. Infolge Reizwirkung auf die Darmschleimhaut wirksame Dünndarmmittel.

Diese Gruppe umfaßt auf der einen Seite das *Ricinusöl* und den *Schwefel*, die eine Reizwirkung auf die Darmschleimhaut ausüben, bei nur milder oder gar völlig fehlender Entzündungserregung. Im Gegenteil wird z. B. Ricinusöl auch bei entzündetem Darm empfohlen. Auf der anderen Seite steht *Kalomel* als stärker entzündungserregendes Abführmittel.

Oleum Ricini ist ein Pflanzenöl, das aus dem Samen der Ricinusstaude durch Abpressen gewonnen wird. In den Rückständen findet sich das giftige Ricin, ein Stoff, der in der Immunitätsliteratur vielfach erwähnt wird. Lassen sich doch Tiere durch tägliche kleine und steigende Mengen von Ricin allmählich unempfindlich machen; in deren Blut tritt dann der Antikörper, das Antiricin, auf. Auch für den Menschen ist das Ricin sehr giftig, sah man doch nach 20 Samen den Tod eintreten (SCHMIEDEBERG). Ricinusöl dagegen ist völlig frei von Ricin.

Ricinusöl hat eine ölige, klebrige Konsistenz und einen brechenenerregenden Geschmack, der durch Anwärmen, z. B. in Kaffee, Bier, Weinbrand erträglicher wird. FÜHNER empfiehlt einen Zusatz von 0,5 g Chloroform bei Verwendung zu Wurmkuern. Bei empfindlichen Personen wird es in Kapseln verabfolgt.

Wie andere Fette und Öle wird Ricinusöl unter Mitwirkung von Galle und Pankreassaft emulgiert und verseift. Es wirkt daher nur, wenn die Fettverdauung intakt ist. Dabei bildet sich die freie Ricinolsäure, die eine milde Reizung der Schleimhaut zur Folge hat. Wie andere Öle bewirkt es eine bruske Entleerung der Gallenblase.

Die Dosis für Erwachsene beträgt 1—2 Eßlöffel. Will man — z. B. bei Vergiftungen — des Erfolges völlig sicher sein, so gibt man besser die höhere Dosis. Säuglinge erhalten $\frac{1}{2}$ Teelöffel. Die Wirkung erfolgt nach $1\frac{1}{2}$ Stunden, bei relativ kleinen Dosen oft erst 8 Stunden nach der Einnahme. Es entstehen weiche, selten wässerige Stühle. Da keine Koliken auftreten, ist Ricinusöl das beste Mittel bei Kindern und bei Schwangerschaft. Doch können sich bei den obigen Dosen dyspeptische Zustände anschließen. Bei chronischer Obstipation der Erwachsenen sucht man daher mit weniger, z. B. 1 Teelöffel, auszukommen.

Schwefel (s. S. 407) kommt zu Abführzwecken als gereinigte Schwefelblüte (Sulfur depuratum) in grobzerteilter Form, in Dosen von 0,5—1,0 g, zur Anwendung.

1,0 g Sulfur depuratum entwickelt nach Messungen von ZÖRCKENDÖRFER im Darmkanal — unter Mitwirkung der Darmflora und der Darmschleimhaut — in der Stunde gegen 3 mg Schwefelwasserstoff. Dieser ist als das eigentliche Prinzip zur Förderung der Darmperistaltik anzusehen, da sogar die 5fache laxierende Dosis Schwefel nicht mehr wirkt, wenn gleichzeitig zum Abfangen des gebildeten Schwefelwasserstoffs $2 \times 0,5$ g Ferrichlorid gegeben wurden. Neben H_2S bilden sich auch Sulfate und Polythionsäuren.

Sulfur depuratum ist auch ein Bestandteil in zusammengesetzten Abführmitteln wie im KURELLASchen Brustpulver (Pulvis Liquiritiae compositus) und im Pulvis haemorrhoidalis F. M. B. Es wird auch bei Hautkrankheiten verordnet, die mit einer veränderten Darmtätigkeit zusammenhängen mögen (Acne vulgaris, Furunkulose).

Niemals darf der feinzerteilte *präzipitierte Schwefel* als Abführmittel benutzt werden, der infolge stürmischer Entwicklung von H_2S zu schweren Kolikschmerzen und zu Allgemeinvergiftungen führen kann.

Kalomel (Hg_2Cl_2) ist eine nahezu unlösliche Quecksilberverbindung, die im Darmkanal unter der Einwirkung von Kochsalz, aber auch von organischen Stoffen unter Bildung löslicher Mercurikomplexsalze langsam ionisiertes Quecksilber abgibt, das sich toxikologisch verhält wie Sublimat ($HgCl_2$). Bei Undurchgängigkeit des Darms kann es daher zu einer akuten Sublimatvergiftung kommen. Gefährlich ist auch die gleichzeitige Verordnung von Jodiden.

Das ionisierte Quecksilber wirkt entzündungserregend auf die Darmschleimhaut. Die Stärke der Entzündung regelt sich selbst, je nach dem Grade der Obstipation. Bei leichter Verstopfung wird nur eine geringe Reizung nötig sein, um den Darm zu entleeren und damit gleichzeitig den Überschuß an Kalomel herauszuschaffen. Bei starker Verstopfung dagegen bleibt die Substanz länger im Darmrohr liegen, eine größere Menge von Quecksilber geht in Lösung und erzeugt eine dementsprechend stärkere Entzündung. Kalomel ist daher ein Abführmittel, dessen Wirkungsstärke sich selbst einreguliert, entsprechend den besonderen Bedürfnissen.

In früherer Zeit wurde es viel verwandt bei der *Sommerdiarrhöe von Kindern*. Man schrieb ihm eine darmdesinfizierende Wirkung zu. In der Tat verschwinden nach der üblichen Dosis von 0,05 g gewisse Darmfäulnisstoffe wie Indican und Phenole aus dem Urin. Entgegen der früheren Annahme erfolgt hierbei keine Verminderung der Darmfäulnisvorgänge, vielmehr ist die Nierenwirkung des Kalomels dafür verantwortlich. Die Ausscheidung solcher Darmfäulniskörper wird durch Nierengifte besonders frühzeitig betroffen. Nach Möglichkeit sollte man bei Kindern ganz auf Kalomel verzichten, um so mehr als die einmalige übliche Gabe Speichelfluß und Schwellung des Zahnfleisches hervorbringen kann, auch eine toxische Wirkung auf den wachsenden Zahn nicht abzulehnen ist. Als im Weltkriege im Beginn leichter Ruhrfälle sehr oft Kalomel gegeben wurde, hat man einige Male erhebliche Quecksilbervergiftungen gesehen (KATSCH).

Kalomel verdankt seine frühere Beliebtheit der völligen Geschmacklosigkeit. Auch ist die Abführwirkung (0,2—0,4 g bei Erwachsenen, 0,05 g bei Kindern) ziemlich mild, aber sicher. Es scheint bei Leberstauungen, Hepatitis und Cholangitis besonders stark auf den Darm abzuleiten. Das zeigt die eigentümliche grüne Farbe des Kalomelkotes (s. S. 483).

γ) Dickdarmmittel.

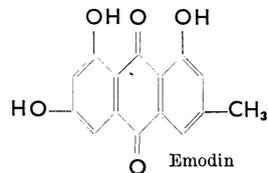
Es müssen ganz bestimmte Lösungsbedingungen erfüllt sein, damit ein in den Magen gegebener Stoff den Dünndarm unbeeinflusst läßt und erst im Dickdarm zur Wirkung gelangt. Diese Forderung trifft für die Abführmittel der

Anthrachinongruppe zu. Zu dieser sind zu zählen *Cortex Frangulae* = Faulbaumarinde von *Rhamnus frangula*, *Fructus Rhamni catharticae* = Kreuzdornbeeren, *Cascara Sagrada* von amerikanischen Rhamnusarten, *Folia Sennae* = Sennesblätter, *Aloe*, der eingedickte Saft der Blätter von Aloearten, *Rhizoma Rhei*, der Wurzelstock des tibetanischen Rhabarbers. Sie wirken hauptsächlich durch örtliche Reizwirkung auf die Dickdarmschleimhaut.

Darunter finden sich uralte Drogen wie *Rhizoma Rhei*, das in China längst vor Beginn unserer Zeitrechnung in Gebrauch war, oder *Aloe*, die schon von den alten Babyloniern und Ägyptern benutzt wurde.

Diese Drogen enthalten als wirksamen Bestandteil die Glykoside von Emodinen, d. h. von Anthrachinonabkömmlingen, neben freien Emodinen.

Durch die Lösung der Glykosidbindung wird ihre Wirkung abgeschwächt, aber nicht aufgehoben. Es wirken z. B. auch synthetisch dargestellte Stoffe, wie das 1,8-Dioxy-anthrachinon = Istizin. Die wirksamen Stoffe sind in der sauren Reaktion des Magens unlöslich, sie können daher in den oberen Verdauungswegen keinen Reiz ausüben. Sie gehen vielmehr erst in der alkalischen Reaktion des Darmes in Lösung. Auch die Galle trägt zu ihrer Löslichkeit bei, so daß ihre Wirkung erst in den tiefer gelegenen Darmabschnitten einsetzen kann.



Die wirksamen Stoffe dieser Gruppe verfallen teilweise im Dünndarm der Resorption und werden, wie die Sennaglykoside, im Dickdarm wieder ausgeschieden. Sie gehen aber auch als Chrysophansäuren in den Urin über. Auf Zusatz von Alkali wird dann der Urin blutigrot, was bei Unkundigen oft zu Verwechslung mit Blutungen in den Harnwegen geführt hat.

Genau so verhält sich der Santoninharn (s. S. 369). Schüttelt man indessen den sauren Harn mit Äther, so gehen nur die Emodinabkömmlinge in diesen über und färben ihn gelb, nach Alkalizusatz rot. Der Farbstoff des Santoninharns geht nicht in den Äther über.

Die Hauptwirkung dieser Stoffe ist unzweifelhaft eine Reizung der Dickdarmschleimhaut. Indessen wirken sie nach Resorption auch unmittelbar auf die Darmmuskulatur. Bestimmte Handelsformen dieser Glykoside, wie Peristaltin aus *Cascara Sagrada* und das entharzte Stoffgemisch Sennatin aus *Folia Sennae*, werden daher auch für die subcutane und die intravenöse Injektion empfohlen, die in seltenen Fällen indiziert ist.

Nach dem Vorausgehenden erklärt es sich auch, daß nach allen Stoffen der Anthrachinongruppe kolikartige Schmerzen entstehen können. Anschließend an eine starke Abführwirkung kommt es außerdem häufig zu atonischen Zuständen der Darmmuskulatur mit Flatulenz und dyspeptischen Beschwerden. Die Stoffe dieser Gruppe werden daher öfters mit karminativ wirkenden Mitteln, Fenchel, Ingwer u. a., kombiniert.

Die heimische Droge dieser Gruppe ist *Cortex Frangulae*, die abgelagerte Rinde des Faulbaums (*Rhamnus frangula*). Sie ist auch als Fluidextrakt beliebt (DAB).

Rp. Decoct. Cort. Frangulae 15,0:180,0

Sirup. Rhei ad 200,0.

M.D.S. 1—3 Eßlöffel abends zu nehmen.

Abführende Emodinderivate finden sich auch in anderen Rhamnusarten, so in *Rhamnus cathartica* (Kreuzdorn), und zwar auch in den Beeren. Der aus *Kreuzdornbeeren* hergestellte

Sirupus Rhamni catharticae ist in Deutschland officinell. Von ausländischen Rhamnusarten ist der amerikanische Faulbaum (*Rhamnus Purshiana*) zu erwähnen, aus dessen Rinde ein als *Cascara Sagrada* bezeichnetes Extrakt hergestellt wird. Die wirksame Dosis dieses Extraktes beträgt 1,0 g. Gewöhnlich wird es als Fluidextrakt verschrieben.

Rp. Extract. Cascarae Sagradae fluid.

Sirup. Aurantii

Aqu. dest. āā 15,0.

S. 1—2 Teelöffel abends.

Von ausländischen Drogen der Anthrachinongruppe werden besonders Sennesblätter (**Folia Sennae**) von *Cassia angustifolia* und *C. acutifolia* verwandt. Diese enthalten eine langsam (in etwa 8 Stunden) und eine schnell (in 1—2 Stunden) wirkende Fraktion von Anthrachinonglykosiden, die im Dünndarm resorbiert und unter Auftreten des wirksamen Emodins im Dickdarm wieder ausgeschieden werden (STRAUB). Man nehme 1 Eßlöffel Blätter auf 1 Tasse Wasser und brühe kurz auf. Gerade Sennesblätter führen leicht zu *kolikartigen Schmerzen*, werden daher besonders gern kombiniert, um solche Spasmen zu verhindern, was schon durch einfache Zugabe von Bittersalz gelingt. Sennesblätter sind auch in vielen officinellen Zubereitungen enthalten, so im *Infusum Sennae compositum* (Wiener Trank) DAB. (bestehend aus Fol. Sennae, Tartarus natronatus, Natrium carbonicum, Manna und Spiritus Vini (teelöffelweise bei Kindern, eßlöffelweise bei Erwachsenen; der Trank ist nach amtlicher Vorschrift in Fläschchen luftdicht abzufüllen), im *Electuarium Sennae* DAB. (Sennalatwerge, die Sennesblätter in Tamarindenmus und Zuckersirup aufgenommen enthält) ($\frac{1}{2}$ —1 Teelöffel bei Kindern); im *Pulvis Liquiritiae compositus* DAB. (Brustpulver KURELLASCHES), das neben Sennesblättern auch Fenchel, gereinigten Schwefel, Süßholz und Zucker enthält. (1 Messerspitze bei Kindern, 1—2 Eßlöffel bei Erwachsenen.)

Ein beliebtes Abführmittel ist auch **Aloe**, der durch Kochen eingedickte Saft der Kap-Aloe (*A. ferox* u. a.). Wegen seiner reinen Dickdarmwirkung entfernt Aloe immer nur den schon eingedickten Kot, hat also eine rein laxative Wirkung; außerdem hat Aloe den Vorzug, daß eine Gewöhnung meist auch bei längerem Gebrauch nicht eintritt, was zu seiner Verarbeitung in vielen Geheimmitteln beigetragen hat. Bei Gallenverschluß soll Aloe unwirksam sein, solange die Entleerungen tonfarbig sind, als Zeichen, daß die Lösung des wirksamen Glykosids erst unter dem Einfluß der Gallensäuren vor sich geht. Dieser Stoff ist etwas stärker reizend als die übrigen Abführmittel dieser Gruppe, sogar örtlich entzündungserregend und führt zu besonders starker Blutüberfüllung im kleinen Becken (siehe Schwangerschaft, Hämorrhoiden und alle entzündlichen Zustände der Bauchhöhle und der Nieren). **Rp.**: *Pilulae aloeticae ferratae* DAB. (eisenhaltige Aloepillen), 3mal täglich 1—3 Pillen, auch bei Amenorrhoe, die im Gefolge von Krankheiten, nicht durch Schwangerschaft, entstanden ist.

Eine besondere Wirkung besitzt **Rhizoma Rhei**, der Wurzelstock des tibetanischen Rhabarbers, der heute auch in Deutschland angebaut wird. Er enthält Anthrachinonglykoside und Gerbsäureglykoside. Daher wirkt er in kleinen Dosen bei Gastritis und dyspeptischen Beschwerden adstringierend und bei leichten Diarrhöen stopfend (Dosis 0,1—0,3).

Rp. Bismut. subnitric.

Rhizom. Rhei āā 5,0

Natr. bicarbon. 20,0

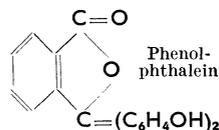
M.D.S. 3mal täglich eine Messerspitze. — NB. Auch als *Pulvis stomachicus* RF. zu verordnen.

In großen Dosen (0,5—1,0—2,0) ist er ein mildes Abführmittel. Wegen des Gerbstoffgehaltes ist er als solches etwas unsicher.

Rp. Rhizom. Rhei pulv. 6,0
Glycerini 2,0
Mass. pil. q. s. f. pil. Nr. XXX
S. Abends 2—4 Pillen.

Phenolphthalein, der bekannte Farbstoffindicator, ein in Wasser fast unlösliches, daher geschmackloses Pulver, löst sich in der Alkaleszenz des Darmes und entfaltet nach einigen Stunden durch milde Entzündungserregung seine abführende Wirkung. Gelegentlich wurden Nierenreizung und allergische Reaktionen beobachtet. Er ist als *Purgen* im Handel, aber auch in einer ganzen Reihe von Spezialpräparaten enthalten, worauf wegen der möglichen Nebenwirkung zu achten ist (E.D. 0,06 g).

Paraffinum liquidum (Paraffinöl) ist eine Mischung von höhermolekularen Kohlenwasserstoffen, die nach Abdestillieren von Petroläther, Benzin und Ligroin aus den Rückständen des Erdöls gewonnen werden. Es ist kein eigentliches Paraffin, enthält vielmehr verzweigte und zyklische Kohlenwasserstoffe. Die ölarartige Flüssigkeit ist geruch- und geschmacklos, sowie in chemischer Hinsicht weitgehend inaktiv. Es durchwandert daher den Darmkanal, ohne eine Beziehung zum lebenden Gewebe zu haben. Nur ein kleiner Bruchteil wird resorbiert und ist in der Leber wieder nachzuweisen. Betr. örtlicher Wirkung s. S. 113.



Paraffinöl in Dosen von 1—2 Eßlöffeln, 2mal täglich, wird im Darminhalt emulgiert und verhindert dadurch ein Festwerden des Kotes bei seiner Eindickung im Dickdarm. Auch können die feinen Paraffintröpfchen an der Oberfläche der Kotballen als Gleitmittel dienen. Wie die pflanzlichen und tierischen Fette und Öle besitzt auch Paraffinöl ausgesprochen entzündungshemmende Eigenschaften, was bei bestimmten, mit örtlichen Entzündungsvorgängen einhergehenden Formen der spastischen Obstipation von Wichtigkeit sein kann.

Paraffinum liquidum und seine Handelspräparate, *Paraffinum aromaticum* R.F. Mitilax u. a. (eßlöffelweise mehrmals täglich) wirken daher als *milde* Abführmittel. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Resorption von Vitamin A und von anderen fettlöslichen Vitaminen durch Paraffin gehindert wird. Andererseits kann Paraffin auch giftige lipidlösliche Stoffe wie Phenol und Kresol in sich aufnehmen und dadurch unschädlich machen.

Abführende Klistiere finden in der Praxis weiteste Anwendung. Sie sind oft rationell, da die Eindickung des Kotes gewöhnlich erst im Enddarm soweit fortschreitet, daß bei vorliegender Trägheit dieses Darmteiles die Entleerung schwierig wird, oder gar eine Verlegung des Darmrohres durch die Kotmassen erfolgt. Die üblichen Klysmata sind auch harmlos, teils wegen der Indifferenz der zugeführten Stoffe, teils aber, weil nur der kleinste Teil des Darmschlauches überhaupt in Mitleidenschaft gezogen wird.

Am häufigsten wird der *Wassereinlauf* angewandt, entweder mit gewöhnlichem, etwas angewärmtem Brunnenwasser oder unter Zusatz von etwas *Seife*, wodurch die Darmwand leicht gereizt und die Kotballen schlüpfrig gemacht werden, oder als Abkochung von *Kamillenblüten*, sofern bereits ein entzündlicher Vorgang im Enddarm vorliegt. Bei stärkerer Verstopfung ist der *Öleinlauf* besser wirksam ($\frac{1}{2}$ Liter Olivenöl, Rüböl u. a. als Klysmata), und zwar wegen der stärkeren Schmierwirkung. Von chirurgischer Seite wird auch ein *Kochsalzeinlauf* empfohlen: 200 ccm einer 15%igen Kochsalzlösung, hoch in den Mastdarm eingeführt, wirken in 2—5 Minuten, spätestens in 15 Minuten abführend, ausgenommen bei Darmverschluss. Diesem Verfahren wird eine nur geringe örtliche Reizwirkung nachgesagt.

Stärker reizen soll der *Glycerineinlauf* (2—5 ccm in Suppositorien oder als Klyisma), der infolge der starken örtlichen Wasserentziehung auf die Darmschleimhaut einwirkt und Peristaltik auslöst. Für den gleichen Zweck werden bei Kindern auch Seifesuspositorien (mit *Sapo medicatus*) empfohlen.

δ) Drastica und andere seltener gebrauchte Abführmittel.

Eine letzte Gruppe enthält die stark entzündungserregenden **Abführmittel**. Zwar findet sich eine ganze Skala mit steigender Wirkungsintensität, angefangen mit mild, durch Reizung der sensiblen Nerven wirkenden Stoffen (Schwefel und Ricinusöl) zu den mittelstarken (Kalomel, anthrachinonhaltige Drogen, Phenolphthalein), die schon unangenehmere, entzündliche Wirkungen haben können, bis zu den drastisch wirkenden Stoffen.

Doch erst diese letzte Gruppe wirkt allein durch ihre entzündungserregende Eigenschaft, und es können durch sie höchste Grade der Darmentzündung mit Kolikschmerzen, Hyperämie, wässerigen Entleerungen u. a. herbeigeführt werden. Die Stoffe dieser Gruppe sind daher besonders vorsichtig zu dosieren. Um Schmerzen vorzubeugen, werden die Mittel oft mit *Belladonna* kombiniert.

Die *drastisch wirkenden Abführmittel* *Crotonöl*, *Tubera Jalapae*, *Podophyllum* und *Extractum Colocynthidis* können in seltenen, besonders hartnäckigen Fällen von Nutzen sein. In Kombination mit anderen Abführmitteln findet sich das eine oder andere in Präparaten, wie *Pilulae laxantes R.F.* und *Pilulae laxantes fortes R.F.* oder wie *Chologen* s. S. 346.

Die Tätigkeit des Darmes ist im besonderen Maße abhängig vom Zustand des Parasympathicus. Zu den häufigen Symptomen der Vagotonie gehört auch die *spastische Obstipation*; ihr spezifisches Medikament ist *Extractum Belladonnae*, entweder allein oder besser in Kombination mit den eigentlichen Abführmitteln. Es ist, am besten in Form von Zäpfchen, auch bei *Tenesmen* wirksam (Dosis 0,05) (s. S. 241).

Merkwürdigerweise hat *Belladonna* auch eine gewisse Wirkung bei atonischer Obstipation, und zwar durch Erregung des autonomen AUERBACHSchen Plexus. Wirksamer bei Atonie sind indessen die Erregungsmittel des Parasympathicus, wie *Pilocarpin* und *Physostigmin*, die jedenfalls bei einzelnen Tierarten eine Entleerung des Darmkanals herbeiführen. Beim Menschen tritt jedoch nur selten eine Entleerung ein, und die Steigerung der Dosis führt nicht zu geregelter Peristaltik, sondern zu spastischen Zuständen. Besser sind einige neuere synthetische Mittel, wie *Esmodil* und *Prostigmin*, die auch bei postoperativen Darmparalysen angewandt werden (s. S. 233). Das klassische Mittel bei solchen schweren Zuständen sind die *Hypophysenpräparate*. Sie sind auch beim Meteorismus wirksam. Ihr Angriffspunkt ist die glatte Muskulatur des Darmes (s. S. 96).

ε) Anwendung der Abführmittel.

Das Hauptanwendungsgebiet der Abführmittel ist die akute und chronische Obstipation. Man benützt sie indessen auch bei vielen anderen Zuständen, so bei Kongestionen der Leber und der Gallenblase. Hier spielen die Sulfate eine besondere Rolle, da sie nicht nur die Gallenblase reflektorisch entleeren, sondern gleichzeitig durch verstärkte Tätigkeit des Duodenum den Widerstand des ODDISchen Sphincters verändern.

Abführmittel dienen weiter zur Unterstützung der Entfettungskuren, zur Entleerung des Darms bei beginnenden Darminfektionen, zum Herausbefördern von Giften, Fäulnisprodukten, Darmgasen, sowie von tierischen Parasiten zur Unterstützung der Anthelminthica. Die Obstipation kann auch Hämorrhoidalbeschwerden auslösen oder verschlimmern. (Pulvis haemorrhoidalis R.F.), das hauptsächlich Schwefel und Sennesblätter bzw. Faulbaumrinde enthält.

Nach alter ärztlicher Erfahrung läßt sich auch im Beginn von Allgemeininfektionen, wie bei der Angina, durch Ableitung auf den Darm gelegentlich eine günstige Wirkung erzielen. Für Kinder und Jugendliche wird hier Magnesium citricum effervescens DAB 6. besonders empfohlen, das unklare cerebrale Erscheinungen schnell beseitigen kann (KRECKE). Ödeme können auf den Darm abgeleitet werden.

Bei allen stärker wirkenden Abführmitteln muß man mit *Nebenwirkungen* rechnen. Die erhöhte Darmtätigkeit ist fast regelmäßig gefolgt von einer Parese des physiologischen Darmtonus, besonders im Gebiet des Colons. Sie kann 2—3 Tage anhalten und ist häufig mit Flatulenz, Meteorismus und dyspeptischen Beschwerden verbunden. In dieser Hinsicht muß auf eine amerikanische Statistik verwiesen werden, derzufolge die Operationsmortalität bei akuter Appendicitis durch Verordnung von Abführmitteln erheblich verschlechtert wurde. Bei Nichtgebrauch von Abführmitteln ereignete sich 1 Todesfall auf 96 Appendektomien. Nach einem Abführmittel stieg die Mortalität auf 1:11 und nach mehreren Abführmitteln auf 1:4. Dabei ist gleichzeitig zu berücksichtigen, daß beim Warten auf die Abführwirkung wertvolle Zeit verlorenggeht.

Chronischer Gebrauch der Abführmittel kann eine zunehmende Darmträgheit zur Folge haben. Auch gibt es Abführmittel mit besonderen Gefahren: Anthrachinonderivate und besonders die Drastica können zu schweren entzündlichen Veränderungen führen, die reflektorisch auf die benachbarten Beckenorgane überspringen (cave Schwangerschaft). Bei Undurchgängigkeit des Darms kann durch Kalomel eine akute, bei wiederholtem Gebrauch eine chronische Sublimatvergiftung gesetzt werden. Nach längerem Gebrauch von Atropin sind Fälle von Megacolon beschrieben worden. Phenolphthalein besitzt in seltenen Fällen eine toxische Nierenwirkung. Wegen der angerichteten Schäden nimmt die Pharmakopoe der USA. Crotonöl und Coloquinten nicht mehr auf.

c) Stopfmittel.

Die akute und chronische Diarrhöe entsteht gelegentlich allein durch *Störung der Motilität*. Auch isolierte Störungen der *Darmsekretion* und der *Resorptionsvorgänge* können vorliegen. Am häufigsten sind alle drei Faktoren gleichzeitig mehr oder minder beteiligt.

Die Ursache der Diarrhöe kann in einer falschen *Ernährung* liegen. Extreme Zustände dieser Art sind die Fettdiarrhöen bei Sprue und bei der HERTERSCHEN Krankheit des Kindes (Lebertherapie). Eine Diarrhöe kann hormonal bedingt sein, wie bei Basedow und Addison und in gewissem Sinne auch bei der perniziösen Anämie. Auch gibt es eine *nervöse* Form der Diarrhöe.

Häufig entsteht die Diarrhöe durch *entzündungserregende chemische Stoffe*. Diese können sich bei Störungen der Verdauung bilden (*gastrogene Diarrhöe*); die Diarrhöe kann dann auf Salzsäure reagieren. Sie kann andererseits durch *Hyperacidität* entstehen. Auch können *entzündungserregende* anorganische und

organische Gifte mit der Nahrung eingeschleppt werden. Am häufigsten ist jedoch die durch *Bakterien* und *Bakterientoxine* herbeigeführte Diarrhöe.

Die Diarrhöe kann in vielen Fällen als ein zweckmäßiger Vorgang zur Ausscheidung der eingedrungenen oder im Darm selber entstandenen, von den alten Ärzten als *Materia peccans* bezeichneten Schädlichkeit aufgefaßt werden; solange sie in mäßigen Grenzen bleibt, kann es unzweckmäßig sein, sie zu bekämpfen. Bei akuten und entzündlichen Darminfektionen werden sogar häufig Abführmittel gegeben, um die bestehende Diarrhöe noch zu verstärken und die Schädlichkeit schneller herauszubefördern. Die Gefahr bei einer schweren Diarrhöe besteht im *Verlust großer Flüssigkeitsmengen*, die durch perorale Zufuhr von Flüssigkeit nicht ersetzt werden können, da jede Flüssigkeitsaufnahme durch Erbrechen oder durch einen gesteigerten physiologischen Magen-Colonreflex mit sofortiger Darmentleerung beantwortet wird. Es kommt daher zur Eindickung des Blutes, Wadenkrämpfen und zentraler Erregung. Mit der Flüssigkeit verlassen *sehr große Kochsalz-* und evtl. Alkalimengen den Körper und es entsteht die Gefahr des Kochsalz- und Alkalimangels (s. S. 23). Es ist dann für Kochsalzinfusion zu sorgen. Die gleichzeitig einsetzende Stoffwechsellstörung äußert sich im Auftreten von intermediär gebildeten Fettsäuren und in schwerer *Acidosis*, die mit Hilfe von Traubenzucker und Insulin bekämpft werden kann. Anhaltenden Diarrhöen können sich rasch die Folgen von *Unterernährung* und der *mangelnden Resorption lebenswichtiger Stoffe*, z. B. von Gallensäuren, Vitaminen, Eisen, Kalk u. a. anschließen. Besonders bei der Sprue und der Cöliakie beobachtet man Diarrhöen mit erheblichen Kalkverlusten, da sich unlösliche Calciumsalze der Fettsäuren bilden, was zum Absinken des Blutkalks führen kann.

Die zweckmäßige Behandlung einer Diarrhöe ist offensichtlich ganz verschieden, je nach der *Ätiologie*. Liegt die Ursache in Ernährungsstörungen, in hormonalen oder nervösen Einflüssen, handelt es sich um gastrogene Diarrhöe oder um die Folgen einer schweren Verstopfung, aus der sich eine Schleimhautentzündung entwickelte, so sind die entsprechenden ätiologischen Maßnahmen angebracht. Auch hängen die diätetischen Maßnahmen davon ab, ob eine Gärungs- oder eine Fäulnisdiarrhöe vorliegt (s. S. 58).

Bei einzelnen bakteriellen und Protozoenerkrankungen des Darmes ist gleichfalls eine ätiologische Therapie angebracht, so bei der Amöbenruhr (*Emetin*, *Yatren*, *Spirocid* u. a.), gelegentlich auch bei bakterieller Ruhr (*Yatren*).

Häufig ist eine ätiologische Behandlung der Infektion nicht möglich. Hier muß man sich nach anderen Verfahren umsehen, um die Bakterien, die entzündungserregenden Bakterientoxine und abnormen Fäulnis- und Gärungsprodukte unschädlich zu machen. Hierzu steht neben der *Diättherapie* die *Adsorptionstherapie* mit Hilfe von *Kohle* und *Bolus alba* (s. S. 110), zur Verfügung.

Die symptomatische Behandlung der Diarrhöe erfolgt mit *Schleimstoffen* (s. S. 108), Kalkpräparaten (s. S. 399), *Gerbstoffen* (s. S. 421) oder *Wismutsalzen* (s. S. 332). Bei gesteigerter Motorik können Belladonnaalkaloide (s. S. 241) und Spasmolytica wie Papaverin (s. S. 280) indiziert sein. Die sicherste Ruhigstellung erzielt man, sofern ärztlich begründet, mit *Opium* (s. S. 212).

Rp. Extract. Opii 0,025

Extract. Belladonnae 0,015

Ol. Cacao q. s. f. supp.

Dent. tal. Dos. Nr. V.

S. bei Schmerzen 1—2 Zäpfchen einzuführen. — NB. Formalitäten s. S. 212.

Ergänzungsteil.

Pankreaspräparate.

Die Verdauungssäfte der Pankreas- oder Bauchspeicheldrüse werden bekanntlich durch zwei Ausführungsgänge abgegeben (Ductus Wirsungi et Santorini). Die Gesamtmenge wird auf 1000—1500 ccm geschätzt. Die Sekretion ist von nervösen Einflüssen abhängig, steht aber hauptsächlich unter dem hormonalen Einfluß des Sekretins. Nach bestimmten Gewürzen, wie Senf, und nach Alkohol tritt ebenfalls vermehrter Saftfluß ein.

Pankreassaft enthält Lipase, Ptyalin, Trypsin und andere Fermente von untergeordneter Bedeutung. Diese Einzelfermente werden durch die Entero-kinase der LIEBERKÜHNSchen und BRUNNERSchen Drüsen aktiviert. Bei Verlegung eines der beiden Ausführungsgänge erfolgt eine Mehrförderung durch den anderen. Eine schwere Verdauungsstörung ist daher nur bei Verlegung beider Gänge und bei der chronischen Pankreatitis zu erwarten. In solchen Fällen werden 30—70% der Proteine und 40—60% der Fette nicht verdaut, während die Stärkeverdauung weiterhin nahezu vollständig vor sich geht.

Die Behandlung von Verdauungsstörungen, die durch Ausfall der Pankreassekretion herbeigeführt wurden, erfolgt durch Zufuhr der fehlenden Pankreasfermente. Indessen läßt sich nur ein Bruchteil des fehlenden Pankreassaftes durch *Festal*, *Pankreasdispert*, *Pankreon* u. a. ersetzen. Solche Stoffe sind aber gelegentlich zur Vorverdauung von Proteinen und Fetten, z. B. bei der Achylie und auch bei Verdauungsstörungen nach schwer verdaulicher und blähender Kost, geeignet. In saurem Medium sind sie bekanntlich unwirksam, ja die eiweißhaltigen Fermente werden im sauren Magensaft teilweise zerstört und müssen daher geschützt werden (durch besondere Überzüge, durch Geloduratkapseln, durch Tanninzusatz u. a.).

Die heute im Handel befindlichen Pankreaspräparate sind meistens nach Fermenteinheiten standardisiert. So enthält z. B. das verbesserte Pankreon 5 Lipase-, 18 Amylase- und 28 Trypsineinheiten nach WILLSTÄTTER.

Festal, ein Enzympräparat mit festem Gehalt an Pankreas — Lipase — Amylase — Protease neben Hemicellulase, wird in Dragées verabreicht (3mal täglich 1 Dragée unzerkaut unmittelbar nach den Mahlzeiten).

Pankreasdispert enthält außer den obigen Hauptfermenten noch einige Nebenfermente, und zwar im bestimmten Mischungsverhältnis (1—3 Tabletten nach den Hauptmahlzeiten).

Pankreon enthält die Hauptfermente des Pankreassaftes unter Zusatz von Tannin (9 mg je Tablette). Man verabfolgt 3mal täglich 3 Tabletten zu 0,25 g bzw. Pankreon-Dragées nach den Mahlzeiten.

d) Wurmmittel (Anthelminthica).**a) Allgemeines.**

Die Infektion mit Eingeweidewürmern ist sehr weit verbreitet und hängt zusammen mit Lebens- und Ernährungsgewohnheiten.

Die Entstehung der Wurminfektionen. Ursache im weiteren Sinne der landläufigen Wurminfektionen bildet eine *ungekochte oder nicht genügend gekochte Nahrung* — Fleisch bei bestimmten Bandwürmern und bei Trichinosis — Fisch

bei Fischbandwurm (*Dibothriocephalus latus*) und bei Infektion mit Katzenleberegel (Opisthorchis) sowie chinesischen Leberegel (Clonorchis) — Salate, Erdbeeren und andere möglicherweise mit menschlichem Kot verunreinigte Nahrungsmittel bei Ascariden, Oxyuren, Hundebandwurm und Peitschenwürmern. Ein Spezialfall ist der Hundebandwurm, der als Finne (*Echinococcus*) bei innigem Kontakt mit Hunden auf den Menschen übergehen kann.

Bei einigen tropischen Wurmkrankheiten, die gleichzeitig mit bestimmten Klimaeigenschaften zusammenhängen, kommt die Infektion dadurch zustande, daß sich die Wurmlarven aktiv in die Haut des Menschen einbohren. Das ist besonders der Fall bei den Hakenwürmern (*Ankylostoma*, *Necator*), bei *Strongyloides* und bei den Bilharzien. Beim Medinawurm, sowie gelegentlich bei Bilharzien, erfolgt die Infektion durch das Trinkwasser.

Auch eine *qualitativ unzureichende Ernährung*, wie in Kriegszeiten, kann zu einer erhöhten Anfälligkeit gegen Wurminfektionen führen, wobei man besonders einen Mangel an Vitamin A beschuldigt. Umgekehrt beruht wohl die anthelminthische Wirkung des ersten Weideganges im Frühjahr bei der Magenwurmseuche der Schafe auf verstärkter Vitaminzufuhr. Auch beim Menschen kann eine plötzliche Umstellung der Ernährung, z. B. auf vegetarische Kost bestimmter Zusammensetzung, massenhaft Ascariden abtreiben.

In allen Fällen sind die Wurminfektionen mit *mangelhaften hygienischen Zuständen* verbunden. Bei jeder Wurmbekämpfung zu berücksichtigen sind daher: die Art der Düngung, die Bauart und die Lage der Latrinen, die Verteilung der Abwässer, der Zustand des Schuhwerks bei Infektionen, die durch die Haut erfolgen, Sauberkeit der Analgegend bei Oxyureninfektion.

Wahl des Wurmmittels. Da wir zwar spezifische Mittel gegen einzelne Wurmarten, nicht dagegen ein universelles Wurmmittel besitzen, so ist Ausgangspunkt jeder Wurmbehandlung die *Diagnose der Parasiten*, entweder an abgegangenen Exemplaren oder Stücken von ihnen, oder häufiger durch Diagnose der Wurmeier. Auch sind in jedem Falle der Sitz der Infektion, die Lebensgewohnheiten dieser Parasiten u. a. zu berücksichtigen, wenn eine Reinfektion vermieden werden soll.

Wegen der Spezifität der gebräuchlichen Wurmmittel, die nur gegen ganz bestimmte Parasiten wirksam sind, spielt die *Wahl des geeigneten Mittels* eine ausschlaggebende Rolle. Ebenso wichtig aber ist die richtige *Vorbereitung des Patienten* zur Wurmkur, die genaue *Kenntnis der Dosis* sowie die Berücksichtigung der *Nebenwirkungen* und *Gegenindikationen* des Wurmmittels.

Bei größeren Darmwürmern läßt sich der handgreifliche Erfolg einer Wurmkur leicht feststellen. Es ist daher nicht verwunderlich, wenn die heute gebräuchlichen Wurmmittel zum Teil zum ältesten Menschheitsbesitz gehören, ja, es gibt z. B. in Deutsch-Ostafrika Völkerschaften, die über Dutzende der verschiedensten anthelminthischen Pflanzen verfügen, deren wissenschaftliche Auswertung noch gar nicht begonnen hat. Es gibt zum Abtreiben von lockersitzenden Würmern einige weitgehend harmlose oder völlig unschädliche Mittel, die von alter Zeit her bekannt sind, wie Karotten, rohe Zwiebeln, Kürbiskerne. Die wirklich verlässlichen Wurmmittel aber sind alle mehr oder weniger toxisch.

Den Beginn einer *naturwissenschaftlichen Prüfung der Wurmmittel* stellt eine Arbeit aus dem BUCHHEIMschen Institut in Dorpat dar, in der die Wirksamkeit der Farnkrautwurzel bei der Tānieninfektion der Hauskatze beschrieben wird (CARLBLOM 1866). Leider ist dieser rationelle Weg der Forschung wieder verlassen worden, und man hat sich jahrzehntelang damit

begnügt, an Schweineascariden, die man aus dem Schlachthof holte, oder an kleinen Fischen, Strudelwürmern, Wasserflöhen u. a. die Wurmmittel zu testieren. Für bestimmte Zwecke kann das wichtig sein; die vermifuge Wirkung des Santonins z. B. läßt sich ausgezeichnet am Regenwurm demonstrieren. Eigentliche Fortschritte indessen wurden erst erzielt, als nordamerikanische Forscher die Methoden der Chemotherapie auf die Darmparasiten übertrugen (HALL, LAMSON, FAUST u. a.). Besondere Verdienste in dieser Hinsicht hat ERHARDT. Aus solchen Versuchen wird die Spezifität der Wirkung der verschiedenen Wurmmittel klar ersichtlich.

Beim heutigen Stande der Wissenschaft läßt sich der Wert eines Wurmmittels ermessen an seiner *chemotherapeutischen Breite*, wobei etwa Werte von 1:10 bis 1:20 oder mehr als Zeichen eines guten Wurmmittels gelten können, während Stoffe, die eine geringere therapeutische Breite besitzen, mehr als Notbehelf zu beurteilen sind. Daher empfehlen sich Oleum Chenopodii bzw. Ascaridol und Santonin bei Ascarideninfektion, Filix-extrakt bzw. Filmaron bei Tānieninfektion. Bei Ancylostomiasis sind alle bisher auf dem Markt befindlichen Wurmmittel als unzureichend anzusehen, da sie wegen ihrer Toxizität nicht genügend hoch dosiert werden können, um eine 100% ige Abtötung der Hakenwürmer herbeizuführen. Auch für Oxyureninfektionen ist das Optimum noch nicht erreicht.

Die Giftigkeit der Wurmmittel. Bei allen Wurmmitteln muß die drohende Vergiftungsgefahr berücksichtigt werden. Nicht jeder Wurmträger ist ein Kranker. Oft hat sich der Organismus so an seinen parasitischen Gast gewöhnt, daß keine Krankheitszeichen auftreten. Es kann besser sein, die Parasiten unbehandelt zu lassen, als das Risiko einer Wurmkur auf sich zu nehmen. Besonders Schwächezustände bei alten und dekrepiten Personen verbieten häufig eine Wurmkur. Auch die Schwangerschaft ist nicht die richtige Zeit, um Eingeweidewürmer auszutreiben, wenn dies nicht mit wenig eingreifenden Verfahren möglich ist.

Die *Toxizität* wird *stark* erhöht durch gleichzeitigen Alkoholgenuß, besonders

Tabelle 8. Vergleichende Übersicht über die chemotherapeutische Breite der gebräuchlichen Wurmmittel bei der Hakenwurm-, Spulwurm- und Bandwurminfektion der Katze und der Oxyureninfektion des Kaninchens. Sämtliche Wurmmittel wurden mit der Schlundsonde einmal per os gegeben. Die Dosen beziehen sich auf 1 kg Lebendgewicht des Versuchstieres. ? = das Mittel wirkt in der angegebenen Dosis nur bei einem Teil der Versuchstiere zu 100%; — = das Mittel wurde nicht untersucht. (Nach EICHHOLTZ und ERHARDT.)

Wurmmittel	Tödliche Dosis für die Katze	Bandwurm		Spulwurm		Hakenwurm		Oxyuren	
		wirksame Dosis	Breite	wirksame Dosis	Breite	wirksame Dosis	Breite	wirksame Dosis	Breite
Filmaronöl (10% ige Lösung)	3,0—10,0 ccm	0,25 ccm	1:12—1:40	unwirksam	1:0	1,5 ccm	1:2—1:6,6	1,5?	1:2
Santonin	0,1—1,0 g	unwirksam	1:0	0,025 g?	1:4—1:40	unwirksam	1:0	unw.	1:0
Ascaridol, Bayer (Substanz)	0,2 ccm	unwirksam	1:0	0,05 ccm	1:40	0,1 ccm	1:2	0,2	1:1,5
Thymol	0,05—1,0 g	0,05 g?	1:1—1:2	0,025 g?	1:4	0,05 g?	1:2	—	—
Tetrachlorkohlenstoff	0,33—1,0 ccm	unwirksam	1:0	0,17 ccm?	1:2—1:6	0,33—1,0 ccm?	1:1—1:2	—	—
Tetrachloräthylen	0,2—0,3 ccm	0,1 ccm	1:2—1:3	0,025 ccm	1:8—1:12	0,1—0,3 ccm?	1:1—1:3	—	—
Hexylresorcin	0,1—0,3 g	0,1 g	1:1—1:3	0,025 g	1:4—1:12	0,1—0,2 g?	1:1—1:3	—	—
Lubansubstanz	0,5 ccm	unwirksam	1:0	0,1 ccm	1:5	unwirksam	1:0	0,15	1:3

bei Filix und Tetrachlorkohlenstoff. In alkoholischer Lösung werden nämlich alle Wurmmittel schneller resorbiert; viele Todesfälle der Literatur sind auf gleichzeitigen Alkoholgenuß zurückzuführen. Ebenso muß man mit Milch, Fetten und Ölen vorsichtig sein, da die Wurmmittel fettlöslich sind und zusammen mit dem Fett resorbiert werden. Die Toxizität wird durch Verordnung von Abführmitteln in hoher Dosis und zur richtigen Zeit erniedrigt. Der früher vor der Wurmkur eingeschobene Hungertag ist wegen der erhöhten Vergiftungsgefahr nicht zu empfehlen, knappe Ernährung jedoch nützlich.

Die Bedeutung des Abführmittels. Bei den gebräuchlichen Wurmmitteln liegt die therapeutische Dosis hart an der toxischen Grenze, man muß daher nicht nur alle Nebenumstände berücksichtigen, die die *antiparasitäre Wirkung* verbessern, sondern man muß gleichzeitig bestrebt sein, die *Toxizität zu verringern*. In beiden Richtungen ist die Wahl des Abführmittels von höchster Bedeutung. Man sollte aus dem gleichen doppelten Grunde auch die Maßnahmen beim Versagen des Abführmittels vorher genau ins Auge fassen (mechanische Entleerung mit Hilfe von Klistieren u. a.), da die Erhaltung des Lebens von der rechtzeitigen Entleerung des Darmes abhängen kann. Abführmittel sind auch deshalb erforderlich, weil durch die Verdauung toter Würmer (Ascariden, Hakenwürmer) Gifte frei werden.

Alle Wurmmittel werden, wenn auch langsam, resorbiert; die Einwirkung auf die Parasiten dauert daher nur wenige Stunden. Nach dieser Zeit besteht die Gefahr, daß die noch lebenden Eingeweidewürmer sich von der Vergiftung wieder erholen. In anderen Fällen, wie beim Santonin, erfolgt überhaupt keine Lähmung der Würmer, auch nicht bei sehr hohen Dosen; wohl aber versucht der Wurm, vor dem Gifte zu fliehen, und gelangt so in den Dickdarm. Bei vermifugen wie bei vermiziden Mitteln muß daher die Behandlung so geleitet werden, daß anschließend an die Wirkung des Wurmmittels der Parasit auch herausbefördert wird.

Das geschieht am besten durch $MgSO_4$ (20—30 g in annähernd isotonischer 3½%iger Lösung, z. B. in ½ l Wasser), durch Ricinusöl (2 Eßlöffel), bei Erwachsenen auch durch hohe Gaben von Kalomel (0,5 g); bei Kindern verwendet man zweckmäßig das KURELLASche Brustpulver (Pulvis Liquiritae comp. DAB. 1 Teelöffel). Durch diese Entleerung des Darms wird gleichzeitig die Resorption des Wurmmittels vermindert. Bei einigen Wurmmitteln, wie bei Oleum Chenopodii, kann eine mangelhafte Entleerung des Darms, wenn das überschüssige Wurmmittel nicht entfernt wird, mit Lebensgefahr verbunden sein. Erst nach dem Durchfall sollte man den Behandelten essen lassen.

Ganz besondere Sorgsamkeit erfordert weiter die *Nachbehandlung*, um Reinfektionen zu verhindern. Diese Nachbehandlung ist z. B. bei einer Oxyurenkur ebenso wichtig wie die Behandlung selber. In anderen Fällen muß der Wurmträger über die Entstehung seiner Wurmkrankheit aufgeklärt werden, um erneute Infektionen zu vermeiden.

β) Die verschiedenen Wurmkrankheiten und ihre Behandlung.

Infektionen mit Madenwürmern (*Oxyuris vermicularis*) sind häufig. Diese leben im Dünn- und Dickdarm. Zur Eiablage wandern die Weibchen aus, besonders nachts, und legen die Eier am äußeren Anus ab, wo sie starken Juckreiz verursachen. Unter den Fingernägeln der infizierten Kinder finden sich dann

massenweise Wurmeier. Von da gelangen sie wieder in den Mund, werden verschluckt: der Kreislauf der Infektion beginnt von neuem; wird dieser unterbrochen, so erlischt die Infektion von selbst nach wenigen Wochen.

Man bekämpft die Oxyuren mit Einläufen, die man durch Zusatz von Kochsalz (1—3%, also etwa 1 Kaffeelöffel Küchensalz auf $\frac{1}{2}$ l Wasser); durch Zusatz von Seife, durch einen Eßlöffel Speiseessig, durch essigsaurer Tonerde oder durch *Knoblauchmaceration* wirksamer machen kann. Die Wirkung aller dieser Stoffe ist annähernd die gleiche (HOEN); am ehesten zu empfehlen ist Seifenlösung. Dem früher empfohlenen Einlauf mit Tabakabkochung ist wegen Lebensgefahr zu widerraten. Es wird auch empfohlen, warme Klistiere möglichst lange im Darm zu lassen (1%ige Kochsalzlösung, $\frac{1}{2}$ Liter, 45—47°, 3mal wöchentlich $\frac{1}{2}$ Stunde lang); doch scheint uns der hohe Wärmegrad durchaus überflüssig. Diese örtliche Therapie läßt sich nach Angabe vieler Autoren durch perorale Darreichung von Aluminiumsalzen [z. B. Aluminium acetobenzoicum = Oxyvors, das in Form einer Kurpackung im Handel zu haben ist], oder von Helminal (Merck), das aus einer Rotalge hergestellt wird, unterstützen; am Kaninchen, das mit Oxyuren infiziert ist, sind diese Stoffe wirkungslos. Als chemotherapeutisch wirksam empfiehlt sich das *Lubisan* (Resorcin-monobutyläther-Diäthylcarbamate) in Form einer 3tägigen Kur. Eine zweite Kur nach 4 Wochen soll zur Befreiung von Parasiten führen, die sich aus den etwa zurückgebliebenen Eiern entwickeln. *Lubisan* soll frei von Nebenwirkungen und Gefahren sein.

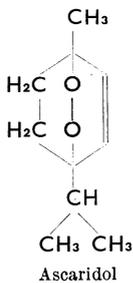
Wichtig ist die Nachbehandlung. Zur Verhinderung einer fortwährenden Neuinfektion wird der Anus mit grauer Hg-Salbe dick bestrichen; am besten soll das Kind dauernd ein Badehöschen tragen, damit die Eier durch das Kratzen nicht verschleppt werden. Hände, Nägel, und bei Mädchen das Perineum sind besonders sauber zu halten. Auch sollte man alle infizierten Angehörigen, Kinder und Erwachsene, immer mitbehandeln.

Infektionen mit *Ascaris lumbricoides* treten oft seuchenartig auf. Ihre Eier können in den Darm gelangen mit Gemüse, Salaten u. a., die mit Menschenkot oder z. B. auch mit Abwässern gedüngt werden. Durch Kochen werden alle Wurmeier abgetötet. Neben Menschenkot kann auch der Kot von Haustieren, mit Ausnahme von Pferden, Rindern und Nagetieren, Wurminfektionen verursachen.

Ascariden haben einen komplizierten Werdegang. Die Larven schlüpfen im Magen aus, durchwandern die Magenwand, gelangen in die Blutbahn und von dort in die Lunge, durchwandern sie und gelangen in die Atemwege, von wo aus sie wieder verschluckt werden und sich dann erst im Darmkanal zu geschlechtsreifen Tieren entwickeln. Von dort aus können sie gelegentlich in den Magen und sogar in die Speiseröhre (Mund) wandern. Aus diesem Werdegang erklärt sich, daß bei Masseninfektionen schwere Lungenerscheinungen auftreten können. Das ist in Selbstversuchen japanischer Forscher nachgewiesen worden. Man vermutet, daß in stark wurmverseuchten Gegenden dadurch auch Pneumonien entstehen können und daß möglicherweise die Lungentuberkulose verschlimmert wird. Bei massiven Infektionen kann es durch Zusammenballen der Würmer zu Ileus kommen, besonders bei Wurmkuren. Solche Knäuelbildung wird leicht veranlaßt durch Tetrachlorkohlenstoff und Tetrachloräthylen, nicht dagegen durch Santonin oder Ascaridol (LAMSON).

Ascariden sind verhältnismäßig leicht abzutreiben. Das einfachste und ziemlich sichere Mittel besteht darin, $\frac{1}{2}$ kg Karotten roh zu essen. Im Volksgebrauch hilft man sich auch mit rohem Sauerkraut in großen Mengen. Auch saure Milch soll wirksam sein. Überhaupt scheint oft eine plötzliche Umstellung der Ernährung schon Erfolg zu haben. Erst wenn diese Hausmittel oder das unschädliche Helminal (Merck) versagen, sollte man zu Oleum Chenopodii oder Santonin greifen.

Oleum Chenopodii anthelminthici, Wurmsamenöl, zur Zeit des COLUMBUS schon in Amerika bekannt, wird durch Wasserdampf-Destillation der ganzen Pflanze (*Chenopodium anthelminthicum*) gewonnen. Durch Fraktionierung wird es in die unwirksame Terpenfraktion und in die wirksame Ascaridolfraktion — letztere 60% des Gesamtöls — zerlegt. Der resorbierte Anteil wird im Organismus nur sehr langsam zersetzt, daher darf die Kur innerhalb der nächsten 3 Wochen nicht wiederholt werden. Oleum Chenopodii ist nach genauer ärztlicher Gebrauchsanweisung einzunehmen. Bei Kindern gibt man



soviel Tropfen, als das Kind Jahre zählt; wegen der lokalen Reizwirkung gibt man es in Gelatinekapseln, aber auch in Mischung mit Oleum Ricini. Die Dosis soll nicht verzettelt, sondern auf einmal gegeben werden, weil die erste Dosis unvermeidlich eine an der Grenze der Entzündung sich bewegende Hyperämie des Darmkanals hervorruft, so daß die zweite Dosis leichter resorbiert würde. Die wirksame Dosis bei Erwachsenen hingegen wird öfters der Sicherheit halber nicht auf einmal gegeben, sondern auf 2—3 Portionen verteilt. Üblich sind je 8 Tropfen 2—3mal im Abstand von je 1 Stunde. Gegen diese Anordnung ist wohl kein wesentlicher Einwand zu erheben. Dagegen müssen ungleich größere Dosen bei *Ankylostomiasis* verwendet werden, z. B. morgens nüchtern 3mal 15—20 Tropfen bzw. 3mal 0,5 g Ascaridol mit je 1 Stunde Pause. 2 Stunden später 20—30 g Ricinusöl mit 10 Tropfen Chloroform (MÜHLENS); bei dieser Verordnung werden also die zur Zeit geltenden Maximaldosen E. D. 0,5 g! T. D. 1,0 g! erheblich überschritten.

Rp. Ol. Chenopodii gtts. VI

Ol. Ricini 6,0

M. D. S. auf einmal zu nehmen; 1 Stunde später 1 Teelöffel voll KURELLASches Brustpulver (für ein 6jähriges Kind).

Bei Überdosierung des Wurmmittels oder bei ungenügender Wirksamkeit des Abführmittels können *Vergiftungen* auftreten; besonders Kinder sind empfindlich und bei schlechtem Ernährungszustand sollte man sie nicht mit Oleum Chenopodii behandeln, da dann die therapeutische Breite sehr gering ist. Betroffen wird neben der Schleimhaut das *Zentralnervensystem*. Als Frühzeichen der Vergiftung tritt Ohrensausen auf, als Warnung vor weiteren Gaben des Präparates. Dann zeigen sich Erscheinungen von Taubheit, Benommenheit, Muskelschwäche und Koordinationsstörungen. Bei fortschreitender Vergiftung treten nebeneinander Lähmungen und Krämpfe mit frühzeitiger Atmungsstörung auf. Solche Krämpfe können 24—48 Stunden andauern und enden gewöhnlich tödlich. Auch kann Oleum Chenopodii in zu hoher Dosierung als *Drüsengift* wirken, so daß Degeneration von Leber und Niere eintritt, mit Ikterus oder eiweißhaltigem Urin, gelegentlich auch mit Hämaturie. Früher ist das Oleum

Chenopodii öfters grammweise gegeben worden, gewöhnlich wegen ungenügender Signatur des Rezeptes. Dabei wurden viele Todesfälle beobachtet. Man sollte bedenken, daß bei einem Kind von 1 Jahr nicht mehr als 1 Tropfen als therapeutische Dosis zu geben wäre. Wenn man eine ungewöhnlich günstige therapeutische Breite von 1:10 annimmt, so müßte ein sonst gesundes 1jähriges Kind nach 10 Tropfen zugrunde gehen und bei Ernährungsstörung nach sehr viel weniger.

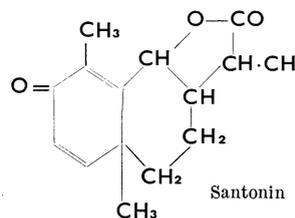
Santonin wird gewonnen aus den Flores Cinae (*Artemisia maritima* s. cina), die vor mehreren hundert Jahren durch Kreuzfahrer aus Turkestan zum erstenmal nach Mitteleuropa gebracht wurden. Die erste Veröffentlichung über Santonin erfolgte 1838 durch ROBERT MAYER, den Entdecker des Gesetzes von der Erhaltung der Energie. Santonin ist ein Laktone der Santoninsäure, das in wässriger-saurer Lösung schwer löslich, bei der Reaktion des Darmkanals dagegen leichter löslich wird. Es wird im Urin ausgeschieden, der dabei gelb wird und bei Zusatz von Alkali in Rot umschlägt; hierbei handelt es sich um Oxydationsprodukte des Santonins (s. S. 357). Santonin soll im Gegensatz zu anderen Wurmmitteln nicht auf leeren Magen gegeben werden. Es veranlaßt die Ascariden zu Fluchtbewegungen (*vermifuge Wirkung*). Sie fliehen vor dem vordringenden Gift in den Dickdarm und werden dann lebend durch Abführmittel ausgetrieben.

Santonin ist für die Darmschleimhaut nicht indifferent, besitzt vielmehr eine *lokale Reizwirkung* und kann daher zu Erbrechen und Diarrhöen führen. Wichtiger sind die Nebenwirkungen auf das *Zentralnervensystem*. Schon frühzeitig kann *Gelbsehen* eintreten, das nicht etwa durch die gelbe Farbe des Santonins veranlaßt wird, sondern durch Störung der Farbenempfindung: Bezeichnend sind auch der rasche Puls und auffällig kleine Pupillen. Höhere Dosen führen zu schweren *Krämpfen* mit anschließender Lähmung des Atmungszentrums. Auch Santonin ist rezeptpflichtig, ausgenommen in Zeltchen, Pastillen, Tabletten u. a. gebrauchsfertig dosierten Arzneiformen, die nicht mehr als je 0,05 g Substanz enthalten. Es wird bei Kindern in Dosen von 0,01 g pro Lebensjahr verordnet, doch niemals bei Kindern unter 2 Jahren. Auch sind Fälle von Idiosynkrasie beobachtet worden, so daß man zweckmäßigerweise mit der Hälfte der wirksamen Dosis anfängt.

Ein altes Ascaridenmittel, das auf besonders merkwürdige Weise seine Wirkung entfaltet, ist ein mexikanischer Feigensaft, *Leche de Higuero*; er besitzt verdauende Eigenschaften, so daß Ascariden in 1%iger Lösung innerhalb von 2 Stunden aufgelöst werden. Der natürliche Saft zersetzt sich leicht; in letzter Zeit ist es aber gelungen, ihn zu stabilisieren.

Den Rundwürmern gehört weiter der Peitschenwurm *Trichocephalus dispar* an. Er gilt im allgemeinen als harmlos, doch können bei massiver Infektion gelegentlich Krankheitserscheinungen, wie blutige Durchfälle u. a., auftreten. In den letzten Jahren hat sich herausgestellt, daß Spirocid wirksam ist. Die Behandlung, sofern eine solche überhaupt nötig ist, erfolgt in Form einer Kur, ähnlich der Lueskur. Auch Mercurochrom wird empfohlen.

Besonders gefährlich ist die Infektion mit *Trichinella spiralis*. Diese lebt bekanntlich enzystiert im Muskelfleisch („Muskeltrichine“) aller bekannten Haustiere und kann auch im Wildfleisch und im Fleisch von Tieren, die in



zoologischen Gärten gehalten werden, vorkommen. Am häufigsten ist die Infektion mit Schweinefleisch. Aus dem trichinösen Fleisch werden die Trichinen durch Verdauung freigemacht und entwickeln sich im Darm rasch zur Geschlechtsreife („Darmtrichinen“). Die Larven der Darmtrichinen durchbohren die Darmwand und wandern in die Muskulatur. Dann treten nach etwa 14 Tagen schweres Fieber, Eosinophilie, Muskelsteifigkeit und Ödeme der Augenlider, gelegentlich auch schwere Benommenheit auf. Todesfälle durch *Trichinella spiralis* sind durch die obligatorische, auch Bärenfleisch umfassende Beschau und die Warnung vor ungekochtem, nur geräuchertem oder eingepöckeltem Fleisch selten geworden. In anderen Ländern sind bis zur Hälfte aller Leichen trichinös. Ein Arzneimittel zur Behandlung der Trichinose, die meist gehäuft auftritt, ist unbekannt. Sofern die Trichinen sich noch im Darminnern befinden, erscheint eine Behandlung mit *Oleum Chenopodii* durchaus richtig.

Hakenwurmerkrankungen (*Ankylostoma duodenale* und *Necator americanus*) können sich überall dort seuchenartig entwickeln, wo eine ungenügende Beseitigung der Exkrememente vorliegt und wo gleichzeitig eine Temperatur über 25° herrscht: in Deutschland z. B. in Bergwerken, in Ziegeleien und beim Tunnelbau, in den Tropen besonders dort, wo Menschen in großen Massen zusammenleben, wie auf Plantagen. In bestimmten Gegenden sind bis zu 100% der Eingeborenen infiziert, und die Krankheit hat dort auch große wirtschaftliche Bedeutung. Die Hakenwürmer leben als Blutsauger im Darmschlauch. Die Infektion erfolgt durch ungenügende Beseitigung des Kots. In der warmen Feuchtigkeit oder in Pfützen entwickelt sich aus dem Ei die Larve, die sich in die ungenügend geschützte Haut des Menschen einbohrt und vom Darm aus einen Wanderungsweg ähnlich dem der Ascariden durchmacht. Der beste Schutz gegen die Infektion in verseuchten Gegenden ist ein gutes Schuhwerk. Unter primitiven Verhältnissen und wenn die Leute barfuß zu arbeiten haben, ist der Schutz oft sehr schwierig, so daß immer wieder Neuinfektionen eintreten. Nicht jeder Träger von Hakenwürmern hat auch als krank zu gelten; bis zu 50 Würmer sind fast immer harmlos, für andere Distrikte sind 500 Würmer als obere Grenze für die Gesundheit bezeichnet worden.

Für *chemotherapeutische Versuche* eignet sich der Hakenwurm des Hundes (*Ankylostoma caninum*), oder besser der nicht so leicht abzutreibende Hakenwurm der Katze, der derselben Spezies angehört, denn beim Hunde kann schon eine einfache Umstellung der Ernährung diese wenig festsitzenden Hakenwürmer abtreiben. Dieser Parasit kommt z. B. in bestimmten Dörfern der Rheinebene bei nahezu sämtlichen Katzen vor; seine Larven dringen auch in die menschliche Haut ein, gehen indessen wahrscheinlich sofort nach dem Eindringen zugrunde. Mit Hilfe der heutigen chemotherapeutischen Methoden sind große Fortschritte in der Behandlung der Hakenwurmerkrankheit erzielt worden und noch größere zu erwarten. Man muß bedenken, daß die besten heute in der Praxis durchgeführten Behandlungsverfahren nur 95% der Parasiten abtreiben, 5% bleiben zurück und führen allmählich zur Reinfektion einer ganzen Gegend.

Da die massive Infektion beim Menschen *schwerste Blutverluste* zur Folge hat, und auch eine mildere Infektion in Jahren und Jahrzehnten mit gefährlichen *chronischen Blutverlusten* verbunden ist, so können auch die schweren Folgeerscheinungen der Anämie (Entwicklungsstörung der Kinder, Herzstörungen, toxische Ödeme, allgemeine Kachexie, ja Schädigung ganzer Völker in körperlicher und geistiger Hinsicht) durch Wurm kuren beseitigt werden. In schweren Fällen ist gleichzeitig eine Allgemeinbehandlung notwendig, wobei besonders an hohe Eisendosen erinnert sei. Da die Ankylostomiasis in einzelnen Gegenden

eine Mortalität von 10% besitzt, so darf eine erfolgreiche Behandlung mit wirksamen Hakenwurmmitteln (Tetrachlorkohlenstoff, Ascaridol u. a.) als lebensrettend bezeichnet werden.

Bei der Bekämpfung der Ankylostomiasis hat sich das Rockefeller-Institut in New York durch Einrichtung von Stationen in gefährdeten Gebieten besondere Verdienste erworben.

Tetrachlorkohlenstoff, CCl_4 , von HALL 1921 eingeführt, ist der nächste Verwandte des Chloroforms, CHCl_3 , das ebenfalls in früherer Zeit als Wurmmittel bei Oxyuren, Hakenwürmern u. a. angewandt worden ist, gewöhnlich in Mischung mit Ricinusöl, und das noch heute gern tropfenweise einem Abführmittel zugemischt wird. Tetrachlorkohlenstoff hat eine sehr geringe Reizwirkung und wird, sofern er zur Resorption kommt, hauptsächlich mit der Atmungsluft ausgeschieden (bis 96%). Die therapeutische Dosis beträgt 2,5—3,0 ccm, am besten in Form eines besonders gereinigten Tetrachlorkohlenstoffes (Seretin); gewöhnlich gibt man 1—2 Stunden später MgSO_4 als Abführmittel. Die Heilungsziffer bei Infektion mit Hakenwürmern beträgt 95—98%. In Ägypten sind in 3 Jahren 1,6 Millionen Menschen damit behandelt worden. Es wurden dazu 11000 kg CCl_4 verbraucht; insgesamt 19 Todesfälle sind dabei beschrieben worden. Ursache war öfters das Versagen des Laxans bei Ascaridenknäueln. Besonders bewährt hat sich auch die Kombination von Tetrachlorkohlenstoff mit *Oleum Chenopodii*. Am besten werden die Hälften der angegebenen therapeutischen Dosen miteinander kombiniert. Ein solches Kombinationspräparat ist das „Bedermin“.

Die **Giftwirkungen des Tetrachlorkohlenstoffes** entsprechen durchaus nicht den optimistischen Angaben der Literatur. Zwar trifft die Angabe zu, daß Hunde im allgemeinen Riesendosen vertragen (10—20 g pro Kilogramm). Wir selber aber beobachteten z. B. einen jungen Hund, der nach 0,1 ccm pro Kilogramm unter den typischen Vergiftungserscheinungen zugrunde ging, und zwar nach einem besonders gut gereinigten Präparat. Es ist ja typisch für alle Lebergifte, daß die tödliche Dosis außerordentlich schwankt.

Die *nahe Verwandtschaft zum Chloroform* äußert sich — abgesehen von gewisser-Herzgiftigkeit — darin, daß nach der Eingabe Müdigkeit und Schläfrigkeit auftritt, oft erst nach mehreren Stunden, da der Tetrachlorkohlenstoff nur langsam resorbiert wird. Auch sind rauschähnliche Zustände beobachtet worden, ja er ist sogar vereinzelt als Rauschgift mißbraucht worden.

Gefürchtet ist die *Leberwirkung* des Tetrachlorkohlenstoffes. Viele Todesfälle sind bei gleichzeitigem Alkoholgenuß eingetreten, auch bei Alkoholikern, die keinen Alkohol erhalten hatten. Leberkranke sollen auf keinen Fall damit behandelt werden. Nach anderen Autoren soll auch gleichzeitige Darreichung von Milch oder von Fetten und Ölen die Giftigkeit erhöhen, infolge der beschleunigten Resorption des Giftes. Auch starker Fleischgenuß erhöht die Giftigkeit des Tetrachlorkohlenstoffes wegen Verminderung der Glykogenreserve der Leber.

Als besonders gefährdet gelten Fälle *mit niedrigem Blutkalkspiegel*. Hunde, die calciumarm ernährt wurden, waren überempfindlich gegen Tetrachlorkohlenstoff. Dementsprechend hat man bei Vergiftungsfällen Calciumzufuhr empfohlen (bis zu 100 ccm einer 10%igen Calciumgluconatlösung per os). Die bei schwerer Vergiftung auftretenden Konvulsionen werden durch Calciuminjektionen verhindert oder gelindert, der tödliche Ausgang wird dagegen im Tierexperiment nicht aufgehalten. Unter ungünstigen Bedingungen kann schon eine Einzeldosis von 1,5—3,0 ccm beim Erwachsenen, von 1 ccm beim Kind eine tödliche Wirkung haben.

Sofern die Kur hingegen unter allen Vorsichtsmaßnahmen (2—3 Tage vorher kohlehydratreiche, fett- und eiweißarme, calciumreiche Kost, Verbot von Alkohol und Milch, gutes Präparat, genaue Kontrolle der Abführwirkung, Eßerlaubnis erst nach Entleerung des Darms) durchgeführt wird, scheinen Todesfälle selten zu sein, nach amerikanischen Statistiken vielleicht 1:50000. Die Wiederholung einer solchen Kur soll wegen der Kumulationsgefahr nicht vor 3 Wochen erfolgen.

Ein naher Verwandter des Tetrachlorkohlenstoffs, das *Tetrachloräthylen*, $\text{CCl}_2=\text{CCl}_2$ (HALL) wird berechtigterweise (s. Tabelle S. 365) heute bevorzugt angewandt. Es wirkt therapeutisch ähnlich wie CCl_4 , hinterläßt indessen auch bei chronischer Fütterung am Hunde keinen bleibenden Leberschaden und ist daher bei Massenbehandlung viel sicherer. Es kann wegen seiner verminderten Giftigkeit auch etwas höher dosiert werden (Einzeldosis 4,0 g). In dieser Dosierung hat es selten einmal narkotische Wirkungen. Doch sind beide Stoffe beim Menschen keine Ascaridenmittel.

Eine weitere Substanz, die gegen Ascariden und Ankylostoma wirksam ist, ist *Thymol* (Bozzolo 1881) (s. S. 500).

Die **Bandwurm- oder Cestodenerkrankungen** haben durch die Fleischbeschau und durch die Abkehr vom Genuß rohen Fleisches in den letzten Jahren erheblich abgenommen.

Das gilt besonders für *Taenia saginata* (aus der Rinderfinne), deren Gegenwart mehr einen harmlosen Schönheitsfehler darstellt, aber auch für *Taenia solium* (aus der Schweinefinne), die nicht nur geschlechtsreif im Darm des Menschen vorkommt, sondern auch als *Finne* gefährlich wird (*Cysticercus cellulosae*). Aus Mecklenburg ist für das Auftreten der *Echinokokken* (aus *Taenia echinococcus*) eine Statistik bekannt, nach der bei rund 2% aller zur Sektion kommenden Fälle Echinokokkenblasen gefunden wurden. Diese Infektion entsteht wohl hauptsächlich durch das enge Zusammenleben von Mensch und Hund. Die Echinokokkenblasen können nur chirurgisch behandelt werden.

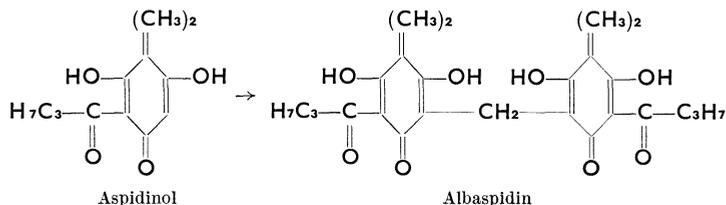
Eine besondere Bedeutung für den Osten unseres Vaterlandes besitzt die Infektion mit dem *Fischbandwurm* (*Dibothriocephalus latus*). Verantwortlich für die Infektion ist gewöhnlich ungenügend gekochter oder gebratener Fisch, häufiger indessen Genuß von rohem Fischsalat — ähnlich dem Tartarenbeefsteak. Als 2. Zwischenwirt und damit als Überträger auf den Menschen kommen in Europa hauptsächlich Hechte und Quappen in Betracht.

Wirksam bei allen Bandwurminfektionen sind oft schon einfache Maßnahmen, wie Darreichung von frischen Kürbiskernen oder $\frac{1}{2}$ l Wasser als Verweilkeistier mit 1%igem Kochsalzzusatz, 3mal wöchentlich. Auch Cocosnüsse (Fleisch und Milchsaft gleichzeitig auf den nüchternen Magen gegeben) sollen gewisse Bandwürmer abtreiben. Im allgemeinen jedoch, besonders beim Fischbandwurm, kommt man mit solchen einfachen Verfahren nicht aus. Hier muß man zu den phloroglucinhaltigen Drogen (*Rhizoma Filix*, *Flores Koso*, *Kamala*) greifen oder zu *Cortex granati*.

Aspidium filix mas, Wurmfarne, das sicherste Bandwurmmittel und älteste bekannte Wurmmittel überhaupt, wurde bereits von griechischen Ärzten des Altertums verwendet. Seine Kenntnis ging im Mittelalter verloren. Friedrich der Große kaufte ein filixhaltiges Geheimrezept und ließ es publizieren. Wirksam ist das *Rhizom*, aus dem ätherische Extrakte hergestellt werden. Diese enthalten eine Reihe nahe verwandter chemischer Stoffe, hauptsächlich komplizierter Ester von Phloroglucin und Buttersäure. Die wirksamen Stoffe sind nicht unbegrenzt haltbar und z. B. in den Tropen werden Filixpräparate rasch unwirksam.

Der gegen Bandwürmer wirksame Grundkörper ist das *Aspidinol*, dessen nächster Verwandter das hochwirksame *Albaspidin* darstellt. Das erstere ist in ölgiger Lösung, im Filmaron enthalten, und zwar so dosiert, daß 1 g Öllösung die wirksame Substanz aus 1 g Extractum Filicis enthält. Extract. Filicis (M.D. 10,0!) und Aspidinölfilicinöl (M.D. 20,0!) sind rezeptpflichtig.

Bei der Behandlung verfährt man gern nach dem bewährten Schema: Einen Tag vorher leichte flüssige Diät, abends einen Hering geben, von dem man vermutet, daß er vermizide Stoffe enthält, am nächsten Morgen nur eine Tasse Kaffee erlauben und evtl., um Schwächezustände zu vermeiden, ein Brötchen;



man verordne dann Extractum Filicis DAB., 8,0—10,0 g für Erwachsene, für Kinder — nicht unter 3—4 Jahren — entsprechend dem Körpergewicht bzw. 0,5 g pro Lebensjahr, höchstens 5,0 g. 1 Stunde nach der Einnahme wird ein rasch wirkendes Abführmittel, am besten 20—30 g Magnesiumsulfat, verabreicht. Eine beliebte Kur ist auch die mit dem Helfenberger Bandwurmmittel in Kapseln (enthaltend Filixextrakt einerseits, Ricinusöl andererseits). Filmaronöl wird wie Extractum Filicis dosiert.

Die überaus spezifische Wirkung von **Filixextrakt** gegen Bandwürmer geht aus der Tabelle hervor. Die Wirkung soll darauf beruhen, daß Filixextrakt ganz allgemein die glatte Muskulatur der wirbellosen Tiere lähmt, was beim Bandwurm dazu führt, daß er nicht mehr an die Darmschleimhaut festhaften kann. Es wird angegeben, daß der Bandwurmkopf gelegentlich so tief in den Schleimhautfalten des Darmes versteckt ist, daß er von dem Wurmmittel nicht erreicht wird, ja, daß er gelegentlich durch reflektorisch ausgelöste spastische Kontraktionen der Darmschleimhaut geschützt wird. Für den letzteren Fall hat man an einen Zusatz von Atropin zur Wurmkur gedacht.

Filixextrakt hat indessen nicht nur eine örtlich antiparasitäre Wirkung. Auch nach dem Übergang ins Blut und vom Gewebe her übt es noch eine Wirkung aus, z. B. bei der Leber-egelinfektion der Schafe, für die eine ganze Reihe von filixhaltigen Spezialmedizinen (Distol, Distomasan) empfohlen werden. Es ist fraglich, ob diese vom Blut ausgehende Filixwirkung auch beim Abtreiben der Bandwürmer eine Rolle spielt.

Die wirksame Substanz der Rhizoma Filicis hat eine starke *lokale Reizwirkung*. Sie geht bei der alkalischen Reaktion des Darminhalts in Lösung und wird dadurch wirksamer, aber auch leichter resorbierbar. Der Abbau zu unwirksamen Phloroglucinverbindungen erfolgt erst im Verlauf mehrerer Tage. Man muß daher mit lang anhaltenden Vergiftungserscheinungen rechnen. Auch besteht Kumulationsgefahr, so daß die Kur nicht vor Ablauf mehrerer Wochen wiederholt werden sollte.

Leider besitzt Extractum Filicis beim Menschen nicht die große therapeutische Breite, wie etwa bei der Bandwurminfektion der Hauskatze. Während bei richtiger Anwendung auch nach 8—10 g selten Vergiftungserscheinungen beobachtet werden, kann bei unzureichender Verordnung eine ganze Reihe der verschiedensten Nebenwirkungen auftreten; zunächst die einer schweren *Gastroenteritis* (Übelkeit, Erbrechen, eventuell von blutigen und galligen Massen, Koliken und anhaltende Diarrhöen). Auch ist Filixextrakt ein *Drüsengift* (Leberschädigung mit Gelbsucht, Nierenschädigung, eventuell Hämaturie).

In hohen Dosen ist Filix jedenfalls bei Kindern ein *Krampfgift*. Auch bei Erwachsenen sind die Vorboten dieser Krampfgiftwirkung zu beobachten (Schwindel, Erregung, Sehstörungen), die einem schweren Kollaps Platz machen

können, der gewöhnlich das Vergiftungsbild beherrscht. Gefürchtet war früher die *Neuritis optica*, die in seltenen Fällen zu dauernder Erblindung geführt hat, heute indessen aus unbekanntem Gründen nicht mehr beobachtet wird. Die Filixkur ist daher ein anstrengendes Verfahren, das man nur kräftigen Personen zuzumuten sollte. Schwangere, Alkoholiker, Dekrepite sowie Herz- und Leberkranke sind auszuschließen. Überhaupt sollte man lieber eine Kur mit Kürbiskernen oder mit einer Kombination von Kürbiskernen und Filix versuchen.

Flores Koso von *Hagenia abbyssinica* (Einzeldosis 20,0) und **Kamala**, der haarige Überzug der Früchte von *Mallotus philippinensis* (Einzeldosis 10,0, bei Kindern 2—5 g) enthalten ebenfalls wirksame Phloroglucinabkömmlinge (Kosotoxin bzw. Rottlerin), die aber bei uns verhältnismäßig wenig ärztlich verwendet werden. Beim Lagern verlieren sie ihre Wirksamkeit in wenigen Monaten.

Cortex Granati, von *Punica granatum*, besitzt dagegen als wirksamen Bestandteil nicht ein Phloroglucin-, sondern ein Piperidinderivat, nämlich 0,4% Pelletierine ($C_8H_{15}ON$), toxikologisch gesehen Krampfgifte, die später zu allgemeiner zentraler Lähmung führen. Als Frühsymptom der Vergiftung treten häufig Sehstörungen, Schwindel und Erbrechen auf. Dosis 30—100—180 g in Form von Dekokten. Infolge des Gerbstoffgehaltes kann Obstipation auftreten. Auch die Pelletierine selbst, in Form der schwerlöslichen Tannate, werden gelegentlich verwendet.

Semen Cucurbitae, Kürbissamen. Die reifen Samen enthalten eine noch unbekannt Substanz, die die Haftfähigkeit des Bandwurmkopfes vermindert. Die notwendige Dosis für das Kind beträgt 200—400 g, für Erwachsene 400 bis 700 g der ungeschälten Samen, die nach der Schälung und mit Fruchtmus vermischt gegeben werden. 2 Stunden später reicht man das Abführmittel ($MgSO_4$). Die Samen sind wenig giftig, so daß im Gegensatz zu den toxisch wirkenden Wurmmitteln (besonders Filix und *Oleum Chenopodii*) die Kur sofort wiederholt werden darf. Kürbissamen eignen sich auch zur Unterstützung der Filixkur.

Schließlich sei noch kurz auf die durch **Saugwürmer** oder **Trematoden** hervorgerufenen Krankheiten eingegangen, die hierzulande nicht oder nur selten vorkommen.

Zunächst sei die *Bilharziosis* und ihre 3 verschiedenen Formen erwähnt. (Blasenbilharziosis-Erreger: *Bilharzia (Schistosoma) haematobia* — Afrika, besonders Ägypten, Vorderasien und Südeuropa; Darmbilharziosis-Erreger: *Bilharzia mansoni* — Afrika und Südamerika, sowie die ebenfalls auch auf den Darm beschränkte *Bilharziosis japonica* oder Katayama-Krankheit — Erreger: *Bilharzia japonica* — Ostasien, besonders Japan und China). Diese Erkrankungen reagieren auf *Antimonpräparate* (s. S. 511) sowie auf *Emetin* (s. S. 523). An bestimmten Stellen Ostpreußens kommen Infektionen mit dem *Katzenleberegel* (*Opisthorchis felineus*) auch beim Menschen vor. In Rußland besitzt diese Opisthorchiasis eine große Bedeutung, während sie in China vertreten wird durch die nahe verwandte *Clonorchiasis* (Infektion mit *Clonorchis sinensis*). Sofern überhaupt eine Behandlung notwendig oder erwünscht ist, wird auf Grund der tierexperimentellen Erfahrungen dreiwertiges Antimon (Fuadin) verwandt, obwohl seine Wirkung beim Menschen nicht zufriedenstellend ist. Dasselbe gilt auch von der Goldtherapie, die im Tierversuch der Fuadinkur weit unterlegen ist.

Der in Ostasien verbreitete *Darmegel* (*Fasciolopsis Buski*) macht bei Verwendung der üblichen Wurmmittel große Schwierigkeiten. In letzter Zeit hat sich das von LAMSON 1931 eingeführte Hexylresorcin als bis zu einem gewissen Grade wirksam erwiesen.

An dieser Stelle seien noch einige weitere Infektionen des Menschen durch tierische Parasiten (*Protozoen*) angeführt: Die *Lamblienruhr*, die zwar kosmopolitisch, aber besonders

häufig in den Tropen ist, ist bisher mit *Neosalvarsan* behandelt worden (einmal 0,6 g intravenös). Neuerdings hat sich das Malariamittel Atebrin als wirksam erwiesen (3mal 0,1 Atebrin, 3—5 Tage lang). Die ebenfalls weitverbreitete *Balantidenruhr* reagiert ähnlich der Amöbenruhr auf Yatren und Emetin (s. S. 523).

Schrifttum.

Verdauung.

EPPINGER, H., H. KAUNITZ u. H. POPPER: Die seröse Entzündung. Eine Permeabilitäts-Pathologie. Wien 1935. — FREY, W. v.: Untersuchungen über Ileus- und Fäulnisgifte. Z. exper. Med. 82, 278 (1932). — MAREK, J. u. a.: Pathologie der Verdauungsvorgänge. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 3, S. 1045. Berlin 1927. — SZIDAT, L. u. R. WIGAND: Leitfaden der einheimischen Wurmkrankheiten des Menschen. Leipzig 1934. — STRAUB, W.: Die Filixgruppe. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 2¹, S. 1548. Berlin 1924. — TRENDELENBURG, P.: Bewegungen des Darmes. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 3. Berlin 1927. — VERZÁR, F. u. a.: Resorption und Ablagerung. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 4, S. 3. Berlin 1929. — BRUMPT, E.: Précis de Parasitologie, 5. Aufl. Paris 1936. — OELKERS, H. A.: Pharmakologische Grundlagen der Behandlung von Wurmkrankheiten. Leipzig 1943. — BRUMPT, E. u. M. NEVEU-LEMAIRE: Parasitologie des Menschen. Übersetzt von A. ERHARDT. Berlin 1942.

VII. Blut und Gewebe.

Erster Teil.

Chemisch-physikalische Eigenschaften.

1. Allgemeine Übersicht.

a) Säure-Basenhaushalt.

Nach ARRHENIUS beruht die Leitfähigkeit des Wassers für den elektrischen Strom darauf, daß dieses teilweise in Ionen, d. h. elektrisch entgegengesetzt geladene Teilchen, dissoziiert ist. In ganz besonders reinem Wasser, dem sogenannten Leitfähigkeitswasser, sind genau so viel $\overset{+}{\text{H}}$ - wie OH^- -Ionen enthalten. Gewichtsmäßig ist ihre Menge sehr klein. Sie beträgt rund 10^{-7} Grammoleküle pro Liter. Neutrales Wasser enthält demnach $\frac{1}{10^7}$ g $\overset{+}{\text{H}}$ - und $\frac{17}{10^7}$ g OH^- -Ionen.

In Säuren ist der Gehalt an $\overset{+}{\text{H}}$ -Ionen gegenüber dem an OH^- -Ionen erhöht. Dort kann er mehr als 1 g pro Liter betragen. Der Gehalt an $\overset{+}{\text{H}}$ -Ionen bestimmt die Stärke der Säuren. In Laugen ist er stark erniedrigt, bis zu 10^{-14} g $\overset{+}{\text{H}}$ -Ionen pro Liter. Dementsprechend sind mehr OH^- -Ionen darin enthalten. Der Gehalt an OH^- -Ionen bestimmt die Stärke der Laugen.

Es hat sich als zweckmäßig herausgestellt, die Reaktion einer Lösung nicht einfach durch die tatsächlich vorhandenen Gewichtsmengen an $\overset{+}{\text{H}}$ -Ionen zu definieren, sondern durch den negativen Exponenten dieser Zahl. Von einer Lösung, die im Liter 10^{-7} Grammoleküle $\overset{+}{\text{H}}$ -Ionen enthält, sagt man daher, sie besitzt ein p_{H} von 7,0. Der p_{H} -Wert der Säuren schwankt zwischen p_{H} 0 und 7,0, der Laugen zwischen p_{H} 7,0 und 14,0. Auch die Körpersäfte besitzen einen ganz bestimmten p_{H} -Wert (Abb. 75).

Man kann diese Reaktion auf einfache Weise bestimmen, da man Farbstoffe kennt, die bei einem ganz bestimmten p_H umschlagen. Solche Farbstoffe nennt man Indicatoren. Eine wässrige Lösung wie Urin kann indessen Lackmus blau färben, während gleichzeitig Phenolphthalein farblos bleibt. Nach der alten Bezeichnungsweise kann daher ein solcher Urin sauer oder alkalisch reagieren, je nach der Natur des Farbstoffes, den man als Indicator gewählt hat. Dadurch entstehen erfahrungsgemäß große Verwirrungen, und es ist offensichtlich besser, die Reaktion als Funktion des p_H anzugeben. Die Messung des p_H erfolgt mit Hilfe von bestimmten Indicatoren (L. MICHAELIS, SÖRENSEN) oder durch Messung p_H -abhängiger Potentiale gewisser Elektroden (H_2 , Chinhydron) mit Hilfe von elektrischen Meßvorrichtungen.

Die normale Reaktion des Blutes liegt zwischen p_H 7,30 und 7,45. Jede stärkere Abweichung von diesem Wert (Acidosis und Alkalosis) muß zu schweren Allgemeinerscheinungen führen.

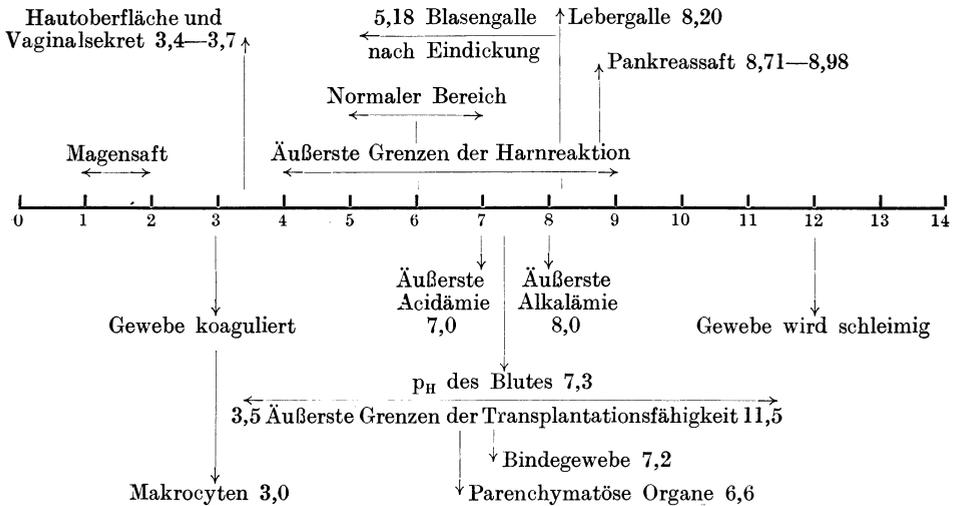


Abb. 75. Reaktion der Körpersäfte als p_H -Werte.

Die H -Ionen-Konzentration des Blutes entsteht dadurch, daß gleichzeitig Basen (Bicarbonat, alkalische Phosphate, alkalische Gruppen der Eiweißkörper, Oxyhämoglobin u. a.) und Säuren (Kohlensäure, saure Phosphate, saure Gruppen der Eiweißkörper, reduziertes Hämoglobin u. a.) vorhanden sind, die nach dem Massenwirkungsgesetz miteinander reagieren. Auch die bei Muskeltätigkeit entstehende Milchsäure oder die im intermediären Stoffwechsel entstehenden Ketokörper (β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure) greifen in die Reaktion ein. An der Regulation des Säure-Basenhaushalts des Blutes beteiligen sich auch die roten Blutkörperchen, indem sie durch Verschiebung von Chlorionen, die in den Blutkörperchen ein- und auswandern, dem Blute je nach Bedarf Säuren oder Basen zur Verfügung stellen. Ein ähnlicher Austausch geht auch zwischen Blut und Gewebe vor sich.

Da im Blut nebeneinander große Mengen von Stoffen enthalten sind, die je nach Bedarf Säuren oder Alkalien aufnehmen, so spricht man auch von *Puffer-systemen*, z. B.



Die weitaus stärkste Wirkung in dieser Hinsicht besitzt das System $\frac{\text{CO}_2}{\text{NaHCO}_3}$. Die sog. Alkalireserve des Blutes besteht größtenteils aus Natriumbicarbonat.

Acidosis entsteht durch Anhäufung von Säuren oder Verlust an Alkali. Sofern dies ohne meßbare Veränderungen der Blutreaktion vor sich geht, spricht man von *kompensierter Acidosis*, sofern gleichzeitig die Blutreaktion sich verschiebt, von *unkompensierter Acidosis* oder *Acidämie*. Beruht die Acidosis auf dem Auftreten von Ketosäuren, so spricht man auch von *Ketosis* (s. S. 35).

Acidosis kann auch dadurch eintreten, daß — wie in gewissen Fällen von sekundärem Schock — das Natriumbicarbonat in das Gewebe abwandert oder dem Körper verlorengelassen (durch Erbrechen von Duodenalinhalt, durch Pankreas- und Gallenfisteln, bei schweren Diarrhöen). Dieser Zustand wird von HENDERSON auch als *Acarbie* bezeichnet.

Frühsymptome der *Acidosis* sind Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerz, Schwindel und *Erbrechen*. Später kann durch Dehydratation der Kolloide eine heftige *Polyurie* einsetzen, die zu Erscheinungen der Anhydrämie führt, wie Muskel- und Leibscherzen. Die Atmung ist von Beginn an vermehrt. Zuletzt tritt schwerer Lufthunger (große KUSSMAULSche Atmung) auf, übergehend in das *azidotische Koma* (s. S. 391). Schwere Acidosis tritt auch auf nach Methylalkohol und vielen anderen technischen Lösungsmitteln (FLURY).

Alkalosis entsteht dementsprechend durch Verlust von *Säuren* (Hyperventilation, Erbrechen von Magen-Salzsäure u. a.), oder durch Anhäufung bzw. Verabreichung von Alkalien. Je nachdem, ob die Blutreaktion gleichbleibt oder sich meßbar verändert, spricht man von *kompensierter* oder *unkompensierter Alkalosis* (bzw. *Alkalämie*).

Frühsymptome der Alkalosis sind Appetitlosigkeit, Kopfschmerz, Schwindel und Erbrechen neben allgemeiner psychischer Abgeschlagenheit und einer eigentümlichen *Veränderung des Charakters*. Der Patient wird schwierig, reizbar und gedankenlos. Es tritt *Conjunctivitis* auf. Infolge der alkalischen Reaktion wird das Blutcalcium entionisiert, und es setzen leichte *Tetanie*-Symptome ein. Auch kann eine schwere *Schädigung der Niere* eintreten, die sich frühzeitig äußert in einer Erhöhung des notwendig zu untersuchenden Reststickstoffs mit Auftreten von Harnweiß und später in *Anurie*. Zuletzt erfolgt eine zunehmende Lähmung der lebenswichtigen Zentren mit Kollapserscheinungen und Lähmung der Atmung, übergehend in *alkalotisches Koma*. Die Gefahr war früher besonders groß bei der Alkalibehandlung des Diabetes (30—50—60, ja bis zu 300 g NaHCO₃ täglich oder gar 500—750 ccm einer 3—4%igen Sodalösung intravenös), wenn sie ohne Kontrolle der Alkalireserve und bei ungenügender Nierenfunktion durchgeführt wurde.

Vom gesunden Menschen können solche Alkalimengen nicht neutralisiert werden. So gingen von 7 Personen, die je 78 g NaHCO₃ rectal erhalten hatten, 4 zugrunde, und zwar zeigten sich bei dieser akuten Vergiftung Tachykardie, Leibscherzen, profuse Schweiß, Hyperpyrexie. Als Frühsymptom trat Tetanie auf (HEALY) (s. S. 329).

In therapeutischer Hinsicht ist bemerkenswert, daß Natriumbicarbonat bei der *Claudicatio intermittens* wirksam ist (LEWIS). Man stellt sich vor, daß örtlich entstehende saure Stoffwechselprodukte neutralisiert werden. In neuerer Zeit wird auch angegeben, daß Alkali bei starken sportlichen Anstrengungen die Ermüdung hinauszögert.

Das Krankheitsbild der Acidosis höheren Grades ist gewöhnlich mit Acidämie, Alkalosis höheren Grades mit Alkalämie verbunden. Beide Zustände

aber können andererseits durch biologische Gegenregulationen weitgehend *kompensiert* werden, so daß sie — wie bei der Akklimatisation — symptomlos verlaufen.

Verändert sich z. B. die Reaktion des Blutes nach der sauren Seite, so versucht der Organismus dem entgegenzusteuern, und zwar hauptsächlich durch Erregung des Atmungszentrums, so daß ein zusätzlicher Teil der Blutkohlensäure abgeraucht wird. Aber auch die Niere beteiligt sich durch stärkere Ausscheidung saurer Valenzen, besonders in Form des sauren Natriumphosphates NaH_2PO_4 . Gleichzeitig kann sich der Körper durch Bildung von Ammoniak aus Harnstoff zusätzliches Alkali verschaffen, obwohl NH_4 -Salze auch ohne eigentliche Säurevergiftung im Harn auftreten können.

Wird die Reaktion des Blutes nach der alkalischen Seite verschoben, so kommen entgegengesetzte Regulationen ins Spiel, die den Zustand der Alkalosis völlig kompensieren können.

b) Mineralstoffwechsel.

Mineralsalze. Treffen Säuren und Basen aufeinander, so entstehen die entsprechenden Salze. Die anorganischen Salze zeichnen sich dadurch aus, daß sie einen starken *osmotischen Druck* entwickeln. Dieser entsteht bekanntlich dadurch, daß bestimmte semipermeable Membranen zwar für Wasser, nicht aber für die osmotisch wirkenden Stoffe durchgängig sind. Dann entsteht infolge der Bewegung der Moleküle und Ionen ein einseitiger Druck auf die Grenzfläche. Semipermeable Membranen finden sich im Körper an vielen Stellen, in weißen und roten Blutkörperchen, in Gewebszellen u. a. Der osmotische Druck des Blutes und der Gewebsäfte entspricht beim Säugetier dem einer 0,9%igen Kochsalzlösung. Dementsprechend enthält die physiologische NaCl-Lösung des DAB. 9 g Kochsalz im Liter. *Isotonisch* ist z. B. auch eine Lösung von 1,8% Natriumsulfat, von 3,4% Magnesiumsulfat, von 3,8% Natriumcitrat, von 5% Traubenzucker.

Im gleichen Sinne spricht man von *hypotonischen* und *hypertonischen* Lösungen. Bringt man *rote Blutkörperchen* in hypotonische Lösungen, so quellen sie auf, und es erfolgt Hämolyse. In hypertonischen Lösungen schrumpfen sie und werden stechapfelförmig. In isotonischen Lösungen behalten sie ihre Form und Größe.

Ebenso verhalten sich die *Gewebszellen*, die durch Injektion nicht isotonischer Lösungen zur Quellung oder Schrumpfung gebracht werden. Damit ist ein intensives Schmerzgefühl verbunden. Man pflegt daher nach Möglichkeit alle Lösungen, die zur subcutanen Injektion bestimmt sind, durch Zusatz von Kochsalz oder von anderen Stoffen isotonisch zu machen. Aus dem gleichen Grunde sollte man solche Lösungen möglichst auf einen pH -Wert von 7,3 einstellen, obwohl das aus Gründen der Haltbarkeit nicht immer möglich ist.

Infundiert oder injiziert man größere Mengen einer hypertonischen Lösung (z. B. $\frac{1}{2}$ bis 1 Liter einer 1,5%igen NaCl-Lösung — auch unter Zusatz von 5% Traubenzucker oder Calorose —, bzw. 100—300 ccm einer 5%igen NaCl-Lösung, bzw. 20 ccm einer 20%igen NaCl-Lösung, bzw. eine physiologisch ausbalanzierte hypertonische Lösung von 13,5 g NaCl, 0,45 g $\text{CaCl}_2 + 6 \text{H}_2\text{O}$, 0,7 g KCl auf 1 Liter Wasser) ins Blut, so setzt ein Diffusionsstrom aus den Geweben ins Blut ein, und es erfolgte eine *Auffüllung des Kreislaufs* (s. S. 426). Ähnliches erreicht man durch intravenöse Zufuhr von 40%iger Traubenzuckerlösung; 30 ccm dieser Lösung bewirken für kurze Zeit eine Blutverdünnung von ungefähr 500 ccm Flüssigkeit. Man hat bis zu 100 cm^3 einer 50%igen Lösung injiziert. Da Wasser aus den Geweben nachdringt, so erfolgt z. B. eine sichtbare *Schrumpfung des Gehirns* und eine Drucksenkung der Cerebrospinalflüssigkeit. *Örtliche und allgemeine Ödeme* werden auf das Blut abgeleitet. Durch Schrumpfung der willkürlichen Muskulatur entsteht die Neigung zu

Kontrakturen (Wadenkrämpfe). Da der injizierte Traubenzucker sehr rasch durch die Nieren ausgeschieden wird, so setzt eine starke **Diurese** ein (s. S. 463). Nach höchsten Mengen von hypertotonischen Lösungen können auch Allgemeinerscheinungen auftreten, die vom Zentralnervensystem ausgehen: anfangs Erregung, später Lähmung. *Hypotonische Lösungen* wirken dem entgegen; diese führen unter anderem zu einer *Hirnschwellung*.

Diese gesamten, durch Osmose entstehenden Wirkungen, die den „*Krytalloiden*“ in starkem Maße, den „*Kolloiden*“ in geringem Maße zukommen, bezeichnet man auch als deren „*Salzwirkungen*“. Diese sind um so deutlicher, je weniger chemische Wirkungen des Moleküls gleichzeitig hineinspielen. Als Beispiel seien die Sulfate oder die hypertotonischen Traubenzuckerlösungen angeführt: Die hierdurch herbeigeführten Funktionsänderungen beruhen fast ausschließlich auf osmotischen Wirkungen.

Den Angriffspunkt der Salz- und Ionenwirkungen bilden in erster Linie die Kolloide der Zelle und der Zellmembranen.

Nach der Darstellung von O. EICHLER spielen bei der Prüfung anorganischer Salze die HOFMEISTERSCHEN oder lyotropen Reihen eine gewisse Rolle. Diese Reihen ordnen die Anionen und Kationen in der Folge, nach der sie bestimmte physikochemische Eigenschaften unbelebter Systeme beeinflussen. Sie wurden von HOFMEISTER bei der Quellung von Gelatine gefunden.

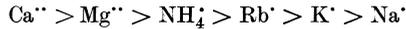
Wurden Gelatinescheiben in Salzlösungen gleicher Konzentration gebracht (z. B. $\frac{1}{2}$ NaCl, NaBr, NaJ usw.), bei denen das Kation gleich blieb und das Anion wechselte, dann ergab sich bei manchen Anionen eine stärkere Wasseraufnahme als bei anderen. Die Reihe in einfachster Form zeigt nach Begünstigung der Quellung folgende Anordnung: $SO_4' < Cl' < Br' < NO_3' < J' < SCN'$, d. h. J' und SCN' wirken stärker quellend als Cl' und Br' , während z. B. SO_4' noch schwächer wirkt, ja unter bestimmten Bedingungen sogar zur Entquellung, d. h. Schrumpfung, Anlaß geben kann. Das ist die Anionenreihe, in die auf der linken Seite Fluorid, Citrat, Acetat, Ferrocyanid, Phosphat, auf der rechten Chlorat, Perchlorat, Bromat, Jodat und viele andere einzuordnen sind. Nun beschränkt sich diese Anordnung nicht nur auf die Quellung; man findet z. B. bei J' und SCN' nicht nur ausschließliche Quellung, sondern auch eine Auflösung der Gelatine, d. h. eine Peptisation. Diese Peptisation findet auch therapeutische Anwendung, da es möglich ist, auf leicht zugänglichen Schleimhäuten festhaftenden zähen Schleim aufzulösen und eingeschlossene Krankheitskeime einem beigefügten Desinfektionsmittel zugänglich zu machen (Mucidan). Zu solchem Effekt bedarf es aber höherer Konzentrationen. Deshalb ist es nicht ausreichend, die Wirkung dieser Anionen im Organismus auf die Formel Quellung und Entquellung bringen zu wollen. Hier stehen noch eine Reihe anderer physikochemischer Eigenschaften der Anionen als Möglichkeit der Einwirkung zur Verfügung.

Von diesen ist als erstes die Anreicherung an Oberflächen zu nennen, wodurch deren Ladungsdichte vermehrt wird (SCN' am stärksten), die Beeinflussung der Permeabilität, die Änderung des Lösungsmittels (schwächste Hydratation bei SCN') usw. Die obige Reihenfolge wird dabei in geringem Maße abgeändert, kann sich sogar unter besonderen Verhältnissen völlig umkehren. So werden lyophobe Kolloide durch SCN' am stärksten geflockt, nicht peptisiert, und zwar schon durch ganz kleine Konzentrationen (z. B. 0,001 mol).

Für die physiologische Wirkung ist gerade die Beeinflussung der Grenzflächen als besonders wesentlich anzunehmen, zumal sie sich schon in kleineren Konzentrationen erwarten läßt. Hier ist eine Beeinflussung der Permeabilität auch für andere Stoffe noch nicht einmal der wichtigste Faktor.

Zwei Punkte sind bei der Anwendung der lyotropen Eigenschaften der Ionen zu beachten, nämlich die Schwierigkeit, den einen oder anderen physiologischen Effekt mit einer physikalischen Eigenschaft zu identifizieren, und vor allem die Unmöglichkeit, die lyotropen Eigenschaften ausschließlich für den Effekt in vivo verantwortlich zu machen. So werden SCN' und J' zwar peptisieren, aber man wird schwerlich die Wirkung bei Arteriosklerose darauf exakt zurückführen können. Auch im unbelebten kolloidalen System spielt die Ladung für manche Vorgänge eine Rolle (Cl' , SO_4' , $Fe(CN)_6^{4-}$). In vivo aber treten chemische Eigenschaften an die Spitze: Ca-Fällung durch Phosphat oder Fluorid, Oxydationswirkung von ClO_3' , Oxydierbarkeit von J' und damit Leichtigkeit, es in organische Bindung (Thyroxin) einzu-
fügen, Komplexbildung mit Schwermetallen (F' , SCN') usw.

Wenn schon bei der Reihe der Anionen solche Faktoren hervortreten und die Einfachheit der Betrachtung trüben, dann wird das noch deutlicher bei der Reihe der Kationen, die etwa in entsprechender Weise mit



geschrieben werden kann, mit außerordentlich häufigen Abweichungen. Wie wenig hier lyotrope Eigenschaften für die Pharmakologie in Frage kommen, ist aus dem großen Unterschied der physiologischen Bedeutung von K und Na⁺ ohne weiteres ersichtlich (nach O. EICHLER).

Bei Zufuhr hoher Jodiddosen sind neben der spezifischen Wirkung der Jodionen auch die *allgemeinen Salzwirkungen* nicht zu vernachlässigen (s. S. 379). In gewissen Punkten ähneln die Jodide daher den Chloriden oder Bromiden (Mehrsekretion von Bronchialschleim, Verflüssigung des Schleims, Diurese u. a.). Doch scheint sich in diesen Einzelwirkungen immer auch der spezifische Einfluß der Jodionen geltend zu machen.

Der Mineralstoffwechsel ist abhängig von der Ernährung (s. S. 22ff.); er steht u. a. unter dem Einfluß der Verdauung (s. S. 335), der Atmung (s. S. 384); er wird reguliert durch viele innersekretorische Drüsen (s. S. 65ff.), sowie durch Leber (s. S. 339) und Nieren (s. S. 454).

c) Kolloide.

Als Kolloide oder leimähnliche Stoffe bezeichnet man jene Bestandteile, die beim Dialysieren durch eine Pergamentmembran oder beim Ultrafiltrieren durch ein Kollodium- oder Cellophanfilter von den leichtbeweglichen niedermolekularen Krystalloiden getrennt werden. Zu den Kolloiden gehören Eiweißkörper, Fette, hochmolekulare Kohlehydrate u. a. Es handelt sich hier um große Moleküle mit starken Oberflächenkräften, die dazu neigen, sich je nach den Bedingungen zu größeren Partikeln zusammenzulagern (grobdisperse Form) oder in feinere Teilstücke auseinanderzufallen (feindisperse Form). In vielen pathologischen Zuständen besitzen die Eiweißkörper eine erhöhte Tendenz, in grobdisperse Form überzugehen. Man spricht dann von einer „erhöhten Labilität der Serumeiweißkörper“. Sie äußert sich u. a. in der SACHS-GEORGISCHEN Reaktion.

Solche Kolloide sind häufig sehr empfindlich gegen geringe *Änderungen der Reaktion*. Geringste Mengen von Säuren oder Alkalien können genügen, um sie zum Quellen oder Schrumpfen zu bringen. Darauf beruht z. B. die Polyurie, die nach Zufuhr von Mineralsäuren oder von Salmiak eintritt.

Auch wird der Dispersitätszustand bestimmt durch die *Anwesenheit der Mineralsalze*. So führt das Natriumion zu einer erhöhten Dispersität der Eiweißmoleküle. Damit ist eine Aufquellung verbunden (hydropigene Wirkung von Kochsalz). Auf der anderen Seite verursacht Calcium eine Zusammenlagerung der Moleküle: Die entzündungswidrige Wirkung von Calcium wird auf diese Kolloidverfestigung zurückgeführt. Über die HOFMEISTERSCHEN Reihen s. S. 379.

Auch durch bestimmte intravenös verabfolgte *Arzneistoffe und Gifte* wird der physikalische Zustand der Eiweißkörper verändert (*anaphylaktoide Zustände*).

Es gibt auch irreparable Veränderungen der Kolloidstruktur von Haut und Schleimhäuten, wie die Ausfällung der Eiweißkörper mit Hilfe von Gerb- und Ätzmitteln. Auch die *Adstringentien* wirken durch Bildung eines feinen oberflächlichen, lederähnlichen Häutchens unter besonderer Beteiligung der elastischen Fasern des Stützgewebes (siehe S. 415).

Die Kolloide in Blut und Geweben besitzen auch einen *osmotischen Druck*, der indessen wegen der relativ geringen Zahl der Moleküle sehr viel kleiner ist als bei Krystalloiden. Im Serum ist er zuerst von STARLING mit 30—40 mm Hg gemessen worden. Da die Glomeruluskapsel der Niere eine semipermeable

Membran nicht für Krystalloide, wohl aber für die Serumkolloide darstellt, so muß bei einem Blutdruck von 40 mm die gesamte im Blut vorhandene Wassermenge osmotisch gebunden sein (Abb. 76). Unterhalb dieses Wertes kann also kein Urin mehr ultrafiltriert werden. Unter bestimmten Umständen, z. B. bei schweren Nierenkrankheiten, ist der osmotische Druck der Serumkolloide vermindert (GOEVAERTS). Gleichzeitig findet man oft wegen der starken Eiweißverluste durch den Harn eine erhebliche *Erniedrigung des Plasma-eiweißwertes*. In solchen Fällen werden sich *Ödeme* bilden, da die Serumeiweißkörper ihre Funktion des Wassertransportes nicht mehr erfüllen können. Die Kolloide sind auch für den *Blutersatz* wichtig (s. S. 426).

Der Abtransport von körperfremden Kolloidteilchen, die ins Blut gelangen, erfolgt durch die Phagozytose der Leukozyten. Ein anderer Teil, besonders die negativ geladenen Kolloide, wird vom Retikuloendothel aufgenommen und gespeichert. Injizierte Farbstoffe, wie Kongorot oder chinesische Tusche, werden in den KUPFFERSchen Sternzellen der Leber, dem Retikuloendothel der Milz und in den Lymphdrüsen wiedergefunden. Sie können sich dort in so hohen Mengen anhäufen, daß eine „Blockade“ des Retikuloendothels erfolgt. Mit solchen Versuchen kann man nachweisen, daß das Retikuloendothel mit der Bildung von Antikörpern zu tun hat (ASCHOFF).

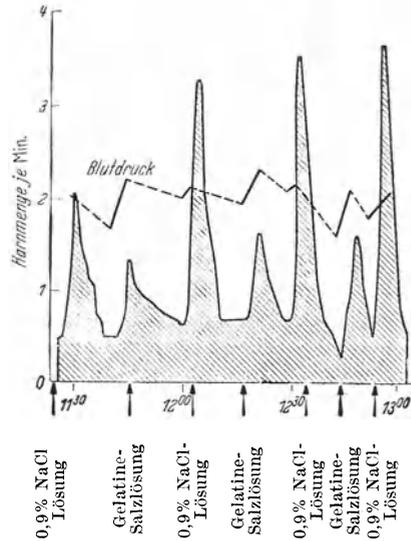


Abb. 76. Harnausscheidung nach intravenöser Injektion von Kochsalzlösung mit und ohne Gelatinezusatz. Man sieht die Abhängigkeit der Diurese vom osmotischen Druck der in der Blutbahn befindlichen Kolloide. (Nach KNOWLTON.)

d) Redoxsysteme.

Unter Redoxsystemen versteht man Stoffe, die in wässriger Lösung bei bestimmtem p_H ein reversibles Gleichgewicht zwischen oxydierter und reduzierter Form aufweisen.

Redoxsysteme einfachster Art sind Metallionen, die in verschiedenen Wertigkeiten nebeneinander vorkommen. Mischt man von solchen Redoxsystemen gleiche Mengen von oxydierter und reduzierter Form, so bildet sich gegenüber einer Normalwasserstoffelektrode ein bestimmtes elektrisches Potential, das typisch für die verschiedenen Redoxsysteme ist.

Bei den anorganischen Redoxsystemen wie Fe^{+++}/Fe^{++} , Cu^{++}/Cu^+ , Hg^{++}/Hg^+ stellt diese Potentialdifferenz nichts anderes dar als die bekannte Spannungsreihe der Elemente.

Ähnlich liegen die Verhältnisse auch bei organischen Redoxsystemen, deren Potential gegen die Normalwasserstoffelektrode positiver oder negativer Natur sein kann.

Ordnet man solche Redoxsysteme auf Grund der Potentialdifferenz, so wirken Stoffe mit stärker positivem Potential oxydierend, mit stärker negativem

Tabelle 9. Redoxpotentiale in Volt bei Mischung gleicher Mengen von oxydierter und reduzierter Form ($p_H = 7,0$).

2,6 Dichlorphenolindophenol . . .	+ 0,271	Methylenblau	+ 0,011
Hämoglobin	+ 0,152	Gelbes Ferment	- 0,06
Cytochrom	+ 0,123	Ascorbinsäure	- 0,081
Cystein	+ 0,078	Laktoflavin	- 0,18

Potential reduzierend auf die übrige Reihe. Diese Umsetzungen werden so lange weitergehen, bis ein Potential erreicht ist, das allen Redoxsystemen genügt, oder — anders ausgedrückt — bei einem bestimmten Potential werden im Reagensglase die verschiedenen Redoxsysteme in einem ganz bestimmten, jedesmal verschiedenen Mischungsverhältnis von oxydierter und reduzierter Form nebeneinander existieren.

Da sich die Redoxlage des Körpers verschieben läßt, z. B. mit Hilfe von Ascorbinsäure oder Cystein, so wird gleichzeitig auch das Verhältnis von Fe^{II}/Fe^{III} , Cu^I/Cu^{II} , von oxydiertem zu reduziertem Laktoflavin, Cytochrom, Orasthin und anderen physiologischen Redoxsystemen sich ändern können. Daraus ergibt sich die große praktische Bedeutung der Redoxsysteme.

Im lebenden Körper pendeln die Redoxsysteme zwischen der oxydierten und der reduzierten Stufe hin und her — unter Beteiligung des wechselnden Sauerstoffdruckes —, so daß katalytische Wirkungen entstehen können. Auch werden die verschiedenen Redoxsysteme gegeneinander geschützt, so daß von einem zum anderen Energiegefälle entstehen. Das Potential der physiologischen Redoxsysteme im lebenden Gewebe ist daher nicht genau bekannt.

Man weiß indessen, daß es Redoxsysteme mit hohem positivem Potential, also mit stark oxydierenden Eigenschaften gibt, wie z. B. Hämoglobin:Oxyhämoglobin oder Cytochrom, andere mit mittlerem oder stark negativem Potential wie Ascorbinsäure, Cystein, red. Glutathion. Zu den letzteren gehört auch das besonders stark reduzierende Laktoflavin (Vitamin B_2), so daß WAGNER-v. JAUREGG diese Substanz auch als das „Methylenblau des Organismus“ bezeichnet. Bei Kuppelung des Laktoflavins mit der entsprechenden Eiweißkomponente zum WARBURGSchen gelben Ferment wird das Potential erheblich positiver.

Man nimmt an, daß das Energiegefälle zwischen den einzelnen Redoxsystemen die Quelle der Arbeitsleistungen im lebenden Organismus ist, insofern, als durch das Hinundherpendeln zwischen oxydierter und reduzierter Form Reduktionen und Oxydationen zustande gebracht werden (HEINR. WIELAND und WARBURG). Auch können sich Redoxsysteme mit gleichem Potential in bestimmten physiologischen Funktionen vertreten, so daß z. B. gewisse Leistungen des Sauerstoffes auch mit Farbstoffen wie Methylenblau zu erzielen sind.

Methylenblau hat dementsprechend eine spezifische Wirkung auf bestimmte Redoxsysteme. Es ist ein Methämoglobinbildner und dieses ist die Ursache für die bekannte *Entgiftung* der *Blausäure*; das Anlagerungsprodukt der Blausäure an Methämoglobin ist nämlich ungiftig. Andererseits wirkt Methylenblau der *Methämoglobinbildung durch Anilin-körper* entgegen. Bei Vergiftung mit Nitrophenol, aber auch z. B. mit Sulfonamiden sieht man auf die übliche Dosis von Methylenblau (10—50 cm^3 einer 1%igen Lösung i.v.) einen schnellen Rückgang der Blutveränderung in etwa 15—30 Minuten; wirksam sind auch perorale Gaben von etwa 5,0 g. Bei anderen Formen der Anoxämie ist Methylenblau wirkungslos. Der Farbstoff wirkt bemerkenswerterweise z. B. in 1%iger Lösung auf Wunden und Verätzungen auch *analgetisch*, und die Schmerzen treten wieder auf, wenn Methylenblau farblos wird. Die Wirkung hängt daher offensichtlich mit dem Redoxpotential zusammen.

Der Körper versucht die mittlere Redoxlage des Blutes und der Gewebe, die sich mit Hilfe von Redoxfarbstoffen wie Methylenblau messen läßt, ähnlich festzuhalten wie die anderen physikalischen Konstanten. Bei gewissen Krankheiten, wie Beriberi, geht die Fähigkeit zur Reduktion von Methylenblau verloren (KOLLATH). Andererseits läßt sich auch durch Zufuhr z. B. von Cystein, Glutathion und Ascorbinsäure die Redoxlage verändern.

So erklärt sich am besten die gemeinsame Wirkung dieser drei Körper bei der Entgiftung von Diphtherietoxin und bei der Aufhellung der unbekannteren Farbstoffe, die bei der ADDISONschen Krankheit in der Haut abgelagert werden.

Im Gegensatz zum Blut ist die mittlere Redoxlage der verschiedenen inneren Organe durchaus verschieden. So haben Versuche mit den Redoxfarbstoffen *Alizarinblau* und *Indophenol* den Beweis erbracht, daß die Reduktionsleistungen — kenntlich an der Entfärbung der Farbstoffe zu Leukoverbindungen — besonders auffallend sind in Leber, Niere und Lunge, während z. B. der Herzmuskel wesentlich weniger reduziert. Dieser Unterschied zeigt sich z. B. auch beim Übergang von fünfwertigem Arsen in die dreiwertige Form, was im Blut sehr schnell vor sich geht, so daß bei intravenöser Injektion die beiden Stoffe annähernd gleich toxisch sind. Im Froschherzen dagegen ist die dreiwertige Form 300mal giftiger, weil die Reduktionsvorgänge in diesem Organ sehr schwach sind (JOACHIMOGLU).

Redox-Katalysatoren. Physikalisch-chemisch ist das Redoxpotential ein Maß für die freie Energie des Redoxsystems, und zwar kann die oxydierte Stufe nur die hydrierte Stufe aller negativeren Systeme oxydieren, die hydrierte Stufe umgekehrt nur die oxydierte positiverer Systeme hydrieren. Die Bedingungen für das Reagieren zweier Redoxsysteme sind aber nicht nur durch ihren Energieunterschied gegeben, sondern auch durch die Reaktionsgeschwindigkeit der einzelnen Komponenten. Die Reaktionsgeschwindigkeit von reinstem Cystein und reinstem Sauerstoff ist z. B. so klein, daß trotz des viel höheren Redoxpotentials des Oxydationsmittels keine Oxydation stattfindet. Fügt man aber Spuren eines weiteren geeigneten Redoxsystems hinzu, dessen Potential zwischen demjenigen von Sauerstoff und Cystin/Cystein liegt, z. B. $\text{Cu}^{++}/\text{Cu}^+$, so findet die Reaktion mit großer Geschwindigkeit statt, da innerhalb des gebildeten Komplexsalzes sowohl Cu^{++} mit Cystein rasch zu Cu^+ und Cystin reagiert, als auch Cu^+ rasch mit Sauerstoff zu Cu^{++} zurückoxydiert wird. Das System $\text{Cu}^{++}/\text{Cu}^+$ übt also einen katalytischen Einfluß aus und trägt deshalb die Bezeichnung Redoxkatalysator.

Die biologische Bedeutung der Redoxkatalysatoren erstreckt sich auf die ganze Reihenfolge der Oxydationen und Wasserstoffverschiebungen. Die Wirkstoffe der dehydrierenden Fermente sind solche Redoxkatalysatoren: Das *Häm-
atmungsferment* z. B. ermöglicht die Oxydation des *Cytochroms* durch Sauerstoff, die *Pyridinnucleotide* (auf ihren spezifischen Trägerproteinen) katalysieren die Wasserstoffübertragung vom Substrat auf das *gelbe Ferment*, welches seinerseits den Wasserstoff der Nucleotide auf Sauerstoff übertragen kann. Im *Gesamtgeschehen* der biologischen Verbrennungsvorgänge sind eine große Anzahl solcher Redoxkatalysatoren, deren Potentiale sich über das gesamte Potentialgebiet erstrecken, zwischengeschaltet, mit dem Ergebnis, daß der Abbau der energieliefernden Stoffe *in einzelnen Stufen* vor sich geht, wobei die Geschwindigkeit des Abbaues der einzelnen Stufen hauptsächlich durch Aktivierung oder Hemmung des Redoxkatalysators bestimmt wird. An diesen Katalysatoren greifen

auch die meisten *Fermentgifte* an, die Blausäure z. B. am Hämimaturferment. Zu den Fermentgiften zählen z. B. *Arsen, Antimon, Chinin, die Fluoride, Monojodessigsäure*.

2. Spezielle Kapitel.

a) Säuren und Alkalien.

Kohlensäure (CO₂) ist die wichtigste Säure zur Einstellung der Blutreaktion. Der Kohlensäuregehalt des Blutes wird reguliert durch das *Atmungszentrum*, das auf geringste Schwankungen der Kohlensäurekonzentration im Blut mit vermehrter oder verminderter Atmung antwortet.

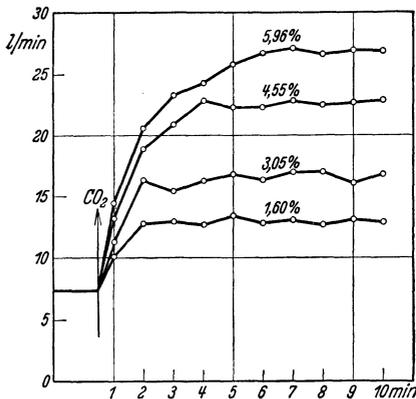


Abb. 77. Zunahme der Ventilationsgröße infolge Beimischung von Kohlensäure zur Atmungsluft. Die Stärke der Steigerung geht dem Kohlensäuregehalt parallel. Die ganze Umstellung heanspricht je nach der Konzentration 2–7 Minuten. (Aus PADGET 1928.) (Nach W. R. HESS.)

Auch der *Sinus caroticus* scheint sich an dieser Regulation zu beteiligen.

Die Kohlensäure entsteht als Endprodukt der Verbrennung aus fermentativen Vorgängen. Im venösen Blut ist sie angehäuft zum Teil als gelöste Kohlensäure, zum größeren Teil gebunden an die Alkalien und Proteine des Blutplasmas. Ein Rest wird unter gleichzeitiger Chloridverschiebung von den roten Blutkörperchen aufgenommen. In der Lunge verlaufen diese Reaktionen im umgekehrten Sinne. Dort tritt die Kohlensäure des Blutes in ein *Gleichgewicht mit den Alveolargasen*. Durch die Atmung wird die überschüssige Kohlensäure entfernt.

Wird eine übermäßig große Menge von Kohlensäure abventiliert — entweder durch *willkürliche Überventilation*, oder durch *erhöhte Erregbarkeit des Atmungszentrums*, wie bei schweren Schmerzzuständen — so erfolgt eine schwere Störung des Säure-Basenhaushalts: Die *Erregbarkeit des Atmungszentrums* wird mehr und mehr *vermindert*, so daß letzten Endes Zustände von *Apnoe* auftreten können. Auch die übrigen Zentren des Gehirns sind eingestellt auf bestimmte Blutreaktion, besonders das *Gefäßzentrum*, so daß bei Überventilation ein oft bedrohliches *Absinken des Blutdruckes* eintreten kann. Durch Einatmen der physiologisch-alveolären Kohlensäuremischung erholt sich dann der Blutdruck fast augenblicklich (Abb. 53). Auch gewisse Formen des *sekundären Schocks* reagieren auf Zufuhr von Kohlensäure. Hier ist zu beachten, daß bei Abrauchen der Blutkohlensäure infolge Überventilation die Nebennieren die Fähigkeit verlieren, Adrenalin auszuschütten (WILKE).

Bei der Überventilation wandert gleichzeitig die Alkalireserve des Blutes in die Gewebe ab, so daß eine Neigung zu azidotischen Zuständen entsteht. Auch die meisten Organe, besonders das Herz und die Niere, letzten Endes aber auch das gesamte Fermentsystem, bedürfen einer bestimmten Kohlensäurekonzentration. Gleichzeitig verändert sich die *Ionisierung des Blutkalks* (s. S. 403).

Dem entsprechen die pharmakologischen Wirkungen der zugeführten Kohlensäure. Das *Atemvolumen* läßt sich mit Hilfe von Kohlensäure-Sauerstoffmischungen auf jede gewünschte Größe einstellen (Abb. 77). Hierbei ist zu

berücksichtigen, daß der Gesunde schon bei 4% CO₂ anfängt schwerer zu atmen. Für praktische Zwecke kommt eine Mischung von Luft oder Sauerstoff mit 5—7% Kohlensäure in Frage. Bei gesunden Personen beträgt dann die Atemsteigerung gegen 400—600%. Das geschädigte Atmungszentrum indessen spricht sehr viel schwächer auf Kohlensäure an. In solchen Fällen muß nach der Reaktion des Patienten dosiert werden. Bei der Asphyxie der Neugeborenen ist es gelegentlich notwendig, die Konzentration der Kohlensäure erheblich zu steigern, ehe der erste Atemzug ausgelöst wird; so beschreibt Y. HENDERSON einen unter Morphinwirkung stehenden Neugeborenen, der erst durch 20%iges CO₂ zum Atmen zu bringen war. Man hat sogar konzentrierte Kohlensäure für kurze Zeit in die Atemwege eingeblasen; die Zufuhr muß jedoch beim ersten tiefen Atemzug sofort eingestellt werden. Dazu eignet sich in Notfällen auch ein Tischsyphon, das auf den Kopf gestellt wird, und das man mit Hilfe eines Gummischlauches in Nase oder Trachea abblasen läßt. Bei Anwendung von 5—7% Kohlensäure bei Bewußtlosen sind gefährliche Erscheinungen von seiten des Herzens nicht bekannt geworden, obwohl im Tierexperiment bei gewissen Formen der Kreislaufschwäche eine zusätzliche Schädigung auftrat. Im allgemeinen wird geraten, nicht über die 10%ige Kohlensäure hinauszugehen, da bei dieser Konzentration bei Narkotisierten schon eine Lähmung der Atmung beobachtet worden ist (KILLIAN). Auch wird empfohlen, alle hohen Konzentrationen nur für kurze Zeit anzuwenden. Die Zufuhr von Kohlensäure kann bei Stillstand der Atmung besonders nach Unglücksfällen und bei Vergiftung mit Stickgasen *lebensrettend* wirken. Dagegen ist Kohlensäure bei den meisten peripheren Lungen- und Herzkrankheiten nicht angebracht, auch nicht bei schlechter Atmung.

Eine weitere Wirkung der Kohlensäure ist die *Erregung des Gefäßzentrums*. Sie führt zur *Entleerung der Blutspeicher* und zu vermehrtem Angebot von Blut an das Herz. Beinahe spezifisch hierbei ist die Wirkung der Kohlensäure auf den Venendruck, und damit auf den venösen Rückstrom zum Herzen (Y. HENDERSON). Die Dosierung der Kohlensäure im Operationsschock erfolgt nach Maßgabe der besseren Venenfüllung und des wiederauftretenden Venenpulses in der Jugularis. Das *Minutenvolumen des Herzens* wird infolgedessen vermehrt, bei gleichzeitiger Mehrdurchblutung der Coronararterien. Gleichzeitig steigt auch der *Blutdruck*. Noch eine dritte Allgemeinwirkung der CO₂ ist wichtig: Unter dem Einfluß der Kohlensäure strömt Alkali aus den Geweben ins Blut. Die *erhöhte Alkalireserve* schützt den Körper gegen die intermediär entstehenden Säuren und erhöht damit die Widerstandskraft des Organismus, besonders bei schwerem Verlust von Blutalkali wie in Schockzuständen.

Zu erwähnen sind weiter die *Diurese*, die nicht nur durch Einatmung von CO₂, sondern auch bei Zufuhr von kohlensäurehaltigen Getränken eintritt, die zum Teil auf einer beschleunigten Resorption, zum Teil auf einer Dehydration der Gewebeskolloide beruht, sowie die *lokale Wirkung der Kohlensäure* z. B. in Kohlensäuregas oder in Kohlensäurebädern, die zu einer *Erweiterung der Hautcapillaren* mit Prickeln und Wärmegefühl und zu einem verbesserten Flüssigkeitsaustausch im Gewebe führt. Das ist besonders bei örtlichen Stockungen des Kreislaufes und bei örtlichen Ödemen — wie in Fällen von Dekompensation — von praktischer Bedeutung. Kohlensäureschnee, 1 Minute aufgelegt, dient als Ätzmittel z. B. bei Lupus, Lepromen u. a.

Die *Toxizität der Kohlendensäure* macht sich bei gesunden Personen bei etwa 4% bemerkbar. Es zeigen sich Kopfschmerzen, Kongestionsgefühle, Herzklopfen u. a. Bei 8—10% CO_2 erlischt die brennende Kerze, und beim sonst normalen Menschen tritt schnell Bewußtlosigkeit ein, übergehend bei Konzentrationen über 18% in tiefe Narkose und in Tod.

Erfolgt durch hohe Kohlendensäurekonzentration wie in Gärkellern, in Silos, in Schlagwettern u. a. eine akute Erstickung, die längere Zeit anhält, so können die entsprechenden histologischen Zerstörungen im Zentralnervensystem und damit die üblichen Nachkrankheiten eintreten (s. S. 439).

Anorganische und organische Säuren. Die Grundwirkungen der anorganischen und organischen Säuren sind abhängig vom Grade der Dissoziation. Die starken Mineralsäuren wie *Salzsäure* HCl , *Schwefelsäure* H_2SO_4 , *schweflige Säure* H_2SO_3 ,

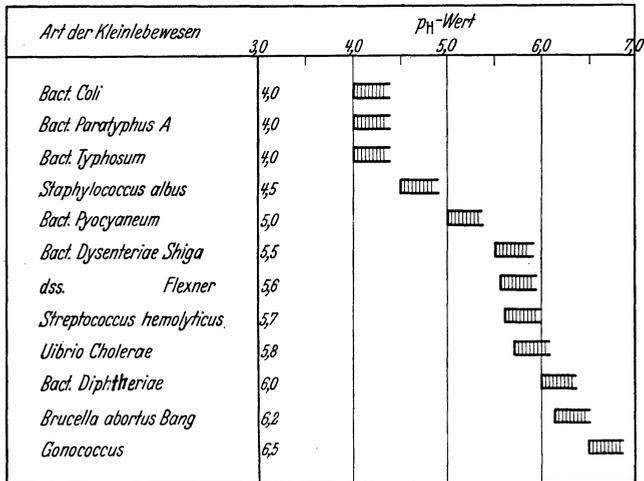


Abb. 78. Wachstumsgrenze der wichtigsten pathogenen Bakterien.

Salpetersäure HNO_3 , *rauchende Salpetersäure* (Lösung von NO_2 in HNO_3), *Phosphorsäure* H_3PO_4 und *Chromsäure* (CrO_3 in wässriger Lösung) sind fast vollständig dissoziiert. Eine schwache anorganische Säure ist die *Borsäure* H_3BO_3 .

Die *organischen Säuren* sind *weniger dissoziiert*. Indessen unterscheidet man die *stärkeren Säuren* wie Oxalsäure $(\text{COOH})_2$, Trichloressigsäure $(\text{CCl}_3 \cdot \text{COOH})$, Weinsäure $(\text{HOOC} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH})$, Citronensäure $(\text{HOOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COH} \cdot (\text{COOH}) \cdot \text{CH}_2\text{COOH})$, Ameisensäure (HCOOH) , *schwächer dissoziierte Säuren* wie Milchsäure $(\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH})$, Essigsäure $(\text{CH}_3 \cdot \text{COOH})$, Propionsäure $(\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{COOH})$, Oxybuttersäure $(\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2\text{COOH})$, Acetessigsäure $(\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH})$, Mandelsäure $(\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH})$, Salicylsäure $(\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH}) \cdot \text{COOH})$, und ausgesprochene *schwach dissoziierte Säuren* wie die Benzoesäure $(\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{COOH})$.

Für die *örtliche Wirkung* der Säuren ist außer der *Dissoziation* die *Konzentration* maßgebend. Auch die *Lipoidlöslichkeit* der Säuren muß berücksichtigt werden, da lipoidlösliche Stoffe wie Salpetersäure, Trichloressigsäure, Milchsäure und auch die Borsäure leichter in lipoidgeschützte Gewebe eindringen. Dabei sind die folgenden örtlichen Wirkungen zu bedenken:

Säuren haben eine starke *Desinfektionswirkung*, die hauptsächlich entsteht durch die abdissoziierten H-Ionen, d. h. daß die meisten Säuren bei Neutralisation unwirksam werden. Die Abhängigkeit der Desinfektionswirkung vom pH -Wert im Kulturmedium für die wichtigsten pathogenen Keime geht aus der Abb. 78 hervor.

Indessen gibt es Säuren, die gleichzeitig als ganzes Molekül wirken, so z. B. wirken Salicylsäure und Propionsäure stark gegen Schimmelpilze, so Benzoessäure, Borsäure, Ameisensäure gegen bestimmte Fäulnisbakterien, schweflige Säure gegen Gärungserreger. Von dieser desinfizierenden Fähigkeit macht man, soweit zulässig, Gebrauch bei der Konservierung von Lebensmitteln. Statt der früher häufig verwendeten Borsäure und Salicylsäure benutzt man heute, vorwiegend auf Grund der E. Rostschen Arbeiten, die schweflige Säure (weil sie schon im Darmkanal größtenteils in die ungiftigen Sulfate übergeht), die Benzoessäure (weil sie im Körper sehr rasch durch Kuppelung an Glykoll unschädlich gemacht wird), sowie die Ameisensäure und Propionsäure, die im Körper verbrannt werden.

Solange die Säuren nicht neutralisiert sind, besitzen sie auch im Tierkörper eine *bactericide Wirkung*. So spricht man vom physiologischen *Säureschutz der Hautoberfläche* (p_H 3,4), des Magens (p_H 1,0—2,0), der Vagina (p_H 3,7). Bekanntlich lassen sich nur bei Achylie lebende Bakterien aus dem Duodenum isolieren, nicht bei normaler Magensäuerung. Versagt dieser natürliche Schutz, dann kann man die erforderlichen Säuremengen von außen her zuführen, z. B. in Form von Säurelimonaden als Schutz gegen drohende Infektionen des Magendarmschlauchs. Auch die Vagina wird durch den natürlichen Milchsäuregehalt gegen die eindringenden Bakterien geschützt; als Ersatz dienen Vaginalspülungen mit Milchsäure. Für den letzteren Zweck wird auch *Normolactol* empfohlen vom p_H 3,7. Ein künstlicher Säureschutz der Haut läßt sich durch Aufbringen von sauren Salben (s. S. 115) erzielen, nicht dagegen durch Borsalbe oder Aufstäuben von Borsäure, deren Säurewirkung ja verschwindend gering ist (s. S. 393).

Rp. Acid. lactici 150,0.

S. Zu Spülungen $\frac{1}{2}$ Eßlöffel auf 1 Liter Wasser, Vorsicht! — NB. Bei Fluor albus.

Auch die *örtliche Verträglichkeit* der Säuren ist zum Teil abhängig vom p_H -Wert der Lösung. Es gibt indessen Säuren, die bei bestimmtem p_H -Wert fast reizlos sind, wie z. B. die Milchsäure, Citronensäure, Äpfelsäure, während andere Säuren bei gleichem p_H -Wert mehr oder weniger stark örtlich reizen wie Essigsäure und besonders Ameisensäure. Die letzteren Säuren sind nach Neutralisierung reizlos, weil sie keine Säuren mehr sind. Die stark örtlich reizende schweflige Säure bildet in Obst und Weinen mit den anwesenden Aldehyden (Acetaldehyd, Traubenzucker u. a.) reizlose Komplexverbindungen.

Auch die starken Mineralsäuren sind in hohen Verdünnungen in ihrer örtlichen Wirkung weitgehend unschädlich. Die übliche Dosierung von 10 bis 20 Tropfen 25%iger Salzsäure (Acidum hydrochloricum) oder entsprechende Mengen der 12,5%igen Salzsäure (Acidum hydrochloricum dilutum) auf $\frac{1}{8}$ bis $\frac{1}{4}$ Liter Wasser bedeutet für die Magenwand eine physiologische Säurekonzentration (bei Salzsäuremangel, Appetitlosigkeit, gastrogenen Durchfällen, Phosphaturie u. a. anzuwenden). Die gleiche Menge verdünnter (16%iger) Schwefelsäure (Acidum sulfuricum dilutum) oder von Phosphorsäure (Acidum phosphoricum) wird gelegentlich in Limonaden verordnet, z. B. als kühlendes Getränk im Fieber, wo der letzteren eine gewisse auffrischende Wirkung wohl nicht abzuspochen ist. Auch die Milchsäure (Acidum lacticum mit 90%iger Säure) und Citronensäure werden in entsprechender Verdünnung in der Kinderpraxis

bei Dyspepsie verordnet (s. S. 395). Bestimmte Schleimhäute, wie etwa die Conjunctiva, aber auch die Mundschleimhaut, sind empfindlicher. Die obigen verdünnten Lösungen bewirken hier eine *oberflächliche Eiweißfällung* und durch Beteiligung der elastischen Gewebsbestandteile eine *Adstringierung*. Darauf beruht der zusammenziehende Geschmack der verdünnten Säuren, die gleichzeitig auch den Schmelz der Zähne angreifen. Man läßt solche Säuren daher auch mit Glasröhrchen trinken. Bei chronischer Einwirkung von Salzsäuredämpfen in Gewerbebetrieben können gesunde Zähne bis zu kurzen Zahnstümpfen zerstört werden.

Für die *Wirkung verdünnter Säuren im Magen-Darmkanal* ist weniger der p_H -Wert maßgebend, als vielmehr die Menge der eingeführten Säure. Schon für den *Säuregeschmack* ist durchaus nicht der p_H -Wert der Lösung entscheidend, vielmehr besitzt eine bestimmte Konzentration von Salzsäure, obwohl diese völlig in Ionen gespalten ist, einen geringeren Säuregeschmack als Citronensäure und Weinsäure in gleicher molarer Konzentration, obwohl diese sehr viel weniger H-Ionen abdissoziieren. Auch bei anderen physiologischen Säurewirkungen ist die Abhängigkeit vom p_H -Wert durchaus verschleiert, weil nämlich die Säure Gelegenheit hat, sich mit den anwesenden Alkalien umzusetzen, besonders mit der Alkalireserve des Gewebes und der Gewebssäfte. In solchen Fällen kann die Konzentration der Säure eine wesentlich größere Bedeutung besitzen als die Stärke der Säure.

Wenn der Säuregeschmack eine biologische Bedeutung haben soll, und daran ist wohl nicht zu zweifeln, so stellt er eine Vorprobe dar für den biologischen Wert der Säuren, d. h. zunächst für die Säurewirkungen im Magen-Darmtraktus. Aus vielen bisher schon vorliegenden Erfahrungen ergibt sich, daß gewisse physiologische Funktionen der starken Salzsäure (s. S. 325) auch mit Hilfe von schwächeren organischen Säuren wie Milchsäure, Citronensäure, Essigsäure u. a. erzielt werden können, was bekannt ist für die *appetitanregende* Wirkung der Säuren, die sich als *Freßlust* im Tierexperiment äußert, für bestimmte Vorgänge bei der Eiweißverdauung (*feinflockige Caseinfällung*) und für den *Aufschluß unlöslichen Eisens* im Magen-Darm; ja solche schwachen Säuren können sogar als Vertreter der Salzsäure bei der *Öffnung und Schließung des Pylorus wirksam sein*. Der starke Instinkt, der die kleinen Kinder zu bestimmten sauren Speisen, wie zu saurer Milch oder rohem Sauerkraut treibt, ist damit von der Physiologie wohl begründet gefunden worden.

Die Ätzwirkung der Säuren. In hohen Konzentrationen sind die starken Säuren Ätzgifte. Am gefährlichsten in dieser Hinsicht ist die *rauchende Salpetersäure*, die gewöhnlich hochprozentig vorliegt. Ihre Sonderstellung ist auch dadurch gegeben, daß diese Säure, abgesehen von der starken Dissoziation, infolge ihrer Lipoidlöslichkeit besonders rasch in die Tiefe dringt und gleichzeitig oxydierend wirkt. Bei Unglücksfällen mit rauchender Salpetersäure stehen nur 1—2 Sekunden zur Verfügung, um das Gift mit reichlich Wasser von der Haut abzuspülen. Obwohl nach dieser Zeit auch alle Gegenmittel nicht mehr viel nützen, sollte man zur Sicherheit die letzten Säurereste abspülen und Salbe auflegen. Man sollte besonders, wenn die Gefahr einer Verätzung mit starken Säuren besteht, sich vorher überlegen, welche nächste Wasserstelle für das Abspülen geeignet ist. Obwohl man bei anderen ätzenden Säuren nicht an die gleichen 1—2 Sekunden gebunden ist, eine Behandlung vielmehr auch nach

dieser Zeit noch erfolgsversprechend ist, sollte man auch in solchen Fällen jeden Zeitverlust vermeiden. Das gilt besonders für die *konzentrierte Schwefelsäure*, bei der außer der eigentlichen Ätzwirkung die starke *Hitzeentwicklung* zu berücksichtigen ist, die beim Zusammentreffen mit zu wenig Wasser vor sich geht. Zur Ätzung kann dann eine Verbrennung hinzutreten. Auch *Phosphorpentoxyd* (P_2O_5) und Fluorwasserstoff (HF) sind sehr gefährlich. Die übrigen starken Säuren, wie *Salzsäure*, *Essigsäure*, *Ameisensäure*, führen auf der Haut zu weniger starken, obwohl gelegentlich auch noch bedenklichen Verätzungen. Ameisensäure zieht auf der Haut Blasen.

Das einfachste allgemeine Entgiftungsverfahren, wie bei allen Giften, die die Haut treffen, ist neben dem einfachen Abspülen das Abwaschen mit Seife und Wasser.

Geraten indessen Säuren irgendwelcher Art oder andere Gifte infolge eines Unfalls ins Auge, so hat man sich an den einfachen Grundsatz zu halten, *daß es kein Gift gibt, weder anorganischer noch organischer Natur, das sich nicht mit reichlichen Mengen von kühlem, reinem Leitungs- oder Brunnenwasser — möglichst unter leichtem (2 m) Überdruck — aus dem Auge entfernen ließe*. Man darf damit rechnen, daß durch 5 Minuten langes Spülen auch die letzten Reste der Säuren, wenn sie noch nicht tiefer gedrungen sind, auch vielleicht schon gebundene Säure, beseitigt werden.

In der *Magen-Darmwand* dagegen entstehen nach genügenden Mengen dieser konzentrierten Säuren *schwere Verätzungen* der betroffenen Stellen, die entweder unter den Erscheinungen des *Schocks* zum schnellen Tode führen (tödliche Dosis ungefähr 4—5 g dieser konzentrierten Säuren) oder aber durch Bildung von tiefgreifenden, oft perforierenden *Geschwüren* und von *Strikturen* das Leben bedrohen. Durch Aspiration können auch die Atemwege betroffen werden.

Die *Behandlung solcher Säureverätzungen* erfolgt nicht durch Magenspülung, da der Magenschlauch zu Perforationen führen kann. Auch die gasentwickelnden Alkalien wie Natriumbicarbonat dürfen nur vorsichtig angewandt werden, da eine stürmische Entwicklung von Kohlensäure gelegentlich eine Magenruptur verursacht. Die geeigneten Gegenmittel sind vielmehr sofortige Verdünnung der Säure mit Wasser bzw. mit dem nächst greifbarem Getränk, später auch Magnesia usta (eßlöffelweise in Wasser zu nehmen), Milch, Schleimstoffe und im Notfalle Seifenwasser, geschabte Kreide und geschlagenes Eiweiß. Gegen Schmerzen empfiehlt sich Schlucken von Eisstückchen. Notwendig ist oft eine umfassende Schockbekämpfung. Zur Verhütung der Strikturen wird frühzeitige Sondenbehandlung empfohlen.

Ätzmittel. Die wichtigsten therapeutisch benutzten *Ätzmittel* unter den Säuren sind *rauchende Salpetersäure* ($HNO_3 + NO_2$), *Chromsäure* CrO_3 , *Essigsäure* $CH_3 \cdot COOH$ (Acidum aceticum concentratum 96%ig) und *Trichloressigsäure* $CCl_3 \cdot COOH$. Beim Aufbringen eines Tröpfchens von **Acidum nitricum fumans** auf die Haut (Warzen u. a.) bildet sich nach wenigen Sekunden eine scharfe, tiefe, begrenzte Ätzung unter Auftreten der gelbgefärbten Nitroeiweißkörper. Dabei ist es zweckmäßig, das gesunde Gewebe mit Vaseline abzudecken.

In einem Taschenbuch für Arzneiverordnungen findet sich die Angabe, man solle wegen des Wundschmerzes mit Phenol liquefactum nachtupfen. Jedoch treten hierbei unter Feuer- und Rauchentwicklung kleine Explosionen auf, wie in den meisten Fällen, wenn organische Stoffe mit stark oxydierenden Mitteln zusammentreten. Man müßte schon die restliche Salpetersäure vor Auftupfen von Phenol abwaschen.

Die **Chromsäure** (CrO_3), besser Chromtrioxyd genannt, bildet tiefrot gefärbte Krystalle, die in 5%iger Lösung zur Ätzung der Schleimhäute, in konzentrierter Lösung zur Ätzung der Haut verwendet werden. Sie wirkt dabei gleichzeitig stark oxydierend, indem sie zu grünem Chromoxyd Cr_2O_3 reduziert wird, unter Freisetzen von Sauerstoff. Der Ätzschorf wird wie nach Salpetersäure in 6—8 Tagen abgestoßen. Doch ist die Zerstörung weniger scharf lokalisiert als bei der Salpetersäure. In 5%iger Lösung wird sie zur Behandlung von Fußschweiß verwandt (einmal wöchentlich mit Pinsel auftragen).

Der in Gewerbebetrieben eingeatmete Staub von Chromverbindungen führt wie auch andere Staubarten, z. B. bei Arsenikarbeitern, leicht zu schwerer Entzündung der

Nasenschleimhaut und zur Perforation der Nasensecheidewand. Auch sind Fälle von Lungencarcinom beschrieben worden. Nach der Resorption sind die Chromate schwere Nierengifte.

Essig wurde schon von HIPPOKRATES als Arznei verwendet. In Form des Potus, als Essiglimonade, bildete er das Erfrischungsgetränk der altrömischen Soldaten. Der *Essig* (acetum) des DAB. enthält 6% Essigsäure. Verdünnte Essigsäure darf im Handel nicht als Essig bezeichnet werden. **Essigsäure** kommt als solche (96%ig) und als 30%ige verdünnte Essigsäure (Acidum aceticum dilutum) in den Handel. Zur Bereitung von Haushaltessig dient die *Essigessenz* (50 — über 80%), die infolge Verwechslung immer wieder zu tödlichen Vergiftungen geführt hat (Ätzung des Magen-Darmtractus, Bewußtseinsstörungen, Hämaturie durch Hämolyse, Nierenschädigung). Gemäß den behördlichen Vorschriften (seit 1908) darf Essigsäure in mehr als 15%iger Lösung im Kleinhandel nur in Flaschen bestimmten Formats und Aussehens abgegeben werden. Auch sollen diese Flaschen auf besonderem Schild die Warnung: Vorsicht! Unverdünnt genossen, lebensgefährlich! tragen und sollen mit einem Sicherheitsverschluß besonderer Konstruktion versehen sein, der in der Minute nicht mehr als 30 bis 50 ccm der Lösung ausfließen läßt.

Der verdünnte Essig wird gelegentlich bei Vergiftung mit Alkalien verwendet. Seine Wirkung, sofern er nicht augenblicklich nach der Einnahme des Giftes angewandt wird, ist äußerst zweifelhaft.

Äußerlich wird Essig angewandt zur Behandlung der Nachtschweiße der Phthisiker (mit der Hand einreiben). Hier wird die Essigsäure auch vertreten durch die nahe verwandte Ameisensäure, z. B. in Form von sog. Ameisenspiritus. Er diente früher auch zur örtlichen Behandlung von Urticaria und Decubitus. Der rohe *Holzessig*, der einen Geruch nach Essigsäure und nach Teer besitzt, wird verdünnt zu therapeutischen Scheidenspülungen verwendet (1—2 Eßlöffel auf 1 Liter Wasser). An dieser Stelle muß auch der veratrinhaltige *Sabadillessig* (Acetum Sabadillae DAB.) erwähnt werden, der gegen Kopfläuse verwandt wird. Bei Kopfwunden und Kopfkzemen ist wegen der Resorption des Veratrins Vorsicht geboten, der Sabadillessig ist in solchen Fällen vor dem Gebrauch 1:3 zu verdünnen.

Außer dem *Eisessig* eignet sich besonders die **Trichloressigsäure** wegen ihrer Lipoidlöslichkeit zu tiefer reichender Ätzung. Zu diesem Zwecke bringt man einen der leicht zerfließenden und scharf riechenden Krystalle mit einem Metallstäbchen oder dgl. durch Erwärmen zum Schmelzen und legt die geschmolzene Masse auf die zu ätzende Stelle. Man kann die Säure auch mit wenig Wasser verflüssigen und mit Glasstab auftragen.

Ein wichtiges Ätzmittel, das elektiv am pathologisch veränderten Gewebe angreift, wie etwa bei Tuberkulose des Kehlkopfes und bei Lupus, ist die **20- bis 50%ige Milchsäure**. Sie zeichnet sich dadurch aus, daß sie das gesunde Gewebe weitgehend intakt läßt. Durch allmähliche Steigerung der Konzentration läßt sich (evtl. unter Lokalanästhesie) jeder beliebige Grad der Ätzung erreichen.

In der Zahnheilkunde dient die 50%ige Schwefelsäure und die 10—30%ige Salzsäure, tröpfchenweise eingeführt, zur Erweiterung der Wurzelkanäle.

Die **Allgemeinwirkung der Säuren** ist zum Teil Folge der lokalen Ätzwirkung. Nach der Resorption indessen verhalten sich die Säuren durchaus verschieden.

Herauszuheben ist nämlich zunächst eine Gruppe von Säuren, die im Körper mehr oder weniger vollständig abgebaut werden, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Citronensäure, Äpfelsäure u. a. Diese Säuren führen daher zu keiner Anhäufung von Säureradikalen im Körper. Sie sind nach der Resorption als mehr oder weniger harmlos anzusehen.

Die meisten anderen obenerwähnten Säuren hingegen, darunter besonders die starken Mineralsäuren, werden im Körper nicht abgebaut. Gelangen von solchen Säuren — auch ohne Ätzwirkung — größere Mengen in das Blut, so erfolgt dort zunächst durch chemische Umsetzung eine Verminderung der Alkalireserve mit gleichzeitiger Verschiebung der Blutreaktion nach der sauren Seite. Daraus können sich alle Stufen der zunehmenden Acidosis entwickeln bis hin zur azidotischen Dyspnoe und zum azidotischen Koma (s. S. 377).

Die Folgen der Reaktionsänderung im Blut und Gewebe machen sich besonders bemerkbar in einer *Exsikkose* der Gewebe. Solche Säuren haben eine schwellungshemmende Wirkung. Das dadurch freiwerdende Gewebswasser führt zur *Diurese*, die nach allen im Körper nicht abgebauten Säuren zu beobachten ist. Die Säureradikale machen sich aber auch bemerkbar an einer stärkeren *Ionisierung des Blutkalks*. Man sieht nach Säurezufuhr mehr oder weniger deutliche *Calciumwirkungen* (s. S. 404). Daher haben auch alle Säuren gleichzeitig *antitetanische Wirkung*. Für praktische Zwecke kommt in erster Linie Ammonium chloratum in Frage, das im Organismus Salzsäure in Freiheit setzt (s. S. 392). Die erhöhte Ionisierung des Blutkalks bei gleichzeitiger Verminderung des kolloidalen Anteils führt zu einer erhöhten Ausscheidung von Kalk im Urin. Der Nachschub erfolgt aus den Kalkreserven des Knochensystems. Bei jeder chronischen Säurezufuhr, die eine Acidosis zur Folge hat, kommt es daher letzten Endes zur *Osteoporose* und zur abnormen Biegsamkeit und Brüchigkeit des Knochens. Dabei hat man besonders auch eine schwere Gebißschädigung zu fürchten.

Man hat diese Tatsache dazu benutzt, um bei rachitischen Verkrümmungen die Knochen durch Salmiak weich und plastisch zu machen, sie nunmehr durch Streckverbände und Bandagen in die gewünschte Form zu bringen und sie dann unter Zufuhr von Kalkphosphat und vitaminhaltigem Lebertran neu zu verkalken.

Unzweifelhaft können infolge einer chronischen Säuerung des Organismus auch andere Funktionen schwer geschädigt werden. Die *Wärmebildung* der Tiere z. B. ist nach Säurezufuhr stark erhöht (MÖLLGART). Nach übertriebenem Essiggenuß ist Lebercirrhose beschrieben worden.

Der Hauptanteil der Säuren kreist im Blut in Form der Natriumsalze. Gleichzeitig erfolgt als Antwort auf den gestörten Säure-Basenhaushalt des Blutes eine biologische Gegenreaktion, die eine *vermehrte Ausscheidung von saurem Natriumphosphat im Harn* zur Folge hat. Nach Zufuhr aller anorganischen Säuren und nach denjenigen organischen Säuren, die nicht — wie die Milchsäure, Essigsäure, Citronensäure und andere Fruchtsäuren — im Stoffwechsel verbrannt werden, wird demnach der Harn sauer.

Die aufgenommenen Säuren werden zum Teil als solche durch die Niere ausgeschieden. Sie können dort bei genügender Konzentration zu schweren Ätzwirkungen führen. Alle im Körper nicht abgebauten oder durch Koppelung nicht entgifteten Säuren in *hohen Dosen und Konzentrationen verursachen daher Nierenschädigung*.

Säuerung des Harns. Für praktische Zwecke stehen zur Harnsäuerung besonders die *Phosphorsäure*, das *saure Natriumphosphat* (NaH_2PO_4) und das *Ammoniumchlorid* (NH_4Cl) zur Verfügung.

Rp. Acidi phosphorici 1,0/200,0. S. eßlöffelweise. — NB. Auch 1—1½% ig.

Rp. Natr. biphosphor. 30,0. Da ad scatulam.
S. 2—5 Messerspitzen täglich.

Die säuernde Wirkung von *Ammoniumchlorid* (Salmiak) entsteht dadurch, daß Ammoniak in der Leber zu Harnstoff aufgebaut wird, so daß die dadurch in Freiheit gesetzte Salzsäure (HCl) in den Stoffwechsel gelangt. Auf diese Weise lassen sich besonders einfach die nötigen *Säureäquivalente* in den Körper einführen, so daß bei der richtigen Dosis (4,0—8,0 g täglich) der Urin rasch sauer wird. Empfehlenswert ist die *Mixtura solvens* R.F. (s. S. 406). Ähnlich verhalten sich die Chlorhydrate von *Betain* und *Glutamin*, deren basische Bestandteile im Organismus ebenfalls abgebaut werden.

Soll gleichzeitig eine chloridarme Ernährung durchgeführt werden, so ist statt Salmiak auch *Ammoniumnitrat* (NH_4NO_3) anwendbar, das etwas besser schmeckt und ebenso gut wirksam ist. Bei jeder starken Säuerung des Körpers tritt *Polyurie* auf, und ein solcher *Diuresestoß* ist besonders nützlich zur Verstärkung der Salyrganwirkung (s. S. 461). Praktisch werden zu diesem Zweck in 2½—3 Tagen vor Injektion des Quecksilberpräparates etwa 12—15 g NH_4Cl oder 15—20 g NH_4NO_3 in 300 g Wasser verordnet. Kleine, verzettelte Dosen der beiden Salze sind in dieser Hinsicht wenig wirksam. Auch *Liquor Calcii chlorati* wirkt vom Magen-Darm her säuernd und diuretisch. In alkalischer Reaktion geht nämlich der größere Calciumanteil in unlösliches Calciumcarbonat über, so daß hauptsächlich die zugehörige Salzsäure neben wenig Calciumionen zur Resorption kommt. Diese Art der Harnsäuerung ist indessen weniger zuverlässig. Um die diuretische Calciumwirkung zu erhalten, wären z. B. 15—30 g CaCl_2 notwendig. Von organischen Säuren wird die *Gluconsäure* benutzt (10—20 g täglich in 3%iger Lösung). Auch eine Auflösung von Phosphatsteinen soll dadurch möglich sein.

Die Säuerung des Harns ist von größter Bedeutung bei der Therapie mit Hexamethylentetramin (*Urotropin*) und *Mandelsäure* (s. S. 396). Dabei muß man eine etwa beginnende *Säurevergiftung* beachten (Dyspnoe u. a.).

Sonderwirkung weiterer praktisch wichtiger Säuren.

Salzsäure scheint auf den ersten Blick eine besondere Verwandtschaft zum Körper zu besitzen. Findet sie sich doch als physiologischer Bestandteil im Magensaft von Tier und Mensch in nicht unbeträchtlichen Mengen, ohne daß durch Resorption dieser Magensalzsäure irgendwelche Vergiftungserscheinungen auftreten. Es ist aber zu bedenken, daß diese Magensalzsäure sezerniert und in gleichen Mengen auch rückresorbiert wird, so daß der Gesamtbesitz des Körpers an Säureradikalen sich nicht verändert. Bei Zufuhr von Salzsäure mit der Nahrung dagegen dringen zusätzliche Säureradikale von außen her in den Körper ein und wirken hier entsprechend ihrer Säurenatur (s. S. 377).

Schwefelsäure hat ebenfalls nicht als körperfremd zu gelten. Sie findet sich in nicht unbeträchtlichen Mengen in Form der Sulfate in Blut und Geweben, erscheint auch als ein Endprodukt des Eiweißstoffwechsels im Harn. Ein

gewisser Unterschied zwischen ihr und der Salzsäure besteht darin, daß sie im Darm weniger gut aufgesaugt wird. Bildet sie doch z. B. mit dem anwesenden Kalk eine schwerlösliche Verbindung, die mit dem Kot ausgeschieden wird. Es wird angegeben, daß die Störung des Säurebasenhaushalts etwas geringer ist als bei Salzsäure, eine Wirkung, die sie mit der Phosphorsäure teilt.

Phosphorsäure (H_3PO_4) hat zahlreiche wichtige Stoffwechselfunktionen. Phosphorylierungen spielen im Auf- und Abbau von Eiweiß, Fetten, Kohlenhydraten und von Fermenten eine große Rolle. Sie hängt in Form von *Lactacidogen* = Hexosemonophosphorsäure, *Phosphagen* = Kreatininphosphorsäure und Adenosinphosphorsäure zusammen mit dem Muskelstoffwechsel, als *Lecithin* besonders mit dem Zentralnervensystem und dem Leberstoffwechsel. Sie tritt in Berührung mit den Vitaminen B_1 und B_2 . Sie gehört zu den *Puffersubstanzen* des Blutes und tritt in Form der Nucleinsäuren des Zellkerns in Beziehung zu den Wachstumsvorgängen. Sie ist vor allem beteiligt am Aufbau des *Knochensystems*, am *Mineralhaushalt* und an der Regulierung der *Harnreaktion*. Diese vielfachen Beziehungen haben frühzeitig auch zu therapeutischen Versuchen geführt. Besonders soll bei *Muskelermüdung* das Natrium biphosphoricum wirksam sein, und zwar durch Beteiligung an den *restitutiven Vorgängen* bei der Muskelkontraktion. Nach anderen Autoren soll eine *zentralanaleptische* Wirkung dafür verantwortlich sein. Wieder andere nehmen an, daß eine reine Suggestivwirkung vorliegt.

Der ernährungsbedingte seltene *Phosphatmangel* ist S. 25 beschrieben worden. Darüber hinaus sind allein die Regulierung der Harnreaktion mit Hilfe von Phosphorsäure sowie die abführende Wirkung (s. S. 354) von praktischer Bedeutung.

Borsäure (Acidum boricum H_3BO_3) bildet farblose, sich fettig anfühlende Krystalle, die gepulvert bei Zimmertemperatur bis zu 4% wasserlöslich sind. Sie besitzt wegen ihrer schwachen Dissoziation in der üblichen Verdünnung *keine lokale Reizwirkung*, führt vielmehr zu einer *Beruhigung der Entzündungserscheinungen*. Erst bei lang fortgesetzter Anwendung von Borsäure, z. B. in den Mundspülversuchen von ROESE u. a., haben sich leichte örtliche Reizwirkungen ergeben. 3%iges Borwasser wird bei Hautentzündungen angewandt, bei Conjunctivitis wird die 1—2%ige Lösung vorgezogen. Wegen der geringen Löslichkeit der Borsäure kann diese auch in Substanz aufgestäubt werden an Stellen, wo der physiologische Säureschutz der Haut leicht versagt, wie in den Achselhöhlen. Sie wird vielfach auch bei Otitis media und bei Fluor albus eingestäubt. Man sei sich aber klar darüber, daß die *Desinfektion* durch Borsäure nicht durch das Abdissoziieren von H-Ionen zustande kommt, also keine eigentliche Säurewirkung darstellt, sondern dem Borsäuremolekül zugesprochen werden muß. Zum Schutz der Haut oder von Wunden kann auch die 3—10%ige offizinelle Borsalbe benützt werden. Es wird angegeben, daß Borsäure besonders bei Pyocyaneusinfektion der Wunde wirksam ist. In Mischung mit Glycerin gewinnt die Borsäure die Eigenschaften einer stärkeren Säure (Glycerinborsäure) und vermag jetzt Kohlensäure auszutreiben, wozu die Borsäure allein zu schwach ist.

In der Konservierungsindustrie wird heute die Borsäure nur noch für bestimmte Ausnahmen zugelassen, z. B. für Krabbenkonserven, und zwar wegen ihrer hierbei unübertroffenen fäulnishemmenden Wirkung. Bei innerer Anwendung kann sie unter Umständen schwere Giftwirkungen entfalten.

Schon bei Spülung von Empyemen können tödliche Mengen zur Resorption kommen. Peroral ist sie in kleinen Dosen (0,5—1,0 g) als Entfettungsmittel angepriesen worden. Bei ihrer Verwendung wäre eine ärztliche Überwachung notwendig.

Entsteht doch diese entfettende Wirkung, abgesehen von einer allmählich zunehmenden *Gastroenteritis*, durch eine *toxische Stoffwechselwirkung*, wodurch eine vermehrte *Fetteinschmelzung* und eine *erhöhte Wasserabgabe* herbeigeführt wird. Die *akute Vergiftung äußert sich in Aufregungszuständen* und kann in schweren *Kollaps* übergehen oder kann *Nierenschädigung* hinterlassen. Bei *chronischer Zufuhr* muß man auch mit Haut- und Schleimhauterscheinungen, Haarausfall und anderen Zeichen einer toxischen Stoffwechselwirkung rechnen.

Borax ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$), auch als Natrium bivoracicum bezeichnet, war schon im Altertum als Reinigungsmittel bekannt. Er löst sich in Wasser zu 4% mit stark alkalischer Reaktion, leichter unter Zusatz von Glycerin. Er dient zur lokalen Behandlung von Soor, sofern dieser zu Dysphagie und zu brennenden Schmerzen führt, die nach Boraxbehandlung vergehen. Die Wirkung des Borax ist in keiner Weise spezifisch. Die Entwicklung von Soor kann nämlich gelegentlich schon durch Schlucken von Rotwein verhindert werden (A. GIGON). (Bei kleinen Kindern Vorsicht!) Auch wirkt z. B. die Pinselung mit einer 2%igen Trypaflavinlösung günstig.

Die Empfehlung von Borsäure, Borax bzw. von Tartarus boraxatus als Antiepilepticum ist durchaus ungesichert. Im übrigen gilt das von Borsäure Gesagte. Borax muß unterschieden werden von dem sauerstoffentwickelnden Natriumperborat (s. S. 474).

Rp. Boracis 2,5

Glycerini 10,0

M.D.S. Zur Bepinselung der Mundschleimhaut. — NB. Bei Soor.

Ameisensäure, nach ihr Essigsäure und Propionsäure, bilden die Anfangsglieder der Fettsäurereihe. Alle drei sind flüchtige Stoffe, die in die Luft übergehen und, sofern die Konzentration hoch genug gehalten wird, eine wirksame Desinfektion der Luft herbeiführen. Bei der Einatmung wirken sie stark reizend; die Ameisensäure besonders besitzt eine gewisse Bedeutung bei Erkrankungen der Atemwege (v. KAPFF). Sie empfehlen sich besonders zur Konservierung von Lebensmitteln, da sie im Organismus fast restlos abgebaut werden, daher eine kumulative Schädigung bei den üblichen Mengen nicht zu befürchten ist (s. S. 468).

Milchsäure steht in Beziehung zum physiologischen Säureschutz des Körpers, wie oben dargestellt. Auch der von Mundbakterien und von der Bakterienflora des Darms entwickelten Milchsäure wird eine antiseptische Wirkung zugeschrieben. Im Stoffwechsel des Menschen nimmt die Milchsäure eine Schlüsselstellung ein. Sie steht in Beziehung zur Muskeltätigkeit (FLETCHER und HOPKINS), zum Wachstum (VOLLMER), zur Schilddrüsentätigkeit (HAFFNER) und zu vielen anderen Funktionen des Körpers.

Örtlich ist sie in mäßigen Konzentrationen völlig reizlos. Erst nach 7- bis 8%iger Lösung treten Durchfälle auf, in 20—50%iger Lösung ist Milchsäure als Ätzmittel zu bezeichnen.

Milchsäure wird heute wohl in allen Kinderkliniken der Welt angewandt in Form der *Säure-Milchernährung* (MARRIOTT). Die übliche Dosierung ist $\frac{1}{2}$ bis 1 Teelöffel der 10%igen Lösung von Milchsäure auf 100—200 g Milch. Durch Zusatz der Milchsäure wird die Vollmilch vor Zersetzung, Fehlgärung sowie vor aufkommenden pathogenen Keimen geschützt. Durch den Säuregeschmack wird der Appetit der Kinder angeregt. Im Darm entfaltet die zugeführte Milch-

säure antiseptische Wirkungen. So kann z. B. sogar beim Erwachsenen eine akute Dysenterie durch täglich 1 Liter der 1%igen Lösung von Milchsäure geheilt werden (NAGARA). Auch bei Kindern ist die antidiarrhoische Wirkung der Säure-Milchernährung deutlich. Im Magen fällt aus solcher Milch ein feinflockiges Casein aus. Milchsäure ist auch ein wertvoller Energieträger und in dieser Hinsicht fast ebenso wertvoll wie Traubenzucker. Milchsäure erhöht auch die Widerstandsfähigkeit der Kinder bei Anfälligkeit gegen Erkältungen und Halsentzündungen (CZERNY-MORO). Anstatt der Milchsäure wird gelegentlich zur Säure-Milchernährung auch Citronensäure empfohlen.

Rp. Solutionis acidi lactici (10%), 200,0.

S. 3mal täglich 1 Teelöffel auf ein kleines Weinglas voll Wasser. — NB. Auch mit Himbeersaft.

Citronensäure ist eine besonders starke organische Säure mit intensivem Säuregeschmack. Die Bedeutung ihres physiologischen Vorkommens in der Milch ist noch unbekannt. Der Saft einer großen Citrone enthält ungefähr 4,0 g Citronensäure. Ähnlich wie die Oxalsäure besitzt die Citronensäure bzw. deren Natriumsalz (Natrium citricum) eine starke chemische Verwandtschaft zum *Blutkalk*. Es bildet sich eine wasserlösliche Komplexverbindung, in der das Calcium in nicht ionisiertem Zustande vorliegt. Die Zugabe von 0,5% Natriumcitrat genügt zur *Verhinderung der Blutgerinnung*, z. B. zum Zweck der Bluttransfusion. Die einfachste Methode ist die, daß man 500 ccm Blut vom Blutspender in besonderen Gefäßen entnimmt und mit 160 ccm isotonischer 3,8%iger Natriumcitratlösung mischt. Die Endkonzentration des Natriumcitrats im Transfusionsblut beträgt bei diesem Vorgang 0,9%; als Gesamtmenge, die ohne Vergiftungserscheinungen vertragen wird, werden 6,0 g angegeben. Solches mit Citronensäure — und gewöhnlich mit etwas Glucose — versetztes Blut hält sich auf Eis wochenlang als *Blutkonserve* (s. S. 426).

Oxalsäure (COOH)₂ hat im wesentlichen toxischologische Bedeutung. Als saures Kaliumsalz (Kleesalz) ist sie weiten Schichten der Bevölkerung zugänglich. Außer im Sauerklee kommt sie in größeren Mengen in anderen grünen Blättern vor, wie in Rhabarberblättern. „Spinat“ aus Rhabarberblättern ist gefährlich. Schon nach 1 g Kleesalz sind Todesfälle beobachtet worden, bei Dosen von 10 g schon nach wenigen Minuten, unter auffallend frühem Auftreten von Bewußtseinsstörungen, ähnlich denen bei der Cyanvergiftung. Oxalsäure und Kleesalz fallen unter die Giftvorschriften.

Oxalsäure und *Kleesalz* besitzen eine starke örtliche Ätzwirkung; nach dem Einnehmen finden sich als auffallendes Symptom heftige Magenschmerzen mit Erbrechen von schwärzlichen Massen. Bei der allgemeinen Giftwirkung ist zu berücksichtigen, daß Oxalsäure eines der stärksten Fällungsmittel für Calciumsalze ist. Bei langsamem Fortschreiten beobachtet man daher deutliche Erscheinungen des Calciummangels infolge von Entionisierung des Blut- und Gewebskalks. Es treten tetanische Erscheinungen auf (erhöhte Reflexe, Trismus u. a.). In diesem Stadium läßt sich durch Zufuhr von Calciumpräparaten die Vergiftung noch aufhalten. Innerlich werden hohe Dosen von Zuckerkalk empfohlen, die indessen nur gegen die Giftmengen wirken können, die sich noch im Darmtractus befinden (s. S. 398). Die schon ins Blut eingedrungenen Giftmengen können nur durch intravenöse Injektion von Calciumchlorid oder anderer löslicher Calciumsalze bekämpft werden. Eventuell jede Viertelstunde zu wiederholen!

Sofern hingegen die Oxalsäure bereits im Nervensystem und in den Organen verankert ist und infolgedessen die Erscheinungen der schwersten Vergiftung (tiefe Bewußtlosigkeit, Kreislaufkollaps) bereits eingetreten sind, so ist die in einem früheren Stadium der Vergiftung lebensrettende Calciumtherapie gewöhnlich erfolglos.

Die *Ausscheidung der Oxalsäure* erfolgt durch die Nieren; dabei bildet sich in den Harnkanälchen ein Niederschlag von Calciumoxalat, der diese völlig verstopfen kann. Auch nach Überstehen der akuten Vergiftung können daher *schwere Nieren- und Allgemeinsymptome* auftreten (Strangurie, Nephritis, Urämie), so daß bei jeder Oxalatvergiftung für reichliche Flüssigkeitszufuhr zu sorgen ist. Gewebehygienisch ist wichtig, daß auch bestimmte technische Lösungsmittel wie Glykol, Glyoxylsäure u. a. im Stoffwechsel zu Oxalsäure oxydiert werden, so daß sich auch unter diesen Umständen chronische Formen der Oxalsäurevergiftung beobachten lassen (Gefühl der Abgeschlagenheit, Reizbarkeit, Anfälle von Nierenschmerzen und Tenesmen).

β -Oxybuttersäure und Mandelsäure. Die Ketonkörper entstehen, wie anderswo (s. S. 35) dargestellt, im Stoffwechsel durch unvollkommenen Abbau von Fettsäuren und Aminosäuren und treten dann im Urin auf. Auch bei gesunden Menschen ist durch ketogene Diät Acidosis zu erzeugen, und unter solchen Bedingungen findet sich ein spezifischer Einfluß auf *Coliinfektionen der Harnwege*. Diese Desinfektionswirkung ist nur bei bestimmtem p_H -Wert des Urins nachzuweisen (unter p_H 5,3) und ist zurückzuführen auf die freie β -Oxybuttersäure. Als besser wirksam und gut verträglich hat sich eine aromatische Oxysäure, die *Mandelsäure*, erwiesen (ROSENHEIM) $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot COOH$. Diese wird im Stoffwechsel nicht verändert, sie geht vielmehr als solche, bzw. bei alkalischer Reaktion als Natriumsalz, in den Harn über. Sie wirkt desinfizierend nur als freie Säure, so daß vor Beginn der Mandelsäuretherapie der p_H -Wert des Urins auf unter 5,5 einreguliert werden muß. Auch bei zu starker Diurese wird die Mandelsäure durch Verdünnung weniger wirksam. Die tägliche Flüssigkeitsaufnahme in Form von Getränken soll daher nicht mehr als $1\frac{1}{4}$ Liter betragen. Mandelsäure wird verabfolgt als Ammoniummandelat, das durch Harnstoffbildung in die freie Säure verwandelt wird. Die übliche therapeutische Dosis beträgt 3,0 g 4mal täglich. Sie soll bei den meisten bakteriellen Harninfektionen wirksam sein. Man soll indessen diese Therapie aufgeben, wenn innerhalb von 14 Tagen keine Heilung eingetreten ist, und zu Urotropin u. a. übergehen. Auch wird die Mandelsäure von einigen Patienten wegen schlechten Geschmacks abgelehnt.

Benzoessäure ist als verhältnismäßig harmlos anzusehen, da der größte Teil im Organismus unter Koppelung an Glykokoll in die unwirksame Hippursäure übergeht, da zudem auch extrem hohe Dosen, über Monate an Versuchstiere verfüttert, keine bleibenden Schäden hinterließen. In seltenen Fällen hingegen kann beim Menschen nach übertriebenem Genuß benzoessäurehaltiger Nahrungsmittel eine Reizung des Magen-Darmkanals auftreten und bei Idiosynkrasie gelegentlich auch Hauterscheinungen. Hier sei erwähnt, daß Benzoesäure und Natriumbenzoat nur in saurer Reaktion antiseptisch wirken.

Die Benzoesäure ist ein ausgezeichnetes Beispiel, um den *Schwellenwert eines pharmakologischen Agens* deutlich zu machen. Bei Hunden von 6—10 kg ist 7 g eine Menge, die selbst monatelang wirkungslos vertragen wird. Wird die Menge überschritten, so stellt sich, bei einzelnen Tieren verschieden, nach 8, 9 oder 10 g ein an die menschliche Epilepsie vielfach erinnernder Zustand von anfallsweise auftretenden klonischen Krämpfen ein.

Gelegentlich wird die Benzoesäure zur Desinfektion der Harnwege verordnet. Ihr Wert ist zweifelhaft, da nur ein kleiner Teil davon als Benzoesäure statt als Hippursäure in den Harn übergeht, wo sie auch nur bei saurer Reaktion wirksam wäre. Bei der heute obsoleten Anwendung der Benzoesäure als Expectorans ist zu berücksichtigen, daß die früher aus Benzoeharz gewonnene Säure verschiedene wirksame Beimengungen enthielt, die in der Benzoesäure des DAB. und des Handels nicht mehr vorkommen.

Die große Bedeutung, die die Benzoesäure gewonnen hat, um Fehlgärungen, Fäulnis und Schimmelbildung nicht nur in bestimmten zu konservierenden Lebensmitteln, sondern auch z. B. in Pflanzenextrakten, pharmazeutischen Präparaten u. a. zu verhindern, hat zu weiterer chemischer Arbeit auf diesem Gebiete herausgefordert. Als erster großer Erfolg auf diesem Gebiete sind die von SABALITSCHKA hergestellten *Methyl-, Äthyl-, Propylester der Paraoxybenzoesäure* zu werten, die unter verschiedenen Namen (*Nipagin, Nipacombin* u. a.) im Handel sind. Verglichen mit der Benzoesäure besitzen diese im praktischen Gebrauch etwa eine dreifache Desinfektionswirkung; auch ihre Verträglichkeit im Tierkörper ist nach den Untersuchungen von SCHÜBEL u. a. ausgezeichnet. Die als Desinfektionsmittel der Benzoesäure nahestehende Salicylsäure ist an anderer Stelle abgehandelt worden (s. S. 203).

Um die im vorhergehenden abgehandelten, mit der Säurenatur der betreffenden Verbindung verkoppelten allgemeinen und speziellen Säurewirkungen stärker ins Licht zu rücken, sei zum Schluß noch einmal betont, daß bei einer Reihe von Säuren die Molekularwirkung so sehr in den Vordergrund tritt, daß demgegenüber die Wirkung der abdissoziierten H-Ionen mehr oder weniger bedeutungslos ist. Das trifft zu für die *salpetrige Säure* (s. S. 276), die *arsenige Säure* (s. S. 434) und die *Salicylsäure* (s. S. 203). An dieser Stelle muß aber noch einmal die besondere Molekulargiftwirkung der *Borsäure*, der *Chromsäure*, der *Oxalsäure* erwähnt werden.

Basen. Die Stärke der Basen wird durch den Gehalt an OH⁻-Ionen bestimmt. Wiederum unterscheidet man stark und schwach dissoziierte Verbindungen.

Die stärksten Alkalien sind **Natronlauge und Kalilauge** (NaOH bzw. KOH in wäßriger Lösung). Mehr als 5%ige Kali- oder Natronlauge sind Gift im Sinne der Giftverordnung. Schwächer ist das *Ammoniumhydroxyd* (NH₄OH), das in kleinen Mengen neben physikalisch gelöstem NH₃ im Salmiakgeist vorkommt. An letzter Stelle steht *Calciumhydroxyd* Ca(OH)₂, und zwar wegen seiner schlechten Löslichkeit in Wasser, neben anderen Basen (MgO, ZnO usw.).

Die gemeinsame biologische Wirkung der OH⁻-Ionen besteht in der Reaktion mit Eiweißstoffen des Gewebes. Es bilden sich *gallertartige, leicht lösliche Alkali-albuminate*, wodurch ein rascher Zerfall des Gewebes herbeigeführt wird. In den aufgeweichten Massen dringen die Alkalien langsam in die Tiefe. Schon 1- bis 2%ige Lösung von Natronlauge wirken bei öfterem Gebrauch, z. B. bei der Bekämpfung der Maul- und Klauenseuche, ätzend auf die Haut. Bei hohen Konzentrationen treten schwere Verätzungen ein, deren gesamter Umfang sich erst nach 2—3 Tagen abschätzen läßt. *Schwere Narbenbildung* (Strikturen des Oesophagus) ist häufig. Die Laugenverätzungen sind daher besonders bösartig. Bei innerlicher Vergiftung mit Kali- oder Natronlauge genügen wenige Gramm der Lauge, um infolge der eintretenden schweren und tiefgreifenden Verätzung den Tod herbeizuführen. Die Symptome sind ähnlich denen anderer Ätzmittel. Gegengifte sind Wasser oder gut verträgliche und stark neutralisierende Säuren wie Milchsäure und Citronensäure (5—10 g in 1/2 l Wasser),

im Notfall aber auch stark verdünnte anorganische Säuren wie Salzsäure und organische wie Speiseessig. Eine Neutralisation der in die Tiefe vorgedrungenen Laugenmengen ist indessen nicht möglich. Zum Schutz der Schleimhäute sind weiter Schleimstoffe, Milch, rohes Hühnereiweiß u. a. zweckmäßig. Magenspülung ist gefährlich.

Therapeutische Anwendung der Hydroxyde: Kali- und Natronlauge werden gelegentlich zu kleinen Ätzungen verwendet, z. B. zur Entfernung von Naevi und bei Behandlung der Pulpagangrän (20—50%ige Lösung). Der gesamte Pulpainhalt wird dadurch in eine weiche Masse verwandelt und kann nun auf einfache Weise entfernt werden. Wichtig ist die anschließende restlose Neutralisation der Lauge mit Hilfe von verdünnten Säuren.

Salmiakgeist ist eine 10%ige Lösung von Ammoniak (NH_3) in Wasser. Beim Stehen der Lösung ist das Ammoniakgas flüchtig. Es besitzt starke Reizwirkung auf die Luftwege und kann dort einen stechenden Schmerz auslösen. In Form der anishaltigen Ammoniakflüssigkeit, Liquor ammonii anisatus, ist es ein beliebtes Mittel zur Beförderung des Auswurfs bei Husten. Es dient als *Riechmittel* bei Kollapszuständen, ebenso wie das an der Luft sich langsam zersetzende Ammoniumcarbonat (Hirschhornsalz). Es ist auch ein geeignetes Gegenmittel bei Inhalation von Säuren, auch von Phosgen, mit dem es eine ungiftige Verbindung eingeht. Indessen muß bei längerer Einwirkung von Ammoniak die Gefahr der Bronchitis und Pneumonie berücksichtigt werden. In hoher Konzentration, z. B. bei Einatmung konzentrierter Ammoniakdämpfe, kann ein einziger Atemzug akute Erstickung durch Laryngospasmus oder Glottisödem, auch Lungenödem bewirken. Auf die Haut aufgebracht führt Salmiakgeist zu örtlicher Entzündung und, in hoher Konzentration, zur Blasenbildung. Es wird zu hautreizenden Einreibungen verwendet, z. B. als Liniementum ammoniato-camphoratum. NH_3 entsteht auch aus Harnstoff durch die Einwirkung von Urease.

Ins Blut injiziert ist Ammoniak ein Krampfgift (s. S. 409). Die meisten Ammoniakvergiftungen äußern sich indessen nur in örtlichen Symptomen, und es fehlen die besonderen Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems, da Ammoniak nach Resorption rasch in Harnstoff übergeführt wird.

Calciumoxyd (CaO) spielt im täglichen Leben eine große Rolle als gebrannter Kalk, in der Medizin als Calcaria usta. Er ist auch der Hauptbestandteil des Zements. Er wird außerdem als *Ätzkalk* in Ätzpulvern und Ätzpasten verwendet. Betreffs gewerblicher Augenverätzung s. S. 318.

Rp. Calcariae ustae 12,0
 Kali caustici pulv. 10,0
 M. terendo fiat pulvis. D. ad ollam.
 S. Zum Bestreuen. — NB. Wiener Ätzpulver. Mit Spiritus angerührt als W. Ätzpaste.

Calciumoxyd bildet mit Zucker Zuckerkalk, der als Gegenmittel bei Oxalsäure- und Kleesalzvergiftungen angewendet wird, z. B. als Liquor Calcis saccharatus:

Rp. Calcar. ustae 10,0
 Sacchar. alb. 20,0
 Aqu. dest. ad 200,0.
 M.D.S. alle 10 Minuten 1 Eßlöffel.

Calciumhydroxyd oder Kalkmilch bildet sich bei der Einwirkung von Wasser auf gebranntem Kalk. Kalkmilch dient z. B. zur Desinfektion von Latrinen usw.

Zu diesem Zwecke wird frisch gebrannter Kalk (Vorsicht beim Verstreuen) unzerkleinert in ein geräumiges Gefäß gelegt und mit Wasser, etwa die halbe Menge des Kalks, gleichmäßig besprengt. Er zerfällt hierbei unter starker Erwärmung und unter Auflösung zu Kalkpulver. Zu je 1 Liter Kalkpulver werden unter starkem Rühren je 3 Liter Wasser zugesetzt.

Calciumhydroxyd wird in der Medizin auch als *Kalkwasser*, Aqua Calcariae, in 0,16%iger Lösung benutzt. Hierin äußert sich seine säureabstumpfende, antiphlogistische und gefäßabdichtende Wirkung. Die Lösung wird eßlöffelweise bei Sodbrennen verordnet oder auch bei Darmkatarrhen der Kinder, um die entstehenden Säuren zu neutralisieren (1 Eßlöffel auf 1 Tasse Milch). Calciumhydroxyd wird in den Sekreten als Calciumcarbonat gefällt, wodurch sich eine schützende Decke über der Wundfläche bildet. Es verhält sich in dieser Hinsicht wie Schlammkreide (Calcium carbonicum praecipitatum). Kalkwasser ist auch enthalten im *Linimentum calcariae*, Kalkliniment, das zur Behandlung von Brandwunden dient und jedesmal frisch angesetzt werden muß (DAB).

Zu den Basen sind auch die **Carbonate** wie *Natriumcarbonat* ($\text{Na}_2\text{CO}_3 = \text{Soda}$), *Natriumbicarbonat* ($\text{NaHCO}_3 = \text{doppeltkohlensaures Natrium}$), *Calciumcarbonat* ($\text{CaCO}_3 = \text{Kreide}$), ferner Oxyde wie *Magnesia usta* (MgO) sowie *alle Seifen* zu rechnen.

Natriumcarbonat ist in wässriger Lösung stark hydrolysiert unter Abspaltung von OH-Ionen. Es schließt sich daher den eigentlichen Ätzalkalien an und führt konzentriert zur Bildung schleimiger Alkalialbuminate. Verhornte Hautschichten werden aufgelockert und Fette verseift, so daß der Lipoidschutz der Haut durchbrochen wird. Natriumcarbonat wirkt *örtlich analgetisch*, z. B. bei spröder Haut. Es dient auch in gesättigter Glycerinlösung als Desensibilisierungsmittel bei empfindlichen Zahnhälsen. In der ärztlichen Praxis wird es zu Reinigungszwecken und als Zusatz beim Sterilisieren chirurgischer Instrumente angewandt.

Natriumbicarbonat besitzt demgegenüber nur schwach alkalische Eigenschaften und ist daher *ohne Ätzwirkung*. Es führt dagegen zu einer Auflockerung des Gewebes, mit Quellung der Eiweißkörper und Schleimstoffe und mit Verflüssigung der Sekrete. Es wird wegen seiner *reinigenden* und *schleimlösenden* Wirkung viel in Zahnpulvern verwendet. Es ist aber auch bei quälender Trockenheit des Mundes wirksam. Rp: *Natr. bicarbonici* 6,0, *Glycerini* 25,0, *Aqu.* 400,0 S. zum Mundspülen. Bei Reizerscheinungen an den Augen, z. B. durch Reizgase, wird viel verwendet die *alkalische Augensalbe*:

Rp. Boracis 1,0

Natr. bicarbon. 2,0

Adip. Lanae anhydr.

Aqu. dest. āā 10,0

Vaselini ad 100,0

M.D. Kruke mit festem Deckel. S. Vorsichtig einzustreichen. — NB. Für Einzelperson 20 g.

Seifen sind die Alkalisalze der höheren Fettsäuren. Unter ihnen besitzen die weichen *Kaliseifen* oder Schmierseifen (*Sapo kalinus*) noch ziemlich stark alkalische Eigenschaften, die verstärkt werden durch die gute Wasserlöslichkeit. Sie wirken daher stark desinfizierend, keratolytisch und entzündungserregend.

Diese Eigenschaften treten bei den harten neutralisierten und weniger gut löslichen *Natronseifen*, z. B. bei *Sapo medicatus*, in den Hintergrund. Diese

wirken hauptsächlich — abgesehen von der Auflockerung des Epithels — durch Entwicklung von Seifenschaum, d. h. durch Adsorption und Verdrängung von Schmutzpartikeln und Bakterien. Besonders mild bei entzündeter Haut wirken die stark überfetteten Seifen, wie Rasierseife, Caseaseife u. a.; in anderen Fällen sind Spezialseifen mit arzneilichen Zusätzen, deren Schaum man auf der Haut eintrocknen läßt, wie Ichthyolseife (5 und 10%), Afridolseife (HgCl_2 enthaltend), Pantoseptseife (chloraminhaltig), Schwefel-, Campher-, Perubalsamseife angebracht. Auch Seifen mit Zusatz von Teer, Schwefel, ätherischen Ölen, Salicylsäure u. a. sind im Handel; hierher gehört auch Liquor Kresoli saponatus bzw. Lysol (s. S. 494). Seifenwasser ist ein leicht zu beschaffendes Brechmittel. In den Mastdarm gebracht, wirkt es rasch abführend (s. S. 360), tötet auch Oxyuren ab (s. S. 367).

Calciumcarbonat (CaCO_3) und **Calciumphosphat** ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) geben wegen ihrer Schwerlöslichkeit in wässriger Lösung sehr wenig OH-Ionen ab. Sie sind *potentielle Alkalien*, die ihre alkalische Natur erst beim Zusammentreffen mit Säuren äußern. *Calcium carbonicum praecipitatum* (Schlammkreide und Creta praeparata) ist ein besonders fein zerteiltes Präparat, das als Hauptbestandteil in den meisten Zahnpulvern enthalten ist. Dabei ist zu beachten, daß keine grobgemahlene Kreide verwendet wird. Zahnpulver wird zweckmäßigerweise verordnet als *Pulvis dentifricius* DAB. oder als *Pulvis dentifricius cum Sapone* DAB., in denen neben Schlammkreide noch Pfefferminzöl, im letzteren auch noch Seife enthalten ist.

Die *innere* Anwendung der basischen Stoffe ist S. 328 besprochen worden.

b) Mineralsalze.

a) Die physiologisch wichtigen Alkali- und Erdalkalisalze.

Der osmotische Druck des Blutes und der Gewebe wird hauptsächlich durch die Mineralsalze einreguliert, und zwar auf eine ganz bestimmte *Isotonie*, $\Delta = 0,526^\circ$, entsprechend ungefähr 8 Atmosphären. Die wichtigsten Kationen des Blutes sind Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium. Sie sind mengenmäßig im bestimmten Verhältnis, z. B. im Serum von 100:2:2:1, vorhanden (*Isoionie*). Auch der Gehalt des Blutes an Anionen, von denen die wichtigsten Chlor und Bicarbonat sind, schwankt nur in einem engen physiologischen Bereich. Zusammen mit einer bestimmten H-Ionen-Konzentration (*Isolydrie*) ($\text{p}_\text{H} = 7,3$) und zusammen mit einem bestimmten *Redoxpotential* sichern die Mineralsalze ein mit größter Zähigkeit festgehaltenes *physikalisches Milieu* für den Ablauf der chemischen Reaktionen.

Kochsalz. Die Erscheinungen des Kochsalzmangels sind früher (s. S. 22) dargestellt worden. Die pharmakologischen Eigenschaften des Natriumchlorids beruhen größtenteils auf seinen osmotischen Wirkungen, die um so stärker sind, als das Kochsalz in wässriger Lösung fast völlig dissoziiert ist. *Lokal in Form von Bädern* angewandt, unterscheiden sich hypotonische und isotonische Kochsalzwässer wenig von gewöhnlichem Badewasser gleicher Temperatur. In hyper-tonischen Lösungen dagegen erfolgt mit steigender Konzentration eine immer stärkere *Hautreizung*, die noch unterstützt werden kann durch erhöhte Badetemperatur und Kohlensäuregehalt. Diese unspezifische Reiztherapie hat sich bei skrofulösen Leiden, aber auch bei Gicht, Rheumatismus und Neuralgien

bewährt. Sie äußert sich in der bekannten *Herdreaktion*. Bei der *lokalen Einwirkung auf Schleimhäute* tritt die *entzündungserregende* Wirkung von Kochsalz noch stärker hervor. Innerlich gegeben führen hohe Konzentrationen zu Magenreizung und Erbrechen. Durch *Trinkkuren* mit hypotonischen und leicht hypertotonischen Lösungen dagegen werden *chronische Gastritiden* häufig günstig beeinflusst. Es erfolgt ein *vermehrter Magensaftfluß* und *vermehrte Salzsäuresekretion*. Gleichzeitig sollen die pathologisch veränderten Epithelzellen des Magens eine geringere Resistenz gegen derartige Lösungen besitzen, so daß sie durch Aufquellen oder Schrumpfung zugrunde gehen und gesunden Zellen Platz machen. Bei stärker hypertotonischen Lösungen mag indessen auch die eintretende *Entzündung* einen *therapeutischen Charakter* besitzen. Mit größter Wahrscheinlichkeit nachgewiesen ist dies für die Inhalation von Kochsalzlösungen bei chronischen Entzündungen der oberen Atemwege und der Bronchien. Benutzt wird gewöhnlich die etwa 2%ige Lösung. Den günstigen ärztlichen Erfahrungen entspricht die alte Angabe, daß Arbeiter in Salinebetrieben äußerst selten mit Erkrankungen der *Atmungsorgane* zu tun haben.

Nach der Resorption geht Kochsalz rasch in die Gewebe über. Infolge seines osmotischen Druckes muß es dabei die entsprechenden Wassermengen mitschleppen, und zwar rund 1 l Wasser auf 5 g Kochsalz. Die Haut ist als Hauptdepot des Kochsalzes anzusehen. Dort kann es sich unter Quellung der Gewebseiweißkörper gleichmäßig verteilen, so daß hier Neigung zu *allgemeinen Ödemen* auftritt, besonders in lockeren Geweben wie unter den Augenlidern. Kochsalz häuft sich besonders leicht in pathologisch verändertem Gewebe an und kann dann *lokale Ödeme* zur Folge haben. Man spricht auch von der *hydropigenen* Wirkung des Kochsalzes. Diese geht einher mit einer *Verstärkung der allgemeinen Entzündungsreaktion*, *Hautjucken*, Neigung zu *Hautkrankheiten* und zu *allergischen Reaktionen* und mit schwacher Veränderung des Stoffwechsels nach der *azidotischen* oder seltener alkalotischen Seite.

Jede perorale Zufuhr von Kochsalz, auch in Speisen, hat bei Gesunden und Kranken zunächst eine *Hemmung der Diurese* zur Folge. Die Ausscheidung der retinierten Wassermengen hängt davon ab, wie schnell die zugehörigen Kochsalzmengen von der Niere abfiltriert werden. Erfolgt das ziemlich schnell wie bei Gesunden, so wird ebenso schnell die Diurese nachgeholt, und es kann sogar eine Mehrausscheidung von Wasser stattfinden. Indessen sind bei gesunden Menschen mindestens 24 Stunden, bei Nierenkranken und Herzkranken oft mehrere Tage notwendig, um größere Kochsalzmengen, wie sie hierzulande bei den üblichen Ernährungsformen in Stadt und Land aufgenommen werden, auszuscheiden. Damit wächst die Ödemgefahr (Abb. 79). Gleichzeitig erfolgt eine erhöhte Calciumausschwemmung mit Neigung zu Tetanie.

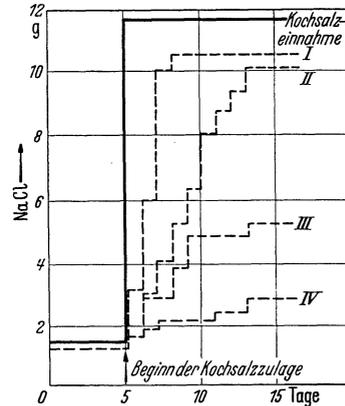


Abb. 79. Ausscheidung von Kochsalz bei kochsalzfreier Ernährung und bei Zulage von Kochsalz. I Gesunde Versuchsperson; II–IV leichte, schwere und schwerste Nierenfälle.
(Nach PASTEUR-VALLÉRY-RADOT.)

Die intravenöse Zufuhr isotonischer 0,9% iger Kochsalzlösung ist in früheren Zeiten bei Blutverlusten als Blutersatz angesehen worden (s. S. 426). Ihre Wirkung bei schweren Wasser- und Kochsalzverlusten ist S. 23 dargestellt.

Die intravenöse Injektion von 5—10 ccm 10%iger Kochsalzlösung führt zu einer *beschleunigten Blutgerinnung* (s. S. 425).

Nach Infusion von Kochsalzlösungen ist durch RÖSSLE *trübe Schwellung* von *Leber* und *Nieren* beschrieben worden, so daß bei Erkrankungen dieser Drüsengewebe Vorsicht geboten ist. Bei *Hirnschwellung* hat man nach Kochsalzinfusion eine sofortige Verschlechterung gesehen.

Eine bekannte Nebenwirkung der Kochsalzinfusion, besonders bei Kindern, ist das sog. *Kochsalzfieler*. Es ist als Kolloidwirkung zu erklären, da gleichzeitige Calciumgaben antagonistisch wirken (HEUBNER). Bei höheren Kochsalzmengen in der üblichen Nahrung ist auch mit *Wachstumsstörungen* zu rechnen.

Per os zugeführte Giftdosen von Kochsalz rufen *schwere Gastroenteritis* hervor. In China wird es gelegentlich auch zu Selbstmordversuchen benutzt. Die tödliche Menge beträgt 250—500 g.

β) Physiologisch ausgewogene Salzlösungen.

Die *schädlichen Wirkungen des Kochsalzes* sind besonders am isolierten Froschherzen studiert worden, später auch an den isolierten Organen des Warmblüters und zuletzt am Menschen. Dabei hat sich die Mischung mit kleinen Mengen Kalium-, Calcium- und Magnesiumchlorid im ungefähren Verhältnis der Salze als besonders günstig erwiesen. Zur Einstellung auf den p_H -Wert des Blutes ist außerdem ein Zusatz von Natriumbicarbonat gebräuchlich.

Durch eine solche Mischung der Mineralsalze wird ein bestimmter *Dispersitätszustand* der Kolloide (Eiweißkörper, Lecithin u. a.) hergestellt und damit ein bestimmtes *Wasserbindungsvermögen* sowie eine bestimmte *Permeabilität der Grenzmembranen*. Damit wiederum hängt der *Funktionszustand der Gewebe* zusammen, der durch Überwiegen einzelner Mineralsalze grundlegend verändert wird.

Auch die unerwünschten Nebenwirkungen des Natriumchlorids an isolierten Organen, das Kochsalzfieler, die allgemeine Stoffwechselwirkung (Acidosis) und auch die histologischen Degenerationserscheinungen treten nach solchen Mischungen nicht mehr auf. Die einfachste derartige Salzmischung ist die RINGER-Lösung. Dem gleichen Zwecke dient auch die einfacher zu handhabende *Normosallösung* (10,0 des steril in Ampullen eingeschlossenen Trockenpulvers auf 1 l destillierten Wassers bzw. gebrauchsfertige Lösung in Ampullen zu 500 ccm) oder die *Tutofusulinlösung*.

Rp. Natrii chlorati 4,0
 Kalii chlorati 0,2
 Liquoris Calcii chlorati 0,25
 Aqu. dest. ad 500,0.
 Sterilisa!

M.D.S. RINGER-Lösung; zur Infusion. NB. Auch als „Solut. phys. RINGER R. F.“ zu verschreiben.

Die Ausscheidungsarbeit der Niere bleibt bei solchen Ionenmischungen unverändert. Sie wird nur durch gleichzeitigen Ersatz der Chlorionen durch

andere organische, im Stoffwechsel verbrennbare Säurereste wesentlich verringert: *Kochsalzersatzpräparate*.

Diese sind in der Mehrzahl Verbindungen von Na und Ca — auch von Na, Ca, K, Mg in physiologischen Mengenverhältnis — mit den sauren Valenzen organischer Säuren (Fruchtsäuren: *Citrofinal*, aliphatische Carbon- und Oxycarbonsäuren: *Curtasal* (preiswert), Aminosäuren: *Hosal*, sonstige organische Säuren: *Titrosalz Spezial* u. a.). Der organische Bestandteil wird im Körper, evtl. nach Desamidierung, zu Kohlensäure verbrannt, die teils als freie Säure mit der Atmung, teils als Bicarbonat mit dem Harn ausgeschieden wird. Wegen ihres kochsalzähnlichen Geschmacks werden sie angewandt, wenn der kochsalzarm zu ernährende Patient auf den Salzgeschmack der Speisen nicht verzichten kann.

Im Gemisch der übrigen Blutmineralien hat das **Kalium** in Form von KCl und KHCO_3 seine wohlbegründete Funktion als *Antagonist der Natrium- und Calciumionen*, in bestimmten Fällen wie bei der Diurese auch als *Synergist im Komplexe Kalium-Calcium-Magnesium* (s. S. 413).

Als Einzelsalz findet es nur beschränkte Anwendung, da seine Wirkung flüchtig ist. Ein Mehr an Kaliumchlorid wird in kürzester Zeit durch die Niere ausgeschieden. So können bei starkem Kartoffelkonsum bis zu 40 g Kaliumsalze täglich ohne besondere Symptome aufgenommen und ausgeschieden werden.

Liquor Kalii aceticici (33%ige Lösung von $\text{CH}_3 \cdot \text{COOK}$) wird gelegentlich als *Diureticum* verwendet, besonders in Mischung mit *Liquor Calcii chlorati*. Seine wichtigste Wirkung ist wohl die durch Kalisalze veranlaßte *Mehrausscheidung von Kochsalz* (BUNGE). Die Lösung besitzt bei ikterischem Hautjucken auch jucklindernde Eigenschaften. Zu diesen Zwecken wird die Lösung 5—10mal mit Wasser verdünnt und mehrmals täglich eßlöffelweise gegeben. Kalium wird auch in Form von Jodkalium, Bromkalium, Brechweinstein u. a. aufgenommen. Nur bei hohen Dosen dieser letzteren Salze ist zu berücksichtigen, daß Kalium ein *Herzgift* ist. Die Vergiftung erinnert in Einzelheiten an einen erhöhten *Vagotonus*.

Calcium gehört zu den Erdalkalien. Sein Gehalt im Blut beträgt rund 10 mg in 100 cm. Diese Gesamtmenge setzt sich aus den verschiedensten Einzelteilen zusammen. Die pharmakologisch besonders wichtigen *Calciumionen* entstehen hauptsächlich durch Dissoziation des Calciumbicarbonats ($\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$). Ein anderer Teil ist in *nicht ionisierter Form* (molekulares $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$, CaHPO_4) und in *kolloidaler Form* (kolloides Calciumphosphat, Calciumeiweißverbindungen u. a.) vorhanden. Auch stehen das apatitähnliche Calciumphosphat sowie das Calciumcarbonat und Calciumcitrat des Knochensystems zum Nachschub von Blutcalcium zur Verfügung.

Die *Ionisierung des Blutkalks* wird beherrscht von der *aktuellen Reaktion des Blutes*. Durch die Verschiebung des p_{H} nach der alkalischen Seite wird das Calciumion entionisiert. Das ist z. B. der Fall beim Abrauchen der Kohlensäure durch *willkürliche Hyperventilation*. Aber auch ohne p_{H} -Veränderung kann eine Erhöhung der Alkalireserve wie bei der *chronischen Alkalivergiftung*, oder ein starker Verlust von Chlorionen, z. B. bei *schwerem Erbrechen*, zur Entionisierung führen. Es entstehen die *Symptome der Tetanie*. Säuerung des Blutes führt zu stärkerer Ionisierung (s. S. 391).

Die Ionisierung wird weiter beherrscht durch das *COLLIPsche Hormon der Epithelkörperchen* (s. S. 73). Beruht die Tetanie auf schweren Kochsalzverlusten, so kann auch Zufuhr von Kochsalz eine antitetanische Wirkung besitzen.

Der ernährungsbedingte *Calciummangel* und seine Behandlung sind bereits früher (s. S. 23) dargestellt worden. Bei *parenteraler Zufuhr* geeigneter Kalkverbindungen treten neue *akute Allgemeinwirkungen* auf, die durch perorale Zufuhr nicht oder nur in geringem Maße ausgelöst werden.

Parenterale Calciumwirkung. Nach langsamer — in etwa 5 Minuten durchgeführter — intravenöser Injektion von 5—10 ccm einer 10%igen Lösung von $\text{CaCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ bzw. der 20%igen Lösung von Liquor Calcii chlorati DAB. tritt zunächst am Ort der Injektion, dann aber mit der Geschwindigkeit des Blutumlaufs, z. B. in der Mundhöhle, ein *intensives Wärmegefühl* auf. Davon werden in besonders auffälliger Weise auch kalte Zehen und Fingerspitzen betroffen. Beim Auftreten von *Erbrechen* oder von Herzklopfen muß man mit der Injektion aufhören. Bei höchsten Dosen ist eine „*Taumellähmung*“ durch Muskelschwäche beschrieben worden; über die angegebene CaCl_2 -Dosis hinauszugehen, ist lebensgefährlich (ОЕДМЕ). Bei organischen Herzerkrankungen und bei Gefäßkranken wird man besonders vorsichtig sein, lieber Calciumgluconat intramuskulär anwenden.

Schlagartig setzt bei therapeutischen Dosen gleichzeitig eine *antitetanische* Wirkung ein. Sie führt bei Laryngospasmus und bei allgemeinen tetanischen Krämpfen zur sofortigen Erleichterung und unter Umständen zur *Lebensrettung*. Die Wirkung hält etwa 2 Stunden an. Bei leichten Tetanieerscheinungen können gelegentlich auch hohe perorale Dosen von Calciumbromid, z. B. 3,0 g täglich, antitetanisch wirken. Es zeigt sich weiter der starke Einfluß der Calciumionen auf den *Kolloidzustand* der Eiweißkörper und Grenzmembranen. Sie wirken entquellend, führen zu einer Verminderung der Permeabilität der Zellmembranen und besonders zu einer Abdichtung der Capillärwände. Das äußert sich in einer allgemeinen *antiphlogistischen Wirkung*; die experimentelle Pleuritis durch Injektion von Jodkalium, die experimentelle Senfö- und Abrinconjunctivitis des Kaninchens, Hautentzündungen durch Licht oder Impfung mit Toxinen u. a. werden durch Calciuminjektionen verhindert. Besonders zeigt sich eine starke *antiallergische* Wirkung. Im Tierexperiment sieht man z. B. überraschende Wirkungen bei tuberkulös-allergischen Empyemen der Brusthöhle. In Fällen von QUINCKESCHEM Ödem kann Calcium *lebensrettend* wirken. Aber auch Urticaria, Heufieber, Asthma bronchiale und andere allergische Erscheinungen sprechen gelegentlich gut an. Calciuminjektionen fördern auch die *Blutgerinnung*. Dazu sind aber sehr hohe Dosen notwendig, und auch dann ist die Wirkung noch unsicher und hat mehr theoretisches Interesse (s. S. 424).

Bei lokalen und allgemeinen Ödemen ist Calcium der stärkste *Antagonist des Kochsalzes*. Diese *antiödematöse* Wirkung, z. B. bei experimentellem Hirnödem, beruht zum Teil auf Entquellungs Vorgängen. Es spielen aber auch die starke *diuretische* Wirkung sowie die *Mehrausschwemmung von Kochsalz* hinein, obwohl diese bei Zufuhr von Calciumchlorid hauptsächlich durch die säuernde Wirkung dieses Salzes entstehen (s. S. 392). Endlich ist eine starke *spasmodische* Wirkung der Calciumionen zu beobachten, die an die Adrenalinwirkung erinnert. Bei der *Bleikolik* tritt fast augenblicklich die Entspannung ein. Die Schmerzstillung ist dann so prompt wie nach Morphiumpräparaten und noch dazu, fast völlig gefahrlos.

Die stärkste Allgemeinwirkung wird erzielt durch *Calciumchlorid* (CaCl_2). Das trockene Salz (Calcium chloratum fusum) zieht begierig Wasser an und geht zunächst in Calcium chloratum crystallisatum mit rund 50% Krystallwasser über. Aber die Wasseranziehung setzt sich fort, so daß beim Stehen an der Luft sich allmählich eine wässrige Lösung bildet. Der officinelle Liquor Calcii chlorati enthält 25% CaCl_2 oder rund 9% Calcium. In dieser Form ist Calcium besonders leicht und genau zu dosieren. Eine zweckmäßige Form des Chlorids ist auch dessen Harnstoffverbindung (*Afenil*), die in Hinsicht auf Verträglichkeit und Wirksamkeit dem Calciumchlorid an die Seite zu stellen ist.

Rp. Liquor Calcii chlorati 4,0

Aqu. dest. ad 20,0

Sterilisa!

S. zu Händen des Arztes. — NB. 5—10 ccm zur langsamen intravenösen Injektion.

Diese beiden Kalkpräparate dürfen nur intravenös verabreicht werden. Selten bildet sich am Ort der Injektion eine Thrombose. Ganz vereinzelt sind Lungenembolien beschrieben worden. Ins Gewebe injiziert, würden die Lösungen zu erheblichen Schmerzen und *Nekrosen* führen. Die intravenöse Injektion bei kleinen Kindern, und zwar in die großen Halsvenen, ist wohl nur in der Klinik durchführbar. Die Auffindung des intramuskulär injizierbaren *Calciumgluconats* in 10%iger Lösung bedeutet daher den grundlegenden Fortschritt in der Behandlung der kindlichen Tetanie (2—5 ccm Calcium Sandoz 10% i.m.).

Eine wichtige Unverträglichkeit ist die von Calciumsalzen und Digitalis. Nach vorheriger Digitalisierung führte die gewöhnliche intravenöse Dosis von Calciumsalzen zu tödlichem Ausgang; die erhöhte toxische Wirkung konnte auch am Hund nachgewiesen werden.

Magnesium besitzt unter den Blutsalzen in praktischer Hinsicht eine untergeordnete Bedeutung. Nur unter extremen Versuchsbedingungen treten durch Magnesiummangel beim Säugetier Krankheitserscheinungen auf. Seine biologische Funktion ist in letzter Zeit deutlich umschrieben worden. So z. B. spielt es eine Rolle bei der Aktivierung der Phosphatase. Dementsprechend ist der Magnesiumbedarf bei hauptsächlichlicher Ernährung mit Kohlehydraten erhöht.

Bekannt ist seit MELTZER (1905) die *Magnesiumsulfatnarkose*, die nach STRAUB einhergeht mit einer curareähnlichen Wirkung auf die willkürliche Muskulatur. Der Angriffspunkt ist demnach an den Schaltstellen zwischen Nervenenden und Erfolgsorgan, in der sog. Synapse, zu suchen. Die Magnesiumsalze sind auch insofern etwas Besonderes, als sich die Lipoidtheorie der Narkose (s. S. 152) nicht auf sie anwenden läßt. Diese Narkoseart wurde eine Zeitlang benutzt zur Behandlung des Wundstarrkrampfes. Dabei muß eine besonders scharfe Dosierung stattfinden, da die narkotische Breite gering ist. Früher hat man Magnesiumsulfat in Form der *intravenösen Dauerinfusion* angewandt. Heute arbeitet man auch mit stündlichen intravenösen Injektionen oder mit intramuskulären Depots (s. S. 184). Bemerkenswert ist die prompte antagonistische Wirkung einer Calciuminjektion. Seit GWATHMEY haben sich kleine Magnesiumsulfatdosen zur Unterstützung der Narkose vielerorts durchgesetzt (2 ccm einer 25%igen Lösung intramuskulär). Solche Dosen sind weitgehend harmlos.

Magnesiumsalze besitzen eine deutliche Wirkung bei gewissen Arrhythmien des Herzens, und zwar durch Verlangsamung der Überleitung. In neuerer Zeit ist nach Zufuhr von Magnesiumsalzen eine erhöhte Bactericidie des Blutes gegen

Staphylokokken beschrieben worden (SCHOLTZ). Bei der Wundbehandlung mit 12%iger $MgCl_2$ -Lösung nach DELBET wird eine Steigerung der phagocytären Kraft der weißen Blutkörperchen beschrieben.

γ) Sonstige Alkali- und Erdalkalisalze.

Ammonium. Die innere Anwendung von Ammoniumsalzen erfolgt allein in Form von Ammonium chloratum (NH_4Cl = Salmiak). Es ist ein bekanntes *Expectorans*, das bei Bronchitiden zu einer Verflüssigung der katarrhalischen Sekrete führt. Da eine ähnliche, wenn auch gelinde Wirkung mit Kochsalzwässern (Wiesbadener Kochbrunnen), und mit alkalisch-muriatischen Wässern wie Emser Wasser zu erzielen ist, so scheint eine reflektorische Erregung der Bronchialdrüsen durch Reizung der Magenwand im Spiel zu sein. Es mögen aber auch andere Faktoren beteiligt sein: Ammoniumchlorid führt zu einer starken *Säuerung des Körpers* (s. S. 392) und damit zu *Dehydrationsvorgängen* im Gewebe.

So erklärt sich wohl die bisher unverständliche Anwendung von Salmiak bei den Schwindelzuständen und Paroxysmen der Malaria (nach BOERHAVE in Dosen von 1,2—4 g vor dem Paroxysmus zu nehmen), eine Therapie, die in allerletzter Zeit wieder für zentrale Pellagrasympptome angegeben wird. Die bei der Malariabehandlung üblichen Dosen sind dann später (KRAMER) auch bei Husten angewendet worden, wobei unter anderem wohl das Abschwellen der Bronchialschleimhaut zur Erleichterung führt.

Die damals für richtig erachteten Dosen wurden auch in allerneuester Zeit wieder empfohlen, z. B. für den Erwachsenen Dosen von 5—8 g täglich. Indessen werden bis zu 20 g gegeben, um einen Diuresestoß in Gang zu setzen (s. S. 461). Eine wichtige Nebenwirkung ist die *stärkere Ionisierung des Blutkalks* (antitetanische Wirkung), unter *Mobilisierung der Kalkdepots* im Knochensystem.

Eine zweckmäßige Form der Verschreibung ist die *Mixtura solvens R. F.* (Ammonii chlorati 5,0, Succii Liquiritiae depurati 5,0, Aqu. ad 200,0. M. D. S. 2stündlich 1 Eßlöffel). Darin dient der Süßholzsafte in den obigen Fällen als Geschmackskorrigenz, sonst als Hustenmittel.

Bei höheren Dosen hat man die *Zeichen der beginnenden Säurevergiftung* (s. S. 377) zu beachten. Nach intravenöser Injektion von etwa 10 cm³ einer 5%igen Salmiaklösung zeigte sich beim Menschen die *Krampfgiftwirkung* des Ammoniaks.

Lithium bildet ein leicht lösliches Urat. Man hat daraus folgern wollen, daß gewisse natürliche Lithiumwässer zur Lösung von Uratsteinen und zur Behandlung der Arthritis urica brauchbar wären. Die dabei in den Körper übergehenden Lithiummengen und der Lithiumgehalt des Harns sind dazu aber viel zu gering, verglichen mit dem hohen Natriumgehalt des Harnes.

Strontium ist mit Calcium nahe verwandt und kann gelegentlich an seine Stelle treten. In der Therapie ist es entbehrlich.

Barium ist als *Barium sulfuricum DAB. (purissimum ad usum internum)* ein wichtiges Röntgenkontrastmittel. Dieses besitzt eine bemerkenswerte Schwebefähigkeit. Andere Bariumsalze sind nicht erlaubt, da in Anbetracht der erheblichen Mengen, die zur Durchleuchtung des Darmkanals nötig sind (125—200 g), eine völlige Unlöslichkeit gefordert werden muß. Zur Sicherheit ist es oft zweckmäßig, ein gut verträgliches Spezialpräparat zu benutzen (Citobarium „Merck“, Eubaryt u. a.), besonders auch, wenn der Schleimhautschatten des Magens dargestellt werden soll (Neobar u. a.). Man erreicht das letztere durch Beigabe klebriger Pflanzenschleime.

Lösliche Bariumsalze sind *schwere Herzgifte*. Sie besitzen eine digitalis-ähnliche Wirkung, die kompliziert wird durch Spasmen der glatten Muskulatur (Gefäßkrämpfe, Erbrechen, Durchfälle). Zwischen Barium einerseits, Papaverin und Nitriten andererseits besteht ein wechselseitiger Antagonismus. Beim Menschen treten, z. B. bei Verwechslung mit löslichen Bariumsalzen, frühzeitig zentrale Lähmungserscheinungen auf. Dabei bleiben Sensibilität und Bewußtsein erhalten. Zu beachten ist, daß alle Bariumsalze durch irgendein Sulfat in unlösliches Bariumsulfat verwandelt werden. Sofern das Barium schon im Blute kreist, sind auch Injektionen eines Sulfats ins Blut angebracht. Die tödliche Dosis von löslichen Bariumsalzen wird auf 2—4 g geschätzt.

c) Schwefel.

Die Schwefelblüte (*Sulfur sublimatum*) ist ein technisches Produkt mit geringem Gehalt an Arsen, Kupfer, Antimon, Selen und Blei. Durch Ammoniakwaschung werden die wichtigsten Verunreinigungen entfernt, und es entsteht das grobdisperse *Sulfur depuratum*. Durch chemische Fällung aus löslichen Schwefelverbindungen wird ein besonders fein zerteiltes und chemisch reines Pulver gewonnen (*Sulfur praecipitatum*). Auch in allen Schwefelwässern ist der Schwefel in fein zerteilter, oft kolloider Form enthalten.

Die *äußere* Wirkung des Schwefels wird in erster Linie bestimmt durch den *Zerteilungsgrad*. Am stärksten wirksam sind daher der *kolloide Schwefel* und die *Schwefelwässer*.

Der kolloide Schwefel der Schwefelwässer verdankt sein Auftreten sehr verschiedenen chemischen Reaktionen. Der erste Faktor, der eingreifen kann, ist der Sauerstoff bzw. die Berührung mit Luft. Hierdurch wird ein Teil des anwesenden Schwefelwasserstoffes zu SO_3' und SO_4' oxydiert, d. h. zu Sulfiten und Sulfaten. Diese Oxydationsprodukte reagieren dann ihrerseits mit Schwefelwasserstoff unter Bildung von kolloidalem Schwefel (КЛОИКА).

Der zweite Faktor ist die alkalische Reaktion, die in solchen Quellen herrscht. Diese führt zu den bekannten Reaktionsprodukten von Schwefel und Schwefelwasserstoff einerseits, von Sulfiten und Sulfaten andererseits, nämlich von Polysulfiden, Thiosulfaten und Polythionsäuren, d. h. zu labilen Schwefelträgern, die leicht kolloidalen Schwefel bzw. Schwefelwasserstoff abgeben.

Etwas schwächer wirkt *Sulfur praecipitatum*. Das grobdisperse *Sulfur depuratum* wird äußerlich nicht angewendet.

Schicksal im Organismus. Die Schwefelwirkung beruht darauf, daß beim Kontakt mit lebendem und verhorntem Gewebe eine Reihe chemischer Umsetzungen in Gang gesetzt werden. Entscheidend ist die Reduktion zu Schwefelwasserstoff (H_2S), und zwar unter Beteiligung von Cystein und Glutathion. In der Alkaleszenz des Gewebes bilden sich die Sulfide und Polysulfide. Andererseits setzen Oxydationsvorgänge ein und führen zu Sulfaten und Polythionsäuren.

Spuren von H_2S indessen sind bei Schwefelkuren, und zwar auch bei äußerer Anwendung, in der Atemluft, im Harn, im Schweiß, in der Muttermilch und anderswo nachzuweisen. Schmuck, der bei Schwefelkuren auf der Haut getragen wird, verfärbt sich durch Bildung von Metallsulfiden, und in seltenen Fällen soll bei Behandlung der Mutter mit Schwefel so viel wirksame Substanz in die Milch übergehen, daß der Säugling einen Durchfall bekommt.

Im Harn aber wurde der Schwefelwasserstoff schon von älteren Ärzten durch eine kuriose, aber augenfällige Probe nachgewiesen: „Tauchte man nämlich im Urin, der nach dem

Baden gewonnen wurde, ein Stück Papier unter, worauf mit Cerussa Acetata (Bleissig) geschrieben war, so wurde die unsichtbar gewesene Schrift deutlich und lesbar.“

Pharmakologie. Schwefel besitzt eine *antiparasitäre* Wirkung. Er ist eins der wichtigsten *Scabiesmittel*. Dazu ist notwendig, daß der Schwefel genügend tief in die Milbengänge eindringt und durch Entwicklung von H_2S neben den Milben auch die Milbeneier zerstört. Am besten erreicht man das mit Hilfe der gelbroten VLEMINGKXSchen Lösung¹ (*Liquor Calcii sulfurati*, Erg.-B. 6), obwohl diese auf die schon zerkratze und mit Eitererregern infizierte Haut eine starke Reizwirkung ausüben kann.

Schnell wirkend und einfach ist auch die Behandlung der Krätze mit Natriumthiosulfat in 40–60%iger Lösung. Diese läßt man nach gründlicher Einreibung antrocknen und läßt dann eine Einreibung mit 6%iger Salzsäurelösung folgen (2mal täglich an 2–3 Tagen). Jedoch ist die Reizwirkung dieses Verfahrens ganz beträchtlich und man sollte wohl besser reizlosere organische Säuren versuchen.

Rp. Calcariae ustae 10,0

Sulfuris depurati 20,0

Aqu. dest. ad 200,0

Coque ad remanent. filtr. 120,0.

M.D.S. In den Körper mit Bürste einreiben, trocknen lassen. — NB. Wiederholung am 2., 4. und 5. Tage.

Eine besonders starke Tiefenwirkung besitzt auch das *Mitigal*, eine ölarartige, schwefelhaltige (25%ige) Verbindung, die sich leicht in die Haut einreiben läßt.

Schwefel entfaltet gleichzeitig eine *desinfizierende* Wirkung, er wird benutzt bei Acne, Pyodermien und Pilzflechten der Haut. Eine besonders angenehme Form neben *Schwefelsalben* und *Schwefelpudern* ist *Aqua cosmetica* „*Kummerfeld*“, Erg.-B. 6, das als solches zu verordnen ist. (Zusammensetzung in %: Camphora trita 1,0, Gummi arab. 2,0, Sulfur praecipitat. 12,0, Aqua Calcariae 40,0, Glycerin 5,0, Aqua Rosae 40,0) Schüttelmixtur. Äußerlich. Vorsicht in der Nähe der Augen.

Solche Schwefelverbindungen führen zu *milden Hautentzündungen*, besonders bei höheren Konzentrationen (bis 30%) und bei längerer Anwendung. Dementsprechend sind sie auch bei hartnäckigen Ekzemen und gelegentlich bei Psoriasis wirksam.

Die *örtliche* Wirkung ist verstärkt in den *Schwefelalkalien* und — Erdalkalien, z. B. in Calcium sulfuratum (CaS), in Form der VLEMINGKXSchen Lösung, und in Kalium sulfuratum oder Schwefelleber (K_2S). Diese besitzen eine spezifische Verwandtschaft zu den verhornten Epithelien, indem sie sich mit dem darin angehäuften Cystin in wasserlöslichen Verbindungen umsetzen (PULEWKA). Dadurch entsteht die *keratolytische* Wirkung der Schwefelalkalien, und somit ihre bedeutende Tiefenwirkung. Sie sind auch enthalten in den üblichen *Enthaarungsmitteln*, z. B. als Calcium sulfuratum in 10%iger Salbe (BEIERSDORFs Depilatorium). Demgegenüber hat 1–5%ige Schwefelsalbe eine *keratoplastische* Wirkung.

Innerlich genommen wirkt der Schwefel laxierend, und zwar infolge langsamer Bildung von H_2S . Benutzt wird — neben Schwefelwässern — allein das grobzerteilte *Sulfur depuratum* (s. S. 355). Die *Allgemeinwirkungen* des Schwefels lassen sich am deutlichsten erkennen bei parenteraler Injektion einer 1%igen Schwefel-Öllösung. Diese entfaltet eine Wirkung im Sinne der

¹ Als solche und nicht nach den Einzelbestandteilen zu verschreiben.

unspezifischen Reiztherapie mit *Herd- und Allgemeinreaktion*. Dementsprechend treten auch bei der Kur in Schwefelbädern milde Herdreaktionen mit anschließender analgetischer Wirkung auf. Auch stellen jene Krankheiten die meisten Besucher der Schwefelbäder, deren Symptome erfahrungsgemäß auf unspezifische Reiztherapie reagieren, wie chronischer Gelenkrheumatismus, Ischias und Neuralgien. Auch ist eine Steigerung des Grundumsatzes nach kleineren Schwefeldosen (5 mg täglich) beschrieben worden.

Schwefel wird leicht durch Haut und Schleimhäute resorbiert, und zwar hauptsächlich in Form von H_2S und Na_2S . Besonders große Mengen dieser Verbindungen treten nach Injektion des schwefelliefernden *Natriumthiosulfats* ($Na_2S_2O_3$) in Blut und Gewebe auf (Natrium thiosulfuricum in 10%iger Lösung, 5—10 ccm i.v.). Dann machen sich die starken chemischen Affinitäten des Schwefelwasserstoffs bemerkbar, und zwar nicht nur bei der Umwandlung der Blausäure in ungiftige Rhodanverbindungen (s. S. 447), sondern auch, z. B. bei der Entgiftung von Schwermetallen wie Quecksilber, Blei und bei Arsen u. a. besonders bei der Behandlung der entsprechenden Hautschäden. Auch in Schwefelbädern können genügend hohe Dosen von Schwefelwasserstoff ins Blut übergehen, so daß derartige gewerbliche Vergiftungen zu den Indikationen der Schwefelbäder gehören.

Giftwirkungen. Bei längerer Schwefelanwendung können Zeichen einer chronischen Schwefelwasserstoffvergiftung auftreten wie Kopfschmerzen, allgemeine Schwäche, fahles Aussehen, vielleicht auch unter Auftreten von Verdochromogenen (s. S. 338). Über Toxikologie von Schwefelwasserstoff und Schwefelkohlenstoff s. S. 448.

Durch Verbrennen von Schwefel entwickelt sich Schwefeldioxyd (SO_2), stechend riechende Dämpfe, die seit ältesten Zeiten zum Durchgasen von Wohnräumen benutzt worden sind, und heute noch für die Vertilgung von Insekten verwendet werden. Durch Lösung von SO_2 in Wasser entsteht die antiseptisch wirksame schweflige Säure (s. S. 387).

Ergänzungsteil zu Säuren, Alkalien, Mineralsalzen und Schwefel.

Balneologie.

Die Heilquellen gehören zu den wertvollsten Schätzen unserer Heimaterde. Sie können erst voll ausgenutzt werden, wenn sich ein reicher Kranz ärztlicher Erfahrungen um die Quelle gebildet hat. Sie bedürfen daher der steten liebevollen Sorge auch von seiten der Ärzte, die sie zurückzahlen mit Strömen von Wohltaten. Der größte Fortschritt auf diesem Gebiete ist dadurch erzielt worden, daß in unseren Bädern eine *Behandlung bestimmter begrenzter Krankheitsgruppen* stattfindet, so daß der Badearzt das Rüstzeug für diese bestimmten Krankheiten besonders gut zu beherrschen lernt.

Badeorte wirken zum Teil auch durch ihr Klima (Reiz- oder Schonklima). Daneben haben sie starke psychische Wirkung. Der sorgenlose Zustand des Gemüts, die Reize der Natur, heitere Vergnügungen sorgen für die geistige Entspannung. Die Skeptiker vor 150 Jahren meinten, die Krankheit würde eben weggetanzt und wegmusiziert, Gicht, Lähmungen, Gelbsucht, Magenkrämpfe könnten auf den holprigen Wegen aus dem Körper gefahren werden (MAURIZ DETTEN, Gesundbrunnen Münster 1799).

Allgemeines über die Wirkung der Heilquellen. Von Brunnenärzten ist immer wieder beschrieben worden, daß Mineralwässer, an Ort und Stelle getrunken, besser wirken als nach dem Verschicken oder in künstlichen Nachahmungen.

Dieses *Unwirksamwerden der Heilquellen* wurde in früherer Zeit auf den entweichenden Brunnengeist zurückgeführt. Auch sprach man von tellurischen Kräften, die in Quellen wirksam wären, oder man verwies auf die Spuren seltener Elemente, denen man eine homöopathische Wirkung zuerkannte. In dieser Hinsicht ist sichergestellt, daß durch *Abrauchen der Kohlensäure* das Ionengefüge der Mineralsalzlösung sich tiefgreifend verändert. Sofern *Radiumemanation* (s. S. 453) oder *Schwefelwasserstoff* (s. S. 448) in wirksamer Dosis darin enthalten ist, würden auch diese Gase sich nach der Entnahme rasch verflüchtigen oder sonstwie ihre Wirksamkeit verlieren. Das hochaktive *Ferroeisen* solcher Quellen wird an der Luft und beim Lagern zu schwachwirksamen Ferriverbindungen oxydiert (s. S. 431).

Aber auch unter Berücksichtigung solcher Besonderheiten stellen die Mineralwässer nichts dar als Lösungen *mineralischer Bestandteile* des Untergrundes, die sich unter dem Einfluß von hohem Druck, erhöhter Temperatur, von Kohlensäure oder von Salzen u. a. gebildet haben. Sie besitzen die summierte Wirkung derjenigen Einzelbestandteile, die in der Quelle in solcher Menge vorkommen, daß man eine pharmakologische Wirkung von ihnen erwarten darf. Die großen *Flüssigkeitsmengen*, die man bei kurmäßigem Gebrauch solcher Mineralwässer zu sich nimmt, können nebenher eine Durchspülung des Körpers und eine Umstellung des Stoffwechsels zur Folge haben. Auch die *Temperatur* der Heilquelle ist zu berücksichtigen. Unter 25° werden sie als kalte Quellen, zwischen 25 und 37° als warme, darüber als heiße Quellen bezeichnet. Die weitaus meisten zu Trinkkuren verwendeten Mineralwässer enthalten *freie Kohlensäure*, was sich oft günstig auswirkt in Hinsicht auf Verträglichkeit und Wirksamkeit.

Entsprechend der geologischen Entstehungsgeschichte solcher Quellen findet sich Kohlensäure in allen alkalischen und alkalisch-muriatischen Quellen, wie in den meisten erdigen und muriatisch-erdigen Quellen, wobei man die beiden letzteren gemeinsam auch als „Erdige Säuerlinge“ bezeichnet. Auch die meisten zu Trinkkuren verwendeten Kochsalz-, salinischen, sulfatischen und Bitterquellen sowie fast ausnahmslos die Eisen- und Schwefelquellen sind in Deutschland kohlen säurehaltig; die Solquellen hingegen sind fast immer kohlen säurefrei.

Die in vulkanischen Gegenden hervorbrechenden Heilquellen sind begreiflicherweise sehr viel mannigfaltiger als anderswo. Die Japaner z. B. verfügen über Quellen fast ohne jeglichen Mineralgehalt, die — praktisch gesehen — ein mit Kohlensäure versetztes destilliertes Wasser darstellen, sowie über andere, deren Säuregeschmack nicht durch Kohlensäure, sondern durch freie Schwefelsäure entsteht. Solche stark aggressiven Wässer besitzen dann einen hohen Gehalt an den verschiedenen Elementen, die in unseren Quellen nur in Spuren vorkommen. Bekannt sind die japanischen Alaunquellen mit einem Gehalt an freier Schwefelsäure bis zu 1%. Insofern hat die nachstehende Einteilung keine allgemeine Bedeutung.

Heilquellen mit vorwiegendem Einzelbestandteil. Die *Heilquellen* enthalten meistens eine ganze Menge der verschiedensten Salze und Gase, zum Teil in ionisierter, zum Teil in molekularer Form. Unter diesen mag der eine oder der andere Stoff durch besonders starke Wirkung alle übrigen so in den Schatten stellen, daß der Wirkungstyp der Quelle von ihm allein bestimmt wird.

Das ist der Fall bei den meisten *Eisenwässern* (Driburg, Pyrmont), bei den *Arsenwässern* (Dürkheimer Maxquelle), bei den *Schwefelquellen* (Aachen, Nenn-dorf, Gauting), bei den *Emanationsquellen* (Brambach, Oberschlema), den reinen *Kochsalzquellen* (Rappenu, Dürkheim), den *Bitterwässern* ($MgSO_4$)

und *salinischen* Quellen (Na_2SO_4) (Karlsbad, Marienbad, Mergentheim, Lipp-springe, Friedrichshall, Grenzach), den *Jodquellen* (Tölz, Wiessee). Dabei kann allerdings die Wirkung des Hauptbestandteils durch andere in der Quelle gelöste Stoffe, besonders durch Kohlensäure und Alkali, erheblich verändert werden.

Die pharmakologische Wirkung solcher Heilquellen mit sich hervorhebendem Einzelbestandteil ist an den entsprechenden Stellen des Lehrbuchs dargestellt worden. Die Einteilung der sog. Mineralwässer geht aus der folgenden Tabelle 10 hervor.

Tabelle 10. Einteilung der Mineralwässer.

Vorherrschende Anionen	Kationen							
HCO_3'	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">Na[·]</td> <td rowspan="3" style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">}</td> <td>alkalische Quellen</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ca^{··}</td> <td rowspan="2">erdige Quellen</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Mg^{··}</td> </tr> </table>	Na [·]	}	alkalische Quellen	Ca ^{··}	erdige Quellen	Mg ^{··}	
	Na [·]	}		alkalische Quellen				
	Ca ^{··}			erdige Quellen				
Mg ^{··}								
Cl'	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">Na[·]</td> <td rowspan="3" style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">}</td> <td>Kochsalzquellen</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ca^{··}</td> <td rowspan="2">erdig-muriatische Quellen</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Mg^{··}</td> </tr> </table>	Na [·]	}	Kochsalzquellen	Ca ^{··}	erdig-muriatische Quellen	Mg ^{··}	
	Na [·]	}		Kochsalzquellen				
	Ca ^{··}			erdig-muriatische Quellen				
Mg ^{··}								
SO_4''	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">Na[·]</td> <td rowspan="3" style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">}</td> <td>salinische Quellen</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ca^{··}</td> <td>sulfatische Quellen</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Mg^{··}</td> <td>echte Bitterquellen</td> </tr> </table>	Na [·]	}	salinische Quellen	Ca ^{··}	sulfatische Quellen	Mg ^{··}	echte Bitterquellen
	Na [·]	}		salinische Quellen				
	Ca ^{··}			sulfatische Quellen				
Mg ^{··}	echte Bitterquellen							

Heilquellen mit mehreren wirksamen Bestandteilen. Das Wirkungsbild anderer Heilquellen wird bestimmt durch mehrere wirksame Bestandteile oder gar möglicherweise durch die Gesamtheit der gelösten Stoffe.

Gerade einige der bekanntesten deutschen Heilquellen müssen nämlich als ausgesprochene Mischtypen gelten, so unter den *alkalisch-erdigen Quellen* Salzbrunn oder Wildunger Helenenquelle, unter den *alkalisch-muriatischen Quellen* Fachingen, Ems, Selters, unter den *muriatisch-erdigen Quellen* Kissingen, Homburg, unter den *alkalischen Glaubersalzquellen* Karlsbad, Mergentheim. Unter den *Eisenquellen* werden Carbonatquellen (Eisensäuerlinge) und Sulfat- bzw. Vitriolquellen unterschieden, wobei weitere Unterschiede durch den verschiedenen Gehalt an Natrium-, Calcium- und Magnesiumionen zustande kommen. Dabei sind die folgenden Einzelfaktoren besonders zu berücksichtigen.

Die osmotischen Wirkungen der Heilquellen. Die osmotischen Wirkungen der Salzlösungen sind S. 378 dargestellt worden. Sie spielen auch in allen Heilquellen eine bedeutsame Rolle. Je niedriger der Salzgehalt, um so schneller passiert die Flüssigkeit den Organismus, so daß *Heilquellen mit besonders niedrigem Salzgehalt*, wie z. B. die Wernarzer Quelle (Tabelle 11), bevorzugt zur Durchspülung der Harnwege verwandt werden. Die beliebtesten Tafelwässer (Fachingen, Selters, Apollinaris u. a.) enthalten ebenfalls sehr wenig Salze; dabei würde allerdings auch der aufdringliche Geschmack einer stärkeren Salzlösung vom regelmäßigen Genuß abhalten. Heilquellen mit zu hohem Salzgehalt müssen dementsprechend verdünnt werden, wenn sie zu Trinkkuren verwendet werden sollen, da sie sonst eine Magenreizung hervorrufen. Das gilt besonders für die stark hypertonen Kochsalzwässer, die auch als *Sotquellen* bezeichnet werden, wie Bad Nauheim, Oeynhausens, Salzuflen, Reichenhall u. a. Je höher der Salzgehalt einer Quelle, desto länger wird die Flüssigkeit im Darm und in den Geweben zurückgehalten.

Die physiologische Ausbalancierung der in der Heilquelle enthaltenen Kationen. Nicht nur in der künstlich hergestellten RINGER-Lösung (s. S. 402), sondern auch in einzelnen bekannten Heilquellen werden gewisse ungünstige Wirkungen

Tabelle 11.

Art der Quelle	Gesamt-salzhalt in %	Gehalt an gelösten festen Bestandteilen in mg pro kg										Freie CO ₂ in mg pro kg
		Positiv geladene Ionen						Negativ geladene Ionen				
		Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Fe ⁺⁺	andere	HCO ₃ ⁻	Cl ⁻	SO ₄ ⁼⁼	andere	
Einfacher Säuerling Beispiel: Brückenaus Wernarzer Quelle	0,015	4,5	4,4	16,9	6,7	0,7	0,08	87,6	2,9	9,7	0,5	2239
Alkalischer Säuerling Beispiel: Neuenahr Augustaquelle	0,234	394,9	—	88,4	66,3	30,1	9,65	1614	56,7	51,8	—	1262
Erdiger Säuerling Beispiel: Wildungen GeorgViktorquelle	0,196	56,5	6,5	233,7	125,2	10,8	1,1	1442	5,9	59,2	0,20	2652
Kochsalzquellen Beispiel: Baden-Baden Friedrichsquelle	0,285	796,7	69,1	122,2	4,8	0,6	14,4	154,1	1365	155,7	4,7	18,0
Chlorcalciumquellen Beispiel: Cannstatt Gottlieb-Daimler- Quelle	1,297	2015	65	2162	288	14	—	469	6580	1352	—	247
Solquellen Beispiel: Dürnheim Baden	25,9	99440	790	1276	155	—	—	—	154118	3204	—	—
Salinische Quellen Beispiel: Marienbad Kreuzbrunnen	1,16	2946	293	246	121	20,4	10,19	2931	1200	3725	0,4	2077
Gipsquellen Beispiel: Lippspringe Arminiusquelle	0,26	158	13	494	72	1,5	—	639	191	1048	6,8	247
Bitterwässer Beispiel: Friedrichshaller Bitterwasser	2,57	4947	77	306	2417	—	—	625	7952	9396	6,3	—
Eisenquellen Beispiel: Pyrmont Helenenquelle	0,32	98	7	569	118	18,5	9,6	1078	113	1095	0,9	2760
Arsenquellen Beispiel: Dürkheimer Maxquelle As-Gehalt 13,58 mg pro kg	1,6	4593	505	976	77	2,7	90	380	9410	62	19	166
Schwefelquellen Beispiel: Baden bei Wien Ursprungsquelle H ₂ S-Gehalt 12,1 mg pro kg	0,19	199	12	290	81	—	—	271	326	755 S ₂ O ₃ 17	—	33
Jodquellen Beispiel: Bad Hall Tassiloquelle J'-Gehalt 26,27 mg pro kg	1,36	4931	17	129	85	0,2	35	284	7964	—	71,05	42

des Kochsalzes physiologisch ausgeschaltet durch die gleichzeitig anwesenden anderen Mineralsalze, insbesondere durch die Kationen K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} . Die unerwünschten Kochsalzwirkungen werden um so mehr zurücktreten, je stärker diese anderen Mineralsalze das Übergewicht haben. Es gibt einzelne natürliche Mineralwässer, die die ungefähre Zusammensetzung der RINGER-Lösung haben, auch einen ähnlichen osmotischen Druck entfalten, d. h. blutisotonisch sind: Zu dieser Gruppe der muriatischen, aber physiologisch ausbalancierten Heilquellen gehören z. B. die Kissinger Rakoczy-Quelle und der Wiesbadener Kochbrunnen.

Der Komplex Calcium-Kalium-Magnesium. Für praktische Zwecke kann man den *Komplex Calcium-Kalium-Magnesium als eine pharmakologische Einheit* auffassen. Überwiegt dieser Komplex in seiner Wirkung gegenüber dem Kochsalzgehalt, so erhält man ein Gegenbild der Kochsalzwirkung: Solche erdig-muriatische Wässer wirken *antiphlogistisch, entwässernd, diuretisch*. Der Stoffwechsel wird alkalotisch und es wird Kochsalz ausgeschwemmt.

Als Beispiele seien die Quellen von Cannstatt (Tabelle 11) und Wildungen (Tabelle 11) angeführt. Auch unter den Solquellen gibt es solche, in denen der Calcium-Kalium-Magnesiumkomplex stark überwiegt, wie in den Solwässern von Dürkheim, Kreuznach, Heidelberg u. a. Calciumhaltige Wässer können allgemein zur Aufbesserung eines Kalkmangels dienen.

Der Bicarbonatgehalt der Heilquellen. Wesentlich verändert wird die Wirkung der Heilquellen durch einen Gehalt an Natriumbicarbonat (*alkalische Quellen*). Man erhält so zusätzliche Alkaliwirkungen (s. S. 399 und 377). Aus den Eigenschaften der Alkalien wird verständlich, daß gerade solche Wässer bevorzugt als Tafelwässer verwandt werden, besonders wenn sie gleichzeitig hypotonisch sind, und einen natürlichen Kohlensäuregehalt besitzen. Unter diesen alkalischen Heilquellen hat das Wasser von Vichy auf dem Kontinent den höchsten Basengehalt mit 0,5% Bicarbonat, es folgen Fachinger Wasser, Emser Kränchen, die Augustaquelle Neuenahr u. a.

Nach diesen allgemeinen Vorbemerkungen sollen die verschiedenen Arten unserer Heilquellen an auffälligen Einzelbeispielen deutlich gemacht werden (s. Tabelle 11).

Die Wirkung der Bäder. Unsere Heilquellen werden außerdem von altersher auch zu *Bädern* verordnet. Der unbefangene Mensch, der ein solches Mineralbad nimmt, wird seine Wirkung leicht unterschätzen, da er, abgesehen von der Rötung der Haut, keine auffälligen Veränderungen wahrnimmt. Bei der ärztlichen Verordnung dagegen sind alle lokalen und allgemeinen Wirkungen des Bades zu berücksichtigen und zu kontrollieren.

Der Kranke unterliegt zunächst der *hydrostatischen* Wirkung des Wassers. Sie ist abhängig vom Gewicht der Wassersäule, die auf dem Körper lastet, und wird um so größer, je höher das spezifische Gewicht des Bades ist und je tiefer der Körper eintaucht. Daher ist in dieser Richtung ein gewaltiger Unterschied zwischen den leichten salzarmen Wildbädern und den hypotonischen Mineralwässern einerseits, den salzreichen schweren Sole- und Moorbädern auf der anderen Seite. Mit aus diesem Grunde wirkt auch ein Vollbad ganz anders als ein Sitzbad oder eine Übergießung des ganzen Körpers.

Der hydrostatische Druck des Wassers führt zu einem *vermehrten Auftrieb* des Körpers. Das Gefühl der Schwere verliert sich. In Bädern von hohem spezifischem Gewicht würde der Mensch oben schwimmen wie ein Pfropfen; er muß

daher mit besonderer Vorrichtung im Bad festgehalten werden. Andererseits drückt die Flüssigkeitssäule auf die untergetauchten Teile. Diese Druckerhöhung ist besonders groß in den unteren Körperpartien: die lacunenartigen Blut-speicher des Abdomens werden ausgepreßt, so daß Stauungszustände in Leber und Milz auf Bäder reagieren können. Ebenso werden lokale Stauungszustände, z. B. bei Varicen, auf diese Druckwirkung ansprechen, die einer milden Massage gleicht, gelegentlich aber auch Ödeme, die infolge von Kreislaufschwäche entstanden sind. In Kohlensäurebädern treten zu dieser mechanischen Einwirkung noch die Mehrdurchblutung der Hautcapillaren und des subpapillären venösen Plexus sowie das spezifische Wärmegefühl auch bei indifferenten Temperaturen. Die mobilisierte Ödemflüssigkeit wird teilweise durch die Niere ausgeschieden, obwohl die nach dem Bade einsetzende Diurese auch noch durch andere Einflüsse zustande kommt.

Bemerkenswerterweise wird beim Gesunden der Gesamtkreislauf durch ein indifferentes (34—36° warmes) Süßwasser-, Solbad oder Kohlensäurebad trotz starker Erhöhung des intraabdominalen Druckes kaum beeinflusst. Offensichtlich setzen hier Kreislaufreflexe ein, die den erhöhten Druck im Capillargebiet, sowie den vermehrten Zustrom des Blutes aus den Blutreservoirs und die veränderten mechanischen Zustände im Brustkorb ausregulieren. Man muß damit rechnen, daß besonders bei Kreislaufkrankheiten diese Regulationen versagen können, wie unten ausgeführt.

Ganz anders bei heißen Bädern von 39—40° C. Hier tritt entsprechend der ansteigenden Körpertemperatur und des starken Temperaturreizes eine erhebliche Stoffwechselsteigerung ein mit erhöhter Herzarbeit, erhöhtem Blutdruck und vermehrter Atmung. Herzranke und Arteriosklerotiker vertragen daher solche heißen Bäder schlecht. Andererseits wird die *unspezifische Reizwirkung* solcher Bäder um so deutlicher sein, und zu verstärkter *Herdreaktion* in pathologisch verändertem Gewebe führen.

Schon im Süßwasservollbade tritt — auch beim Gesunden — eine erhebliche Kompression des Brustkorbes ein. Die Reserveluft vermindert sich um 1—1½ l. Dadurch kann schon beim normalen Menschen der Kreislauf erheblich verändert werden: Veranlaßt man nämlich eine Versuchsperson, maximal auszuatmen, und preßt mit umschlungenen Armen ihren Brustkorb zusammen, so kollabiert sie augenblicklich. Ähnliches sah BÜRGER bei Studenten mit erregbarem Vasomotorensystem, wenn er im VALSALVASchen Versuch (starkes Pressen bei tiefster Inspirationsstellung) den Radialis puls zum Verschwinden brachte. Da der Herzranke nicht selten schon außerhalb des Bades keine Reserveluft mehr besitzt, so kann ein zusätzlicher Druck auf den Brustkorb im Vollbade katastrophale Folgen haben.

Die Inhalation der Mineralwässer. Mineralwässer dienen auch zu *Inhalationskuren* bei Erkrankungen der Luftwege. Zunächst entfaltet das Wasser selber eine gewisse hydriatische Wirkung, indem es, grob gesprochen, durch Verdünnung der Sekrete eine Spülung der Luftwege zur Folge hat.

Bei einem Salzgehalt von 1—2% aber treten zusätzliche Wirkungen auf, die weitgehend unabhängig sind von der Zusammensetzung des Mineralwassers, obwohl Quellsalze mit Überwiegen des Calcium-Kalium-Magnesiumkomplexes oder mit Gehalt an Natriumbicarbonat etwas stärker wirken. Gemeinsam ist diesen verschiedenartig zusammengesetzten Salzlösungen eine lokale Ent-

zündungsreaktion von therapeutischem Charakter, die über die vorliegende chronische Entzündung hinwegläuft. Die gleiche lokale therapeutische Wirkung läßt sich auch bei bestimmten Hautkrankheiten und bei der Behandlung torpider Wunden beobachten. Doch sind hier höherprozentige Lösungen (5 bis 10% und mehr) nötig. Diese locken infolge ihrer Hypertonie gleichzeitig einen Sekretionsstrom aus der Wunde hervor (s. S. 131).

Die bleibende Grundlage für die wissenschaftliche und praktische Beurteilung der deutschen Bäder bilden die Iontentabellen, in denen die molaren Konzentrationen der verschiedenen Anionen und Kationen auf 1 kg Mineralwasser wiedergegeben sind (Deutsches Bäderbuch 1907). Dieses enthält gleichzeitig auch die entsprechenden Salztabellen¹. Hierauf sind aufgebaut das Österreichische (1914) und das Japanische Bäderbuch (1911).

d) Adstringentia.

Man unterscheidet die *Adstringentien* von den *Ätzmitteln* und teilt den ersteren diejenigen Stoffe zu, die in hohen Konzentrationen irreversible Fällungen mit Eiweißkörpern ergeben, die aber gleichzeitig — selbst in Verdünnungen, die keine Eiweißfällung mehr verursachen — elektive chemische Beziehungen zum Stützgewebe besitzen.

Praktisch besteht dagegen eine ununterbrochene Reihe von Stoffen, deren Wirkung erschöpft ist, wenn sich eine oberflächliche Schicht denaturierter Eiweißkörper gebildet hat, unter besonderer Beteiligung der elastischen Bestandteile, und die so eine *oberflächliche*, zur Schrumpfung neigende Koagulationsmembran bilden (Bleisalze, Gerbsäure) — zu Stoffen, bei denen diese spezifische Beziehung zum Stützgewebe schwächer wird, die in niedriger Konzentration Adstringierung, in höherer Ätzung zufolge haben [Aluminium-, Silber-, Zink-, Kupfersalze, Säuren, auch Kalkpräparate (s. S. 399), Kaliumpermanganat, Formaldehyd, Pikrinsäure u. a.] — bis hin zu rein destruirenden Stoffen wie die Quecksilbersalze und bis zu den Laugen, die eine Kollikation des Gewebes verursachen. In dieser Hinsicht sei erwähnt, daß auch die sog. Adstringentien in hoher Konzentration Ätzwirkungen entfalten, bei Überempfindlichkeit sogar in der üblichen Verdünnung (s. Abb. 81) während andererseits auch bestimmte Ätzmittel wie z. B. Mineralsäuren verwendet werden, um eine Schrumpfung des Gewebes und eine oberflächliche Eiweißfällung herbeizuführen.

Hauptangriffspunkte der Adstringentien sind die kollagenen und elastischen Fasern des Bindegewebes. Hier bilden sich schwerlösliche Metall- bzw. Gerbsäure-Eiweißverbindungen.

Kollagen ist chemisch nahe verwandt mit Gelatine und besitzt die folgenden Haupteigenschaften: Es quillt in Wasser oder bei leichter Säuerung, schrumpft bei Temperaturen von 45—50° und geht dabei in Leim (Gelatine) über. *Adstringentien* verhindern demgegenüber, ebenso wie die eigentlichen Gerbstoffe, die Wasserquellung, erhöhen die Schrumpfungstemperatur, verändern den Schrumpfungsgrad, verhindern gleichzeitig die Verleimung des Gewebes, die den Beginn des Gewebsuntergangs bedeuten würde. An diesen Eigenschaften können Gerbstoffe und Adstringentien grob testiert werden. Diese Vorprüfung verlangt aber die Bestätigung am biologischen Objekt. Besonders geeignet

¹ Eine neuere Zusammenfassung findet man im Lehrbuch für Bäder- und Klimaheilkunde von H. VOGT, Berlin 1940.

dafür ist die *Rattenschwanzsehne* (HAFNER), das zarte dehnbare Gewebe der *Froschlunge* (DRESER) oder der *Gerbgeschmack*.

Nebenanriffspunkte der Adstringentien sind indessen alle Zellen und bei einzelnen Adstringentien auch die Gewebssäfte, mit denen diese Stoffe in Berührung kommen (Schorfbildung). Die Wirkung auf die Zellen selber ist rein *oberflächlich*. Besonders deutlich ergibt sich das aus dem *Hämolyserversuch*. Das Aufquellen der roten Blutkörperchen und das Austreten des Blutfarbstoffs wird durch Adstringentien verhindert, ohne daß diese in das Innere der Blutkörperchen eindringen. Die rein oberflächliche Wirkung zeigt sich auch darin, daß die roten Blutkörperchen unter dem Einfluß der Adstringentien agglutinieren (KOBERT). An den Capillaren und größeren Gefäßen des Froschomentums, das sich im Zustand der Entzündung befindet, sieht man unter dem Einfluß der Adstringentien Schrumpfung des Gewebes, sowie Verhinderung der Diapedese der weißen und roten Blutkörperchen.

Bei hoher Konzentration von Adstringentien bleibt die Eiweißfällung begreiflicherweise nicht auf die Oberfläche begrenzt. Vielmehr wird die ganze Zelle ergriffen und geht zugrunde. Auch hierbei indessen bleibt die Nekrotisierung beschränkt auf die oberflächlichen Zellschichten, und hat nicht die Tendenz, in die Tiefe überzugreifen. Erst durch wiederholte Anwendung solcher hohen Konzentrationen läßt sich auch eine begrenzte Tiefenwirkung erzielen.

Allgemeine pharmakologische Wirkungen. Zusammengefaßt lassen sich daher bei der Anwendung von Adstringentien voraussehen eine quellungshemmende, *antionkische* Wirkung, wodurch gleichzeitig der weitere Abbau von Protoplasma verhindert wird, und eine *Schrumpfung des Gewebes*, die sich besonders auffällig an den Geschmacksknospen äußert. Dieser zusammenziehende Geschmack ist im Munde nur von kurzer Dauer, da das gefällte Eiweiß sich nach kurzer Zeit abstößt (KNUD O. MÖLLER). An der Schrumpfung nehmen auch die Capillaren und die größeren Gefäße teil, zum Teil durch die Kompression des schrumpfenden Gewebes, wodurch besonders auf die oberflächlichen Capillaren ein Druck ausgeübt wird. Daraus ergibt sich die auffällige *Blässe* einer mit Adstringentien behandelten entzündeten Schleimhaut. Auch können Blutungen aus kleinen Gefäßen zum Stillstand gebracht werden. Hinzukommt eine Eiweißfällung an der Oberfläche der Zelle, so daß Wasser austritt; das Adstringens dringt außerdem in die Ausführungsgänge der Drüsen ein, die ihre Sekretion einstellen; auch erfolgt unter Umständen eine Eiweißkoagulation in den austretenden Gewebssäften, wodurch die *Trockenheit des Gewebes* hervorgerufen wird. Die gerbte Oberfläche bildet einen *schlechten Nährboden für Infektionserreger* jeder Art, so daß das Adstringens gleichzeitig *antiseptisch* wirkt. Wesentlich ist auch die Gerbung der im entzündeten Gebiet freiliegenden Nervenendigungen und Nervenfasern. So entsteht die bekannte *schmerzstillende Wirkung* der Adstringentien. Diesen Gesamtkomplex von Einzelwirkungen, der im Grunde genommen durch Eiweißkoagulation an wohldefinierten Gewebsteilen und Gewebssäften vor sich geht, bezeichnet man auch als die *antiphlogistische* Wirkung der Adstringentien. Diese muß im Gegensatz zu anderen antiphlogistischen Verfahren, die das betroffene Gewebe zu einer höheren Abwehrtätigkeit veranlassen, als rein symptomatisch bezeichnet werden. Die Adstringentien besitzen indessen auch *opsoninartige* Wirkungen.

Bestimmte Adstringentien, wie z. B. Tannin, bewirken eine durch besondere Elastizität ausgezeichnete Eiweißfällung, die an der Oberfläche sezernierender Hautdefekte zur Bildung einer trockenen, haltbaren Borke führt. Von diesem *Tanninschorf* macht man Gebrauch bei der Behandlung von Brandwunden (s. S. 134).

Der *Prototyp* der *adstringierenden Metalle* ist das *Blei*. Eine ähnliche Stellung nimmt unter den Gerbsäuren das *Tannin* ein. In beiden Fällen entsteht, außer bei hohen Konzentrationen, eine rein oberflächliche Eiweißkoagulation, ohne die geringste Tendenz zur Tiefenwirkung. Die übrigen erwähnten Stoffe besitzen weniger lokalisierte Wirkung. Sie dringen vielmehr in die Tiefe. In hohen Konzentrationen besitzen sie daher gleichzeitig eine Ätzwirkung. Das trifft besonders für Aluminium-, Kupfer-, Zink- und Silbersalze zu.

Bleisalze. Die Behandlung von Wunden mit Lösungen von Bleiverbindungen wird nur noch selten ausgeführt. Das Deutsche Arzneibuch erwähnt den Liquor Plumbi subacetici (Bleiessig). Dieser stellt eine wässrige Lösung von Bleioxyd (PbO) und Bleiacetat ($\text{Pb}(\text{CH}_3 \cdot \text{COO})_2$) dar. (1 Teelöffel auf ein Glas Wasser, zu *adstringierenden* und *kühlenden Umschlägen* zu verwenden.) Wird der Bleiessig 1 : 49 verdünnt, so entsteht Aqua Plumbi (DAB.), das als solches zu verwenden ist. Gegen eine kurz dauernde Benutzung solcher Bleilösungen oder gegen Anwendung von Bleipflastern (Emplastrum Lithargyri) und Bleipflastersalben (Unguentum diachylon) bestehen keine Bedenken, außer bei ausgedehnten Wundbezirken wie bei Ulcus cruris. Indessen ist eine konsequente Behandlung mit Tanninlösungen oder mit ungiftigen Wismutsalzen ebenso zuverlässig. Eine gesättigte Lösung von Bleiacetat in 70%igem Alkohol dient zur Behandlung der Haut nach Berührung mit Rhus toxicodendron (ROST).

Die große praktische Bedeutung des Bleis für den Arzt liegt in seiner Toxizität. Es ist unter den Metallen das *wichtigste Gewerbegift*. Ursache der Bleikrankheit sind das metallische Blei oder Bleidämpfe sowie alle, auch schwerstlösliche Bleiverbindungen. Darunter finden sich besonders viele Deckfarben, wie Bleiweiß (PbCO_3), Mennige (Pb_3O_4) u. a. Dementsprechend sind Maler und Anstreicher durch Bleivergiftungen besonders gefährdet.

Eine *akute* tödliche Bleivergiftung, zu der schätzungsweise 10—20 g einer Bleifarbe nötig wären, ist selten; sie äußert sich in schweren Ätzwirkungen und führt in der Schwangerschaft meist zu *Abortus*. Betroffen wird hierbei das Syncytium der Placentarzotten, in denen degenerative Veränderungen vor sich gehen. Da es sich hierbei um ein infiltrierend wachsendes Gewebe handelt, so entstand der Gedanke, ob auch das maligne Gewebe von Tumoren durch Zufuhr von Bleiverbindungen zerstört werden kann. Diese Versuche, in denen ebenfalls hohe Bleidosen trotz intravenöser Zufuhr gut vertragen wurden, sind fehlgeschlagen.

Die *Bleikrankheit* läßt sich am Hahn studieren, wobei nach Injektion kleinster Dosen innerhalb von 14 Tagen Veränderungen am Hahnenkamm bei gleichzeitiger Abmagerung und Flügellähmung beobachtet werden. Beim Menschen entsteht die *Bleikrankheit* oder *Saturnismus* durch regelmäßige tägliche Aufnahme kleiner Bleidosen, und zwar sollen 1—2 mg täglich über einige Monate genügen. Eine solch geringe Dosis kann in Gewerbebetrieben leicht aufgenommen werden durch *Einatmung bleihaltigen Staubs*. Ebenso häufig erfolgt die Aufnahme durch den Magen. Die an den Händen haftenden Spuren von Blei und Bleifarben führen bei mangelnder Sauberkeit zu einer Verunreinigung der Nahrungsmittel und besonders des Brotes. Wichtig ist daher ein Verbot des Essens und Rauchens während der Arbeit, und besonders das Verbot alkoholischer Getränke. In seltenen Fällen können toxische Bleimengen auch durch die Haut aufgenommen werden.

Daneben sind chronische Bleivergiftungen beobachtet worden bei Neuanlage von Wasserleitungen — sofern z. T. Bleirohre verwendet werden und das Wasser aggressiv ist —, in Blei- und Silberhütten, in der keramischen und chemischen Industrie (Schutzvorschriften). In neuerer Zeit dienen Bleiverbindungen (Tetraäthylblei) als Antiklopfmittel in Explosionsmotoren, andere (Bleiarsenat) als Schädlingsbekämpfungsmittel. Das Spielen mit bleihaltigem Puppengeschirr und Bleisoldaten führt zu keiner Vergiftungsgefahr, vorausgesetzt, daß diese nach den derzeitigen, nun schon seit Jahrzehnten bestehenden, reichsgesetzlichen Bestimmungen für Deutschland und die Ausfuhrländer hergestellt werden. Bleiverbindungen im Weinbau zu verwenden ist verboten.

Das aufgenommene Blei verteilt sich im Körper ähnlich wie das Calcium. Es findet sich daher in Form noch unbekannter Bleiverbindungen ubiquitär in allen Geweben. Größere Depots zeigen sich gewöhnlich im Knochensystem und sind dort durch *Röntgenaufnahme* nachzuweisen. Von diesen Depots aus fließt ein kontinuierlicher *Bleistrom* in minimaler Konzentration durch die gesamten Gewebe, der infolge der außerordentlich *langsamen Ausscheidung* immer wieder aus den Depots gespeist wird (STRAUB).

Zu beachten sind die *Frühsymptome* der chronischen Bleivergiftung. Sie beginnt ähnlich der gewerblichen Quecksilber- und Arsenvergiftung mit *unbestimmten Symptomen*. Die Betroffenen fühlen sich müde, abgeschlagen, leiden an dyspeptischen Erscheinungen und magern ab. Bei Kindern steht die Bleianämie im Vordergrund. *Typische Frühsymptome* der möglichen Vergiftung sind als Zeichen der Bleiaufnahme der *Bleisaum*, das *Bleicolorit der Haut*, die *basophile Trüpfelung der roten Blutkörperchen* sowie der beim Erwachsenen seltene *Röntgenshatten am distalen Femurende*, der bei Kindern in 100% der Fälle vorhanden sein soll. Auch die *Porphyrinurie* kann als Frühsymptom gelten.

Der *Bleisaum des Zahnfleisches*, besonders im Bereiche der Vorderzähne, entsteht durch Reaktion des im Gewebe abgelagerten Bleis mit dem durch Fäulnisvorgänge in der Mundhöhle gebildeten Schwefelwasserstoff unter Bildung von PbS. Dementsprechend findet er sich nicht bei Kindern und nicht bei Erwachsenen, die eine regelmäßige Zahn- und Mundpflege treiben. Andererseits können in fortgeschritteneren Fällen die Zahnfleischeränder im Gebiet des Bleisaumes geschwürig zerfallen. Auch das Bleicolorit der Haut beruht u. a. auf Bildung von PbS. Diese Hautreaktion ließ sich beschleunigen, wenn man einen 0,5 bis 1 cm langen Kreuzschnitt in die Epidermis machte und einen Tropfen einer 25 %igen Schwefelnatriumlösung aufbrachte. Es entstand dann eine schwärzliche Kreuzrinne.

Werden die Frühsymptome der Bleiaufnahme und der Bleivergiftung nicht erkannt, so entwickelt sich die eigentliche Bleikrankheit. Gewöhnlich werden die Patienten erst durch die *Bleikolik* zum Arzt geführt. Diese entsteht durch *Gefäßkrämpfe*, die zu einer Ischämie und dadurch zu spastischer Kontraktion des Darmes führen. Die Bleikolik wird gewöhnlich in der Nabelgegend lokalisiert. Sie ist vergesellschaftet mit Metallgeschmack und Blutdruckerhöhung. Solche Gefäßkrämpfe betreffen nicht nur das Darmrohr: Die *Coronararterien* können betroffen sein (Angina pectoris), die Arterien der *Extremitäten*, so daß in seltenen Fällen sogar Gangrän beobachtet wird; die *Leber* kann beteiligt sein, so daß ikterische Verfärbung auftritt; die *Niere*, so daß vorübergehend Eiweiß im Harn festgestellt werden kann. Dabei scheint Blei ohne Kolik keine Nierenschädigung herbeizuführen (VOLHARD). Besonders gefürchtet sind die Gefäßkrämpfe in den Endarterien des Gehirns: Es entstehen neben vorübergehenden Gehirnerscheinungen (Kopfschmerz, Schwindel u. a.) gelegentlich *multiple Erweichungsherde* (Encephalopathia saturnina) mit schweren psychischen Veränderungen jeder Art.

Frühzeitig wird auch das *periphere Nervensystem* betroffen. Das auffallendste Symptom ist eine Schwäche im arbeitenden Vorderarm, die dann übergeht in *Radialislähmung* mit Atrophie der Muskulatur. Andere derartige Nervenerscheinungen sind rheumatismusähnliche Schmerzen, besonders in den Gelenken, unter gleichzeitiger *Störung des Harnsäurestoffwechsels* (Bleigicht, fibrilläre Muskelzuckungen u. a.).

Eine dritte Gruppe von Symptomen geht aus von den Gefäßen, in denen sich infolge chronischer Spasmen degenerative Veränderungen entwickeln. Die *Enderteriitis* betrifft besonders die Gefäße des *Gehirns*. Sie äußert sich dann als *jugendliche Arteriosklerose* und *Apoplexie*. In zweiter Hinsicht wird die *Niere* betroffen. Während indessen die Bleireizniere häufig ist, ist die Bleischumpfniere selten. Man sollte aber trotzdem im Zweifelsfalle auf die Zeichen der beginnenden Schumpfniere achten, nämlich auf das Auftreten von roten Blutkörperchen im Sediment des Harns. Überhaupt ist mit schweren Herz- und Gefäßkrankheiten, sowie mit Degeneration der inneren Drüsen, besonders aber der Keimzellen, zu rechnen.

Die Behandlung der Bleikrankheit hat die Ursache und die Symptome des Leidens zu erfassen. Prophylaktisch wirksam ist reichlicher Milchgenuß. Dabei muß auf völlige Abstinenz von Alkohol geachtet werden. Eine symptomatische Behandlung ist oft notwendig bei der Bleikolik. Wie bei anderen chronischen Krankheiten wird man auf das Morphium möglichst völlig verzichten. Die üblichen Analgetica sind wirkungslos. Spasmolytica, wie z. B. Atropin und Papaverin, werden neben Wärmebehandlung in der Praxis verwandt. Prompt bewirkt die sofortige Calciuminjektion, 10%ige Lösung von Calciumchlorid bzw. 10—20%ige Lösung von gluconsaurem Calcium (Sandoz) (von beiden 5—10 cem langsam intravenös) die Entspannung der Bleikolik. Bei Spasmen der Gefäße werden auch Nitrite (Amylnitrit, Nitroglycerin), Theobromin und Theophyllin angewendet.

Die Entfernung des Bleis aus dem Körper erfolgt durch diuretische und durch abführende Maßnahmen, die bei schwerer Vergiftung über viele Wochen fortzusetzen sind. Eine gewisse Mehrausschwemmung im Harn wird durch Kaliumjodid innerlich erreicht (1 g täglich bei guter Verträglichkeit) (Abb. 80). Durch Abführmittel, wie *Bittersalz* und *Glaubersalz*, wird die Rückresorption des mit der Galle ausgeschiedenen Bleisalzes verhindert, unter gleichzeitiger Bildung von schwerlöslichem Bleisulfat. Bittersalz muß in großer Dosis gegeben werden, da das Blei hauptsächlich durch den Dickdarm ausgeschieden wird. Bei *saurer Diät* (s. S. 63) oder bei Säuerung des Organismus mittels Salmiak oder Phosphorsäure verläßt gleichzeitig mit dem Calcium auch das Blei vermehrt den Organismus. Hier sei auch an die Schwefelbehandlung der chronischen Bleivergiftung erinnert (s. S. 409).

Die gewerbliche Bleivergiftung heilt durchschnittlich in 6—8 Monaten aus. Doch können Bleireste jahrelang im Körper liegen bleiben, und durch Mobilisierung dieser Bleidepots und ohne jede neue Bleiaufnahme kann ein neues Aufflackern erfolgen.

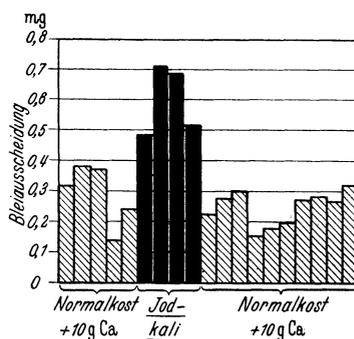


Abb. 80. Bleiauscheidung im Tagesharn durch Jodkali.

Bleitetraäthyl, das im großem Umfange dem Leichtbenzin als Benzinverstärker zugesetzt wird, ist in reiner Form ein schweres Gehirngift. Die Gefährdung kann erfolgen durch Einatmung, aber auch durch Hautresorption.

Aluminium. Das gebräuchlichste Präparat ist *Liquor Aluminiumi acetici*, essigsaure Tonerde. Sie enthält gegen 8% eines basischen Aluminiumacetats. Daneben kommt hauptsächlich Kalium-Aluminiumsulfat $[\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}]$ als *Alaun*, Alumen, zur Verwendung.

Essigsaure Tonerde hat schwach saure Reaktion, worauf seine antiseptische Wirkung zurückgeführt wird. Die adstringierende Wirkung soll nach HEUBNER auf dem Gehalt an kolloidem Aluminiumhydroxyd beruhen; es kann aber auch eine besondere Art der Eiweißfällung vorliegen. Es kommt nämlich zu einer Gelatinierung des Gewebes, durch die die Bakterien wie „eingemauert“ werden. Diese Wirkung hat ein bestimmtes Konzentrationsoptimum, nämlich entsprechend einer 0,8%igen Lösung von Aluminiumacetat. Die käufliche essigsaure Tonerde müßte demgemäß 10mal verdünnt werden, um eine optimale Wirkung zu erzielen. Leider werden diese Konzentrationen oft schlecht vertragen. Bestimmte Menschen sind überempfindlich gegen Aluminiumsalze und antworten auf die üblichen Konzentrationen mit Folliculitis, gelegentlich sogar mit schweren Verätzungen. Besonders gefährdet sind *Hautkranke*, so daß an einzelnen Kliniken ganz auf essigsaure Tonerde verzichtet wird (Abb. 81). Aber auch die gesunde Haut antwortet gelegentlich mit multiplen Nekrosen, besonders wenn die Haut übermäßig lange damit maceriert wird. Grundsätzlich soll man daher auf einen Eßlöffel essigsaure Tonerdelösung auf $\frac{1}{4}$ l Wasser zurückgehen. Belehrung des Patienten erscheint empfehlenswert. Ähnliche schwere Nebenwirkungen werden bei der *Tannin*- oder Wismutbehandlung nicht beobachtet.

Im Magen-Darmschlauch werden nur Spuren der Aluminiumsalze resorbiert und auch nach höchsten oralen Dosen tritt nur eine örtliche Reizwirkung zutage. Die beim Kochen in Aluminiumgeschirren freiwerdenden Metallmengen sind so gering, daß sie eine gesundheitliche Bedeutung nicht besitzen. Die Frage des aluminiumhaltigen Backpulvers ist hingegen nicht ganz geklärt.

Gerbende Eigenschaften besitzt auch die *Metaphosphorsäure*. Unter dem Namen *Dulgon S* befindet sich im Handel ein polymeres Natriummetaphosphat, das auf einen pH -Wert von 3,5 eingestellt wird. Dieses gerbt bei saurer Reaktion, ohne Schorfe zu bilden. Es besitzt ein gutes Diffusionsvermögen. Dulgonsalbe wird zur Gerbung und gleichzeitig zum Säureschutz der Haut als Arbeitsschutzsalbe verwendet.

Gerbsäuren sind chemisch gesehen komplizierte zuckerhaltige Abkömmlinge der Gallussäure. Sie sind in der Natur weit verbreitet. Sie finden sich z. B. in Galläpfeln, Eicheln und Eichenrinden (Semen und Cortex Quercus), in getrockneten Heidelbeeren (Fructus Myrtilli), in Walnußblättern (Folia Juglandis), in Salbeiblättern (Folia Salviae) und Rhizoma Tormentillae. Als Adstringens dient auch Arnicatinktur (aus Flores Arnicae), die neben Gerbstoff noch ätherische Öle enthält (Innerlich giftig!). Gerbsäuren sind auch enthalten in Dekokten aus chinesischem Tee und in verschiedenen aus den Tropen eingeführten Drogen: Radix Ratanhiae (Ratanhiawurzel), Catechu (Extrakte aus der Rinde orientalischer Bäume), Extractum Hamamelidis (aus Hamamelis virginiana). Die Kenntnis dieser Drogen hängt zum Teil zusammen mit der *Lederbereitung*.

Die für die Praxis wichtigste Gerbsäure ist das *Tannin* (Acidum tannicum DAB.). Es wird aus *Galläpfeln* gewonnen, die bis zu 70% Gallusgerbsäure enthalten. Es ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Glycerin. Seine gerbende Eigenschaft beruht auf der Bildung unlöslicher Tannineiweißverbindungen.

Andererseits entstehen durch Reaktion mit leimbildenden Gewebsteilen feste zusammenhängende *Häute*.

Gerbsäuren sind gleichzeitig bekannte, aber nicht sehr verlässliche *Fällungsmittel für Alkaloide*. Da indessen die meisten anderen sog. Gegenmittel außer Kohle bei Alkaloidvergiftung noch weniger zu gebrauchen und zum Teil giftig sind, so ist die Verabreichung tanninhaltiger Präparate in solchen Fällen doch empfehlenswert. Mit Eisensalzen bilden sie grünliche oder blauschwarze Tinten.

Alle Gerbsäuren wirken in geeigneter Konzentration *stark adstringierend*. Die Bildung des lederähnlichen, durch besondere Elastizität und geringe Brüchigkeit ausgezeichneten Häutchens ist streng auf die Oberfläche des betroffenen Gewebes begrenzt, da das Tannin quantitativ von Schicht zu Schicht von den Eiweißkörpern fest gebunden wird.

Eine Lockerung dieser Verbindungen findet nicht statt, so daß im Gegensatz zu den meisten adstringierenden Metallen, besonders zu Blei und Wismut, eine Resorption von Tannin selbst in Spuren nicht stattfinden kann.

Äußerlich wird Tannin angewandt bei *Brandwunden* (s. S. 134).

Tannin wird weiter gebraucht zur Behandlung von *Schleimhautkatarrhen*, besonders bei Stomatitis und Pharyngitis.

Im akuten Stadium wird man der Entzündung ihren Lauf lassen. Nach Abklingen der heftigen Reizerscheinungen, sowie in chronischen Fällen wird durch Pinselung mit 5—20% Tannin in wäßriger Lösung mit Glycerinzusatz die oberflächliche Lage des erkrankten Epithels gegerbt und abgestoßen. Bei wiederholter Behandlung werden immer tiefere Schichten der Epidermis betroffen, so daß von den gesunden Epithellagen her die Regeneration erfolgen kann. Für leichtere Fälle eignet sich auch das folgende Rezept:

Rp. Tincturae Myrrhae,
Tincturae Ratanhiae $\bar{a}\bar{a}$ 10,0.
S. Zur Pinselung des Zahnfleisches.

Zum Gurgeln hat sich Extractum Ratanhiae in 2—5%iger Lösung bewährt.

Als *Stopfmittel bei Diarrhöen* ist das Tannin nicht geeignet, da es größtenteils im Magen zu unwirksamen Produkten zersetzt und später resorbiert wird.



Abb. 81. Folliculitis nach Umschlägen mit essigsaurer Tonerde in Verdünnung 1:10.

Für diese Zwecke sind halb synthetische Abkömmlinge des Tannins im Handel (*Tannalbin* = Tannineiweißverbindung, *Tannigen* = Acetyltanningemisch [beide messerspitzenweise], *Eldoform* = Tanninhefeverbindung, in Pulvern oder Tabletten zu 0,5—1,0, 2—3 und mehrmals täglich).

Die Testierung derartiger darmwirksamer Gerbsäurederivate erfolgt an der Milchdiarrhöe der Katze. Sie sind nur wirksam, wenn sie den Magen unzersetzt durchwandern und in der alkalischen Reaktion des Darmes die wirksame Gerbsäure abspalten. Diese mag adstringierend auf die Schleimhaut wirken, nach HÄFFNER wird indessen gleichzeitig der Darminhalt gegerbt. Auch das Volksmittel *Fructus Myrtilli* (2—3 Teelöffel) und *Radix Ratanhiae* besitzen die gleiche Stopfwirkung: *Tinctura Ratanhiae* 20,0, 20—30 Tropfen mehrmals täglich. Stopfend wirken weiterhin die gerbstoffhaltigen Rotweine, ebenso Heidelbeerwein (FLURY).

Rp. Decoct. *Ratanhiae* 10,0/150,0,
Ol. *Menthae*. pip. gtts. V.
Sirup. simpl. 20,0.
3—4mal täglich 1 Eßlöffel.

Radix Ratanhiae kann auch durch die einheimische Gerbstoffdroge *Rhizoma Tormentillae* ersetzt werden, deren Gerbstoffgehalt gleichmäßiger ist. (1 Eßlöffel auf 1 l Wasser, 15 Minuten kochen! Mehrmals täglich 1 Tasse.)

Gerbstoffe sind auch enthalten in Simarubarinde (*Cortex Simarubae*), und zwar neben amöbenwirksamen Stoffen, sowie in *Cortex Granati*. *Extractum Granati* wird in sog. indischen Pillen gegen Ruhr verwendet. Eine Kombination dieser beiden Drogen wird für Auslandsreisen auf Schiffen besonders empfohlen in Form des folgenden Rezeptes:

Rp. Extract. *Granati* fluid.
Extract. *Simarubae* fluid. āā 10,0.
S. Zu 1 Flasche Rotwein 6—8 Eßlöffel zusetzen.

Als Stopfmittel dienen auch Wismutsalze wie *Dermatol* (0,25—1,0, 3—4mal täglich). Gerbstoffdrogen werden außerdem zur *Behandlung* von *Hämorrhoidalbeschwerden* und *Pruritus* verwendet, z. B. in Form von *Extractum Hamamelidis* (0,1—0,2 als Suppositorien).

Pikrinsäure (Trinitrophenol). Dieser bekannte gelbe Sprengstoff hat in etwa $\frac{1}{2}$ iger Lösung eine ähnliche adstringierende und örtlich betäubende Wirkung wie Tannin. Diese äußert sich bei Brandwunden in einer baldigen Schmerzlinderung. Seine zusätzliche antiseptische Wirkung ist nicht unbedeutend. Im ganzen gesehen ist Pikrinsäure wegen ihrer Toxizität (Erbrechen, Schweißausbruch, Magenschmerzen, in schweren Fällen Anurie, Konvulsionen, Kollaps) dem fast völlig ungiftigen Tannin unterlegen, jedenfalls bei Gebrauch auf ausgedehnten Wundflächen, durch die es schnell resorbiert wird.

VIII. Blut.

Zweiter Teil.

1. Vorbemerkungen über Blutverluste und Anämien.

Die Gesamtmenge des Blutes beträgt ungefähr 7,6% des Körpergewichtes, entsprechend 4—5 l beim Erwachsenen. 44% dieser Gesamtmenge besteht aus roten Blutkörperchen, von denen 5 Millionen im Kubikmillimeter Normalblut enthalten sind. Diese Zahl steigt bei der Akklimatisation im Hochgebirge auf 7,5—8 Millionen an. Noch größere Werte werden bei der Polycythämie gefunden.

Vermindert sich die Zahl der Erythrocyten oder ist die Menge des Blutfarbstoffes gegenüber der Norm erniedrigt, so spricht man von Anämien.

Anämie kann entstehen durch akuten Blutverlust. Bei größeren Verlusten gesellen sich zu den Symptomen der Anämie diejenigen der Oligämie. Gelegentlich kann über die Hälfte der Gesamtblutmenge verlorengehen, ohne daß der Tod eintritt. Es setzen dann eine Reihe wichtiger Regulationen ein: Gleichzeitig mit einer *Drosselung der peripheren Gefäße* erfolgt eine *Entleerung der Blutspeicher* (subpapillärer Plexus, Leber, Milz), so daß dem Herzen mehr Blut zugeführt wird bei gleichzeitiger Erhöhung der Kreislaufgeschwindigkeit. Langsam erfolgt dann ein *Einströmen von Gewebsflüssigkeit* in die Blutbahn, so daß infolge der zunehmenden Blutverdünnung ein weiteres Absinken der Erythrocytenzahl vor sich geht.

Daraus lassen sich auch die wichtigsten Indikationen des Aderlasses entnehmen: Verbesserung der Blutzusammensetzung, exogene und endogene Vergiftungen (Urämie, Ek-lampsie), Entlastung des kleinen Kreislaufs (Lungenödem, Pneumonie, Lungenemphysem), Herabsetzung der Blutviscosität (Lungenödem, Polycythämie), Ableitung der örtlichen Ödeme auf das Blut.

Gleichzeitig macht sich infolge der starken Anoxämie des Gewebes eine *Reizung des Knochenmarks* bemerkbar. Zuerst sieht man ein vermehrtes Auftreten von Retikuloeyten und bei schweren Blutverlusten sogar von kernhaltigen Normoblasten. Neues rotes Knochenmark entwickelt sich an Stelle des Fettgewebes und sogar Knochentrabekel können aufgelöst werden, um dem hypertrophierenden Mark Platz zu machen. Auch können sich neue extramedullare Zentren der Erythrocytenbildung in Milz und Leber entwickeln. Gleichzeitig erfolgt eine vermehrte Bildung von Leukocyten zwecks erhöhter Abwehrbereitschaft, und von Thrombocyten zur Verhinderung weiterer Blutverluste. Ganz langsam geht in 2—5 Monaten die völlige Restitutio ad integrum vor sich.

Besser als der einmalige Blutverlust, bei dem die äußerste erträgliche Hämoglobinverarmung ungefähr 20% beträgt, werden chronische Blutungen ausreguliert (Hämoglobinwerte bis zu 10%). Diese sind gekennzeichnet durch das Auftreten zahlreicher kleiner Blutkörperchen (mikrocytäre Anämie). Gleichzeitig setzen ähnliche Allgemeinreaktionen ein wie beim akuten Aderlaß, aber in milderer Form. Später kann es zu einem schweren Erschöpfungszustand des Knochenmarks kommen, mit Verschwinden von Retikuloeyten und Leukocyten.

Ähnliche Erscheinungen wie bei akuten und chronischen Blutverlusten finden sich auch bei den übrigen Formen der Anämie. Diese können entstehen als *Mangelkrankheit* bei ungenügender Zufuhr von *Eisen, bestimmten Vitaminen* (A, B₂ und besonders C) und möglicherweise von *Eiweißkörpern*. In letzterer Hinsicht beschuldigt man besonders die Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin und Prolin (WHIPPLE). Andere Anämien entstehen aus hormonalen Störungen: So bewirkt der *antianämische* Faktor der *Leber* physiologisch eine Regulation der Vorgänge im Knochenmark. Sein Ausfall bedeutet eine Störung der Zellentwicklung auf der Stufe der Megaloblasten.

Aber auch in der *Milz* ist ein Faktor vorhanden, der mit der Blutbildung zusammenhängt. Nach Milzexstirpation setzt zunächst eine Anämie ein, die langsam wieder ausheilt, da andere Organe diese physiologische Milzfunktion, die Reizwirkung auf die Erythropoese, übernehmen können. Durch die Herausnahme der Milz wird gleichzeitig die Resistenz der roten Blutkörperchen gegen

Hämolyse gesteigert (Milzexstirpation bei WERLHOFScher Krankheit). In seltenen Fällen kann Anämie auftreten durch Unterfunktion der Schilddrüse.

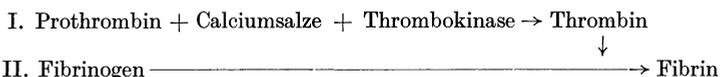
Die Anämien, die durch Hämolyse oder Zerstörung des Blutfarbstoffs entstehen, sind S. 438 im einzelnen dargestellt.

Anämie tritt auch auf durch toxische *Knochenmarkzerstörung*. Sie findet sich bei Infektionskrankheiten wie besonders bei Angina, bei der chronischen Nephritis und nach vielen Giften (Röntgenstrahlen, Radium, Blei u. a.) und nach den meisten in der Technik verwendeten lipoidlöslichen Lösungsmitteln, darunter besonders Benzol (FLURY). Diese Knochenmarkreaktion beginnt mit Hyperämie und Mehrbildung von weißen Blutkörperchen. Die hypoplastische Form der Knochenmarkzerstörung, die sich bei Infektionen und Vergiftungen anschließen kann, zeigt Übergänge zur *Agranulocytose* (s. S. 450).

In schweren Fällen setzt eine völlige *Aplasia des Knochenmarks* ein mit fehlender Regeneration der Erythrocyten, allgemeiner Agranulocytosis und ev. Thrombopenie (Panmyelophthise). Erst nach gewissenhafter Bestimmung der auslösenden Faktoren, und nachdem eine ätiologische Therapie sich als nicht möglich erwiesen hat, können neben der Bluttransfusion die blutbildenden Arzneistoffe empfohlen werden: Leberpräparate, Eisen, Arsen.

2. Blutstillung und Blutübertragung.

Nach einer von ALEXANDER SCHMIDT 1892 begründeten, noch heute in wesentlichen Zügen geltenden Lehre spielt sich der Vorgang der Blutgerinnung in den folgenden Phasen ab:



Zur Blutgerinnung sind demnach 4 Faktoren notwendig, nämlich Prothrombin, Calciumsalze, Thrombokinase und Fibrinogen.

Klinisch weitaus die wichtigste Ursache einer mangelnden Blutgerinnung ist ein *Prothrombinmangel*. Diese Substanz wird in der Leber unter dem Einfluß von Vitamin K gebildet. Die näheren Einzelheiten sind S. 55 dargestellt. *Prothrombinhemmend* und dadurch Blutungen erzeugend wirken Neodymacetat sowie ein Oxydationsprodukt des Cumarins (s. S. 56).

Ein *Thrombokinasmangel* ist weit seltener, ist in einzelnen Fällen von Hämophilie nachgewiesen worden, doch ist das keineswegs eine regelmäßige Begleiterscheinung dieser Krankheit. Ein solcher Mangel ist auch zu befürchten bei fehlenden Blutplättchen, die ja eine wichtige Quelle der Thrombokinase darstellen. Die Thrombopenie findet sich z. B. bei WERLHOFScher Krankheit, aber auch nach vielen Arzneistoffen als allergische Reaktion, z. B. nach Sedormid, Chinin, Goldsalzen. In solchen Fällen kann Mangel an Thrombokinase vorhanden sein, obwohl die thrombopenischen Blutungen auch ohne jede Störung der Blutgerinnung durch toxische Schädigung der Capillarwände entstehen können.

Ein Versagen der Blutgerinnung durch *Calciummangel* wird klinisch nicht beobachtet, ebenso wird ein *Fibrinogenmangel* nur in allerseltensten Fällen der Weltliteratur beschrieben.

Abgesehen von einigen wohldefinierten Krankheitsbildern ist daher eine Störung des Gerinnungsvorganges nur äußerst selten die Ursache auftretender Blutungen. Häufiger handelt es sich vielmehr — wie etwa beim Skorbut — um eine Schädigung der Capillarwände bzw. des Capillarendothels, oder um eine mangelhafte Retraktion kleinster Gefäße, die aus mechanischen, endogenen oder toxischen Ursachen zerstört oder arrodirt wurden. Für die Beurteilung blutungsstillender Mittel ist daher die bis heute nur selten durchgeführte *Bestimmung der Blutungszeit* wichtiger als die der *Blutgerinnungszeit*.

So wird auch verständlich, daß der Mechanismus der blutstillenden Mittel in den allermeisten Fällen noch in Dunkel gehüllt ist, so daß eine Einteilung nach dem Wirkungsprinzip (Zufuhr fehlender Blutgerinnungsstoffe — physikalische oder chemische Beschleunigung

des Thrombocytenzerfalls — Abdichtung der Capillarwände bzw. des Capillarendothels beschleunigte Retraktion oder sonstige Abdichtung kleinster Gefäße) sich zur Zeit noch nicht durchführen läßt.

Die erste Sorge bei Blutverlusten ist das Stillen der Blutung. Die mechanischen und chirurgischen Verfahren stehen im Vordergrund. Die Blutstillung erfolgt aber auch durch andere örtliche Maßnahmen, durch die die *Blutgerinnung* beschleunigt wird, wie Anwendung von gereinigter Watte (Gossypium) und Eisenchloridwatte, Tannin-, Alaun-, Adrenalinlösung (1:1000), Wasserstoffsuperoxyd (3%), von thrombokinasehaltigen Blutplättchenextrakten wie *Coagulen*.

Allgemein läßt sich die *Blutungszeit* verkürzen durch einfache Verfahren wie durch intravenöse Injektion von 5—10 ccm einer 10%igen Kochsalzlösung oder 1 Eßlöffel Kochsalz peroral. Gleiche Mengen von 10%iger Calciumchloridlösung oder 40%iger Traubenzuckerlösung wirken ähnlich. Man stellt sich vor, daß die Blutplättchen gegen eine Störung der Isotonie besonders empfindlich sind und zugrunde gehen unter Freisetzen gerinnungsfördernder Stoffe. Es wirken auch die Pektine (*Sangostop*) und gewisse aus Rückenmark gewonnene Extrakte, wie *Manetol*. Die thrombokinasehaltigen Präparate (*Coagulen*), wirken besonders stark bei dem seltenen Mangel an Thrombokinasen. Das Vitamin K wirkt nur bei Mangel an Prothrombin.

Gerinnungsfördernd wirken auch hohe intravenöse Dosen von Vitamin C. Es wirkt schlagartig bei Blutungen, die durch C-Mangel ausgelöst oder verstärkt werden, besonders in Kombination mit Citrin (s. S. 49). Man sieht indessen auch bei anderen Blutungen, z. B. bei Störungen der Menstruation und in der Menopause, gute Erfolge. In der Praxis hat sich auch die Injektion von 5 bis 10 ccm einer 1%igen *Kongorotlösung* bewährt.

L. BRAUER hält es für das wirksamste Mittel bei Lungenblutungen. Die blutstillende Wirkung von Kongorot setzt zwischen $\frac{1}{2}$ und 6 Stunden nach der Injektion ein. Sie geht einher mit einem Anstieg der *Blutplättchen* und des *Fibrinogens* sowie der Monocyten. Man glaubt, daß eine Funktionssteigerung des Retikuloendothels vorliegt, in dem solche elektrisch negativen Kolloide gespeichert werden. Eine Ätzwirkung bei paravenösen Injektionen tritt nicht ein, vielmehr zeigt sich lediglich eine vorübergehende Rotfärbung des Gewebes. Gelegentlich sollen harmlos zu beurteilende Schüttelfröste auftreten.

In der Praxis werden seit langem auch *Gelatinelösungen* angewendet (20 bis 40 ccm einer 10%igen Lösung von *Gelatina sterilisata pro injectione*, auch mehrmals täglich, subcutan oder besser intramuskulär). STÄHELIN empfiehlt, mehrmals täglich 100 g der 2%igen Lösung subcutan zuzuführen. Dieses alte Verfahren ist in neuerer Zeit wieder belebt worden durch die Feststellung, daß Gelatine bei *Hämophilie* eine sehr starke blutungshemmende Wirkung ausübt. Die Gerinnungszeit des Blutes beträgt normalerweise etwa $4\frac{1}{2}$ Minuten, bei Blutern $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden. Nach Gelatine findet sich eine normale Blutgerinnungszeit, und zwar tritt der Erfolg bereits nach 5—15 Minuten ein. Die Wirkung soll bis 4 Wochen anhalten, oft aber auch eher vorübergehen. Daher wird eine fortlaufende Messung der Gerinnungszeit empfohlen. Bei nicht handelsfertigen Präparaten würde die Tetanusgefahr zu berücksichtigen sein. In ausländischen Pharmakopöen wird die Prüfung der Sterilität am Meerschweinchen gefordert.

Ein durch Beschleunigung der Blutgerinnung und durch gleichzeitigen Blutersatz in vielen Fällen lebensrettendes Verfahren ist die *Blutübertragung*, deren blutungsstillende Wirkung vorübergehend ist, so daß sie gelegentlich wiederholt werden muß.

Der **Kollaps bei schweren Blutverlusten** ist zu erwarten, sobald die Selbstregulationen des Körpers gegen die Blutung (Drosselung in der Peripherie, Ausschütten der Depots, Einströmen von Gewebsflüssigkeit) versagen sollten. Er beruht in erster Linie auf einem Leerlaufen des Kreislaufs, der infolge des mangelnden venösen Blutangebots zum Herzen zu erliegen droht. Nur bei Blutverlusten von mehr als der Hälfte des zirkulierenden Blutes macht sich neben diesem hämodynamischen Faktor der gleichzeitige Verlust der roten Blutkörperchen bemerkbar, und nur in solchen Fällen besteht die ideale Behandlung in der Transfusion der annähernd gleichen Menge gruppengleichen, frischen menschlichen Blutes. Die Schwierigkeiten, die unter gewissen Bedingungen, besonders unter Feldverhältnissen, durch die Beschaffung eines geeigneten Spenders und durch die Handhabung der nötigen Apparate gegeben sind, haben zur Entwicklung eines durch gerinnungshemmende (Citrat, Heparin) und andere (Glucose) Zusätze haltbar gemachten Blutes, der „Blutkonserve“, geführt, die, steril in Ampullen abgefüllt und kalt aufbewahrt, bis zu 3 Wochen verwendbar ist (SCHILLING).

Bei weniger schweren Blutungen, die nicht infolge Hämoglobinmangels, sondern allein durch Kreislaufkollaps zum Tode führen würden, genügt es indessen, den Kreislauf mit indifferenten Flüssigkeiten aufzufüllen und dadurch den Kollaps zu überwinden.

Für eine solche Bekämpfung des Blutungskollapses bediente man sich bisher in erster Linie der physiologischen *Kochsalzlösung*, oder besser der *RINGER-Lösung* oder der entsprechenden gebrauchsfertigen Salzlösungen (*Normosal*, *Tutofusin* u. a.). Diese werden gewöhnlich als Infusion oder Dauerinfusion zugeführt bis zu einer Gesamtmenge von 1—2 Liter und mehr, auch unter Zusatz von 5% Traubenzucker oder Calorose, und in Notfällen unter Beigabe von Kreislaufmitteln. Bei der geringsten Erhöhung des venösen Drucks, der in solchen Fällen direkt manometrisch gemessen wird, muß die Infusion unterbrochen werden. Bereits an anderer Stelle ist darauf hingewiesen (s. S. 316), daß man mit solchen Salzlösungen vorübergehend zwar eine prompte Wiederbelebung des Betroffenen erzielen kann, daß aber alle solche Salzlösungen sehr rasch, und zwar spätestens nach einer halben Stunde, die Blutbahn verlassen, so daß der tödliche Ausgang im Experiment nicht verhindert wird. Auch *hypertonische Lösungen* werden verwendet (s. S. 378). Dabei muß bedacht werden, daß die höchste Lebensgefahr nach einer Blutung oft erst in der 16.—24. Stunde auftritt.

Nach BAYLISS läßt sich dieses Abströmen der Salzlösungen in die Gewebe durch *Zusatz kolloider Stoffe* verhindern, die im Gegensatz zu den Mineralsalzen und ähnlich den Serumproteinen die Gefäßmembran nicht durchwandern, und die infolgedessen durch einen andauernden kolloid-osmotischen Druck die Flüssigkeit über längere Zeit innerhalb der Gefäße zurückhalten. Zweckmäßigerweise entspricht die Konzentration solcher Kolloide dem physiologischen Druck der Serumweißkörper (20—30 mm Hg). Diesem Zweck diente während des Weltkrieges der Zusatz von *Gummi arabicum* in 6%iger Lösung, was indessen häufiger als die Bluttransfusion zu gefährlichen Zwischenfällen geführt hat. Ein neues Präparat ist die *Peristonlösung* (WEESE). Diese enthält — in isotonischer, neutraler Salzlösung aufgenommen — ein synthetisches, pharmakologisch indifferentes Kolloid, dessen Molekulargewicht dem der Albumine nahekommt, dessen Kreislaufwirkung nach intravenöser Injektion rund 12 Stunden anhält, das hauptsächlich in den KUPFFERSchen Sternzellen der Leber gespeichert wird und dort zu histologischen Veränderungen führen kann, und das bis zu 14 Tagen noch deutlich im zirkulierenden Blut nachweisbar ist. Das Periston bedeutet gegenüber der Gummilösung einen wesentlichen Fortschritt, besitzt bei der Anwendung die Handlichkeit der physiologischen Salzlösungen und läßt auch die Nebenwirkungen vermissen, die sogar bei der technisch einwandfrei durchgeführten Bluttransfusion gelegentlich auftreten. Solche Flüssigkeiten können in unbegrenzten Mengen hergestellt und vorrätig gehalten werden. Das ist unter Kriegsverhältnissen ihr Vorteil vor der Blutkonserve, auch der „Serumkonserve“ (LANG), der ebenfalls die Erkenntnis von der überragenden Bedeutung des Flüssigkeitsersatzes zugrunde liegt und die ihrerseits vor der Blutkonserve den Vorzug der Haltbarkeit hat. Auch lassen sich dabei die gruppenspezifischen Eigenschaften ausschalten, so daß sie ohne Rücksicht auf die Blutgruppe allgemein verwendbar ist. Verglichen mit den obigen Kolloidlösungen besitzt die „Serumkonserve“ andererseits, ähnlich wie die Blutübertragung, zusätzliche biologische Wirkungen (Knochenmarksreizung, Gerinnungsförderung, Umstimmung, Steigerung der Abwehrfunktionen u. a.). Voraussetzung für die Wirkung einer solchen Serumkonserve sind *genügende Mengen* (mindestens 500 ccm, besser 1000 ccm und mehr), *möglichst frühzeitig* und eventuell *wiederholt* zugeführt.

Natürlich können aber solche reinen Flüssigkeitsersatzmittel die Bluttransfusion nicht ersetzen in Fällen, wo es darauf ankommt, die O₂-Überträgerfunktion der Erythrocyten zu steigern (chronische Anämien).

Der Blutersatz in Fällen ohne Blutung. Die Wiederauffüllung des Kreislaufs kommt nicht nur bei Blutverlusten in Frage. Auch im *chirurgischen Schock* (Wundchock, Operationschock, Verbrennungsschock) kommt es zu einer starken Verminderung der zirkulierenden Blutmenge, und zwar dadurch, daß Plasma in die Gewebe abströmt (s. S. 258). Ein durchaus ähnlicher Zustand findet sich auch in fortgeschrittenen Fällen von *Exsiccose* (s. S. 456). Hier sei darauf hingewiesen, daß unter dem Einfluß der Wärme schon physiologisch eine Vermehrung, unter Kältewirkung eine Verminderung des Blutvolumens stattfindet, und zwar durch Einfließen bzw. Ausfließen von Flüssigkeit, so daß bei den obigen Krankheiten für genügende *Wärmezufuhr* zu sorgen ist.

Blutübertragung. Die Blutübertragung hat in früheren Jahren zu schweren Zwischenfällen geführt. Durch Auffinden der Blutgruppen ist man dieser Gefahr Herr geworden. Bei Transfusion ungeeigneten Blutes erfolgt nämlich eine schwere Störung der Suspensionsstabilität der roten Blutkörperchen: Es tritt *Agglutination* ein. Dabei kommt es zum Zusammenklumpen der roten Blutkörperchen nicht nur im Reagensglas, sondern auch in den Blutgefäßen unter Bildung von capillären Thromben. Besonders gefährlich sind solche Ablagerungen im Zentralnervensystem. Es können sich nebeneinander Kreislauf- und Atmungsstörungen, aber auch andere zentrale Symptome entwickeln. Gleichzeitig tritt *Hämolyse* ein.

Das erste Zeichen der Unverträglichkeit besteht gewöhnlich in Unruhe, Zittern und heftigen Kreuzschmerzen, entstanden durch einen Spasmus der Nierengefäße. Andere *zentrale Symptome* sind leichte Bewußtseinstörungen, Angst, Pupillenerweiterung, Brechreiz bis zum Erbrechen, auffällige *Kreislaufstörungen*, bestehend in plötzlicher Röte des Gesichts mit rasch folgender fahler Blässe, in Kleinwerden und Verschwinden des Pulses. Die Kenntnis dieser Symptome ist wichtig für die *biologische Vorprobe nach OEHLECKER*. Sofern man nämlich der Blutgruppen nicht sicher ist, verabfolgt man 10—20 ccm des Blutes langsam intravenös und achtet auf derartige Zeichen.

Heute ist bekannt, daß diese Erscheinungen ausgelöst werden durch *Agglutinine*, die sich im Blutplasma des Empfängers finden, und die auf die *Agglutinogene* in den Erythrocyten des Spenderblutes einwirken. Enthält das Spenderblut, das übertragen wird, ein artfremdes Agglutinin, so ist das für den Empfänger ungefährlich, da dieses rasch im Plasma des Empfängers verdünnt wird. Enthält das Spenderblut indessen ein artfremdes Agglutinogen in den roten Blutkörperchen, das mit den Agglutininen im Empfängerblut nicht verträglich ist, so werden die gesamten roten Blutkörperchen des Spenders nunmehr agglutiniert und finden sich als Thromben im Capillargebiet des Empfängers. Entscheidend für den Ausgang der Bluttransfusion sind demnach die Agglutinogene in den roten Blutkörperchen des Spenders, die sich vertragen müssen mit den Agglutininen im Plasma des Empfängers.

Seit LANDSTEINER unterscheidet man die vier wichtigsten Blutgruppen (s. Tab. 12).

Die Blutgruppe 0 enthält kein Agglutinogen in den roten Blutkörperchen. Das Blut solcher Spender wird daher auch mit dem artfremden Plasma von A und B und AB nicht agglutinieren. Man spricht daher von *universellen Spendern*, obwohl eine absolute Sicherheit gegen eine Blutzersetzung nicht vorhanden ist. Gehört dagegen der Empfänger der Blutgruppe 0 an, so enthält sein Serum die Agglutinine α und β . Die Blutkörperchen von Spendern der Blutgruppe A, B und AB werden demnach agglutiniert. Er darf also nur Blut

von Gruppe 0 erhalten. Ein Empfänger der Blutgruppe AB besitzt keine Agglutinine. Er kann daher fremde Blutkörperchen nicht agglutinieren. Man kann ihm daher beliebiges Blut geben (Abb. 82).

Tabelle 12.

Serum enthält		Rotes Blutkörperchen enthält Agglutinogen
Blutgruppe	Agglutinine	
0	$\alpha \beta$	0
A	β	A
B	α	B
AB	0	AB

Die Vererbung der Blutgruppen folgt den MENDELSchen Gesetzen. Sie sind zum Teil auch rassenmäßig verschieden. Für solche Untersuchungen sind weitere Agglutinogene wie M und N, MN u. a. wichtig.

Der Vorgang der *Agglutination* muß scharf unterschieden werden von der *Blutgerinnung*, die bei der Bluttransfusion störend sein kann, und die durch Zusatz von 0,9% Natriumcitrat verhindert wird

(s. S. 395). Auch stehen besondere Transfusionsgeräte (Bernstein, Thromboplast) zur Verfügung, in denen die Blutgerinnung sehr langsam vor sich geht.

Bei der Bluttransfusion ist die Gefahr der Übertragung von Infektionskrankheiten (Lues, Malaria und andere akute Allgemeininfektionen) sowie die seltene Übertragung einer allergischen Reaktionsbereitschaft von Spender auf den Empfänger zu berücksichtigen.

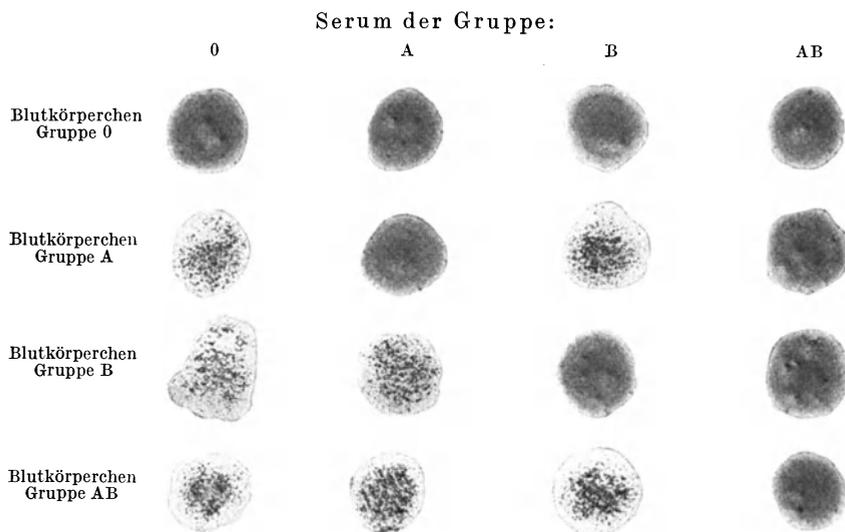


Abb. 82. Die vier Blutgruppen des Menschen, „LANDSTEINERSche Regel“. (Nach WITEBSKY.)

Für experimentelle Untersuchungen läßt sich die Blutgerinnung aufhalten durch Heparin.

Heparin, das von HOWELL in der Leber entdeckte Antiprothrombin, das die Aktivierung des Thrombins verhindert, ist chemisch Mucoidin-Poly-Schwefelsäure und verhindert noch in einer Verdünnung 1:300000 die Blutgerinnung; 1 mg Heparin macht 40 cem Menschenblut für 24 Stunden ungerinnbar. Zur Verhütung von Thrombosen werden neuerdings prophylaktische Gaben von 3mal tagsüber 50 mg Heparin intravenös, dazu nachts 100–120 mg, empfohlen.

Das Antiprothrombin bildet sich auch vermehrt nach Injektion von *Pepton*- und Albumosenlösung, wodurch das Blut zeitweise ungerinnbar wird. Ähnlich wirkt das *Hirudin*, das aus dem Drüsensekret der Blutegel (*Hirudo officinalis*)

gewonnen wird (JACOBY). Von synthetischen Stoffen muß noch das Polyanethol-sulfosäurenatrium (Liquidoid Roche) erwähnt werden.

3. Arzneistoffe zur Behandlung der Anämien.

Was die *medikamentöse Behandlung* der Anämien angeht, so heben sich zunächst die wichtigsten *Mangelanämien* hervor. Ein *Mangel* des *Leberfaktors* äußert sich als *perniziöse Anämie* — mag sie sich in der Schwangerschaft, nach Bothriocephalusinfektionen, nach primären Magen-Darmerkrankungen oder aus unbekanntem Ursachen entwickeln — z. B. als *Sprue*- oder als *Pellagra*-Anämie. Alle diese Anämien sind makrocytär und gleichzeitig beeinflussbar durch Lebertherapie. Auch der von HERTER beschriebene intestinale Infantilismus — ähnlich der Sprue durch Fettstühle charakterisiert — spricht auf Leber an. Betr. Eisenmangelanämie s. S. 26, sonstige Mangelanämien s. S. 5.

a) Leber.

Die Lebertherapie geht zurück auf die Tierversuche von WHIPPLE (1920), in denen Leber besonders wirksam war bei der Regeneration des Hämoglobins. MINOT und MURPHY (1926) wiesen die Heilwirkung bei perniziöser Anämie nach. Einen großen Fortschritt bedeutete die Einführung injizierbarer Leberpräparate (Hepartrat, Campolon u. a.). Dadurch wurden auch die schweren akuten Symptome und die bis dahin resistenten Formen der Perniciosa, sowie die noch reversiblen Rückenmarksveränderungen der Therapie zugänglich. In anderen Ländern müssen alle derartigen Leber- und Magenpräparate zunächst am Menschen testiert werden, bevor sie in den Handel gehen. Die injizierbaren Präparate enthalten meistens einen antiseptischen Zusatz von nicht mehr als 0,5% Phenol oder Kresol wie die Sera des DAB.

Die chemisch bisher unbekannte antianämische Substanz (Hämon) entsteht aus einem äußeren Faktor (Hämogen), der mit der Nahrung (Fleisch, Hefe) eingeführt wird, und auf den der innere Faktor, das CASTLESche Ferment oder Hämogenase, einwirkt. Die erste Ablagerung der so gebildeten antianämischen Substanz erfolgt im Pylorusteil des Magens. Auch der getrocknete Schweinemagen ist daher wirksam, zum Teil auch durch das darin enthaltene CASTLESche Ferment. Vom Magen wandert der antianämische Faktor weiter zur Leber. Man nimmt heute an, daß bei der „Perniciosa“ hauptsächlich der innere Faktor betroffen ist, während bei anderen Mangelkrankheiten, wie Sprue und Pellagra, der äußere Faktor fehlt. Auch mag die antianämische Substanz aus verschiedenen Einzelstoffen bestehen.

Die *Wirksamkeit* der Leberpräparate ist nicht im Tierversuch, sondern nur an kranken Menschen zu ermitteln. In leichten Fällen von makrocytärer Anämie genügt die perorale Zufuhr von Leber und Leberpräparaten; in schweren Fällen ist die intramuskuläre Therapie in massiven Dosen notwendig (5—10 ccm Campolon täglich, später wöchentlich).

Es setzt dann rasch eine erhöhte Tätigkeit des Knochenmarks ein mit Anstieg der Retikulocyten. Anschließend steigt das Hämoglobin, und das Blutbild wird bei genügenden Dosen wieder völlig normal (Abb. 83). Damit gleichzeitig bessern sich auch die *Allgemeinerscheinungen*, die zum Teil vom Magen-Darm, zum Teil vom *Rückenmark* ausgehen. Selbst schwere neurologische Erscheinungen können fast völlig zurückgehen, evtl. unter Mithilfe von Vitamin B₁.

Die meisten Perniciosapatienten, ebenso wie viele Spruepatienten, müssen das ganze Leben lang Leber erhalten, wenn man auch nach 6—12 Monaten vorsichtig die Dosis vermindern kann. Dabei ist zu berücksichtigen, daß bei Rückfällen schwere herdförmige Zerstörungen im Rückenmark eintreten können, auch bei völlig normalem Blutbild. Das Rückenmark verlangt daher höhere Dosen als das Knochenmark. Gifterscheinungen durch Überdosierung — abgesehen von gelegentlichen allergischen Reaktionen — sind nur bei einem ausländischen Präparat beschrieben, das große Mengen von Histamin enthielt.

Die Wirkungsweise der Leberpräparate bei Salvarsanexanthemen und Erythrodermien ist nicht geklärt.

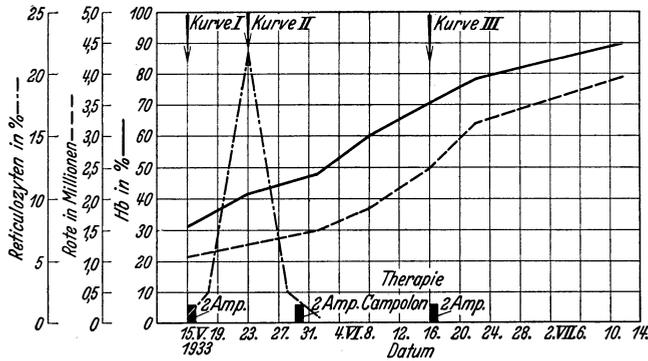


Abb. 83. Campolonwirkung bei perniziöser Anämie. (Nach GÄNSSLEN.)

b) Eisen.

Als zweite Krankheitsgruppe heben sich die hypochromen **Eisenmangelanämien** heraus (s. S. 26).

Eisen fand schon Anwendung durch HIPPOKRATES, und zwar als Symbol der Kraft. SYDENHAM (1681) verwandte Eisenspäne in Rheinwein und beschrieb ihre Wirkung bei Anämie. Andere alte Ärzte verwendeten Eisennägel, mehrere Tage in Äpfel gesteckt. PIERRE BLAUD (1831) beobachtete die Wirkung der nach ihm benannten BLAUDSchen Pillen bei Chlorose. Seit IMMERMANN (1877) ist die zusätzliche Allgemeinwirkung hoher Eisendosen bekannt.

Eisen kommt in der Natur in *zwei verschiedenen Wertigkeitsstufen* vor. Unter den eisenhaltigen Bestandteilen des tierischen Körpers sind solche, die Eisen in zweiwertiger Form (Hämoglobin) oder in dreiwertiger Form (z. B. Peroxydase) enthalten. In anderen wechselt das Eisen hin und her zwischen zweiwertiger und dreiwertiger Form (Atmungsferment, Katalase, Cytochrome). Auch dem Körper zugeführtes Ferroeisen wird teilweise in die Ferriform, zugeführtes Ferrieisen teilweise in die Ferroform übergeführt.

Handelt es sich um einen verhältnismäßig geringen Eisenmangel, so gehen diese Umwandlungen offensichtlich mit genügender Geschwindigkeit vor sich. Solche Zustände pflegen sowohl auf zweiwertiges wie auf dreiwertiges Eisen anzusprechen. In Fällen von schwerem Eisenmangel hingegen liegen die Verhältnisse viel ungünstiger. Der Übergang der Ferri- in die Ferroform ist unter den Redoxverhältnissen des Körpers ungleich schwieriger, so daß dreiwertige Eisenverbindungen weniger gut wirken müssen.

Zweiwertiges Eisen umfaßt auch das feinzerteilte metallische Eisen, *Ferrum reductum*, das durch Reduktion von Fe_2O_3 gewonnen wird. Ein weiteres schwerlösliches Ferropräparat ist *Ferrocyanat*, das in den offizinellen Pillen

(Pilulae Ferri carbonici Blaudii) enthalten ist. Diese sind in der Apotheke jedesmal frisch herzustellen. *Leicht lösliche Ferrosalze* sind Ferrochlorid, Ferrosulfat, MOHRsches Salz, *Ferrum lacticum*. Diese sind in wäßriger Lösung wenig beständig, gehen an der Luft rasch in die Ferrisalze über. Auch in frisch geschöpften *Eisenwässern* sind leicht lösliche Ferrosalze enthalten; die Oxydation kann hier besonders rasch erfolgen, so daß $\frac{1}{2}$ Stunde nach Entnahme das dreiwertige Eisen überwiegt. Durch bestimmte Zusätze läßt sich die Oxydation des Ferrosalzes verhindern, so durch einfache Zuckerzusätze (Ferrostabil) oder durch Zugabe anderer reduzierender organischer Stoffe wie Ascorbinsäure (*Ferro 66*) sowie Ascorbinsäure und Cystein (*Ce-Ferro*).

Ferrocharakter besitzen, pharmakologisch gesehen, auch die dreiwertigen Eisenverbindungen vom Typ *Ferriammoniumcitrat*, *Ferrinatriumcitrat* oder *-tartrat*. Diese in wäßriger Lösung ebenfalls stabilen Salze gehen nämlich im Körper rasch in zweiwertige Eisenverbindungen über, und zwar infolge Oxydation des organischen Anteils durch das Ferriion, das seinerseits reduziert wird.

Ferriverbindungen sind Ferrum oxydatum cum Saccharo, Liquor Ferri albuminati, Liquor Ferri sesquichlorati u. a. In der letzten Verbindung ist FeCl_3 (auch als Eisenchloridwatte im Handel) stark hydrolytisch gespalten, reagiert daher sauer.

Metallisches Eisen, fein zerteilt, unter Zusatz von CuCl_2 oder Salmiak ist in neuartigen russischen Heizkissen enthalten. Es gibt in dieser Mischung nach Zusatz von Wasser unter Oxydation erhebliche Wärmemengen ab.

Pharmakologie. *Ferrum reductum* ist an sich ohne Wertigkeit, ist aber als wichtigster Vertreter der Ferrogruppe anzusehen; es geht nämlich in der Magensalzsäure in Ferrochlorid über, wird dadurch löslich und wirksam. Diese Wirkung der starken Salzsäure läßt sich auch durch schwächere Säuren erzielen, so z. B. durch Milchsäure, Citronensäure, Weinsäure; dabei sind sogar gleiche molare Mengen von Weinsäure 3mal stärker, von Citronensäure 1,5mal stärker und von Milchsäure $\frac{1}{2}$ mal so stark als die der Salzsäure. Die physiologisch im Magen vorkommende etwa $\frac{1}{10}$ n = 0,36%ige Salzsäure läßt sich daher in dieser Hinsicht ersetzen durch eine rund 2%ige Lösung von Milchsäure oder Citronensäure und eine 0,6%ige Weinsäure.

Auch aus organischen Stoffen, wie Hämoglobin und Hämatin, die in vielen Spezialpräparaten des Handels enthalten sind, wird das Ferroeisen durch die Magensalzsäure langsam, wenn auch unvollständig, herausgespalten. Diese besitzen daher ebenfalls eine geringe Ferrowirkung, sind aber nicht zu gebrauchen, wenn man stärkere Eisenwirkungen hervorrufen will. Ist keine Säure im Magen, so kann Ferrum reductum nicht gelöst werden. Auch aus Ferrocarbonat oder Hämoglobin wird dann kein Eisen abgespalten, und diese Stoffe sind dann unwirksam.

So wird der Fall einer 26jährigen Frau mit histaminrefraktärer Achylie und schwerster Anämie beschrieben, die auf 400 mg Eisen täglich nur reagierte, wenn gleichzeitig 4 ccm verdünnter Salzsäure 3mal täglich zu den Mahlzeiten verabreicht wurden. Auf Eisen allein fiel das Hämoglobin weiter ab (ZEZNIKOFF).

Die *Ferrosalze* machen keine Eiweißfällung, daher keine Ätzung. Sie werden daher auch in höheren Dosen, z. B. 5—10 g Ferrum reductum täglich, mit nur geringen Nebenwirkungen (Metallgeschmack und selten leichte Magen-Darmstörungen, auch Durchfälle) vertragen. Die Resorption erfolgt z. T. schon

durch die Magenschleimhaut, und zwar in kürzester Zeit. Im Experiment sieht man nach 5—10 Minuten die katalytische Eisenwirkung. Dies gilt auch für das wichtigste Ferropräparat, nämlich Ferrum reductum. Die Ferrisalze machen Eiweißfällung, Ätzung, auch Magenätzung. Sie sollen daher nur nach den Mahlzeiten gegeben werden. Nur Bruchteile kommen zur Resorption, die indessen bei Eisenmangelkrankheiten, chronisch zugeführt, genügen können. In schweren Fällen ist ihre Wirkung ungewiß, kann auch gänzlich ausbleiben, so daß man sie dabei besser nicht verwendet. Sie dienen aber, z. B. als Eisenchloridwatte, zur Blutstillung.

Der Hauptunterschied zwischen Ferro- und Ferriverbindungen besteht darin, daß die ersteren bestimmte katalytische Allgemeinwirkungen im Körper entfalten, die den Ferriverbindungen mit Ausnahme der Gruppe des Ferriammoniumcitrat

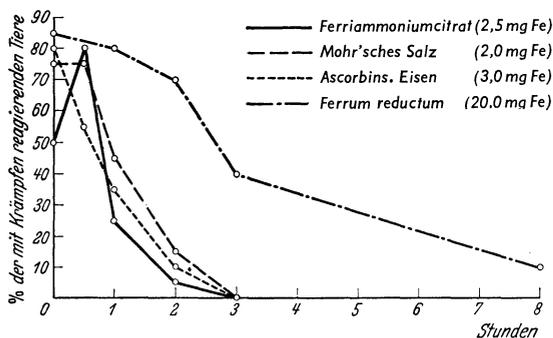


Abb. 84. Allgemeine katalytische Wirkung einiger Eisenverbindungen bei peroraler Zufuhr, gemessen an Stämmen von je 25 Mäusen mit Hilfe von Pyrogalloldisulfosäure bzw. des katalytisch entstehenden Krampfgiftes. Zu Beginn jeder Versuchsreihe wurde die angegebene Eisendosis mit der Schlundsonde verabreicht. Nach einem Intervall von 0, 1, 2 usw. Stunden wurden 5 mg der Testsubstanz subcutan verabfolgt. (Nach EICHHOLTZ und JAHN.)

der Gruppe des Ferriammoniumcitrat

völlig fehlen. Diese katalytische Wirkung des zweiwertigen Eisens im Tierkörper läßt sich auf einfache Weise pharmakologisch messen, und zwar mit Hilfe von Pyrogalloldisulfosäure, aus der unter Eisenwirkung ein schweres Krampfgift entsteht (EICHHOLTZ und Mitarbeiter).

Aus der Abb. 84 geht die katalytische Stoßwirkung der verschiedenen Ferroverbindungen deutlich hervor. Auch die modernen durch Ascorbinsäure u. a. stabilisierten

Ferroverbindungen wirken katalytisch nur nach Maßgabe ihres Ferrogehaltes, obwohl man den Wert der Stabilisierung an sich nicht unterschätzen sollte. Dagegen wirkt die Gruppe des Ferriammoniumcitrat stärker katalytisch, da das Eisen durch die anwesende Citronensäure bzw. Weinsäure aktiviert wird. Aus der Abbildung ergibt sich aber auch, daß Ferrum reductum als wichtigstes Ferropräparat nicht nur die gleiche Stoßwirkung entfaltet wie die löslichen Ferrosalze, sondern auch eine Dauerwirkung, und darin liegt ein wesentlicher Vorteil des feinverteilten Eisens. Voraussetzung ist allerdings, daß das Ferrum reductum etwa 10mal höher dosiert wird als die löslichen Ferrosalze, auf Eisengehalt umgerechnet, wie das in der praktischen Therapie auch geschieht.

Als katalytisch läßt sich die Wirkung ansehen, die das Ferroeisen auf die Blutbildungsstätten, besonders auf das Knochenmark, ausübt. Hierbei läßt sich ein eigenartiges Schwellenphänomen feststellen. Während nämlich kleine Eisendosen, bei einem Schwellenwert von etwa 15 mg Fe beginnend, zwar bei Eisenmangel hämoglobinbildend wirken, läßt sich bei Kontrolle der Knochenmarkstätigkeit feststellen, daß hier oft selbst die hohe Dosis von 2 g Ferrum reductum keine Reaktion auslöst, während 3—6 g stark wirksam sind. Das infolge von Eisenmangel, von toxischen oder infektiösen Einflüssen degenerierte gelbe Knochenmark geht dann unter Resorption des Fettgewebes und dessen Verdrängung durch hypertrophierendes Mark in rotes Knochenmark über. Im strömenden Blut

steigt die Zahl der Retikuloeyten, die normalerweise bis zu $1\frac{0}{100}$ beträgt. Sie kann bis zu $10\frac{0}{100}$ der gesamten roten Blutkörperchen ansteigen. Damit einher gehen ein Anstieg der Erythrocytenzahl und eine Neubildung von Hämoglobin. Die Einlagerung des Eisens in das Pyrroloskelet des Hämoglobins soll durch eine Kupferkatalyse gesteigert werden. In der Tat sieht man gelegentlich bei Zulage von Kupfer eine vermehrte Hämoglobinbildung. Ferroeisen besitzt eine *allgemein roborierende Wirkung*. Unsere Versuche haben es wahrscheinlich gemacht, daß diese roborierende Wirkung durch *Ausschüttung von Adrenalin aus den Nebennieren* entsteht. Diese ist besonders auffallend nach i.v. Injektion von Eisensalzen; hier können sogar toxische Adrenalinwirkungen ausgelöst werden (WILKE). Eine Adrenalinausschüttung ist aber auch nach oralen Gaben wahrscheinlich. Die Eisenwässer z. B. werden daher viel verordnet bei nervösen Erschöpfungszuständen, während der Rekonvaleszenz sowie bei verschiedenen Beschwerden im Greisenalter. Man stellt sich vor, daß hierbei die katalytischen Eigenschaften des Eisens am Werke sind, die fast allgemein von der Ferrostufe des Eisens ausgehen. Die Behandlung hypochromer Eisenmangelanämien und verwandter Zustände (s. S. 26) erfolgt zweckmäßigerweise nach der folgenden Verordnung.

Rp. Ferri reduct. 10,0

Sacchari lact. 50,0

Da ad scat.

S. messerspitzenweise nach dem Essen, innerhalb von 3 Tagen zu verbrauchen. —

NB. Als Stoßtherapie.

Die entsprechenden Dosen des leicht löslichen Ferrosulfats sind etwa 0,5 bis 1,0 g täglich.

Die zweiwertigen Eisensalze besitzen eine *toxische Wirkung* nur bei parenteraler, besonders intravenöser Injektion. Es kommt zu Lähmungszuständen des Zentralnervensystems ähnlich der Magnesiumnarkose. Ferrisalze mit Ausnahme der Gruppe des Ferriammoniumcitrats, die sich auch in toxischer Hinsicht wie Ferrosalze verhält, haben nur örtliche Giftwirkungen.

Die Ausscheidung der Eisensalze erfolgt wie bei anderen Schwermetallen hauptsächlich durch den Darm (Schwarzfärbung des Kots durch Eisensulfid); Bruchteile werden aber auch mit dem Urin entfernt. Dunkelgefärbte Zähne sind mit irgendeinem Jodsatz zu reinigen. Hohe Dosen von Ferrum reductum haben nach lange durchgeführter Darreichung in seltenen Fällen zur Bildung von Darmsteinen geführt.

Leber- und Eisentherapie sind oft unwirksam bei Erkrankungen der blutbildenden Organe, bei denen neben der Anämie Zeichen einer versagenden Granuloeyten- oder Thromboeytenbildung vorliegen, z. B. bei mechanischer Rückbildung des Knochenmarks (Leukämie, Osteosklerose, Neubildung) oder durch toxische Knochenmarkzerstörung (Röntgenstrahlen, Radium, Benzol u. a.).

Immer wird man an erster Stelle die Ursache einer solchen leber- und eisenresistenten Anämie erwägen. Letzten Endes steht dann noch die Arsen-therapie zur Verfügung. Während indessen die Kombination von Leber und Eisen pharmakologisch durchaus begründet sein kann, ist die so häufig geübte gleichzeitige Verordnung von Arsen und Eisen nicht rationell. Diese beiden Stoffe sind nicht Synergisten, sondern in vieler Hinsicht Antagonisten.

Auf Grund unserer Versuche ergibt sich die folgende Einteilung der Eisensalze, die gleichzeitig weitgehend auch den praktischen Erfahrungen entspricht:

Einteilung der Eisensalze.

I. Eisensalze vom Ferrocharakter.

1. Ferrum reductum DAB.
2. Anorganische wasserlösliche Ferrosalze: Ferrobicarbonat und Ferrosulfat der Eisenwässer, Ferrochlorid oder -sulfat oder -ammoniumsulfat (MOHRsches Salz), Ferrum carbonicum cum Saccharo DAB.
3. Stabilisierte Ferrosalze: Ferrostabil, Ce-Ferro, Ferro 66.
4. Organische Ferrosalze vom Typ des Ferrum lacticum DAB.
5. Organische Ferrisalze vom Typ des Ferrum citricum oxydatum bzw. des Ferriammoniumcitrats.

II. Eisensalze vom Ferricharakter.

1. Anorganische Ferrisalze (Liquor Ferri sesquichlorati) DAB., Ferrichlorid (Eisenchloridwatte).
2. Organische Ferrisalze vom Typ des Ferrum lacticum oxydatum.
3. Gruppe des Eisenoxyds und des kolloidalen Ferrihydroxyds, Ferrum oxydatum saccharatum (Eisenzucker) DAB., Liquor Ferri albuminati DAB., aktives Eisenoxyd nach BAUDISCH.

III. Komplexe Verbindungen.

1. Mit geringer Eisenwirkung: Hämoglobin und hämoglobin- bzw. häminhaltige Präparate.
2. Ohne Eisenwirkung: *Ferri-* und *Ferrocyan*kalium, Dipyridyleisen.

c) Arsen.

Es kommt in der Natur vor in elementarer Form als Scherbenkobalt (Fliegenstein) oder aber in drei- und fünfwertigen Verbindungen, hauptsächlich in Form von Sulfiden (Realgar und Auripigment), in Quellen auch als arsenige Säure (Dürkheimer Maxquelle mit 15 mg As_2O_3 pro Liter). Das Anhydrid der arsenigen Säure ist der giftige Arsenik As_2O_3 , mit dreiwertigem Arsen; sein Oxydationsprodukt ist das weniger giftige As_2O_5 mit fünfwertigem Arsen. Durch Einwirkung von Kaliumcarbonat auf Arsenik bildet sich das Kaliumsalz der arsenigen Säure (K_3AsO_3), das in Form des Liquor Kalii arsenicosi (FOWLERSche Lösung) in 1%iger Lösung in der Apotheke vorrätig ist. Diese Lösung ist zur Sicherheit mit Lavendelspiritus gekennzeichnet. Mit der Einführung der FOWLERSchen Lösung P.I. (= Praescriptio internationalis) begann die heutige Arsentherapie.

Wie die anorganischen Arsenverbindungen verhalten sich, therapeutisch gesehen, die aliphatischen organischen Arsenabkömmlinge, z. B. das Natriumsalz der Kakodylsäure $[(\text{CH}_3)_2\text{AsO}-\text{OH}]$ und Solarson (Ammoniumsalz der Heptinchlorarsinsäure). Diese können auch parenteral zugeführt werden. In solchen Verbindungen ist das dreiwertige Arsen komplex gebunden, so daß sein pharmakodynamischer Charakter gemildert ist. Obwohl die Kakodylsäure 71% Arsenik enthält, ist sie weitgehend ungiftig, wie schon BUNSEN gezeigt hat.

Eine hauptsächlich chemotherapeutische Wirkung dagegen besitzen die aromatischen Arsenderivate vom Typ des Salvarsans (s. S. 506), obwohl auch diese Stoffe im Organismus zum Teil langsam in anorganisches Arsen übergehen und daher an Stelle des Arseniks verwandt werden können. Wenn der Verdacht besteht, daß der Anämie eine chemotherapeutisch beeinflussbare Infektion zugrunde liegt, so ist von NÄGELI u. a. statt des anorganischen Arsens z. B. Arsacetin empfohlen worden.

Der Nachweis des Arsens erfolgt nach Veraschung durch Reduktion im MARSHSchen Apparat und Herstellung des Arsenspiegels, der im Gegensatz zum Antimonspiegel in Natriumhypochlorit löslich ist.

Schicksal im Organismus. Die *Resorption* des Arsens ist abhängig von der Korngröße. Sie erfolgt durch die *Haut* (z. B. in Form von arsenhaltigen kosmetischen Präparaten), besonders leicht aber durch alle *Schleimhäute*. Auch eine Inhalation von Arsenverbindungen wie z. B. von Schweinfurter Grün, ist möglich. Die Schädlingsbekämpfung mit allen Arsenverbindungen im Weinbau ist seit 1942 verboten.

Arsenik wird im Magen-Darmkanal in das lösliche Natriumsalz der arsenigen Säure übergeführt. Es verbindet sich im Organismus zum Teil mit Kalk zum unlöslichen Calciumarsenit. Dieses wird in den Knochen abgelagert, wo es nach einmaliger Dosis noch monatelang zu finden ist. Zum Teil aber tritt es in chemische Bindung mit den SH-Gruppen der Gewebe (VOEGTLIN).

Die *Ausscheidung* erfolgt durch den *Magen-Darm*, durch *Exkrete* und *Sekrete* wie Harn, Schweiß, Muttermilch, aber auch durch die *epithelialen Gebilde* (Nägel, Haare, Haut, Schleimhaut).

An den Nägeln bildet sich bei hohen Dosen ein halbmondförmiger MEESCHER Streifen. Die Haare weisen eine eigentümliche helle Ringelung auf, die mit den Haaren allmählich auswächst. An solchen Symptomen kann gelegentlich die akute Arsenvergiftung noch nach Monaten erkannt werden. Die Diagnose auch der chronischen Arsenvergiftung wird dann sichergestellt durch Veraschung der Haare und Nägel und Bestimmung im MARSHSchen Apparat.

Die sonderbare Verwandtschaft des Arsens zum verhornten Gewebe beruht auf seiner Affinität zu den schwefelhaltigen Aminosäuren, wie Cystin, die in großen Mengen darin enthalten sind.

Pharmakologie. *Arsenik*, in milderer Form auch Scherbenkobalt, ist gleichzeitig *Capillargift* und *Protoplasmagift*. Als *Ätzmittel* war es schon CELSUS bekannt. Es dient in Form der Arsenikpaste zur Abtötung der Zahnpulpa, die in trockene Nekrose übergeht. Die gewöhnliche Dosis entspricht der Größe eines Stecknadelkopfes und beträgt etwa 1—2 mg. Die Wirkung beginnt nach 3—4 Stunden. Läßt man Arsenik zu lange in der Pulpahöhle liegen, so greift die Entzündung, die mit heftiger Hyperämie, multiplen Capillarblutungen und seröser Exsudation einhergeht, durch den Wurzelkanal auf das Periodontium über. Durch versprengte Teilchen wird auch das Zahnfleisch angeätzt. Die so verursachte Nekrose kann sich bis auf die Knochen ausdehnen.

Die *Allgemeinwirkung* des Arsens besteht in einer Stoffwechselwirkung (roborierende Wirkung). Diese ist besonders auffällig an Pferden: Die Haut erhält einen erhöhten Turgor, das vorher struppige, glanzlose Fell wird glatt und glänzend. Auch bei kleinen Laboratoriumstieren, z. B. bei der Ratte, findet sich nach täglich 0,1—0,3 mg Arsenik eine starke Gewichtszunahme. Gleichzeitig tritt eine Senkung des Grundumsatzes ein, nebenher zeigen sich nach Arsenik vielseitige Veränderungen des Eiweiß-, Zucker- und Fettstoffwechsels (KEESER). Zur Erklärung dieser Arsenikwirkung wird einerseits eine verminderte Produktion von thyreotropem Hormon, andererseits eine direkte hemmende Wirkung auf die Zellatmung angenommen.

Beim Menschen tritt eine *Verbesserung des Ernährungszustandes* auf, besonders durch erhöhte Ablagerung von Fett im Unterhautbindegewebe. Das *Knochenwachstum* wird gefördert, die Muskeltätigkeit erleichtert. Diese stimulierende Wirkung des Arsens hat früher sogar zur mißbräuchlichen Anwendung geführt. Die Arsenikesser in Steiermark, die infolge zunehmend schlechterer

Resorption im Magen-Darmkanal hohe Dosen von Arsenik vertragen, diesen auch in porzellanartigen Stücken zu sich nehmen (z. B. 2mal wöchentlich 0,4 g), sollen leistungsfähig bleiben bis ins hohe Alter.

Mit der allgemeinen Stoffwechselwirkung einher geht eine *Knochenmarkreizung*. Bei gewissen eisenfesten Anämien läßt sie sich therapeutisch verwenden. Man findet dann im Blutbild einen *Anstieg der Retikulocyten*. Nach einer anderen Ansicht beruht die günstige Wirkung zum Teil auf einer Degeneration des Lebergewebes, durch die der antianämische Faktor in Freiheit gesetzt wird; das trifft besonders für die sog. NEISSERSchen Arsenstöße zu, eine heute nicht mehr aktuelle Therapie, bei der bis 150—200 mg pro die zur Behandlung der perniziösen Anämie verordnet wurden. Wichtig aber ist, daß durch hohe Arsengaben neben der Leber und Niere auch das Knochenmark schwer geschädigt werden kann (Arsenanämie).

Bei der Ausscheidung des Arsens durch die Haut kann eine *lokale Umstimmung* erfolgen (Lichen ruber, Mycosis fungoides, gelegentlich bei Psoriasis u. a. chronischen Hautkrankheiten), während akute Zustände verschlimmert werden.

Bei der therapeutischen Anwendung des Arsens ist es oft zweckmäßig, die Kur bis zur Grenze der Verträglichkeit fortzusetzen. Dazu eignet sich neben Arsenpillen (Einzeldosis 1 mg), z. B. *Pilulae asiaticae* (DAB.) die 1%ige FOWLERsche Lösung. Dabei ist ein *Eintasten* erforderlich. Eine gute Wirkung erreicht man auch bei parenteraler Zufuhr von Solarson. Eine Kombination mit Eisen ist unzweckmäßig, da diese beiden Elemente sich zum Teil antagonistisch beeinflussen. Die Dürkheimer Maxquelle ist im Gegensatz zu anderen Arsenquellen (Levico, Roncegno) eisenfrei.

Rp. Liquoris Kalii arsenicosi 10,0.

D. ad vitrum patentatum; S. täglich 1—8 Tropfen steigend, dann fallend. — NB. Nach genauer mündlicher Anweisung seitens des Arztes.

Toxikologie. Verordnet man höhere Dosen von Arsenik, z. B. 8 Tropfen der FOWLERSchen Lösung, ohne vorherige Gewöhnung, so kann eine *lokale Ätzwirkung* auftreten (Magenschmerzen, Erbrechen, Durchfall).

Bei der eigentlichen Vergiftung (kleinste tödliche Dosis 0,05—0,1 g Arsenik) können *zwei verschiedene Vergiftungsbilder* entstehen.

Die *gastrointestinale Form* ist neben der lokalen Ätzwirkung charakterisiert durch eine *Capillarlähmung*, die besonders den Verdauungstractus befällt. Sie verläuft *choleraähnlich*: Erbrechen und Schmerzen im Unterleib, *Reiswasserstühle*, *Bluteindickung* durch schwere Wasserverluste, Übererregbarkeit der Gewebe mit zentraler *Erregung* und *Wadenkrämpfen*, schwere *Acidosis*, zuletzt *Kreislaufkollaps*. Bei wiederholten kleineren Dosen kann der Darmbefund sehr gering sein bzw. ganz fehlen.

Wird die akute Vergiftung überstanden, so kann dennoch die Drüsenwirkung des Arsens (Leber, Niere u. a.) zu bedrohlichen Symptomen führen. Merkwürdigerweise wurden bei perniziöser Anämie die NEISSERSchen Arsenstöße unerwartet gut vertragen.

Die *paralytische Form* der akuten Arsenvergiftung bildet sich nur bei höchsten Dosen aus: Allgemeine Lähmung der Capillaren und Kollaps des Kreislaufs, verbunden mit zentralen Krämpfen und Lähmungen. Dieses Vergiftungsbild ist gelegentlich mit Urämie und Apoplexie verwechselt worden.

Die *Behandlung* der akuten Arsenvergiftung besteht in erster Linie in der Entfernung des Giftes durch Magenwaschung, Abführmittel und Adsorption an Kohle (Carbo medic.). Das früher gebräuchliche Antidotum arsenici (Erg.-B.) (frisch gefälltes Eisenhydroxyd aus Magnesia usta und Liquor ferri sulf. oxyd.) ist nicht so wirksam wie Kohle. Bei der symptomatischen Behandlung stehen Herz- und Kreislaufmittel im Vordergrund. Gleichzeitig sind der große Verlust an Wasser und Kochsalz (Infusion von physiologischer Kochsalzlösung) sowie die schwere Acidosis (Traubenzucker und Insulin) zu berücksichtigen.

Die *chronische Arsenvergiftung* kann durch Arzneistoffe, unter Umständen durch Cosmetica und auch durch Nahrungsmittel entstehen. Bemerkenswert ist der gelegentlich hohe Arsengehalt von gespritzten Weintrauben und von Weinen. Häufiger ist die *gewerbliche Arsenvergiftung* der Weinbauern selber.

Als *Frühsymptome* der Vergiftung finden sich warzenartige Verhornungen an der Innenfläche der Hände und stalaktitförmige, verhornte, beim Auftreten sehr schmerzhaft Zapfen an den Fußsohlen. Später finden sich weitere *Haut- und Schleimhautsymptome* (Arsenmelanose, Khaki-Krankheit), Conjunctivitis, Stomatitis, Schnupfen, Leukoplakien mit Trockenheit des Rachens und frühzeitiger Heiserkeit). Sollte die Diagnose trotz dieser auffallenden Symptome nicht gestellt werden, so treten zunächst periphere, dann zentrale *Nervenerkrankungen* hinzu, beginnend mit *aufsteigender Polyneuritis*, die gelegentlich auf Vitamin B₁ reagiert (Hyperästhesien der Fußsohlen, Paresen besonders der Fußstrecker, Pseudotabes, später Beteiligung der Kopfnerven wie Opticus und Acusticus). In seltenen Fällen treten auch *schwere Degenerationserscheinungen im Zentralnervensystem* mit psychischen Störungen auf. Von einzelnen Autoren werden leichte psychische Symptome, wie Müdigkeit, Arbeitsunlust, Charakterschwächen u. a., zu den Frühsymptomen der Arsenvergiftung gerechnet. Sie würde hiernach ganz ähnlich der chronischen Quecksilbervergiftung beginnen.

Das Vergiftungsbild endet mit *Degeneration der Leber (Ascites) und der Niere, allgemeinem Marasmus*, oder auch mit den Erscheinungen einer zunehmenden *Herzlähmung*.

Die Behandlung der chronischen Arsenvergiftung erfolgt durch Schwefelpräparate und Schwefelwässer. Im übrigen ist sie symptomatisch. Auch wird Lebertherapie empfohlen, besonders zur Behandlung des Ascites, der gewöhnlich wohl eine Alkoholschädigung ist.

Arsenwasserstoff, AsH₃, entsteht bei der Einwirkung von ungereinigter, gewöhnlich arsenhaltiger Salzsäure oder Schwefelsäure auf oft ebenfalls arsenhaltige Metalle (Zink [cave Zinkbadewannen], Cadmium, Ferrosilicium), bei der Herstellung von Wasserstoff sowie aus arsenhaltigen Tapeten unter der Einwirkung eines Schimmelpilzes (Penicillium brevicaulis). Nach neueren Forschungen soll es sich im letzteren Fall um Tetradiacetylarsinoxyd bzw. Diäthylarsin handeln. Die Neuherstellung solcher Tapeten ist seit langem verboten. AsH₃ verrät sich durch knoblauchartigen Geruch.

AsH₃ wird durch Hämoglobin in Gegenwart von Sauerstoff katalytisch oxydiert unter Bildung von Diarsinen (HEUBNER) und Methämoglobin. Dabei tritt ein noch unbekanntes Zwischenprodukt auf — LABES denkt hierbei an elementares Arsen in kolloider Form —, das eine Zerstörung der roten

Blutkörperchen (Hämolyse und Hämaturie) und schwere Degeneration der inneren Organe (Zentralnervensystem, Leber, Niere) zur Folge hat, daher *äußerst giftig* ist. Die Behandlung ist bis heute symptomatisch.

Phosphorwasserstoff, PH_3 , kommt vor als Verunreinigung des Acetylens und entwickelt sich neben AsH_3 aus Ferrosilicium als Nebenprodukt. Er riecht nach faulenden Fischen und führt unter ähnlichen Symptomen wie AsH_3 , aber unter starker Reizwirkung auf die oberen Atemwege und ohne Hämolyse, gelegentlich zu tödlichen Vergiftungen. In nicht so schweren Fällen erfolgt die Erholung in wenigen Stunden.

4. Die Funktionen des Hämoglobins.

a) Allgemeines.

Die Masse der roten Blutkörperchen besteht zu 36 % aus Hämoglobin. Die Gesamtmenge des roten Blutfarbstoffes beim Erwachsenen beträgt 500—700 g, entsprechend 20—28 g (4%) Hämatin und ungefähr 2,0 g (rund $\frac{1}{2}\%$) Eisen.

Hämoglobin dient zum Transport von Sauerstoff. 1 g Hämoglobin kann 1,36 ccm Sauerstoff aufnehmen. Es ist nicht genau bekannt, an welcher Stelle des Moleküls der Sauerstoff sich anlagert, doch behält das Eisen dabei seine zweiwertige Form. Hämoglobin dient gleichzeitig dem Transport von Alkali und Kohlensäure.

Die wichtigste Störung der Hämoglobinfunktion besteht in der mangelnden Aufnahme von Sauerstoff. Ist das Defizit nur gering, so kann langsam eine Anpassung ähnlich der Akklimatisation zustande kommen. Bei höherem Grade tritt innere *Erstickung* ein.

Störungen des Sauerstofftransportes treten auch auf bei *chemischen Veränderungen des Hämoglobinmoleküls*. Beim Übergang des zweiwertigen Hämoglobineisens in die dreiwertige Form bildet sich *Methämoglobin* (s. S. 448). Infolge seines Eisengehaltes besitzt das Hämoglobin spezifische Affinität zu bestimmten Giften, wie Kohlenoxyd, Blausäure, Stickoxyd u. a. Es bilden sich dann die entsprechenden Anlagerungsprodukte wie *CO-Hämoglobin*, *Cyanhämoglobin* u. a. m., die ebenfalls keine Sauerstoffüberträger mehr sind, die aber infolge Ausatmung oder chemischer Zerstörung dieser Gifte langsam wieder in Hämoglobin rückverwandelt werden.

Zu diesen Anlagerungsprodukten rechnete man früher auch das sog. *Sulfhämoglobin*, das durch Einatmung von Schwefelwasserstoff aus dem Blutfarbstoff entsteht. Indessen enthält der neugebildete Hämoglobinabkömmling keinen zusätzlichen Schwefel. Es handelt sich vielmehr um Abbauprodukte des Hämatins, die man heute besser als *Verdohämochromogene* bezeichnet. In diesen ist der Porphyrinring des Hämatins aufgespalten, so daß eine *irreparable Zerstörung des Blutfarbstoffes* vorliegt. „Sulfhämoglobin“ kann auftreten bei der Resorption großer Schwefelwasserstoffmengen aus dem Darmkanal, wie z. B. bei chronischer Verstopfung oder besonders nach Verabreichung der Sulfate als Abführmittel. Die Verdohämochromogenbildung geht leichter vor sich, wenn der Körper unter der Einwirkung bestimmter Medikamente, wie Phenacetin oder Prontosil und anderer Sulfanilamidverbindungen, steht. Die in solchen Fällen — gewöhnlich nach dieser durchaus unzulässigen Sulfatdarreichung — auftretende Cyanose bedeutet also eine irreparable Zerstörung des Blutfarbstoffes, ist insofern ernster zu bewerten als die harmlosere Cyanose durch Methämoglobinbildung.

Auch durch Übergang in *Hämatoporphyrin* geht Hämoglobin dem Körper verloren. Chemisch gesehen handelt es sich dabei um eine Abspaltung von Eisen aus dem Hämoglobin. Das Uro- und Koproporphyrin verrät sich durch starke Fluorescenz. Die Hämatoporphyrinurie entsteht als kongenitale Stoffwechselstörung, aber auch nach Arzneistoffen und Giften, wie Sulfonal, Trional, Schwefelkohlenstoff, Blei u. a. Bis zu $\frac{1}{17}$ der gesamten Hämoglobinmenge kann bei Sulfonalvergiftung täglich mit Harn und Kot ausgeschieden werden. Charakteristisch für das Auftreten größerer Mengen von Hämatoporphyrin im Körper ist die Sensibilisierung durch Licht, die man auch bei anderen fluoreszierenden Stoffen beobachtet (Eosin u. a.). Hierdurch können schwere Haut- und Augenzündungen entstehen. Für einzelne dieser Gifte ist eine günstige Wirkung von Nicotinsäureamid beschrieben worden (s. S. 46).

Das Endprodukt des Hämoglobinabbaues sind das *Bilirubin* und seine Abkömmlinge. Das täglich gebildete Bilirubin ist ein Maß des physiologischen Blutzerfalls. Eine starke Mehrbildung von Bilirubin bedeutet daher zusätzliche Hämoglobinverluste (s. S. 345).

Eine besondere Gefahr für den Sauerstofftransport bedeutet die *Hämolyse* der roten Blutkörperchen. Der in das Plasma übergetretene Blutfarbstoff wird zum großen Teil durch die Niere abfiltriert. Aber der im Körper verbleibende Rest ist noch zu groß, um auf dem üblichen Wege zu Gallenfarbstoff verarbeitet zu werden. Das freigewordene Hämoglobin wird daher teilweise in neugebildeten roten Blutkörperchen zusätzlich abgelagert (*Hyperchromasie*). Die Reste der zugrunde gegangenen roten Blutkörperchen können sich zusammenklumpen, so daß *capilläre Thromben* entstehen. Diese können schwere zentrale Symptome oder Störungen der Nierentätigkeit auslösen (s. S. 427).

Hämolyse kann gelegentlich bei Gesunden auftreten (Marsch-Hämoglobinurie), leichter bei Luetikern und z. B. durch Kälteeinwirkung. Hämolytische Streptokokken können bei Puerperalsepsis und bei Scharlach das schwere Krankheitsbild verursachen. Bei der tropischen Malaria kann Chinin den Anfall auslösen (Schwarzwasserfieber). Der kongenitale hämolytische Ikterus ist ausgezeichnet durch eine besonders kurze Lebensdauer der roten Blutkörperchen, die statt ungefähr 150—200 Tage 8—10 Tage betragen kann.

Im Experiment kann man Hämolyse erzielen durch osmotische Einflüsse wie Infusion von destilliertem Wasser, sowie durch Stoffe, die die Oberflächenspannung verändern wie Seife, Helvellasäure in der Frühjahrsorchel und Saponine. Auch durch Vergiftung mit *Schlangengiften* und mit *Arsenwasserstoff* (AsH_3) werden die roten Blutkörperchen aufgelöst.

b) Erstickung.

Es ist notwendig, die Wirkungen des Sauerstoffmangels genau zu kennen, da sonst ein Verständnis der meisten giftigen Gase nicht möglich ist. Werden solche nämlich eingeatmet, so muß unterschieden werden, welche der auftretenden Vergiftungssymptome wirklich auf die unmittelbare Wirkung des Giftgases zurückzuführen sind, welche darauf, daß der lebensnotwendige Sauerstoff fehlt. Der Organismus ist imstande, eine *Sauerstoffschuld* auf sich zu nehmen, und zwar dadurch, daß die bei Muskelarbeit anaerob entstehende Milchsäure nicht verbrannt wird, sondern sich im Blut und Gewebe anhäuft. Es sind bis 19 Liter Sauerstoffschuld gemessen worden, entsprechend ungefähr 150 g unverbrannter Milchsäure.

Von der anoxämischen *Erstickung* wird in erster Linie das Zentralnervensystem betroffen. Dauert die völlige Erstickung bei normalem Stoffwechsel länger als 8—15 Minuten, so ist eine Erholung nicht mehr zu erwarten, da histologische Zerstörungen im Zentralnervensystem (Ödem, Degenerationserscheinungen, Blutungen) eingetreten sind. Das Atmungszentrum ist hierbei besonders empfindlich. „Sauerstoffmangel stoppt nicht nur die Maschine, sondern zerstört sie“ (HALDANE). Bei vielen Formen von Anoxämie, wie bei Lungenödem, Pneumonie, CO-Vergiftung u. a., erfolgt oft der Tod nicht unmittelbar durch die Erkrankung oder Vergiftung, sondern sekundär durch die Zerstörung lebenswichtiger Zentren. Man muß damit rechnen, daß vom Zwischenhirn aus besonders frühzeitig warnende Symptome auftreten.

Andere Organe sind demgegenüber weniger empfindlich gegen Sauerstoffmangel. Gleichwohl findet man am Herzmuskel bei länger dauerndem Sauerstoffhunger neben Blutungen auch die Zeichen der fettigen Entartung, besonders z. B. bei schweren Anämien. Auch Leber und Niere können Blutungen und degenerative Veränderungen aufweisen.

Die *Frühsymptome* der Anoxämie gehen ebenfalls vom Zentralnervensystem aus. Sie sind besonders bei der *Höhenkrankheit* untersucht worden, die im allgemeinen in Höhen von über 3000 m zu erwarten ist. Die erste Folge

der zunehmenden Sauerstoffverarmung ist eine zum Teil über den Sinus caroticus verlaufende Erregung des Atmungszentrums, die zu einer vermehrten Sauerstoffaufnahme führt; hierbei sind aber noch weitere Faktoren beteiligt: Durch das vermehrte Atemvolumen werden *weitere Lungenteile* in den Gasaustausch eingeschaltet. Die Lungengefäße erweitern sich, die *Lungencapillaren* sind strotzend gefüllt, so daß der Sauerstoff schneller ins Blut diffundieren kann. Auch die Blutumlaufgeschwindigkeit und das Minuten-

volumen des Herzens können erheblich zunehmen.

Nicht nur die tieferen Zentren des Gehirns, sondern auch die Großhirnrinde reagiert auf Sauerstoffmangel. Es treten eigenartige Rauschzustände auf, unmotivierte, ausgelassene Fröhlichkeit oder Verstimmungen.

„Im Jahre 1875 machten CROCE, SPINELLI und TISSANDIER ihren berühmten Ballonaufstieg, den nur TISSANDIER überlebte. Obgleich sie auf die Notwendigkeit hingewiesen waren, Sauerstoff anzuwenden, trat bei allen die Lähmung ein, ehe sie noch die Notwendigkeit erkannten, ihn einzuatmen. Bei 7500 m Höhe ist der Zustand der Erstarrung, der einen überkommt, erstaunlich. Körper und Geist werden schwächer und schwächer, allmählich, nur unmerklich. Man empfindet keine Leiden, im Gegenteil fühlt man eine innere Freude. Man denkt nicht an die gefährvolle Lage, man steigt und freut sich zu steigen (TISSANDIER). Der Ballon Andererseits sind Bergsteiger am

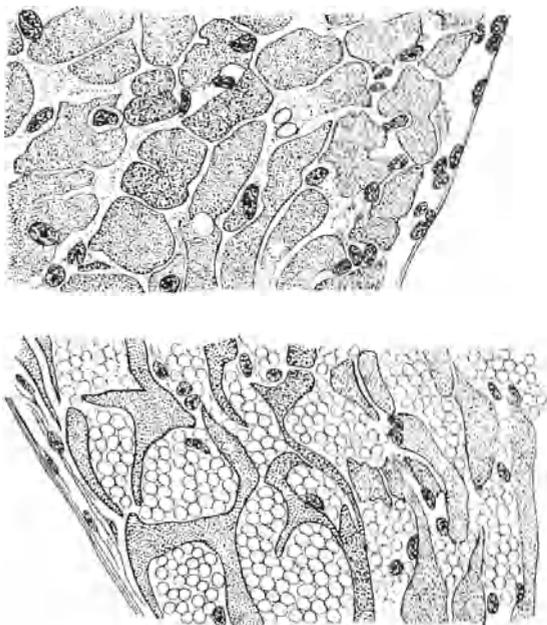


Abb. 85. Zeichnung des Herzmuskels einer normalen Maus (oben) und einer infolge Sauerstoffmangels erstickenden Maus (unten). Man beachte die strotzende Füllung der Capillaren mit Erythrocyten bei Erstickung und die dadurch herbeigeführte Störung der normalen Zusammenarbeit der Herzmuskelfasern.
(Nach A. CAMPBELL und F. C. POULTON.)

stieg bis 8790 und sank dann herunter“ (FLACK). Himalaja schon ohne Sauerstoff bis 8500 m gestiegen.

Bei hohen Graden von Anoxämie werden nach und nach die einzelnen Sinnesempfindungen gelähmt. Mit am ersten verschwindet die Schmerzempfindung, mit am letzten das Gehör. Dann setzt das Koma ein unter gleichzeitiger *schwerer Herzmuskelschwäche*, die zum Teil durch die strotzende Überfüllung des Herzcapillarsystems herbeigeführt wird (Abb. 85). Es ist wichtig zu wissen, daß im Gegensatz zu einer früheren Lehre der *Sauerstoffbedarf des Körpers* bei Sauerstoffmangel unverändert groß ist, wenn nicht bereits ein Abfall der Körpertemperatur, ein Verlust des Bewußtseins und andere Lähmungserscheinungen eingetreten sind.

Die Empfindlichkeit der einzelnen Menschen gegen Sauerstoffmangel ist durchaus verschieden. Sinkt bei gewöhnlichem Luftdruck der Sauerstoffgehalt der Luft auf unter 10—12%, so können einzelne Menschen bereits unter Bewußtlosigkeit und Herzstörungen zusammenbrechen. Andere vertragen bis zu 6% Sauerstoff. Sauerstoffarme Luft wird am besten erkannt mit einer brennenden Kerze, eine Probe, die in großen Höhen ungenau ist.

Brunnengase werden dadurch gefährlich, daß der im engen Raum abgeschlossene Sauerstoff durch Gärungs- und Fäulnisvorgänge verbraucht wird, so daß der Arbeiter, der nicht

durch die erlöschende Kerze gewarnt wird, ahnungslos in mehr oder weniger reinen Stickstoff eintaucht und nach wenigen Atemzügen bewußtlos zusammenbricht, unter den Erscheinungen der Anoxämie (fälschlich „Stickstoffnarkose“).

Die gleichen Erscheinungen erfolgen bei der Einatmung anderer inerte Gase, wie Wasserstoff, Methan u. a.

Auch die *Teilsymptome der Anoxämie* treten durchaus nicht gleichmäßig auf. Der auftretende Kopfschmerz z. B. beruht zum Teil auf Blutüberfüllung des Gehirns, zum Teil auf der Ausbildung eines Hirnödems, wobei es Personen gibt, bei denen diese Veränderungen besonders leicht entstehen.

Der Sauerstoffbedarf ist besonders groß bei körperlicher Anstrengung. In höchsten Höhen können viele Atemzüge nötig sein, um einen einzigen Schritt vorwärts zu tun. Auch die Erscheinungen der *Bergkrankheit* (Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerz, Kollaps) entstehen durch Anoxämie, werden daher besonders durch Steigen ausgelöst und gehen in der Ruhe rasch zurück. Ein weiteres mit der Höhenkrankheit verknüpft Symptom, nämlich die Ausdehnung der Darmgase, hängt nicht ab vom Sauerstoffmangel, sondern vom Barometerdruck, findet sich daher nicht bei den Blutgiften.

Während Sauerstoffmangel in der Atemluft die Gefahr der Atemgifte beträchtlich steigert und umgekehrt, wissen wir bis heute nicht, inwieweit die Wirkung anderer Arzneistoffe und Gifte sich in großen Höhen verändert. Solange diese Frage nicht geklärt ist, tut man gut, mit der Anwendung von Arzneistoffen bei Höhenflügen vorsichtig zu sein.

Akklimatisation. Die Erscheinungen der Bergkrankheit können sich bei der *Akklimatisation* völlig verlieren. Diese geht in folgenden Stufen vor sich. Infolge der Mehratmung kommt es zu einem vermehrten Abrauchen der Kohlensäure und damit zu einer Alkalosis. Alkalosis aber bedeutet verminderte Atmung, die im Schlaf den CHEYNE-STOKESSchen Typus annehmen kann.

Durch eine biologische Reaktion wird hierbei das überschüssige Alkali in das Gewebe abwandern. Nach der Akklimatisation finden sich daher häufig verminderte Alkalireserve, verminderter CO₂-Gehalt des Blutes und normale Atmung. Diese „Acidosis“ scheint bei Sauerstoffmangel für die Atmung der Gewebe günstig zu sein, da Zufuhr von Salmiak den Ausbruch der Bergkrankheit verhindern soll. Eine weitere biologische Regulation besteht in der Steigerung der Knochenmarkstätigkeit, die zum Anstieg der Retikulocyten und Erythrocyten führt; diese können auf das Doppelte vermehrt sein. Mit diesen Regulationen allein würde jedoch noch keine Akklimatisation erfolgen. Das hauptsächlichste Organ, durch das die Akklimatisation bestimmt wird, ist vielmehr das *Herz*, das im Tierexperiment nach der Akklimatisation ausgesprochene *Hypertrophie* aufweist.

Nicht nur in großen Höhen, sondern auch bei anderen Formen der Anoxämie finden sich sowohl „Bergkrankheit“ und akute Regulationen, als auch langsam einsetzende Akklimatisationserscheinungen. So paßt sich der Körper unter der chronischen Einwirkung der Stickgase oder der Blutgifte den veränderten Lebensbedingungen allmählich an, und zwar unter den Erscheinungen der Akklimatisation. Doch sind bestimmte Grenzen gesetzt.

Sauerstoffmangel allgemeiner oder örtlicher Natur, dessen Bedeutung für den glücklichen oder unglücklichen Ausgang vieler Krankheiten bereits früher geschildert worden ist (s. S. 20), kann bekämpft werden durch *innere Sauerstoffersparnis* oder *Sauerstoffzufuhr*.

Auch die Arzneistoffe teilt man zweckmäßigerweise in solche ein, durch die die Ökonomie der Leistung erhöht wird, durch die also Sauerstoff gespart wird, wie z. B. am Herzen nach Strophanthintherapie, und in solche, durch die diese Ökonomie verschlechtert wird, wie

z. B. am Herzen durch Adrenalin. Im Dienst der inneren Sauerstoffersparnis stehen auch das Herabdrücken des Fiebers (z. B. durch Antipyretica) und besonders der Gebrauch von Chinin. Auch die Behandlung der Basedowschen Krankheit mit Luminal und Prominal wäre hier einzuordnen.

Sauerstoff ist das unfehlbar wirkende Mittel bei Sauerstoffverarmung der Atemluft, solange keine unheilbare Zerstörung lebenswichtiger Funktionen vorliegt. Er wird in Stahlbomben geliefert und kann von den Rettungstationen und Feuerwachen angefordert werden. Das ist für Massenunglücke wichtig. Ein besonders findiger Arzt hat einmal 10 Verunglückte gleichzeitig mit Hilfe von Gummischläuchen und T-Stücken an die gleiche Sauerstoffbombe angelegt.

Der im hochkomprimierten Zustand befindliche Sauerstoff hat schon oft zu Explosionen geführt. Sogar im kalten Zustand, z. B. durch Umstürzen, können solche Flaschen ähnlich einer Granate in viele kleine Stücke zerspringen. Bei zu heftiger Öffnung des Ventils kann Selbstentzündung leicht brennbaren Materials, sogar des Eisens eintreten, besonders, wenn Öl oder Fett am Ventil der Flasche vorhanden ist. Durch Hitzeentwicklung kann jetzt die Flasche zerknallen. Die Ventile sind daher vorher mit trockenem Lappen zu reinigen oder besser *Sauerstoffventile* zu benutzen. Ähnliches ist bei Vorratsflaschen von Wasserstoff, Acetylen, Ammoniak-Luftmischungen und auch bei der Druckluft zu berücksichtigen.

Man wird Sauerstoff in allen Fällen von Anoxämie versuchen. Man wird ihn aber besonders dann anwenden, wenn infolge Sauerstoffmangels mit Blutungen und degenerativen Veränderungen in Gehirn und Herz zu rechnen ist.

Der reine Sauerstoff führt, wenn er im Experiment über Tage zugeführt wird, schon bei Atmosphärendruck bei den meisten Laboratoriumstieren durch Schädigung des ungeschützten Lungenepithels zu entzündlichen Lungenveränderungen. Das trifft auch für den Menschen zu, wenn bereits entzündliche Lungenveränderungen vorliegen oder die Zufuhr reinen Sauerstoffs länger als 6—12 Stunden durchgeführt wird. Er besitzt beim Menschen eine besonders starke Giftwirkung, wenn er unter höherem Druck eingeatmet wird. Bei 3 Atmosphären treten schon nach $\frac{3}{4}$ Stunden krampfartige Zuckungen in den Beinen auf (BORNSTEIN), später kann es zu Krämpfen kommen. Benutzt man dagegen die übliche, nicht enganliegende Gesichtsmaske, so wird der reine Sauerstoff durch die beigemengte Luft so verdünnt, daß eine Giftwirkung nicht auftreten kann. Mit solchen Erscheinungen ist auch bei Überdruck nicht mehr zu rechnen, wenn weniger Sauerstoff in Stickstoff oder Luft oder neuerdings, um die Gefahr der Caissonkrankheit auszuschalten, in Helium eingeatmet wird. Durch geeignete Technik (Nasen- oder Mundkatheter, Atemschutzgerät, *Sauerstoffzelte*, auch Sauerstoffsäcke und Sauerstofftrichter) muß man dafür sorgen, daß das Gas auch tatsächlich in *hoher Konzentration ununterbrochen* und *genügend lange* eingeatmet wird. 6—8 Liter pro Minute sind die üblichen Mengen, entsprechend täglich bis zu 30 000 Liter. Es gibt Patienten, die nach kürzester Zeit cyanotisch werden, wenn man ihnen weniger zuführt, und die sofort die Cyanose verlieren, wenn man richtig dosiert. Nur in Notfällen empfiehlt es sich, Sauerstoff intermittierend einatmen zu lassen, z. B. 10 Minuten Atmen, 10 Minuten Pause.

Zufuhr von Sauerstoff ist nicht nur wichtig bei Sauerstoffarmut der Atemluft, sondern auch bei mechanischer Verlegung der oberen *Luftwege* (durch Krampf oder Schwellung des Larynx, durch Stenosen, Tumoren oder bei aspirierten Fremdkörpern), durch Verlegung der *feineren Luftwege* (Bronchialspasmen, Pneumonose, Pneumonie), oder durch Verlegung der *Alveolen* selbst (nach Lungenreizstoffen, bei Lungenödem, Ertrinken u. a.).

Diese Formen der Anoxämie sind dadurch ausgezeichnet, daß gleichzeitig eine Ansammlung von CO_2 im Blute stattfindet. Das hier beobachtete Bild der Atemnot unterscheidet sich daher grundsätzlich von dem der reinen Anoxämie. Es entsteht nicht wie bei Sauerstoffmangel der angenehm betonte Rauschzustand, sondern der mit Angstgefühlen verbundene schwere Lufthunger, der für Überladung mit CO_2 kennzeichnend ist, sofern nicht, wie bei der zentralen Atmungslähmung, infolge der gleichzeitigen Lähmung der Großhirnrinde andere Allgemeinsymptome in den Vordergrund treten.

Das soll indessen nicht darüber hinwegtäuschen, daß auch in diesen Fällen die Anoxämie ihre verheerende Wirkung auf die Struktur des Zentralnervensystems und des Herzens ausüben kann. Dabei ist zu berücksichtigen, daß eine Verminderung der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins auf 85—80% dem Leben in einer Höhe von 4000 m entspricht. Unter solchen Umständen muß man mit Erscheinungen der Höhenkrankheit (s. o.) rechnen, die sich der eigentlichen Krankheit aufpfropfen, und die die Wendung zum Schlimmeren herbeiführen können. Therapeutisch ist daher in allen schweren Fällen eine *Sauerstoffzufuhr* nötig.

Auch andere Allgemeinerscheinungen bei einer solchen mit CO_2 -Überladung einhergehenden Anoxämie können durch Sauerstoffzufuhr günstig beeinflußt werden. Bei schwerem Lufthunger, z. B. bei Lungenödem, kann Sauerstoff eine zauberhafte Wirkung besitzen und die schweren Erregungszustände momentan beseitigen.

Auch in der Rekonvaleszenz verlangen solche Patienten immer wieder nach Sauerstoff. Zur Beruhigung hat man ihnen dann Sauerstoff, in kleine Luftkissen gefüllt, zum Einatmen gegeben (MINKOWSKI).

Eine weitere Form des Sauerstoffmangels entsteht durch alle Veränderungen des Blutes, durch die der Sauerstofftransport leidet (*anämische Anoxämie*). Hierbei mag es sich um eine Verminderung der Erythrocytenzahl, des Hämoglobins oder um eine Bildung von *Methämoglobin* oder *CO-Hämoglobin* handeln. Die dabei einsetzenden Allgemeinreaktionen können in vielen Einzelheiten an die Höhenkrankheit und die Akklimatisation erinnern.

Die *Wirkung der Sauerstoffinhalation* bei anämischen Anoxämien erfolgt auf einem anderen Wege. In diesen Fällen ist das funktionsfähige Hämoglobin beim Verlassen der Lunge vollständig mit Sauerstoff gesättigt. Eine zusätzliche Sauerstoffwirkung kann nur dadurch eintreten, daß bei höherem Partialdruck dieses Gas in vermehrter Menge im Plasma gelöst wird. Schüttelt man 100 ccm Blut mit Luft oder mit reinem Sauerstoff, so nehmen die roten Blutkörperchen in jedem Falle 20 ccm Sauerstoff auf; der beim Schütteln *physikalisch im Plasma gelöste Sauerstoff* beträgt im ersten Falle 0,6 ccm, im letzteren 3,0 ccm. Bei Sauerstoffüberdruck können im Tierexperiment so große O_2 -Mengen im Plasma gelöst werden, daß eine tödliche CO-Vergiftung überstanden wird.

Auch bei jeder *zentral* (durch Narkotica, Stickgase, Toxine u. a.) oder *peripher* (Curare u. a.) ausgelösten *Lähmung der Atmung* ist Sauerstoffzufuhr wirksam, zweckmäßigerweise unter Zusatz von 5% CO_2 (s. S. 384).

Demgegenüber wird die Anoxämie infolge *lokaler* oder *allgemeiner Kreislaufstockung* auf Sauerstoffzufuhr nicht ansprechen, wenn nicht gleichzeitig eine mangelnde Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes vorhanden ist. Auch die Erstickung durch *Lähmung der Gewebsatmung* (Blausäure) wird durch Sauerstoff nicht beeinflußt.

c) Stickgase.

Kohlenoxyd ist die häufigste Ursache der gewerblichen Vergiftungen und es wird allzuoft als Selbstmordmittel verwandt. Es entsteht überall dort, wo

Kohle oder kohlenstoffhaltige Stoffe unvollständig verbrennen, sei es durch Schwelen, offenes Brennen oder Explosion.

Es kommt vor im Leuchtgas (3—10%), im Wassergas ($H_2 + CO$), das in der chemischen Industrie vielseitig verwendet wird, in den Abgasen von Kohlenöfen, Gasbrennern, Explosionsmotoren und in vielen industriellen und gewerblichen Betrieben. Beim Laufenlassen des Motors in einer geschlossenen Garage kann in 10 Minuten die tödliche Konzentration von 0,2—0,3% entstehen. Ähnliche Konzentrationen findet man in der Nachbarschaft von Brandherden.

Bei der Detonation von Brisanzmunition kann in den Sprenggasen bis zu 50% CO auftreten. 1 kg Sprengstoff entwickelt nämlich 400 Liter CO; es kann sich z. B. nach Bombentreffern über beträchtliche Entfernungen im Erdboden verbreiten, dort auch über Tage hängen bleiben und langsam herausdiffundieren. Merkwürdig ist das Auftreten von CO bei der Oxydation des Leinöls, und zwar unter gleichzeitigem Verbrauch des Luftsauerstoffs; ein mit frischem Ölanstrich versehener Schiffsraum enthielt 2—3% CO und nur 2—3% O.

CO in reiner Form ist geruchlos, unsichtbar und ohne Reizwirkung. Beim Bruch von Leuchtgasrohren können die stinkigen Bestandteile des Leuchtgases im Erdreich absorbiert werden, so daß reines CO in die Wohnungen eindringt. Es verrät sich dann nur durch die Zeichen der Vergiftung.

Nachweis. CO-Hämoglobin ist ausgezeichnet durch 2 Absorptionsstreifen mit der maximalen Absorption bei Wellenlänge 567 und 542 gegenüber den charakteristischen Streifen des O-Hämoglobins bei 577 und 542. Nach Zusatz von frischem Schwefelammonium bleibt CO-Hb im Gegensatz zu O-Hb unreduziert. Bei dieser Probe werden die Streifen des CO-Hb verdunkelt durch das gleichzeitig vorhandene reduzierte Hb (Abb. 86).

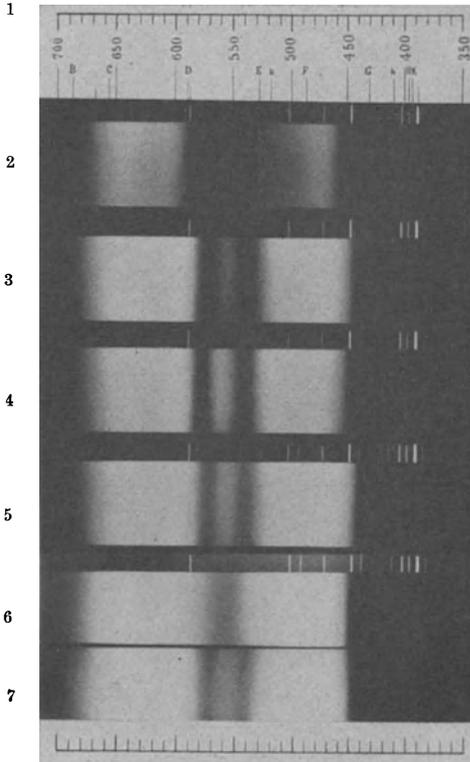


Abb. 86. CO-Blut im Vergleich zu normalem Blut (Verdünnung 1 : 70, 1 : 200, bei den reduzierten Blutproben 1 : 200), normales Blut (2, 4 und reduziert 6), CO-Blut (3, 5 und reduziert 7).
[Nach ROST: Arb. Reichsgesundh.-Amt 32 (1909).]

LESCHKE empfiehlt das folgende einfache Vorgehen: „Man nimmt dem Vergifteten sofort Blut ab und verdünnt es mit der 5—10fachen Menge Wasser. Einen Teil der Blutlösung füllt man in eine Flasche, und zwar möglichst voll, damit wenig Kohlenoxyd entweicht, den anderen Teil — oder jedes beliebige andere Menschen- oder Tierblut — benutzt man zum Kohlenoxydnachweis in der Außenluft. Das geschieht in einfacher Weise dadurch, daß man durch die mit Wasser 10fach verdünnte Blutlösung möglichst viel Luft mit einem Gummigebläse durchpumpt, wie es jeder Arzt an seinem Blutdruckapparat besitzt. Je mehr Luft hindurchgepumpt wird (was durch jede Hilfsperson geschehen kann), um so größere Mengen von Kohlenoxyd werden vom Blutfarbstoff absorbiert.“

Kohlenoxyd lagert sich nach der *Einatmung* an das Hämoglobin an, unter Auftreten von CO-Hämoglobin. Die Bindung des CO ist darin rund 300mal stärker als die des Sauerstoffs. Die Wiederabspaltung des Kohlenoxyds geht daher nur langsam vor sich. Auch nach einer zu Bewußtlosigkeit führenden Vergiftung ist indessen das Kohlenoxyd bei zweckmäßiger Behandlung am nächsten

Tage wieder *ausgeatmet*, das Hämoglobin wieder intakt, so daß nach den Erfahrungen aus gewerblichen Betrieben gegen 90% der Betroffenen und mehr nach einer solchen Vergiftung am nächsten Tage wieder bei der Arbeit sind. Nur 10% haben Nachkrankheiten.

Bei hohen Konzentrationen von Kohlenoxyd genügen wenige Atemzüge zur tödlichen Vergiftung. So stürzte WITTE im Selbstversuch nach 3 Atemzügen bewußtlos hin und konnte erst nach $\frac{1}{2}$ stündiger Sauerstoffbeatmung wieder ins Leben zurückgerufen werden (TREMBUR). Auch in Explosionsschwaden muß man mit der Anwesenheit hoher CO-Konzentrationen rechnen. Solche selbst blitzartig verlaufenden Todesfälle werden leicht verwechselt mit psychischem Schock, auch mit Vergiftung durch Blausäure, Benzol u. a., sogar mit urämischen und epileptischen Anfällen oder mit Apoplexien.

Weit wichtiger sind die Fälle, in denen die Inhalation einer tödlichen Dosis langsam erfolgt. Die kritische Konzentration von CO in der Atemluft bei ein-stündiger Einwirkungszeit beträgt etwa 0,1%. Dem entspricht eine CO-Sättigung des Hämoglobins von etwa 25—30%. Es ist hier ein deutliches Schwellenphänomen nachzuweisen, denn die Hälfte dieser Konzentration, also etwa 0,05%, macht innerhalb einer Stunde überhaupt keine Beschwerden, vielleicht etwas Mattigkeit und Unbehagen, sowie eine auffällige *Leistungsverminderung*, die übrigens für das Frühstadium vieler Vergiftungen charakteristisch ist.

Die ersten Vergiftungserscheinungen treten auf, wenn 25% des Hämoglobins mit CO gesättigt sind: Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen u. a. Bei zunehmender Vergiftung tritt Atemnot hinzu. Charakteristisch ist dabei der motorische Schwächezustand, oft bei völlig wachem Verstand, meistens dagegen bei schon getrübler Verstandestätigkeit, der den Betroffenen daran hindert, den Raum zu verlassen. Bei 50% CO-Hämoglobin setzt dann tiefe Bewußtlosigkeit ein. Wie bei allen Formen schwerer Erstickung kann es zu Erstickungsblutungen kommen. Solche petechialen oder größeren Blutungen können im Gehirn gefährlich werden, besonders in der Nähe der lebenswichtigen Zentren. Häufig betroffen ist das Corpus pallidum, aber auch das Großhirn. Der Tod erfolgt durch Erstickung.

Besondere Krankheitsbilder zeigen sich bei *Mischvergiftungen*, z. B. durch Auspuffgase oder Brandgase. Hier ist neben CO noch CO₂, SO₂ u. a. anwesend.

Liegt bei einem Leuchtgasvergifteten eine *einfache Bewußtlosigkeit* vor und ist die Atmung in Ordnung, so genügt es, den Patienten an die frische Luft zu bringen. Ist indessen die Atmung erloschen und der Herzschlag nicht mehr festzustellen, so kann wie bei anderen Unglücksfällen (Ertrinken, Verschüttung, elektrischer Strom, Vergiftung durch Schlafmittel, Alkohol, Morphin u. a.) ein *Scheintod* vorliegen. Dieser kann bis zu 24 Stunden andauern. Liegen also nur unsichere Zeichen des Todes vor: Stillstand der Atmung und Fehlen des Herzschlages, so muß künstliche Atmung gemacht werden. Diese wird solange fortgesetzt, bis der Patient wieder genügend atmet oder bis die *sicheren Zeichen des Todes* eintreten (Totenflecke, Totenstarre, Körpertemperatur unter 24°, Gerinnung des Blutes und andere Leichenerscheinungen). Man kann im allgemeinen damit rechnen, daß Totenflecke und Totenstarre $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem sicheren Tode sich ausprägen.

Die künstliche Atmung ist durch nichts anderes zu ersetzen und ist in jedem Fall von Atmungsstillstand genügend lange durchzuführen. Sie kann wesentlich unterstützt werden durch die Einatmung von reinem Sauerstoff, der das

Kohlenoxyd schneller aus dem Hämoglobin verdrängt als die Luft. Am einfachsten geschieht das durch Einlegen eines Röhrchens in den Mund, durch welches Sauerstoff aus der Bombe zugeführt wird. Besser ist es, dem Sauerstoff 5%ige CO_2 zuzusetzen (Abb. 87).

Genügen diese Maßregeln nicht, so stehen die Analeptica zur Verfügung. Auf das Atmungszentrum wirkt außer dem CO_2 auch das Lobelin. Dies ist subcutan injiziert (0,01) nur schwach, besser, aber nur für 1—2 Minuten wirksam, bei intravenöser Injektion (0,003—0,006). Den tief Bewußtlosen wird man versuchen mit hohen Dosen von Coramin aufzuwecken (5 ccm intra-

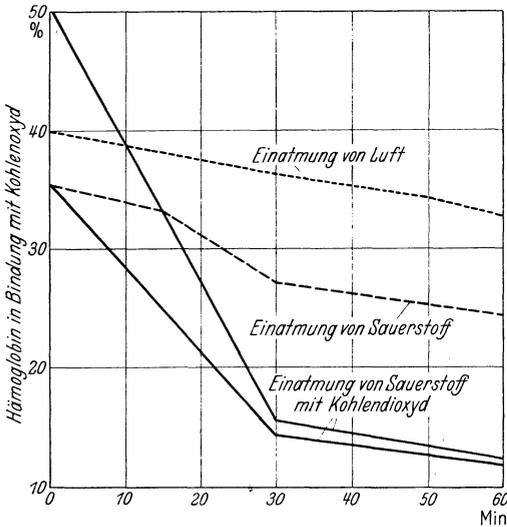


Abb. 87. Abrauchen von CO aus dem Blut bei Einatmung verschiedener Gase. (Nach HENDERSON.)

venös, 5 ccm intramuskulär). Auch Cardiazol und periphere Kreislauf- und Herzmittel, wie Strophanthin, Sympatol, Veritol u. a., wird man anwenden können.

Ein Aderlaß würde immer außer dem Kohlenoxyd funktionsfähiges Hämoglobin dem Körper entziehen. Da zudem das Kohlenoxyd durch künstliche Atmung und andere Maßnahmen besser ausgeatmet wird, so kommt ein Aderlaß nur in Betracht, wenn trotz stundenlanger Bemühungen die Atmung nicht einsetzen oder nicht regelmäßig werden will. Dann muß man mit zentralen Blutungen oder mit Hirnschwellung rechnen, die man am besten durch Aderlaß beeinflussen kann. Infusionen von

Kochsalzlösung wären in solchen Fällen durchaus fehl am Platze, da sie das Gehirnödem nur verstärken würden. Psychische Aufregungserscheinungen soll man nicht mit Morphium bekämpfen (CLOETTA).

Nach Wiedereinsetzen der Atmung kann der Patient an *Nachkrankheiten* erkranken. Gefürchtet ist die häufig durch Abkühlung verursachte *Bronchopneumonie*. Eigentümlich sind die als Folgen von Gefäßlähmung eintretenden *Blutungen* in Haut — hier auch mit Blasenbildung einhergehend — und Schleimhäuten, aber auch in den inneren Organen. Diese entstehen frühestens 10 bis 12 Stunden nach Ablauf der akuten Vergiftung, oft erst nach 3—5 Tagen. Von seiten des Gehirns beobachtet man außer gelegentlichen *pallidären Symptomen psychische Störungen* der verschiedensten Art. Die Erfahrung hat gelehrt, daß in vielen gerichtlichen Fällen, wenn ein vorher Gesunder eine unverständliche Handlung begeht, häufig eine gewerbliche Vergiftung vorliegt. Hierbei steht Kohlenoxyd an erster Stelle — dann Quecksilber-, Blei-, Bleitetraäthyl- und Benzolvergiftungen. Nach der Kohlenoxydvergiftung selber besteht in der Regel eine vollständige *Amnesie*.

Bei der ärztlichen Versorgung eines Kohlenoxydvergifteten wird häufig unterlassen die *Zufuhr von frischer Luft* und das *Verstopfen der Kohlenoxydquelle*. Auch darf man den Vergifteten *keine Nahrung* reichen, da diese sich leicht verschlucken. Es entstehen weiter

Unglücksfälle dadurch, daß die Betroffenen, die *sehr schwach* sind, bei Gehversuchen hinstürzen. Auch muß die *Gefahr der Explosion* in Rechnung gestellt werden.

Als „**chronische Kohlenoxydvergiftung**“ wird eine Erkrankung beschrieben, die nach ständiger oder sich rasch wiederholender Einatmung geringer CO-Mengen entstehen soll. Die Erscheinungen sollen äußerst vielgestaltig sein, und nahezu jedes psychische und periphere Symptom soll dabei auftreten können. Kohlenoxydkonzentrationen unter 0,01% sollen unwirksam sein und nach Entfernung aus der Gasatmosphäre soll vollständige Erholung eintreten. Die Möglichkeit einer solchen chronischen CO-Vergiftung, sofern nicht unerhebliche Mengen von Kohlenoxyd im Blut nachweisbar sind, oder sofern nicht deutliche Erscheinungen der Akklimatisation vorliegen, ist sehr umstritten und wird von den meisten Sachverständigen abgelehnt.

Blausäure, HCN, entsteht aus Cyanalkalien durch Einwirkung von Säuren. Schon der Kohlensäuregehalt der Luft macht Blausäure aus den Salzen frei.

Blausäure ist weit verbreitet in Pflanzensamen (Kürbis, Pflaumen, Äpfeln, besonders in bitteren Mandeln). Diese enthalten *Amygdalin*, das mit Hilfe des Fermentes Emulsin in Blausäure, Bittermandelöl und Zucker gespalten wird. Blausäure wird technisch viel angewandt, besonders in der Goldindustrie und bei der *Schädlingsbekämpfung*. Die tödliche Dosis für den Menschen beträgt ungefähr 50 mg. Sie kann mit einem einzigen Atemzug in den Körper gelangen. Von bitteren Mandeln sind 60 Stück beim Erwachsenen tödlich gewesen. Auch durch die Haut sind tödliche Vergiftungen möglich.

Geringe Konzentrationen von Blausäure verraten sich durch *Kratzen im Hals*, später angeblich, aber nicht bei allen Menschen, im *Geruch nach bitteren Mandeln*. Bei genügend *hohen Dosen* kommt es zur *Erregung des Atmungszentrums*, verbunden mit Angstzuständen, Schwindel, Erbrechen und gelegentlich mit Atemkrämpfen. Wird die *tödliche Dosis* rasch inhaliert, so kann der Betroffene wie vom Blitz getroffen zusammenstürzen (*apoplektiforme Vergiftung*).

Die Vergiftung beruht nicht auf der geringfügigen Bildung von Cyanhämoglobin im Blut, sondern auf einer spezifischen *Lähmung des Atemferments* der Gewebszelle. Diese ist nicht mehr imstande, den ihr reichlich angebotenen Sauerstoff aufzunehmen. Das Oxyhämoglobin passiert also unzersetzt das Capillargebiet und das venöse Blut wird arteriell. Auch das Leichenblut ist kirschrot. Bei solchen histiotoxischen Stoffen ist daher Sauerstoffzufuhr wirkungslos.

Sofern der Betroffene eine schwere akute Vergiftung überlebt, so können in seltenen Fällen chronische Folgen dieser inneren Erstickung ebenso zurückbleiben wie bei anderen Formen des Sauerstoffmangels (degenerative Vorgänge in der Ganglienzelle, Verschwinden der NISSLSchen Schollen, Blutungen im Hirnstamm).

Die Behandlung der apoplektiformen Vergiftung ist nahezu aussichtslos. Ist das Gift in den Magen gelangt, so wird man durch Magenspülung, auch unter Zusatz von 3%igem Wasserstoffsuperoxyd zur Spülflüssigkeit, durch Kohle, aber auch durch hohe Gaben von Traubenzucker eine Entgiftung versuchen. Daneben sollte man genügend Sorge tragen für das Atmungszentrum (Lobelin und Sauerstoff-Kohlensäure), und für den Kreislauf (Cardiazol- und Adrenalingruppe).

Zur Entgiftung der ins Blut eingedrungenen Blausäure eignen sich intravenöse Injektionen von Natriumthiosulfat (10—20 cem der 10%igen Lösung i.v.) oder von kolloidem Schwefel zwecks Entgiftung der Blausäure zu Rhodansalzen (KCN→CNSK). Auch mit *Dioxyaceton* (FORST), mit *Insulin-Traubenzucker* (s. S. 81), mit *Nitriten* und mit *Methylenblau* (10—50 cem einer 1%igen Lösung) läßt sich eine teilweise Entgiftung erzielen. Die letzteren Substanzen wirken durch Bildung von Methämoglobin, das mit Blausäure eine ungiftige Verbindung eingeht.

Blausäure ist eines der wichtigsten Schädlingsbekämpfungsmittel und dient z. B. zur Durchgasung von Mühlen, Schiffen, auch zum Pflanzenschutz, hierbei ist seine Toxizität zu berücksichtigen. Es ist in letzter Zeit durch das sog. T-Gas ersetzt worden; dieses ist Äthylenoxyd, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$, das eine hohe Giftigkeit für tierische Schädlinge, eine geringere für den Menschen besitzt; in Mischung mit Luft ist es hochexplosibel.

Schwefelwasserstoff, H_2S , entsteht außer in chemischen Laboratorien bei Fäulnis von Eiweißkörpern. Die Muttersubstanz sind das Cystin, Methionin u. a.

Daher findet es sich in Darmgasen, faulen Eiern, Kloaken (2—8%), Lohgruben (8—13%) und gelegentlich auch in Brunnenschächten.

Eine Konzentration von 0,2% wirkt nach wenigen Atemzügen tödlich. Die Vergiftung verläuft apoplektiform wie die durch Blausäure (*coup de plomb*). In solchen schweren Fällen findet man im Blut spektroskopisch die Absorptionsstreifen des Sulfhämoglobins (s. S. 449). Die Ursache des Todes ist nicht diese Veränderung des Hämoglobins, sondern eine unmittelbare Lähmung der *lebenswichtigen Zentren* oder die Vergiftung des Atemferments.

Schwefelwasserstoff wird zum Teil durch die Lunge wieder ausgeatmet. Es ist aber bemerkenswert, daß die durch Bleipapier nachweisbare Ausscheidung mit der Atmungsluft nur solange anhält, als Schwefelwasserstoffwasser in gesättigter Lösung in einer Dosis von 4 ccm in der Minute einem Hunde i. v. injiziert wird. Wenige Minuten nach Schluß der Injektion ist die Atmungsluft frei von Schwefelwasserstoff. Dieser wird nämlich nach der Einatmung rasch zu Sulfaten oxydiert und damit ungiftig.

Niedrige Konzentrationen unterscheiden sich von der Blausäure durch starke örtliche Reizwirkung. Weit unterhalb der letalen Mengen beobachtet man daher Speichelfluß, Conjunctivitis, Bronchitiden und selten sogar Lungenödem. Diese örtliche Reizwirkung steht auch bei der *gewerblichen chronischen Vergiftung* im Vordergrund. Schwächezustände, Gewichtsverlust, Anämie durch Hämatinzerstörung können hinzutreten. Merkwürdigerweise beobachtet man bei einzelnen Personen keine Gewöhnung, sondern eine Überempfindlichkeit nach wiederholter Einatmung.

Anhang. *Schwefelkohlenstoff*, CS_2 , ein viel verwendetes Lösungsmittel der Chemie, besonders der Kautschukindustrie, wirkt in hoher Konzentration narkotisch. Gefährlicher ist die gewerbliche *chronische Vergiftung*. Er ist ein schweres Gehirn- und Nervengift. Neben Polyneuritis und Degeneration der Sehnerven finden sich die verschiedensten zentralen und psychischen Störungen, die häufig dauernd bestehen bleiben und auf Degeneration der Ganglienzellen beruhen.

Zu den Symptomen der *anämischen Anoxämie* führt auch die **Methämoglobin- (Hämoglobin-) Bildung** größeren Ausmaßes. Sie entsteht durch oxydierende Stoffe wie Ferricyankalium, Kalium chloricum, Nitrite u. a., aber auch durch reduzierende Stoffe wie Arsenwasserstoff, Phosphorwasserstoff, Hydrochinon, Pyrogallol, Anilin, Plasmochin, auf Grund von Zwischenreaktionen. Von gewerblichen Giften sind hauptsächlich die aromatischen Amido- und Nitroverbindungen des Benzols (d. h. Anilin und Nitrobenzol sowie ihre Abkömmlinge, besonders die *Sulfonamide*) zu erwähnen. Die Vergiftung kann auch durch die intakte Haut erfolgen, wie bei Anilin, Anilinfarbstoffen, Di- und Trinitrotoluol.

Es gibt *reine Methämoglobinbildner* wie die Nitrite. Hier bleibt das Hämoglobinmolekül als solches intakt, und die einzige Veränderung besteht im Übergang des zweiwertigen Hämoglobineisens in die dreiwertige Form. Diese

Veränderung ist nach Aufhören der Giftwirkung in wenigen Stunden reversibel, und das Hämoglobinmolekül ist nach dieser Zeit voll funktionsfähig und ungeschädigt, so daß auch bei chronischer Vergiftung nach solchen Stoffen keine Anämie auftritt.

Es gibt andere Methämoglobinbildner, bei denen neben dem Methämoglobin die typischen Banden des *Sulphämoglobins* oder, besser gesagt, des *Verdohämochromogens* auftreten mit der Gefahr des Auftretens einer Anämie (s. S. 448).

Eine dritte Gruppe weist nicht nur eine Zerstörung des Hämoglobinanteils, sondern zusätzlich noch eine Zerstörung *des Globins* im Hämoglobin auf, eine Veränderung, die sichtbar wird an den sog. HEINZschen Körperchen, deren Auftreten im Blut oft als die Vorstufe einer Anämie anzusehen ist. Als besonders gefährlich in dieser Hinsicht haben die Chlorate, die Hypochlorite, sowie das Acetanilid zu gelten. Bei ihnen finden sich auch Schollen halbzerstörten Blutfarbstoffes im Blut, die gelegentlich zu einer Infarzierung der Niere führen. Für das Auftreten einer Anämie nach solchen Stoffen kann auch eine *Giftwirkung auf die blutbildenden Organe* verantwortlich sein. Man findet daher auch Anämien ohne *Heinzsche Körperchen* und ohne Auftreten von *Verdochromogen*.

Zwischen den mehr harmlosen Nitriten und den gefährlichen Chloraten stehen die meisten aromatischen Methämoglobinbildner.

Der *Nachweis* erfolgt zweckmäßigerweise nach dem folgenden einfachen Verfahren: Man füllt in ein geeignetes Reagensglas 5 cm dest. Wasser und läßt Tropfen für Tropfen des Patientenblutes einlaufen, bis bei Betrachtung mit dem Taschenspektroskop der grüne und blaue Teil des Spektrums völlig verdunkelt ist. Dann sieht man bei einer Wellenlänge von ungefähr 630—650 im Rotorange den neuen Streifen des Methämoglobins. Dieser verschwindet nach Schwefelammonium. Statt dessen tritt bei Verdünnung mit destilliertem Wasser vor dem ersten Streifen des Hämoglobins ein „Vorschlagschatten“ bei 590—600 auf (Abb. 88). Die Banden des Methämoglobins sind eventuell auch sichtbar bei Durchleuchtung der etwas angespannten Ohrmuschel mittels Glühlampe.

Die erste Dyspnoe und dunkle Cyanose werden sichtbar, wenn ungefähr 40% Methämoglobin vorliegen. Bei 60—75% tritt der Tod ein. Bei schwerer Vergiftung nimmt das Blut eine schokoladebraune Farbe an.

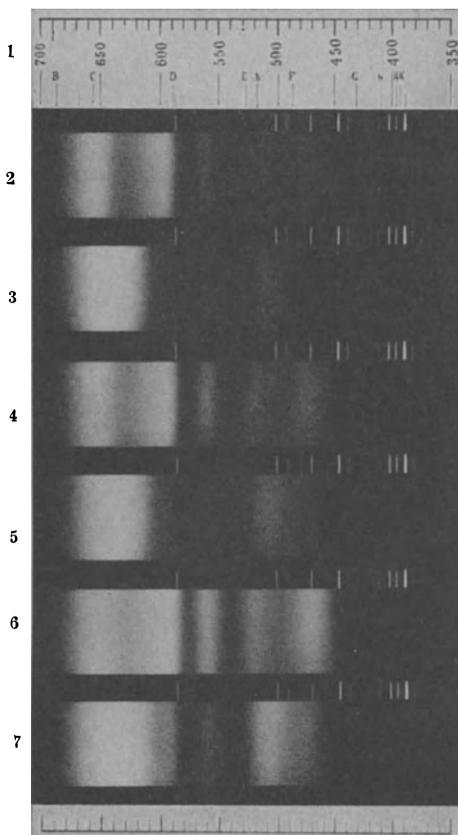


Abb. 88. Methämoglobin-Blutlösung in drei verschiedenen Verdünnungen (1: 50, 1: 60, 1: 80) bei neutraler (2, 4, 6) und alkalischer Reaktion (3, 5, 7).
(Nach ROST.)

In schweren Fällen besteht die Behandlung in Blutübertragung und Sauerstoffzufuhr (s. S. 442). Neuerdings wird Methylenblau angewendet (s. S. 382).

5. Die weißen Blutkörperchen.

Die weißen Blutkörperchen (Leukocyten) werden ihrer Herkunft entsprechend eingeteilt in *drei* verschiedene Gruppen:

a) Granulocyten.

Dem Knochenmark entstammen die Granulocyten. Die Granulocyten bilden die Hauptmasse im weißen Blutbild (60—70%) und zeichnen sich aus durch die Oxydasereaktion, die in Form einer Granulation im Protoplasma sichtbar wird.

Ihre Vorstufen im Knochenmark sind Myeloblasten und Myelocyten, die bei Massenausschüttung von Granulocyten, oder bei Störung des Reifungsvorgangs mit in die Blutbahn ausgeschwemmt werden, und die sich daher auch bei der *myelogenen Leukämie* finden.

Die Granulocyten gliedern sich in 3 Untergruppen, und zwar in Neutrophile, in Eosinophile und Basophile. Von ihnen sind in biologischer Hinsicht die polynukleären Neutrophilen die wichtigsten. Sie enthalten im Jugendstadium eine einzige Kernmasse, die sich beim Altern immer mehr, bis zu 6 Lämpchen, aufteilt. Bei Mehrausschwemmung treten die Jugendformen vermehrt auf, mit ein oder zwei Kernlappen. Man spricht dann von einer *Linksverschiebung*. Enthält das weiße Blutbild mehr gealterte Zellen, so liegt eine *Rechtsverschiebung* vor.

Die Granulocyten bilden die *Kampftruppe* unter den weißen Blutkörperchen. Sie sind amöboid beweglich, sind als Phagocyten wirksam, indem sie unter dem Einfluß unspezifischer und spezifischer Opsonine die Bakterien in sich aufnehmen. Sie sezernieren Proteinase, die ähnlich wie Trypsin wirken und die z. B. bei der Auflösung des Fibrins und bei der Verflüssigung von Infiltraten wirksam sind. Sie sezernieren auch Lipase und andere Verdauungsfermente, sie beteiligen sich beim Fetttransport, bei der Involution des Uterus nach der Geburt und bei vielen anderen Rückbildungsvorgängen.

Durch diese Eigenschaften werden die Granulocyten befähigt, bei der Abwehr gegen Infektionen aktiv einzugreifen. Das Mehrauftreten jugendlicher Formen, d. h. die Linksverschiebung, ist dabei als besonders günstig zu betrachten.

Der besondere biologische Sinn der Eosinophilen und Basophilen ist unbekannt. Die ersten sind für die Diagnose von allergischen Zuständen wichtig. Man nimmt an, daß sie bei der Verteidigung gegen artfremde Proteine eine Rolle spielen.

Das weiße Blutbild ist bei dem einzelnen Menschen gekennzeichnet durch rasch einsetzende Veränderungen. Es sei nur an die Verdauungsleukocytose erinnert. Auch bei schweren körperlichen Anstrengungen, während der Geburt, bei Krampfständen sowie nach vielen Arzneistoffen findet eine akute Vermehrung der Leukocyten statt. Diese werden vermutlich bei der Eröffnung neuer Capillaren und bei der Entleerung von Blutdepots ausgeschwemmt.

Das vermehrte Auftreten bei lokalen und allgemeinen Infektionen beruht auf der chemotaktischen Wirkung bestimmter Stoffwechselprodukte (s. S. 106).

Die vollständige Lähmung der spezifischen Knochenmarkstätigkeit hat schließlich ein gänzlich Verschwinden der Granulocyten zur Folge (*Agranulocytosis!*). Es handelt sich um einen sehr seltenen, aber lebensbedrohenden Zustand, der wahrscheinlich durch eine anaphylaxieähnliche Reaktion des Knochenmarks ausgelöst wird, z. B. nach lange fortgesetztem Gebrauch von Pyramidon und Pyramidonmischpulvern, Barbitursäurederivaten, Arsen und Goldpräparaten, Sulfonamiden (s. S. 524) und vielen anderen; gelegentlich genügt die therapeutische Dosis solcher Medikamente. Die klinischen Erscheinungen sind oft schlagartig: Mattigkeit, Schüttelfrost, Kopfschmerz, gelegentlich auch Nasenbluten und häufig verbunden mit *Angina* und sogar mit schweren *Ulcerationen im Hals*. Im Blutbild, das allein die Diagnose ermöglicht, fehlen dann die granu-

lierten Leukocyten. In solchen Fällen versagen oft auch die anderen Knochenmarkfunktionen unter Auftreten von Anämie, Eosinophilie oder Thrombopenie.

Zur Behandlung werden nach Bluttransfusion Nucleinsäurepräparate wie Nucleotrat empfohlen. Man injiziert 2mal täglich 10 ccm der handelsfertigen 7%igen Lösung i. m. Es sind bis zu 40 ccm täglich gegeben worden. Auf Nebenerscheinungen (Dyspnoe, Bradykardie, Erbrechen u. a.) ist zu achten.

Nach H. DENNIG sollte jeder Patient, der eine Agranulocytose durchgemacht hat, über die mögliche *Lebensgefahr* bei weiterer Anwendung von Medikamenten aufgeklärt werden, auch in Form eines *Merklattes*, das jedem behandelnden Arzt vorzulegen ist.

In dieser Hinsicht ist ganz besonders das Selbstmediziniere der Patienten zu verurteilen. Die Kenntnis der Pharmakologie wird demgegenüber den Arzt veranlassen, zurückhaltend zu sein bei der unnötigen Verordnung von Arzneistoffen, und diese nur dort anzuwenden, wo *ärztlich geboten*, in *ärztlich verordneter Dosis* und nur *solange als unbedingt notwendig*. Wachsam sei der Arzt gegenüber drohenden Nebenwirkungen; besonders oft ist eine Kontrolle des Blutbildes nicht zu umgehen.

Veränderung des weißen Blutbildes (%) während einer Infektion	Zahl der Leukocyten	Granulocyten						Lymphocyten	Gr. Monocyten
		Basophile L.	Eosinophile L.	Neutrophile Leukocyten					
				Myelo- cyten	Jugend- liche	Stab- kernige	Segment- kernige		
Normal									
				l. ←			→ r.		
				60—70%				20—22%	5—7%
z. B. Normal	6000	1	2	—	—	4	63	23	6
Neutrophile Kampfphase	vermehrt	—	—	—	16	8	55,5	18	2,5
Monocytäre Abwehrphase	hoch normal	—	2	—	—	7,5	58,5	15	17
Lymphocytäre Heilphase	hoch normal	—	7	—	—	4	33,5	42,5	13
Fall von Agranulocytosis	4100	—	—	—	—	—	9	24	67

Abb. 89. Verhalten der Granulocyten und der nicht granulierten weißen Blutkörperchen bei Infektionen.

b) Lymphocyten.

Die *Lymphocyten* entstammen dem lymphatischen Gewebe (Lymphfollikel, Tonsillen, Thymus u. a.) und erreichen das Blut auf dem Wege über die Lymphbahn.

Ihr Anteil beträgt 20—22% des weißen Blutbildes. Sie treten vermehrt auf im Höhenklima, bei trockener Hitze und als Nachwirkung akuter Infektionen. Man verbindet die Lymphocyten mit der *Heilphase* der Krankheit. In der Tat enthalten sie in hohem Maße

besondere Stoffe, sog. *Trephone*, durch die das Wachstum von Gewebszellen beschleunigt wird (CARELL). Die Lymphocytenvermehrung im Nachstadium einer Infektion gilt als *prognostisch günstig* (Abb. 89).

c) Monocyten.

Monocyten stammen wahrscheinlich gemeinsam mit den *Histiocyten* aus dem Retikuloendothel.

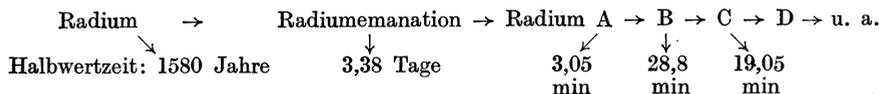
Vermehrtes Auftreten von Monocyten erfolgt in einem späteren Stadium der Infektion und bedeutet eine Überfunktion des Retikuloendothels. Neben Granulocyten und Retikuloendothel und Histiocyten sind auch die Monocyten phagocytär tätig. Der normale Anteil im weißen Blutbild beträgt 5—7%.

Es ist unbekannt, ob andere Grundeigenschaften des Retikuloendothels, wie Bildung von Bilirubin oder von Immunkörpern, bei ihnen erhalten sind. Dagegen liefern sie Proteasen, die in saurem Medium wirksam sind. Man stellt sich vor, daß sie dadurch auch bei schlechter Blutversorgung des infizierten Gebietes die Aufräumung der Gewebstrümmer übernehmen können. Man spricht von der *Abwehrphase* der Infektion.

Anhang.

Radioaktive Stoffe.

Radiumstrahlen wurden von BEQUEREL entdeckt und das Metall selbst durch das Ehepaar CURIE aus Uranpechblende gewonnen. Es zerfällt stufenweise unter Abgabe von negativ geladenen Elektronen (β -Strahlen) und positiv geladenen Heliumatomkernen (α -Strahlen) in der folgenden Weise:



Die letzten Zerfallsprodukte, beginnend mit Radium D, sind wieder langlebige Elemente.

Durch Zerfall von Radium B und C tritt eine weitere Strahlenart, die γ -Strahlen auf.

Im Gegensatz zu den corpusculären α - und β -Strahlen sind die härteren γ -Strahlen magnetische kurze Wellenstrahlen. Sie sind allein verantwortlich für die therapeutische Wirkung der radioaktiven Verbindungen. Sie entstehen aus dem metallischen Radium oder seinen Salzen durch Vermittlung der gasförmigen und daher flüchtigen Emanation. Eine starke und gleichmäßige lokale Radiumwirkung läßt sich daher nur erzielen, wenn das Radium in kleine, gasdichte Kammern eingeschlossen wird, in denen die Emanation sich langsam anreichert. Andererseits läßt sich mit einer konzentrierten Emanation, die in solchen gasdichten Kammern eingeschlossen wird, die gleiche Wirkung erzielen wie mit Radium.

γ -Strahlen, ebenso wie die nahe verwandten Röntgenstrahlen, die vom Gewebe absorbiert werden, verhalten sich völlig anders als die Lichtstrahlen. Sie vermögen nämlich wegen ihrer starken kinetischen Energie aus den absorbierenden Atomen Elektronen herauszuschlagen und mit erheblicher Energie davonzuschleudern. Diese Erscheinung bezeichnet man als den *photoelektrischen Effekt*. Die elektromagnetischen Wellen können aber auch gestreut werden. Dieser Vorgang besteht darin, daß ebenfalls ein Teil der Energie an das Elektron des absorbierenden Atoms weitergegeben wird, das dadurch fortgeschleudert wird. Ein anderer Teil der Energie der elektromagnetischen Welle indessen wird als längerwellige Strahlung weiterlaufen (Comptoneffekt), um ihrerseits andere Elektronen zu aktivieren.

Die davongeschleuderten Elektronen, mögen sie durch den photoelektrischen Vorgang oder durch den Comptoneffekt entstehen, werden im Gewebe auf Atome auftreffen, sie ionisieren, oder zu chemischen Umsetzungen anregen, wobei die Energie der Elektronen sich allmählich erschöpft.

Die weichen, langwelligen *Grenzstrahlen* wirken nur photoelektrisch und erlöschen durch Absorption, wenn sie erst eine kurze Strecke des Gewebes durchlaufen haben. Sie wirken daher rein oberflächlich.

Auch die Röntgenstrahlen wirken hauptsächlich photoelektrisch, obwohl die gebildeten Elektronen stärkere Durchschlagskraft besitzen als die Grenzstrahlen. 25% der Röntgenstrahlen geben indessen schon den Comptoneffekt. Man muß daher mit einer erheblichen Streustrahlung rechnen.

Die energiereichsten Strahlen sind die γ -Strahlen. Sie liefern nur Comptonionen, deren Reichweite besonders groß ist.

Die *lokale Wirkung* von Röntgen- und γ -Strahlen besteht in einer *Wachstumshemmung*, bei höherer Energiezufuhr in einer Zerstörung des Gewebes und Ausbildung schlecht heilender Ulcerationen (Röntgenulcera). Die Wirkung richtet sich in erster Linie gegen den *Zellkern*, genauer gesagt gegen dessen *Chromosomen*. Wahrscheinlich werden durch die strahlende Energie lokale *Mutationen* ausgelöst. Es ist bis heute kein sicherer Beweis bekannt, daß die chemische oder physikalische Struktur des Protoplasmas bei Warmblütern durch eine therapeutische Röntgendosis verändert wird. Mutationen werden ausgelöst durch eine bestimmte Röntgendosis, unabhängig davon, ob man diese Dosis in 10 Minuten oder in 100 Stunden zuführt. Daraus schließt man, daß auch kleine Röntgendosen *irreparable* Störungen der Chromosomen setzen können, die, oft wiederholt, sich addieren und bei bestimmter Gesamtdosis manifest werden. Besonders empfindlich sind junge, lebhaft wachsende Zellen wie in bösartigen Geschwülsten, das lymphatische Gewebe mit Einschluß der weißen Blutkörperchen, sowie die männlichen und weiblichen Geschlechtszellen. Es gibt indessen auch *reparable* Wirkungen der strahlenden Energie wie das *Hauterythem*.

Die *Allgemeinwirkung* von Radium und von Radiumemanation muß scharf unterschieden werden. *Radiumsalz* wird auf Grund seiner Ähnlichkeit mit Ca, Ba und Pb im Knochensystem abgelagert und ist dort noch nach Jahren nachweisbar. Radium hat daher eine stark *kumulierende* Wirkung. Es wird aber ebenso, wie Ca, Ba, Pb, durch Säuerung des Körpers (Salmiak) oder durch Calciumausschwemmung (Parathormon) vermehrt ausgeschieden.

Radiumemanation wird als Gas eingeatmet und verläßt den Körper mit der Atemluft, größtenteils in wenigen Minuten. Nur die Zerfallsprodukte der Emanation bleiben etwas länger im Körper zurück, bevor sie wirkungslos sind. Um eine Allgemeinwirkung zu erreichen, sind daher, auf den Strahlungswert berechnet, ungleich höhere Mengen von Emanation als von Radiumsalz notwendig. Man muß daher die *Emanationsbäder* wie in *Brambach* und *Oberschlema* von den eigentlichen *Radiumbädern* wie in *Heidelberg* unterscheiden.

Auch die Allgemeinwirkung der Stoffe der Radiumgruppe trifft in erster Linie den unter ihrer Wirkung zerfallenden Zellkern; außer einer Diurese findet sich eine *Mehrbildung* und *Mehrausschwemmung von Harnsäure*; daraus werden irrtümlicherweise auch die wichtigsten Indikationen der Radiumbäder wie Rheumatismus, Gelenkerkrankungen und Neuralgien abgeleitet, deren wissenschaftliche Begründung vielmehr durchaus ungeklärt ist. Bei hohen Dosen erfolgt auch eine Vermehrung der Stickstoffausscheidung als Zeichen des gesteigerten Eiweißzerfalls.

Im Tierexperiment sind stoffwechselchemische Veränderungen bei einer peroralen *Radiumdosis* von 10^{-6} g sicher und bei 10^{-8} g wahrscheinlich (ETCHHOLTZ und SCHMITT-KEMPER). Die therapeutisch wirksame Menge von Radiummetall bei innerlicher Anwendung ist unbekannt. Die toxische Dosis beim Menschen soll unter Umständen Bruchteile eines Milligramms betragen, auch wenn diese Menge auf mehrere Jahre verteilt ist. In dem einzigen genau bekannten Fall hatte ein Stahlindustrieller in 5 Jahren eine tödliche Gesamtmenge von 2,8 mg Radium und Mesothorium zu sich genommen. Von *Radiumemanationswässern* (auch in besonderen Apparaturen hergestellt) sollen nicht unter 1000, aber bis zu 100 000 Mache-Einheiten täglich, auf 4—5 Portionen verteilt, mehrere Wochen lang verordnet werden, um als Zeichen der Wirkung Schwellungen und Schmerzen am Krankheitsherde auszulösen.

Vergiftungen mit *Radiumemanation* sind unbekannt. *Radiumsalze* dagegen haben wiederholt zu gewerblichen Vergiftungen geführt, wie z. B. beim Bemalen der Zifferblätter von Uhren mit radiumhaltigen Leuchtfarben durch Ablecken der Pinsel. Die Vergiftung beginnt mit einer *Stimulierung der Blutbildungsstätten* (Vermehrung der roten und weißen Blutkörperchen), so daß ein Gefühl der verbesserten Gesundheit entstehen kann. Die eigentliche Vergiftung betrifft in erster Linie das *Knochenmark*. Sie beginnt mit Leukopenie und endet unter den Symptomen der perniziösen Anämie. Das im Knochenmark eingelagerte Radium führt außerdem zu ausgedehnten *Knochennekrosen*, besonders häufig am Unterkiefer, und ähnelt dann der Phosphornekrose. Bei chronischer Einatmung radiumhaltigen Gesteinsstaubes wird *Lungenkrebs* (z. B. Schneeberger Lungenkrebs) beobachtet (s. S. 314).

Schrifttum.

Blut und Gewebe.

Blut. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 6, 2. Hälfte, S. 667. Berlin 1928. — Deutsches Bäderbuch. Bearbeitet unter Mitwirkung des Kaiserlichen Gesundheitsamts. Leipzig 1907. — GOLLWITZER-MEYER, KL.: Die Regulierung der Wasserstoffionenkonzentration. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, 1. Hälfte, S. 1071. Berlin 1930. — HAFFNER, F.: Wasserstoff- und Hydroxylionen. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3, 1. Hälfte, S. 133. Berlin 1927. — HEUBNER, W.: Schwefel. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3, 1. Hälfte, S. 418. Berlin 1927. — HEUBNER, W. u. a.: Mineralstoffwechsel. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, 2. Hälfte, S. 1416. Berlin 1931. — STARKENSTEIN, E.: Eisen. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3², S. 682. Berlin 1934. — VOGT, H. u. H. EVERS: Indikationen der deutschen Heilquellen. Klinische Fortbildung 1938.

IX. Pharmakologie der Niere.

Während die wasserunlöslichen Stoffwechselendprodukte durch Galle und Darm abgegeben werden, sind die Nieren das wichtigste Exkretionsorgan der wasserlöslichen Stoffe. Gleichzeitig regulieren die Nieren die Zusammensetzung des Blutes in Hinsicht auf Wassergehalt, Isotonie und Isoionie der wichtigsten Ionen. Auch dienen sie der Ökonomie des Stoffwechsels.

Diese vielseitigen Funktionen erfüllen die Nieren mit scheinbar einfachen Vorrichtungen. Der Harnbildungsapparat beginnt mit Glomerulus und BOWMANscher Kapsel. Von dort gehen die Tubuli contorti I. Ordnung aus, endigend in den HENLESchen Schleifen. Diese setzen dem abfließenden Primärharn einen Widerstand entgegen und stauen ihn zurück — offensichtlich zum Zweck

der Rückresorption. Jenseits der HENLESchen Schleifen folgen die Tubuli recti und Tubuli contorti II. Ordnung, die in die Sammelröhren ausmünden (Abb. 90).

Die Bildung des Harns in diesem Apparat ist im einzelnen nicht völlig geklärt. Seit langer Zeit standen sich hier die *Filtrationstheorie von CARL LUDWIG* und die *Sekretionstheorie von HEIDENHAIN* entgegen. Heute wissen wir, daß physikalische *Filtrationsvorgänge* in der BOWMANSchen Kapsel vor sich gehen, deren Inhalt mit feinsinniger Methoden durch Punktion gewonnen und analysiert wurde. Es hat sich erwiesen, daß dieser *Primärharn* ein Ultrafiltrat des Blutes darstellt. In pathologischen Fällen kann die BOWMANSche Kapsel für weitere Bestandteile des Blutes durchgängig werden; so wird z. B. bei akuter Anoxämie die Permeabilität erhöht, so daß auch Albumine im Harn auftreten (orthostatische Albuminurie). Auch nimmt man an, daß die Albuminurie der Nierenkranken eine Funktionsstörung der Glomeruli ist.

Nach der CUSHNYSchen Theorie werden gewisse Bestandteile des Primärharns im tubulären Apparat *rückresorbiert*. Davon werden alle Stoffe betroffen, die

für den Körper wichtig sind, wie Wasser, Kochsalz, Zucker, zum Teil auch Harnstoff u. a. Die Niere erfüllt eine Sparfunktion (GREMELS). Dadurch wird gleichzeitig der Harn konzentriert. Die mangelnde Konzentrierungsfähigkeit der Niere ist danach ein Versagen der Tubulusfunktion. Dagegen besteht eine Impermeabilität der Tubuli für *Kreatinin* und für *Inulin*, so daß deren absolute ausgeschiedene Menge nur von der Filtratbildung abhängt und daher auch bei Diurese relativ konstant ist. Durch die Rückresorption von Wasser wird auch das durch die Glomerulumembran filtrierte und nicht rückresorbierte Albumin konzentriert und es entstehen hyaline Zylinder.

Daneben spielen unzweifelhaft auch *Sekretionsvorgänge* mit. Bestimmte Farbstoffe können auf ihrem Weg durch die Tubuluszellen verfolgt werden. Organische Phosphorsäureester des Blutes werden durch die Nierenphosphatase zu anorganischen Phosphaten gespalten, die im Urin erscheinen. Benzoesäure wird mit Glykokoll zu Hippursäure verestert. Ein spezifischer Ausscheidungsmechanismus scheint bei der *Harnsäure* vorzuliegen. So erfolgt nach Oxychinolincarbonsäure (Atophan) ohne Vermehrung der Harnmenge eine spezifische Mehrausscheidung von Harnsäure, ohne Veränderung der übrigen Harnbestandteile. Bei der Diurese dagegen nimmt die absolut ausgeschiedene Menge zu, da dann weniger Harnsäure rückresorbiert wird.

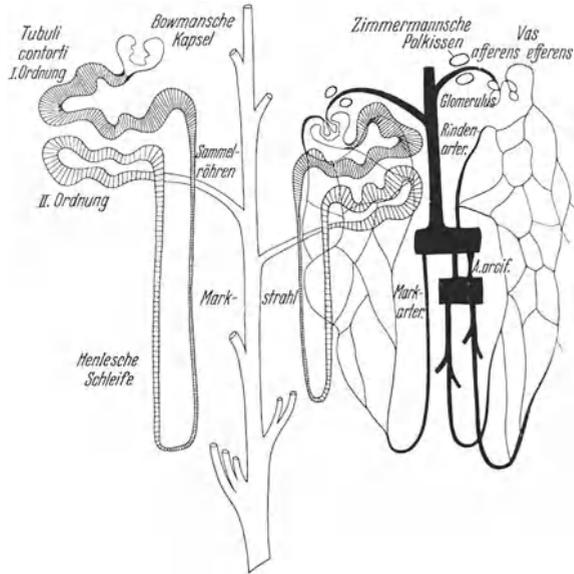


Abb. 90. Nierenschema. (Nach E. FREY.)

Im Mittelpunkt der Nierenfunktion steht die *Ausscheidung von Wasser*. Dieses wird vom Blut abfiltriert, das dem Nierengewebe durch die nahe am Aortenstamm abgehenden Arteriae arciformes zuströmt.

Einzelne Glomeruli können indessen auch von der Zirkulation abgeschaltet werden, und zwar unter Mitwirkung der ZIMMERMANNschen Polkissen. Dann treten arteriovenöse Kurzschlüsse ein, so daß der effektive Filtrationsdruck auf die funktionierenden Glomeruli ansteigt, und es kommt zu einer Druckdiurese, ohne daß eine allgemeine Blutdrucksteigerung notwendig ist. Nach FREY werden die Tubuli jenseits der HENLEschen Schleifen noch als ein zusätzliches Wasserausscheidungsorgan aufgefaßt.

Wasser ist der Hauptbestandteil aller Gewebe mit Ausnahme des Knochengestütes. Es spielt hinein in nahezu sämtliche Funktionen des Körpers.

Die tägliche Wasserabgabe beträgt etwa 3 Liter, und ebenso groß sind — unter Berücksichtigung von rund 400 g Wasser, die bei der üblichen Ernährung durch die Verbrennungsvorgänge entstehen — die zugeführten Flüssigkeitsmengen. Der regelnde Faktor dieser *Wasseraufnahme* ist das *Durstgefühl*.

Bei schwerer Arbeit an heißen Tagen in Deutschland können bis zu 6 Liter Wasser allein durch den Schweiß abgegeben werden, unter außergewöhnlichen Bedingungen in den Tropen bis zu 16 Litern. Dann müssen die entsprechenden Wassermengen zusätzlich zugeführt werden. Riesige Wassermengen werden gelegentlich auch bei Diabetes insipidus aufgenommen. Unter solchen Umständen können Gifte, die in sonst harmlosen Mengen im Trinkwasser vorhanden sind, zu schweren Vergiftungserscheinungen führen. Das gilt besonders für Spuren von Blei, Arsen und von Fluor.

Die *Wasserabgabe* wird in erster Linie geregelt durch die *Niere*. Indessen gehen mehr oder weniger große Flüssigkeitsmengen schon bei gewöhnlicher Temperatur und Feuchtigkeit durch Haut, Atemluft und Faeces verloren und solche und andere Verluste können beträchtlich zunehmen. So wird verständlich, daß die Regulierung des Wasserhaushaltes eine im Gesamtgeschehen sehr empfindliche Funktion darstellt.

Allgemeines über Exsiccose.

Als **Exsiccose** bezeichnet man eine Verarmung des Körpers an Wasser. In fortgeschrittenen Stadien ist auch das Blut betroffen (Anhydrämie), was wiederum eine Verminderung der zirkulierenden Blutmenge nach sich zieht (Oligämie), so daß letzten Endes unter schweren Allgemeinerscheinungen (unerträgliches Durstgefühl, Versagen der Sekretionen, besonders der Verdauungssäfte, Austrocknung besonders der Haut, Muskelkrämpfe, Azidosis u. a.) ein Versagen des Kreislaufs zu befürchten ist.

Ursache dieser Exsiccose kann eine zu geringe Flüssigkeitszufuhr sein (SCHROTHsche Kur). Wichtiger sind abnorme Wasserverluste durch den Schweiß, durch Polyurie oder Diarrhöen, durch Erbrechen, durch Blut- oder Plasmaverluste. In Betracht kommen weiterhin Verluste an osmotisch wirksamen Salzen, besonders Kochsalz (s. S. 22). Zur Exsiccose führen außerdem weiter die intravenöse Injektion hypertonischer Lösungen, sowie die Anwendung bestimmter Diuretica, besonders der Quecksilberverbindungen. Bei der Bekämpfung der Exsiccose ist ihre Entstehungsweise zu berücksichtigen. Bei Krankheiten, die mit Exsiccose einhergehen, wird man alle Eingriffe vermeiden, die selber diesen Zustand herbeiführen.

Allgemeines über Ödeme.

Bei einem Zuviel an Wasser in den Geweben spricht man von **Ödem**. Dieses kann auf durchaus physiologischen Vorgängen beruhen: Am arteriellen Ende der Capillaren fließen nämlich immerzu gewisse Mengen von Wasser und Salzen unter dem Einfluß des Filtrationsdruckes in die Gewebe und Lymphbahnen, während am venösen Ende — wo der hydrostatische Druck verringert, der kolloidosmotische Druck erhöht ist, Wasser und Salze wieder in die Capillaren zurückfließen. Das Ödem kann auch eine kompensatorische Funktion ausüben: lebenswichtige Organe und Zellsysteme werden entlastet dadurch, daß übergroße Mengen von Wasser und Salzen von den weniger vitalen Geweben aufgenommen

werden. Man hat auch von einer Schutzfunktion des Ödems gesprochen (Verdünnung der Toxine u. a.). In der Regel indessen ist das örtliche und allgemeine Ödem als eine Erkrankung anzusehen, die der Behandlung bedarf.

Die Ödemflüssigkeit ist ähnlich zusammengesetzt wie die Lymphe. Alle jene mechanischen Faktoren, die die Bildung der Lymphe vermehren (Plethora, erhöhter Blutdruck, venöse Stauung, Schädigung des Gefäßendothels), auch die Lymphagoga II. Klasse (Pepton u. a.), verstärken die Ödeme. Wichtige Triebkräfte für die Bildung von Ödemen liegen weiter in der osmotischen Wirkung der Salze (s. S. 378) und Eiweißkörper, sowie in der Quellung der Gewebeskolloide, wie die Wirksamkeit einer entsprechenden Therapie (Kochsalzentziehung u. a.) lehrt.

In klinischen Fällen sind gewöhnlich mehrere dieser Faktoren beteiligt. Auch im Experiment genügt ein einzelner Faktor gewöhnlich nicht, um Ödeme hervorzurufen. So kann z. B. durch übermäßige intravenöse Infusion von Kochsalzlösung zwar ein Ödem der inneren Organe und Ascites hervorgerufen werden; um aber ein Ödem der Haut und der Subcutis zu erzielen, muß man gleichzeitig eine Gefäßschädigung setzen, z. B. durch Arsenik (MAGNUS). Auch eine Nierenschädigung hat im Experiment erst Ödeme zur Folge, wenn gleichzeitig eine hydrämische Plethora und eine Gefäßschädigung hinzutreten (zitiert nach SOLLMANN).

Örtliche Ödeme entstehen durch eine *Verlegung der Lymphbahnen oder Venen*. Erwähnenswert sind besonders Ödeme bei thrombotischen Vorgängen und bei Neubildungen sowie solche, die durch die Gegenwart von Parasiten in den Lymphgefäßen (Filariosis) zur Entwicklung gebracht werden. Das *entzündliche Ödem* beruht teilweise auf einer Capillarerweiterung, wodurch eine Erhöhung des Filtrationsdruckes zustande kommt. Es kann aber auch eine Thrombose der abführenden Venen beteiligt sein. Weiter muß man mit einer erhöhten Permeabilität der Capillaren rechnen, die unter dem Einfluß eines — mit der verschlechterten Zirkulation zusammenhängenden — örtlichen Sauerstoffmangels zustande kommt oder auch mit der örtlichen Bildung histaminartiger Stoffe zusammenhängt. Was den letzten Faktor angeht, so finden sich Übergänge zu örtlichen und allgemeinen *allergischen Ödemen*.

Allgemeine Ödeme können entstehen durch Verminderung des kolloid-osmotischen Druckes der Plasmaproteine, durch allgemeine Veränderung des kapillären Blutdruckes oder durch allgemeine Erhöhung der Gefäßpermeabilität, auch durch Kombination dieser drei Einzelfaktoren. Sehr häufig ist auch eine Anreicherung von osmotisch wirksamen Salzen, besonders von Kochsalz, im Gewebe nachzuweisen. Das *kardiale Ödem* ist hauptsächlich zurückzuführen auf eine venöse Stauung. Die Filtrationsgeschwindigkeit in den Capillaren ist nämlich direkt proportional der Erhöhung des Venendruckes, während eine Erhöhung des arteriellen Druckes demgegenüber zu vernachlässigen ist. So erklärt sich auch der große Einfluß des hydrostatischen Druckes; da dieser in den abhängigen Partien am größten ist, so finden sich hier die ersten Erscheinungen des Ödems. Die Filtration hört auf, sobald der Gewebesdruck infolge von Ansammlung von Flüssigkeit so gestiegen ist, daß er dem Filtrationsdruck in den Capillaren das Gleichgewicht hält. Die *Ödeme bei Nierenkrankheiten* werden weiter unten beschrieben. Besondere Formen des allgemeinen Ödems sind das *Hungerödem*, die *Ödeme bei Avitaminosen*, das *Hitzeödem*.

Ein *allgemeines toxisches Ödem* beobachtet man z. B. nach *Paraphenyldiamin*; es ist in diesem Falle besonders auffällig im Gesicht. Doch kann es z. B. auch durch *Insulin* ausgelöst werden. Eine besondere Neigung zum Ödem läßt sich am Gehirn nachweisen; eine solche *Hirnschwellung* wird nach vielen Giften beobachtet (Alkohol u. a.). Viele toxische Ödeme sind allergischer Natur.

Die *Wasserausscheidung* durch die Niere dient der *Regulierung des Wasserhaushaltes*, der Erhaltung der *Isotonie* des Blutes, aber auch des richtigen Gehaltes an roten Blutkörperchen, der Viscosität u. a. Wasser ist aber gleichzeitig das Lösungsmittel für die *harnfähigen Stoffwechselendprodukte*, die bei ungenügender Wasserausscheidung mit betroffen werden.

Diese sind zum Teil *spielend wasserlöslich*, wie *Chloride, Sulfate, Harnstoff* u. a. Trotzdem geht ihre Ausscheidung nicht immer parallel der Wasserausscheidung, da der Wasser-, Kochsalz- und Harnstoffbedarf des Körpers verschieden sein

kann. Gelegentlich, wie bei gewissen Nierenerkrankungen, leidet die Kochsalz- oder Harnstoffausscheidung früher als die Ausscheidung von Wasser. Eine besonders empfindliche Nierenfunktion ist auch die Ausscheidung der Darmfäulniskörper wie Indol und Skatol (BECHER). Praktisch wichtig ist auch die *Ammoniak*-Bildung in der Niere und die dadurch bedingte Einsparung an Blutalkali. Beim Versagen dieser Funktion tritt die sog. „*Renale Acidosis*“ auf. Ein anderer Teil der harnfähigen Stoffwechselprodukte wie *Phosphate*, *Urate*, *Oxalate* und *Cystin* besitzt eine *geringere Löslichkeit*. Diese haben die Tendenz zur Steinbildung; Phosphate und Oxalate fallen in alkalischem Milieu, die Harnsäure in saurem Urin aus. In solchen Fällen muß man für besonders gute Durchspülung der Niere sorgen. Man erreicht das, indem man entweder jeden Morgen *nüchtern* ein großes Glas Wasser oder aber, nach VOLHARD, einmal jede Woche 1—2 Liter auf einmal trinkt („*Wasserstoß*“!). Indessen ist auch die Diät wichtig (Vitamin A und B, auch die Beachtung von saurer oder alkalischer Harnreaktion).

In letzter Zeit wird zum Austreiben der Steine Glycerin empfohlen in Dosen von 50 g, 3mal täglich an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Die Glycerinkonzentration im Urin kann danach bis zu 5% betragen. Die einen Forscher nehmen eine lokalbetäubende Wirkung an, die anderen eine spasmolytische; auch mag die einsetzende Diurese mithelfen. Es werden auch geringere Dosen empfohlen, z. B. die sog. Normdosis zu 4,0. Phosphatsteine soll man mit Hilfe von Gluconsäure auflösen können (s. S. 392).

Zuletzt ist *Wasser* auch das Lösungsmittel für viele Arzneistoffe und Gifte und deren Abkömmlinge.

Pathologische Physiologie. Die Funktionsstörung bei der *akuten Glomerulonephritis* entsteht durch Einschränkung der filtrierenden Oberfläche, die den Primärharn bildet. Die Tubuli sind bei dieser Erkrankung relativ intakt, so daß die Fähigkeit der Rückresorption erhalten ist. Daher wird zwar wenig, aber ein hochkonzentrierter, eiweiß- und bluthaltiger Harn sezerniert. Gleichzeitig muß wegen der mangelnden Filtration der Reststickstoff im Blut ansteigen. Die gleichzeitige Erhöhung des Blutdruckes beruht auf einer abnormen Reaktion des Gefäßsystems und ist nicht etwa als Folge der Nephritis aufzufassen.

Während bei der akuten Glomerulonephritis histologische und funktionelle Forschungsrichtungen zu den gleichen Ergebnissen kommen, bestehen völlig verschiedene Ansichten bezüglich der *Nephrosen*. Betrachtet man eine reine Nephrose, die ohne entzündliche Veränderungen vor sich geht, mit histologischer Methode, so scheint eine Erkrankung der Tubuli vorzuliegen; geht man experimentell vor, so steht eine Veränderung der Glomeruli im Vordergrund. In der Tat ist die extreme *Albuminurie*, die zum bedrohlichen Absinken der Blutalbumine führen kann, nur durch eine gleichzeitige Schädigung der Glomeruluskapsel zu erklären. Auf dem Wege über den Glomerulus kommt es auch zu der *massiven Ödembildung*, die mit dieser Albuminverarmung zusammenhängt und die im Experiment durch extremen Eiweißentzug zu erzeugen ist. Bei einer Verminderung des Plasmaalbumins von 4 auf 2,5%, des Gesamtproteins auf 5,5%, die verbunden ist mit einer Verminderung des osmotischen Druckes der Eiweißkörper von 25 mm auf die Hälfte, setzt das Ödem ein (VAN SLYKE). Die *Oligurie*, ebenso wie die *Retention von Kochsalz*, mag dagegen als Tubuluschädigung betrachtet werden, die eine vermehrte Rückresorption der beiden Stoffe zur Folge hat. Für eine Minderbeteiligung der Tubuli spricht indessen — im merkwürdigen Gegensatz zu den anatomischen Degenerationserscheinungen — auch die wohlerhaltene Konzentrierungsfähigkeit der nephrotischen Niere.

Die gesunde Niere kann auch mit wenig Wasser auskommen, da sie die Fähigkeit hat, die harnfähigen Stoffe zu konzentrieren. Bei chronisch werdender *Glomerulonephritis* und bei der *Schrumpfniere* geht die Konzentrierungsfähigkeit infolge einer *zunehmenden Degeneration der Tubuli* mehr und mehr verloren. Infolge Störung der Rückresorption wird ein Harn von niedrigem spezifischem Gewicht gebildet, der beim Zentrifugieren einzelne rote Blutkörperchen und Harnzylinder aufweist — bei oft minimalem Eiweißgehalt. Der drohenden Retention von Reststickstoff und Darmfäulniskörpern begegnet die Schrumpfniere durch *Polyurie* infolge erhöhten Blutdruckes, der zu deuten ist als Kompensationserscheinung gegen die Einschränkung der filtrierenden Oberfläche. Bei geringerer Wasserausscheidung dagegen erfolgt eine Ansammlung von Stoffwechselprodukten im Blut und damit die Gefahr der *Urämie*. Eine Zufuhr größerer Flüssigkeitsmengen ist notwendig, um diese Stoffwechselschlacken auszuwaschen, dabei muß man unter Umständen gleichzeitig mit starken Kochsalzverlusten rechnen.

Die *Vergiftungen* äußern sich zum Teil mehr in einer Störung der Glomeruli, zum Teil mehr in einer solchen der Tubuli. In den allermeisten Fällen indessen werden beide Nierenabschnitte gleichzeitig betroffen. Von akut wirkenden Nierengiften sind besonders einige Schwermetalle wie Quecksilber, Uran, daneben z. B. die Chromate, die verschiedensten Arsen- und Antimonverbindungen und von organischen Stoffen — abgesehen von Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff — besonders Schwefelkohlenstoff, Kanthariden und viele giftige ätherische Öle zu erwähnen. Chronische Vergiftungen der Niere werden nach Blei, Quecksilber, Arsen, aber auch nach Alkohol, Benzol, Anilin, Phenol und z. B. nach Terpentinöl beobachtet.

Diuretica. Eine *Diurese* kann auf verschiedene Weise entstehen: Es können *renale oder extrarenale* Faktoren, oder beide zugleich im Spiele sein.

1. *Renale Faktoren.* a) **Glomerulusdiurese.** *Der wichtigste renale Faktor ist der physikalische Filtrationsvorgang im Glomerulus, der hauptsächlich vom Filtrationsdruck im Glomerulus abhängig ist.* Steigender Blutdruck bedeutet erhöhten Filtrationsdruck und daher Mehrausscheidung von Wasser; daher führen die blutdrucksteigernden Stoffe, sofern sie bei Kollaps angewandt werden, zur Diurese. Fällt der Blutdruck, so wird die Diurese gehemmt; unterhalb von 40 mm Hg wird überhaupt kein Wasser mehr ausgeschieden, da dieses durch den osmotischen Druck der Plasmakolloide festgehalten wird. Der Filtrationsdruck wird aber auch ohne Änderung des allgemeinen Blutdruckes durch den Widerstand in den kleinen arteriellen und venösen Gefäßen beeinflusst; so können kleine Adrenalinmengen durch Verengerung des Vas efferens den Glomerulusdruck steigern und so Druckdiurese zur Folge haben, während nach größeren Mengen eine Minderdurchblutung der Glomeruli und damit verminderte Wasserausscheidung eintritt.

Die Ausscheidung von Wasser hängt weiter ab von der *filtrierenden Oberfläche*, d. h. von der Zahl der durchbluteten Glomeruli. Eine Mehrdurchblutung wird z. B. nach Coffein (s. S. 295) gesehen, dann öffnen sich auch die letzten Glomeruli. Man nimmt indessen an, daß Coffein wie die übrigen Purinkörper gleichzeitig auch den Glomerulusdruck verändert. Andere Forscher rechnen nebenher sogar mit einer extrarenalen Coffeinwirkung.

Von den *Purinkörpern* ist Coffein am wenigsten wirksam. Stärker sind Theobromin und Theobrominum natriosalicylicum (Diuretin) in Dosen von

0,5—1,0 g mehrmals täglich, oder besonders Theophyllin in Form von Theophyllinum natrioaceticum (0,1—0,2—0,4 g 2—4mal täglich, bei Kindern 0,03—0,05 g). In diesen Doppelsalzen des Theophyllins sollen gewisse Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, vermindert sein (s. S. 299).

Die meisten Purinkörper wirken oft am besten diuretisch in kleinen Dosen, die immer zuerst versucht werden sollen. Bei höherer Dosierung kann sogar eine Diuresehemmung eintreten, besonders nach mehrfachen Gaben. Diese *Nierenermüdung* beruht auf Kumulation und wird durch intermittierende Behandlung vermieden. Purinkörper haben gegenüber den Quecksilbersalzen den Vorteil, daß sie auch bei schweren Nephrosen noch versucht werden können. Auffällig ist eine Diuresehemmung durch Purinkörper bei Diabetes insipidus.

b) Tubulusdiurese. Als weiterer renaler Faktor bei der Wasserausscheidung ist auch der *Tubulusapparat* beteiligt durch größere oder geringere Rückresorption des Wassers. Die Steuerung dieser Rückresorption erfolgt durch den Hypophysenhinterlappen (s. S. 96). Die veränderte Rückresorption kann durch physikalisch-osmotische Kräfte verursacht sein. So tritt auch nach kleinen Dosen von *Sulfaten* eine Diurese ein, und zwar dadurch, daß die im Glomerulus ultrafiltrierten Moleküle infolge ihrer geringen Diffusionsgeschwindigkeit sich der Rückresorption widersetzen und dabei gleichzeitig die entsprechende Wassermenge osmotisch festhalten. Man hat dann auch von einer *Tubulusdiarrhoe* gesprochen, da die abführende Wirkung größerer Sulfatmengen auf genau dem gleichen Prinzip beruht. Ebenso wirken intravenös injizierter *Traubenzucker* und *Kochsalz*, sofern sie in den Urin übergehen und die entsprechenden Wassermengen mit sich führen. Bei hypertonischen Lösungen setzt gleichzeitig eine Verdünnungsdiurese ein.

Auch die *Harnstoffdiurese* wird als Erschwerung der Rückresorption von Wasser in den Tubuli durch osmotische Kräfte aufgefaßt, obwohl unzweifelhaft die bekannte Kolloidwirkung des Harnstoffes, die eine erhöhte Permeabilität der Grenzmembranen zur Folge hat (BAUR), auch bei der Diurese beteiligt ist.

Harnstoff, Urea pura, $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$, wird als Diureticum in Dosen von 10 bis 30 g, sogar bis zu 60 g täglich (Vorsicht!) verabfolgt. Die in Wasser lösliche Substanz geht rasch in das Blut und von dort in den Urin über, indem sie die entsprechenden Wassermengen mit sich führt. Bei gesunder Niere dauert die Ausscheidung und damit die Diurese ungefähr 24 Stunden. Die insuffiziente Niere, besonders bei drohender Urämie, ist nicht imstande, den Harnstoff rasch genug auszuschcheiden. Im Gegenteil kann in solchen Fällen eine akute Verschlimmerung der Symptome erfolgen. Harnstofftherapie wird daher vor allem bei Nephrose und Lebercirrhose angewandt. Die oben erwähnten hohen Dosen sind nach den Erfahrungen des Tierexperiments auch bei guter Nierenfunktion nicht unbedenklich. Zu berücksichtigen ist der *Ureasegehalt* der im Verdauungsschlauch anwesenden Bakterien, aber auch die Anwesenheit dieses Ferments in ungekochten Pflanzen. Dadurch kann es zu einer stürmischen Entwicklung von Ammoniak und Kohlensäure kommen. Bei Fütterung von Rindvieh mit gelöstem Harnstoff sind tödliche Vergiftungen beschrieben worden. Auch bei Kindern ist Harnstoff nicht unbedenklich, da eine abnorme Durchlässigkeit der Darmwand und möglicherweise Peritonitis auftreten kann.

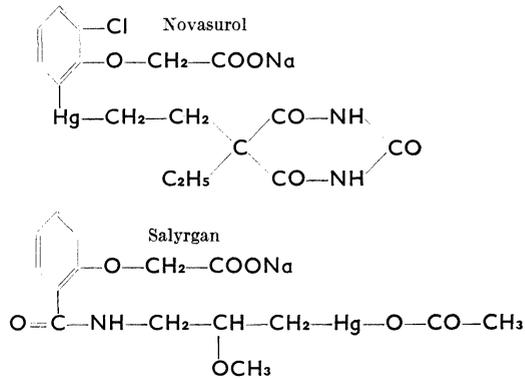
Die Rückresorption des Wassers in den Tubuli kann aber auch durch funktionelle oder gar histologische *Veränderung der Tubuluszellen* gestört sein. Zu

den wirksamsten Arzneistoffen, die auf diesem Wege eine Diurese herbeiführen, gehören die **Quecksilbersalze**, die bekanntlich in hohen Dosen spezifische Nierengifte sind (Sublimatniere), in kleineren Dosen bei gesunder Niere aber zur Mobilisierung von Ödemen verwendet werden. Der Angriffspunkt des Quecksilbers ist die Niere selber, da eine unter Quecksilberwirkung stehende Niere — an die Halsgefäße eines normalen Hundes transplantiert — weiter vermehrt Wasser ausschied. Es mag aber gleichzeitig eine Entquellung der Gewebe beteiligt sein, wie z. B. bei Leberstauung. Merkwürdigerweise ist auch der antidiuretische Effekt des Hypophysenhinterlappens an der Hg-Niere weniger ausgeprägt.

Das früher gebräuchliche *Kalomel* wird in der üblichen Dosis (0,2 g, 3mal täglich, 2 Tage lang, dann Pause) erst in vielen Tagen ausgeschieden. Es hat daher eine lang anhaltende Diurese zur Folge mit starker Kochsalzausschwemmung; andererseits ist bei dieser Dosierung die Gefahr einer schweren Diarrhoe oder einer Quecksilbervergiftung sehr groß (s. S. 356).

Demgegenüber wird *Novasurol*, eine wasserlösliche Komplexverbindung von Quecksilber und Barbitursäure, bereits in 6—8 Stunden vollständig ausgeschieden. Trotzdem beobachtet man in höherer Dosierung, z. B. auch bei zu rascher Wiederholung der therapeutischen Dosis, noch die typische Quecksilberwirkung (Stomatitis, schwere evtl. hämorrhagische Magen-Darmentzündung, Nierenschädigung mit Anurie). Dagegen ist das Quecksilber im *Salyrgan*

so maskiert, daß bei therapeutischen Dosen allein die spezifisch diuretische Wirkung erhalten ist (Salyrgan in 1 ccm Ampullen in 10%iger Lösung mit Zusatz von 5% Theophyllin, 1 selten 2 ccm i.m.). Zwischen die einzelnen In-



jektionen von Salyrgan sollen Zwischenräume von 2—8 Tagen gelegt werden, um eine kumulative Nierenwirkung nach Möglichkeit zu vermeiden. Bei *kardialen Ödemen* können dabei bis zu 35 l Flüssigkeit mit den entsprechenden Kochsalzmengen ausgeschieden werden. Dadurch wird aber andererseits unter Umständen eine schwere Belastung des Herzmuskels gesetzt (JAGIĆ). Quecksilbersalze sind auch besonders wirksam, um *örtliche Ödeme* über die Niere abzuleiten. So wird angegeben, daß bei *Hirnschwellung* die Quecksilberpräparate stärker wirken als andere Diuretica. Das gleiche trifft z. B. für die *Leberschwellung* zu. Die Wirkung kann durch vorherige Salmiakgaben, z. B. durch *Mixtura solvens* oder Ammoniumnitrat (s. S. 392), erheblich verstärkt werden (Abb. 91). Die Wirkung des Salyrgans hängt auch zusammen mit den *Gallensäuren*. Nach Ableitung der Galle durch eine Gallenfistel verschwindet nämlich die diuretische Wirkung des Salyrgans und kehrt wieder, wenn Gallensäuren gegeben werden. Bei allen Nierenerkrankungen sind die Hg-Salze gegenindiziert, da sie, anstatt diuretisch zu wirken, auch in therapeutischer Dosis eine vollständige Anurie herbeiführen können, oder sie dürfen, wie bei

reiner Nephrose, nur beim Versagen anderer Diuretica und in vorsichtiger Dosierung angewandt werden.

Auch das Pflanzenreich liefert uns die verschiedensten diuretisch wirksamen Drogen, die vorzugsweise durch Störung der Rückresorption ihre Wirkung entfalten. Darunter finden sich solche, die durch ihren *Gehalt an ätherischen Ölen* wirken wie *Fructus Juniperi* (*Wachholderbeeren*) und *Radix Levistici* (*Liebstockelwurzel*). Wachholderbeeren haben eine besonders starke diuretische Wirkung, verursachen indessen in höheren Dosen Nierenreizung, werden daher gewöhnlich in Mischung mit anderen Drogen verwendet, wie unter anderem

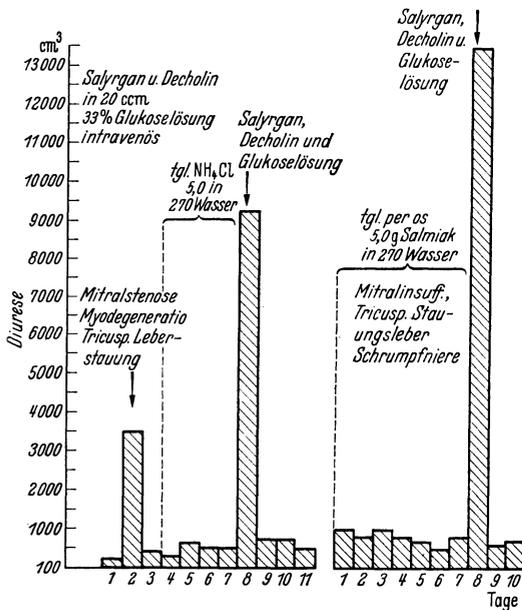


Abb. 91. Diuresesteigerung durch Vorbehandlung mit Salmiak. (Nach FLECKSEDER.)

in Form der *Species diureticae* DAB; in diesem Mischtee ist neben Wachholderbeeren und Liebstockelwurzel noch die *Hauhechelwurzel* (*Radix Ononidis*) enthalten. Auch das *Oleum Petroselinii* (*Petersilienöl*), das tropfenweise diuretischen Mixturen zugesetzt wird, gehört in diese Gruppe. Es soll in großen Dosen eine abortive Wirkung besitzen.

Durch ihren *Gehalt an Saponin* wirken diuretisch die *Birkenblätter* (*Folia Betulae*), deren wirksame Einzeldosis etwa 20 g beträgt. In der Ostmark wird die saponinhaltige *Herba Herniariae* (*Bruchkraut*) sehr viel als Diureticum verwendet und war auch in der österreichischen Pharmakopoe

enthalten. Auch die *Goldrute*, *Solidago virga aurea* ist stark harntreibend, ferner *Schachtelhalmkraut* (*Herba Equiseti*), dessen Wirkung man früher auf den Gehalt an Kieselsäure zurückführte; doch besitzt die Kieselsäure durchaus keine diuretischen Eigenschaften. Man nimmt von Schachtelhalmkraut etwa 1 Eßlöffel voll auf 1 Tasse Wasser. Nichtflüchtige wirksame Stoffe neben diuretischen ätherischen Ölen kommen in der *Radix Ononidis* vor. (Gemäß Besprechung mit H. VOLLMER.)

2. *Extrarenale Faktoren.* Neben den renalen Faktoren können auch solche *extrarenaler* Natur eine Diurese herbeiführen, wobei entweder eine Verdünnung des Blutes wirksam ist (*Verdünnungsdiurese*) oder eine Entquellung des Gewebes (*Gewebsdiurese*).

a) *Verdünnungsdiurese.* Der Wassergehalt des Blutes ist im allgemeinen aufs feinste eingestellt. Wird das Blut durch Wasserverluste (*Durst*, *Schwitzen*, *Diarrhoe* u. a.) eingedickt, so kann die Harnbildung aufhören. Die einfachste *Verdünnungsdiurese*, die überdies die einzige physiologische Diurese darstellt, ist die durch Flüssigkeitszufuhr (*Trinken von Quell- oder Leitungswasser*, von harmlosen

Tees, von bestimmten Mineralwässern u. a.). Wasser wirkt besonders schnell, wenn auf den nüchternen Magen getrunken. Es wird dann vollständig ausgeschieden, während es nach Mahlzeiten zum Teil zurückgehalten wird. Schon ein geringer Salzgehalt des Wassers beeinträchtigt die Diurese, verglichen mit destilliertem Wasser, das im Experiment zugeführt wird (Abb. 92). Dagegen ist der Kohlensäuregehalt des Wassers im allgemeinen diuresefördernd (STARCKENSTEIN).

Eine Verdünnungsdiurese läßt sich auch erzielen durch *Infusion isotonischer Lösungen*, wie Ringer- oder Normosallösung. Auch läßt sich das Blut verdünnen durch Injektion hypertotonischer Lösungen von Kochsalz oder Traubenzucker: Obwohl bei dieser Gruppe der Diuretica die einsetzende Hydrämie eine wesentliche Rolle spielt, so sind offensichtlich auch andere Faktoren (geringerer Salzgehalt des Blutes, Veränderungen der Eiweißkörper, vielleicht sogar hormonale Einflüsse) nicht unbeteiligt.

Besonders wirksam in dieser Hinsicht soll der Zuckeralkohol *Sorbitol* sein, der in 50%iger Lösung eine heftige Diurese ohne toxische Symptome herbeiführt. Im Gegensatz zur Glucose, bei der im Anschluß an die entquellende Wirkung eine sekundäre Drucksteigerung im Gehirn beobachtet wird, und zwar infolge Durchlässigkeit des Plexus chorioideus für Glucose, sollen diese Erscheinungen nach Sorbitol nicht auftreten.

b) **Gewebsdiurese.** Es gibt auch andere diuretische Verfahren, die die *Wasserbindung im Gewebe verändern*.

Der wichtigste Faktor ist der *Kochsalzgehalt des Gewebes* (s. S. 401). Daher ist die streng kochsalzarme Diät nach VOLHARD, bei der — wegen des Kochsalzgehaltes — auch auf die Milch verzichtet wird — eines der wirksamsten diuretischen Verfahren. Die Tagesausscheidung bei dieser Diät beträgt nicht mehr als 1 g Kochsalz im Harn.

Wird Kochsalz den Geweben entzogen, so gewinnt gleichzeitig der entquellend und diuretisch wirkende pharmakologische Komplex *Calcium-Kalium-Magnesium* im Gewebe das Übergewicht. Bei der basenreichen Rohkost tritt auch die direkte Wirkung des Komplexes hinzu. Calcium wirkt diuretisch erst auf einer Basis von Kalium (STARLING und EICHHOLTZ), wobei neben der Gewebswirkung eine unmittelbare Nierenwirkung, vermutlich durch Veränderung der Rückresorption zu beobachten ist.

Rp. Liq. Calci chlorati (50%)
Liq. Kali acetici āā 40,0
Aqu. dest. ad 150,0.
S. eßlöffelweise alle 2—3 Stunden.

Calciumchlorid, in Dosen von etwa 10 g täglich per os gegeben, führt bekanntlich gleichzeitig zu einer Säuerung des Gewebes (s. S. 392).

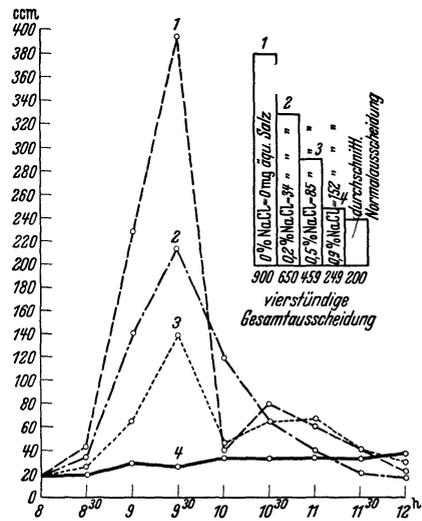


Abb. 92. Halbstundenwerte der Wasserausscheidung nach Trinken von 1 Liter Kochsalzlösung verschiedenen Salzgehalts. (Nach STARCKENSTEIN.)

Der Gebrauch von Kaliumsalzen als Diuretica ist Jahrhunderte alt. Der Angriffsort ist die Niere selber. Die toxischen Wirkungen (Magenschmerzen, Übelkeit u. a.) hoher Dosen, z. B. des Kaliumnitrates (bis zu 9 g täglich) werden durch Mischung mit Kalksalzen vermieden.

Auch die diuretische Wirkung der *Säuren* (s. S. 391) und anderer Stoffe, die Säureradikale im Körper entstehen lassen (s. S. 392), beruht hauptsächlich auf einer Gewebswirkung, ebenso wie die diuretische Wirkung der *Schilddrüsenpräparate* (s. S. 67), die sich besonders bei schilddrüsenbedingter Wasserretention äußert. Auch die bei bestimmten pathologischen Zuständen beobachtete *Lactoflavin*-Diurese wird als Gewebdiurese aufgefaßt.

Von einigen Autoren wurde auch eine Gewebswirkung der *Quecksilbersalze* nachgewiesen, obwohl unzweifelhaft die direkte Nierenwirkung dieser Stoffe in erster Linie zu berücksichtigen ist. Auch die *Purinkörper* besitzen möglicherweise gleichzeitig eine extrarenale diuretische Wirkung. In den *Gallensäuren* ist die diuretische mit einer cholagogen Wirkung vereinigt. Angewandt wird besonders die *Dehydrocholsäure* (Decholin, 5 bis 10 ccm einer 5%igen Lösung, langsam i. v.). Auch einzelne Schlafmittel, wie *Paraldehyd*, wirken diuretisch. Hier könnte man an eine Beeinflussung des Hypophysenhinterlappens denken.

Das Kapitel der Diuretica ist sinngemäß zu ergänzen durch Stoffe, die ohne notwendige Beeinflussung der Wasserausscheidung einen pharmakologischen Angriffspunkt an *spezifischen Ausscheidungsmechanismen* besitzen, wie die *Phenylchinolincarbonsäure*, die auf die Harnsäureausscheidung wirkt (s. S. 206), oder das *Phloridzin*, das einen Nierendabetes zur Folge hat (s. S. 341).

Den diuretischen Stoffen lassen sich die **diuresehemmenden Stoffe** gegenüberstellen, wobei nicht nur Wasser, sondern auch andere Harnbestandteile im Körper retiniert werden. Es sei hingewiesen auf bestimmte Hormone wie *Insulin* (s. S. 82), *Hypophysenhinterlappen* (s. S. 96), *Adrenalin* in hohen Dosen (s. S. 459). Von Mineralstoffen kommen neben *Kochsalz* (s. S. 401) auch *Jod- und Bromsalze* in hohen Dosen, sowie die *Alkalien* in Betracht (s. S. 377). Diuresehemmend wirken auch alle in die Blutbahn injizierten Kolloide wie *Gelatine* (s. S. 381), *Gummi arabicum* und *Peristonlösung* (s. S. 426), sowie jede *Vermehrung der Serumkolloide* z. B. bei starker Eiweißzufuhr. Von bekannten Arzneistoffen sei auf die *Schlafmittel* (außer Chloralose und Paraldehyd), auf die *Opiate*, sowie auf die meisten *Narkotica* (mit Ausnahme der Gasnarkotica) hingewiesen. Auch nach *Theophyllin*, *Quecksilbersalzen*, *ätherischen Ölen* kann gelegentlich statt Diurese Diuresehemmung auftreten.

Therapie. Zusammengefaßt läßt sich sagen, daß die Herbeiführung einer Diurese mit Hilfe *chemischer* Mittel nur bei pathologischen, lokalen und allgemeinen Wasseransammlungen begründet ist und auch hier nur bei ganz bestimmten Krankheitszuständen.

So z. B. verlangt die *akute Glomerulonephritis*, die nach VOLHARD gekennzeichnet ist durch einen Krampf der Nierengefäße, wahrscheinlich unter Beteiligung eines allergischen Faktors, die völlige Entlastung und Entspannung der Niere: das wird am besten erreicht durch Hunger- und Durstkur über 5—14 Tage. Die Wirkung äußert sich im entscheidenden Abfall des Blutdrucks, im Einsetzen der Harnflut und in der Ausscheidung oft gewaltiger Kochsalzmengen. Unerläßlich erscheint die gleichzeitige Stützung des Herzens mit Strophanthin, am besten in einer Lösung mit Traubenzucker. Wichtig ist, daß nach der Hauptkur eine Diät fortgesetzt wird, die eine möglichst geringe Belastung der Niere bedeutet (Traubenzucker, Fruchtsäfte, CARREL-Kur). Später ist salz- und fleischfreie, flüssigkeitsarme Kost angezeigt. Bei Oligurie und Anurie gilt Ansetzung von 10—12 Blutegelein in der Nierengegend als aussichtsreich (VOLHARD). Solange Entzündungserscheinungen vorliegen, würden alle

Diuretica der Niere eine Mehrarbeit aufbürden. Setzt die Hunger- und Durstkur zu spät ein, so ist Übergang in sekundäre Schrumpfniere möglich.

In *späteren Stadien*, bei denen weiter die Diät im Vordergrund steht, ist gegen mild wirkende diuretische Tees oder gegen Calcium-Kaliumtherapie, z. B. in Form von Wildunger Wasser, kein Einwand zu erheben. Die Purinderivate sind gewöhnlich wirkungslos, da der Glomerulus nicht anspricht. *Quecksilberverbindungen* können, was besonders hervorzuheben ist, eine sofortige Anurie zur Folge haben.

Eine ähnliche Behandlung, beginnend mit Hunger- und Durstkur, wird auch bei der Eklampsie mit gutem Erfolg verordnet. Hier tritt die sedative Behandlung, mit Hilfe von Luminal oder in Form der STROGANOFFSchen Morphium-Chloralhydratkur, hinzu. Dabei ist die ausgesprochen antidiuretische Wirkung von Morphium zu berücksichtigen (s. S. 212).

Liegt dagegen eine *Nephrose* vor (hoher Eiweißgehalt des Urins, starke Ödeme, Harnzylinder, kein Blut), so wird zwar wieder die kochsalzarme Ernährung im Vordergrund stehen — mit reichlich Fleischzulagen wegen der bedrohlichen Verminderung des Blutalbumins (VOLHARD) — (s. S. 32); gleichzeitig indessen kann man mit diuretisch wirkenden Mitteln, besonders Calcium, Kalium und Purinkörpern, freigebiger sein. Bei sehr hartnäckigen Ödemen werden von einigen Autoren sogar Quecksilbersalze verordnet, besonders in Kombination mit Säuretherapie. Bei starker extrarenaler Beteiligung sind nach EPPINGER auch Schilddrüsenpräparate wirksam (s. S. 67).

Bei chronischen Nierenerkrankungen, *Schrumpfniere* und *arteriosklerotischer Schrumpfniere*, sind die Diuretica natürlich nicht am Platz. Man würde eine zusätzliche Belastung und damit eine Schädigung der Niere befürchten müssen. Bei Retention von Reststickstoff ist für genügende Wasserzufuhr zu sorgen. Ebenso muß die Kochsalzbilanz genau verfolgt werden (s. S. 401). Der *chronische Hochdruck* entsteht wohl infolge eines chemisch noch unbekanntes Giftes, das im Nierengewebe durch partielle Drosselung der Blutzirkulation erzeugt werden kann (s. S. 275). Die Eigenschaften dieses Giftes sind bisher nicht genügend studiert. Eine rationelle Therapie des chronischen sog. blassen Hochdruckes ist daher unbekannt (s. S. 276).

Die *Urämie* ist eine komplexe, mit Krämpfen einhergehende Vergiftung, die im Verlaufe akuter und chronischer Nierenerkrankungen oder unter der Einwirkung von Nierengiften (Quecksilber u. a.) entstehen kann, veranlaßt durch die Retention harnfähiger Stoffe und möglicherweise durch spezifische Nierengifte.

Nach einer anderen Theorie sind auch die Darmfäulnisprodukte vom Typ des Indicans oder gewisse aromatische Oxysäuren (BECHER) beteiligt. Die Ausscheidung solcher Stoffe ist bei allen Nierenstörungen frühzeitig geschädigt, und das Bild der Urämie hat gewisse Ähnlichkeit mit der toxischen Wirkung solcher Darmfäulnisprodukte.

Der Eintritt der urämischen Vergiftung kann, wenn die Nieren zur Konzentration unfähig sind, durch zu geringe Wasserzufuhr beschleunigt werden. Auch wächst, wie bei den Krampfgiften, die Krampfneigung mit dem steigenden Blutdruck.

Bei der Behandlung der Urämie stehen klinische Verfahren, wie Aderlaß, Lumbalpunktion, und bei der Krampfurämie die Verordnung narkotischer Stoffe, möglichst mit blutdrucksenkender Wirkung, im Vordergrund (Chloralhydrat, Luminal, Morphium). Diuretica sind unbrauchbar, abgesehen vielleicht von

Traubenzuckerinjektionen (50% Traubenzucker in Ampullen zu 100, seltener 200 ccm i.v.).

Rp. Chlorali hydrati 10,0
 Mucilag. Gummi arabici 30,0
 Aqu. dest. ad 150,0
 S. 30—50 ccm als Einlauf.

Neben der Niere nehmen auch die Schweißdrüsen teil an der Ausscheidung wasserlöslicher Stoffe. Man schätzt, daß beim Menschen täglich 1000—1500 ccm Wasser mit dem Harn, 500—900 durch die Haut und 250—350 mit der Atmungs-luft abgegeben werden. Die Nierenfunktion kann daher in erheblichem Maße von den Schweißdrüsen übernommen werden, die ein in seiner Zusammensetzung dem Harn ähnliches Sekret abgeben. Die Steigerung der Schweißsekretion erfolgt mit Hilfe der Diaphoretica (heiße Tees, Salicylpräparate u. a.) und von diaphoretischen physikalischen Verfahren. Das Verhältnis der Wasserausscheidung beim Menschen durch Nieren, Haut, Lungen und Darm bei Ruhe und in gemäßigttem Klima wird auf 6:2:2:1 geschätzt. Dieses Verhältnis läßt sich durch zweckmäßige Verfahren erheblich verändern.

Schrifttum.

Pharmakologie der Niere.

CUSHNY, A. R.: The secretion of urine. London 1926. Übersetzung von Noll u. Püschel. Jena 1926. — FREY, E.: Die Harnbildung usw. Klin. Wschr. **1937 I**, 289. — HEUBNER, W.: Quecksilber als Diureticum. Weg zur rationellen Therapie, S. 24. Heidelberg 1932. — MARX, H.: Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen, Bd. 33. Berlin 1935. — MÖLLENDORF, W. v. u. a.: Exkretion. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 4, S. 183. Berlin 1929. — PARNAS, J. K. u. a.: Der Wasserhaushalt. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17, S. 137. Berlin 1926. — Prinzipien der Konkrementbildung (Bildung der Gallensteine und Harnsteine). Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 4, S. 591. Berlin 1929. — VERNÉY, E. B.: Die Wasserausscheidung der Säugetierniere und ihre physiologische Regulation. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **181**, 24 (1936). — VOLHARD, E.: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Handbuch der inneren Medizin, Bd. 6, Teil 1. 1931.

Dritter Teil.

Desinfektion und Chemotherapie.

I. Desinfektion.

a) Allgemeines.

Die Kenntnis von Mitteln und Verfahren zur Verhinderung der Fäulnis ist uralte. Auf diesem Gebiete lagen bereits reiche Erfahrungen vor, bevor man überhaupt etwas von Bakterien, Hefen und anderen Kleinlebewesen wußte. Die Desinfektionsverfahren stammen zum Teil schon aus der Sammlerzeit des primitiven Menschen, als es notwendig wurde, größere Vorräte anzulegen, wobei man die fäulniswidrige Wirkung bestimmter Stoffe und Zubereitungsverfahren als größten Segen empfinden mußte. Daher gehört das *Konservieren der Nahrungsmittel* durch Kälte, Hitze, Wasserentziehung, durch Zusatz von Kochsalz, Zucker, Essig, durch Bearbeiten mit *Holzrauch*, Einleiten einer alkoholischen oder milchsäuren Gärung zum ältesten Menschheitsbesitz.

Auch auf dem Umwege über andere primitive Erfindungen wurde dieses Gebiet bereichert. So machte man die Erfahrung, daß bei der *Lederherstellung* die Fäulnis tierischer Häute verhindert wird, woraus sich die Kenntnis der *Gerbstoffe* und *Adstringentien* herleitete.

Solche Erfahrungen sind frühzeitig auch auf dem großen Feld der Krankheiten angewandt worden. Es war der Neid der Götter oder das Spiel der Dämonen, die mit all diesen Vorgängen in Zusammenhang gebracht wurden. Die konservierende Wirkung der Schwefeldämpfe, die schon in der Antike bei der Weinbereitung geschätzt war, wurde so übertragen auf die Seuchenbekämpfung in Form der Durchgasung der Wohnhäuser mit dem „fluchabwehrenden“ Schwefel (HOMER).

Aber auch die Zersetzungs- und Fäulnisvorgänge, die in der Mundhöhle, im Darm, im Urin, in den Atemwegen, in der Wunde vor sich gehen, ließen sich im gleichen Lichte betrachten. Das entzündete, eiternde, penetrant riechende *Zahnfleisch*, die *fäkulenten*, mit Blut und Eiter durchmischten *Darmenleerungen*, der *Urin*, der beim Stehenlassen Fäulnisvorgänge aufweist, die eitrige, häufig überriechende *Sekretion der Atemwege*, Entzündung, Eiterung und Jauchung der *Wunde*, alles dies wurde zusammengefaßt unter dem Begriff der Fäulnis und wurde dementsprechend behandelt. Um die Wirksamkeit fäulniswidriger Verfahren zu beurteilen, genügte ja offensichtlich die einfache Beobachtung; sonst hätte jene graue Vorzeit uns nicht eine solche Fülle von *gerbenden*, *adstringierenden*, *desodorierenden Stoffen*, von *Desinfektionsmitteln* des *Mundes*, des *Darmes*, des *Urins*, der *Atemwege*, der *Wunden* hinterlassen können. Auch das *Einbalsamieren der Leichen* mit Hilfe fäulniswidriger Stoffe ist frühzeitig geübt worden und hat zur Kenntnis der Desinfektionsmittel beigetragen.

Einen ungeheuren Aufschwung erlebten die Desinfektionsmittel mit dem Auftreten von SEMMELWEIS, PASTEUR, ROBERT KOCH, LISTER. Seitdem haben die Desinfektionsmittel die wirksame Bekämpfung vieler Menschen- und Tierseuchen erleichtert. Sie ermöglichten die rasche Entwicklung von Chirurgie, Geburtshilfe, Zahnheilkunde in den letzten beiden Menschenaltern. Seit der Begründung der Chemotherapie durch EHRLICH, UHLENHUTH u. a. haben die meisten Protozoenerkrankungen ihre furchterregende Wirkung verloren und die Tropen sind bewohnbar geworden für die weiße Familie. Diese Arbeitsrichtung ist dabei, auch in das Gebiet der bakteriellen Infektionen vorzudringen (Sulfonamide). Die Desinfektionsmittel haben aber auch das öffentliche Leben umgestaltet,

wobei besonders an die Verfahren zur Haltbarmachung (Konservierung) der Nahrungsmittel erinnert sei.

Fast in jedem einzelnen Falle werden andere Anforderungen gestellt, so daß ein einziger idealer Stoff für alle Zwecke nicht existiert. Oft genügt es, das Wachstum der Bakterien zu hemmen (*antiseptische Wirkung*), in anderen Fällen soll der behandelte Gegenstand nicht mehr infizieren können (*Desinfektion*) oder völlig keimfrei sein (*Sterilisation*). Die Sterilisation bietet die absolute, die Desinfektion nur die relative Sicherheit. Besonders aber werden *spezifische Stoffe* für die einzelnen Arten von Bakterien und anderen Kleinlebewesen gesucht.

Daher erklärt sich die erdrückende Mannigfaltigkeit der Desinfektionsmittel und der physikalischen Desinfektionsverfahren, daneben auch die vielseitigen Methoden zur Prüfung der Desinfektionsmittel auf Wirksamkeit.

Mechanismus der Desinfektionswirkung. Die Desinfektionsmittel wirken nach einer früheren Theorie insgesamt als *Protoplasmagifte*. In der Tat beobachtet man häufig vereint mit einander Desinfektionswirkung und Gewebsgiftigkeit; diese Erklärung trifft demnach z. B. zu für diejenigen Stoffe, die durch osmotischen Druck desinfizierend wirken, wie Kochsalz, Zucker u. a., für grobchemisch wirkende Gifte, wie starke Säuren und Alkalien oder für einzelne Schwermetalle, die Metallalbuminate bilden, wie Blei u. a.

Wir wissen heute, daß viele Desinfektionsmittel das **Wuchsstoffsystem** der Bakterien spezifisch beeinflussen (s. S. 18); es können weiter die *Oxydations-* und *Reduktionsvorgänge* der Zelle gestört sein, z. B. durch die reduzierenden und oxydierenden Desinfektionsmittel; ja, es läßt sich voraussagen, daß ein Desinfektionsmittel in den weitaus meisten Fällen infolge eines solchen spezifischen Angriffspunktes im Chemismus der Zelle seine Wirkung entfaltet. So werden die vielen gewebsfreundlichen Desinfektionsmittel verständlicher.

Physikalische Verfahren. Schon das Sonnenlicht wirkt abtötend auf Bakterien, und zwar ist es eine bestimmte Zone im Ultraviolett, die für die Desinfektion von Trinkwasser und von anderen Flüssigkeiten geeignet ist. Wichtiger ist die Sterilisation durch Wärme. Bei trockener Hitze sind sehr hohe Wärmegrade notwendig, z. B. 60 Minuten bei 180° C bzw. gemäß DAB. 2 Stunden bei 160° im Lufttrockenschrank. Praktisch werden für diesen Zweck gelegentlich auch bestimmte Weichmetalle benutzt, die bei 200° schmelzen und in die der zu behandelnde Gegenstand eingetaucht wird. Zum Ausglühen geeignet stehen Tantal- und Platiniridiumnadeln der Injektionsspritzen zur Verfügung. Die einfachste Schnellsterilisation von Gefäßen geschieht bekanntlich durch Abbrennen von Spiritus.

Wirksamer ist die feuchte Hitze. Schon durch einfaches 1/2stündiges Abkochen in 1%iger Sodalösung oder durch 1/2stündiges Behandeln in strömendem Wasserdampf werden die meisten Bakterien abgetötet, nicht dagegen bestimmte pathogene Sporen, die indessen nach der Wärmebehandlung auskeimen, so daß mit einer zweiten Behandlung völlige Abtötung erfolgt (*fraktionierte Sterilisation*, bei Pasteurisierung der Milch, auch bei niederen Temperaturen [50—60°], wiederholt je 1/2 Stunde durchgeführt). Oft ist gespannter Wasserdampf praktischer, der bei 1 Atmosphäre Überdruck eine Temperatur von 120° besitzt und in ungefähr 1/4 Stunde auch die Sporen abtötet.

Man kann auch *osmotische Verfahren* zur Abtötung der Bakterien benutzen. Sie sind besonders bei der **Konservierung von Lebensmitteln** gebräuchlich (20%ige Kochsalzlösung bzw. Salzlaken, konzentrierte Zuckerlösung u. a.). Diese für die Volksgesundheit wichtige Frage wurde besonders brennend, als neuere

Desinfektionsmittel für diesen Zweck in Gebrauch kamen. Die Anwendung von *Säuren* steht dabei im Vordergrund (s. S. 387).

Zu Beginn des Jahrhunderts wurden noch die wichtigsten und meistgebrauchten, auch in großen Mengen genossenen Lebensmittel, wie Fleisch, Butter, Margarine, sogar die Kindermilch, zur Haltbarmachung mit Stoffen, wie Borsäure, Salicylsäure, Ammoniumfluorid, Formaldehyd, Wasserstoffsuperoxyd versetzt, die bei den notwendigen Zusatzmengen nicht als unbedenklich, ja als gesundheitswidrig, vorwiegend nach E. Rosts Untersuchungen angesehen werden müssen. Diese Gifte sind dann durch harmlose Stoffe ersetzt worden.

Konservierungsmittel dürfen in der Lebensmittelindustrie nur dann verwendet werden, wenn aus gesundheitlichen, technischen oder wirtschaftlichen Gründen die Notwendigkeit der Zulassung für bestimmte Lebensmittel nachgewiesen ist.

Die **chemische Desinfektion** von *infizierten Gebrauchsgegenständen*, von *Arbeitsräumen*, *Sputum*, *Exkrementen* muß billig und doch wirksam sein. Die Arbeitsräume und Krankenzimmer werden mit *Kresolwasser* (aus Kresolseifenlösung hergestellt), mit Lösungen von Sagrotan ($\frac{1}{2}$ —1% ig), von Rohchloramin (1% ig), von Zephirol ($\frac{1}{2}$ —1% ig) abgewaschen, wobei man nicht nachtrocknet, sondern aufdunkeln läßt. Zum Unschädlichmachen von Sputum und Exkrementen benutzt man hauptsächlich verdünntes Kresolwasser (s. S. 494), Kalkmilch (s. S. 398), Chlorkalkmilch (s. S. 476), auch wässrige Formaldehydlösungen (1 bis 3% ig), in der Veterinärpraxis auch rohe Schwefelsäure und Natronlauge.

Die *Desinfektion der Gesamträume* erfolgt durch die Verdampfung von wässriger Formaldehydlösung, gelegentlich auch durch Erhitzung von Paraformaldehyd in besonderen Apparaten.

Infizierte Wäsche läßt man in Kresolseifenlösung (1% ig), in Lösungen von Sagrotan (1% ig), von Zephirol ($\frac{1}{2}$ % ig) u. a., einweichen und über Nacht stehen. *Leder* und *Gummi* werden abgewaschen oder eingelegt in Lösungen von Formaldehyd (1% ig), von Zephirol (1% ig), von Sublimat (0,05—0,1% ig). Die Lösungen läßt man aufdunkeln. *Injektionsspritzen* werden am besten in 1% iger Sodalösung aufgekocht und steril und trocken aufbewahrt. Eine Aufbewahrung in Alkohol oder Sublimat darf nicht in Frage kommen, wohl aber, wenn erforderlich, in $\frac{1}{2}$ % iger Zephirollösung (s. S. 497).

Zur **Ungezieferbekämpfung** eignen sich Antiseptica wie *Blausäure* und blausäurehaltige, mit warnendem Geruchsstoff versetzte Mischungen, wie *Cyclon*, oder auch *schweflige Säure*, die man durch Verbrennen von Schwefel erzeugt, erstere durch eine staatlich zugelassene Gesellschaft unter Beachtung bestimmter Vorsichtsmaßregeln, daneben auch *Schwefelkohlenstoff* (s. S. 448), Äthylenoxyd (s. S. 448) u. a.

Ein weiteres äußerst wichtiges Mittel ist *Gesarol* (s. S. 478). Zum Pflanzenschutz werden auch Verbindungen von Kupfer, Arsen, Blei, Fluor neben Nicotin und Pyrethrum verwendet.

Für die **Desinfektion der Haut** wesentlich ist die völlige Unschädlichkeit auch bei täglich wiederholtem Gebrauch. Der eigentlichen Desinfektion geht im allgemeinen eine Reinigung der Hautoberfläche, 10 Minuten lang mit fließendem heißem Wasser und Seife voraus, durch die gleichzeitig die Poren geöffnet werden. Seife wirkt dadurch reinigend, daß die Bakterien zusammen mit Schmutzpartikeln und Hautfett in Seifenschaum eingehüllt und so entfernt werden. Sie reinigt meist nur, wenn sie schäumt. Sie besitzt aber auch an sich eine Desinfektionswirkung ähnlich der von Phenol, die man bei Hauterkrankungen durch Zusatz stärkerer Desinfektionsmittel noch steigern

kann. Bei wiederholter Anwendung ist es indessen besser, zunächst eine reine Seifenlösung ohne Zusatz zu verwenden, und die chemische Desinfektion (5 Minuten lang) anzuschließen.

Hierzu stehen Sublimat (0,1%), Lysol (0,6%), Sagrotan (0,5—1%), Chloramin (1%), Zephirol (1%) Chinosol (2%) u. a. zur Verfügung. Diese bekannten Desinfektionsmittel führen auch bei chronischer Anwendung nur sehr selten zu lokalen Reaktionen (Phenolgangrän, Sublimatekzem u. a.). Sie sind jedoch nicht wirksam gegen die Bakterien, die sich in der Tiefe der Schweißdrüsen und Talgdrüsen und der Haarfollikel angesiedelt haben; ein einziger Schweißtropfen, der hervortritt, würde die vorher sterile Hautoberfläche aufs neue infizieren können. Für eine solche Tiefendesinfektion eignet sich die Nachbehandlung mit 70%igem Alkohol, 2—5 Minuten lang, wodurch gleichzeitig die Oberhaut gehärtet wird, gelegentlich auch mit Glycerinzusatz. Dieser ist auch bei lokalen Infektionen günstig, z. B. als Alcohol. absolut. und Glycerin. anhydric. zu gleichen Teilen, zum Einträufeln ins Ohr bei Furunkulose.

Viele dieser Desinfektionsmittel sind obendrein unwirksam gegen Sporenbildner. Tetanussporen z. B. sind gegen die erwähnten Lösungen von Sublimat, Lysol und Alkohol weitgehend resistent, während sie durch Hypochlorite, wie DAKINSche Lösung, Chloramin und Jodtinktur, mit abgetötet werden.

Kann man eine leichte Gewebsreizung in Kauf nehmen wie bei der Hautdesinfektion zum Zwecke der Incision, so steht als souveränes Mittel zur Fixierung und Abtötung der Bakterien die 7% Jod enthaltende Jodtinktur des DAB. zur Verfügung. An empfindlichen Stellen, wie an Schleimhäuten oder in der Analgegend, darf nur die verdünnte 2%ige Lösung verwendet werden.

Bei der Behandlung der *bakteriellen und parasitären Hauterkrankungen* ist oft eine *Dauerwirkung* der Desinfektionsmittel notwendig. Gelegentlich läßt sich das durch ihre Anwendung in Salben erreichen, die meistens gut von der Haut vertragen werden. Es hat sich aber herausgestellt, daß einzelne Desinfektionsmittel wie Sublimat und Phenol ihre Desinfektionswirkung in Salbenform völlig verlieren; die meisten anderen werden weitgehend abgeschwächt. Auch wird oft der Abfluß der Wundsekrete durch Salben verhindert, und dadurch die Infektionsgefahr erhöht. Daher ist man immer mehr zu Bädern, Umschlägen, Pinselungen, Linimenten und ähnlichen Anwendungsformen der Desinfektionsmittel übergegangen. Die wichtigsten Desinfektionsmittel der Haut bei infektiösen Vorgängen sind *Schwefel, oxydierende Stoffe, Schwermetallsalze*, besonders die des Quecksilbers, und *Farbstoffe*. Für Pilzinfektionen der Haut wurde letzthin ein Butylkresol besonders empfohlen (s. S. 494).

Oft erweist sich auch eine besondere *Tiefenwirkung der Hautdesinfektionsmittel* als notwendig. Sie läßt sich erreichen durch Zusatz von Seife, Alkohol, Aceton, Glycerin, von bestimmten Fetten oder Ölen, auch durch viele Emulgatoren (s. S. 118); diese dienen dann als Schleppersubstanzen, da sie den Lipoidschutz der Haut durchbrechen und zum Teil auch in die Tiefe dringen und dabei das gelöste Desinfektionsmittel mitschleppen. Auch durch einfaches Anwärmen kann man die Haut auflockern und dadurch die Tiefenwirkung erhöhen. Daher wirken alle Desinfektionsmittel besser in heißem als in kaltem Wasser.

Eine andere Methode ist die Auflösung der oberflächlich verhornten Schichten des Epithels, die die nötige Tiefenwirkung verhindern. Dazu stehen Salicyl-

säure und Alkalisulfide zur Verfügung (VLEMINGKXsche Lösung u. a.). Neben dieser *keratolytischen* wird oft eine *keratoplastische* Wirkung gefordert. Sie wird erzielt mit Borsäure (1%) oder Schwefel (bis 5% in Salben) oder Resorcin (0,1%).

Die *Desinfektion verschmutzter Wunden* ist S. 132 dargestellt.

Durch Reizlosigkeit müssen sich diejenigen Stoffe auszeichnen, die bei der Sterilisation der Pulpahöhle angewandt werden, und die unter Umständen wochenlang an Ort und Stelle liegen müssen, ohne daß die Entzündung durch den Wurzelkanal auf das Periodontium überspringt. Besonders harmlos in dieser Hinsicht ist das Thymol, das in warmem, geschmolzenem Zustand in die Pulpahöhle eingeführt wird, dort erstarrt und im Laufe der nächsten Wochen und Monate langsam in Lösung geht. Man hat es in Wurzelkanälchen noch nach einem halben Jahr nachgewiesen (KEESER).

Auch Benzolderivate wie Phenol, Kresol, Chlorphenol u. a. zeichnen sich hierbei durch gute Verträglichkeit aus, besonders wenn sie in Campher oder Menthol aufgenommen werden (Pufferantiseptica). Für ähnliche Zwecke eignen sich auch Paraformaldehyd, Jodoform, Resorcin, Rivanol und Trypaflavin, die in den bekannten Wurzelfüllpasten in geringer, nicht reizender Konzentration enthalten sind.

Bei der **Behandlung von Schleimhautinfektionen** werden *gewebefreundliche* antiseptische Stoffe immer dort angezeigt sein, wo bereits ein starker lokaler Reizzustand vorliegt. Als gewebsfreundlich gelten die adstringierenden Metallverbindungen (besonders Wismutsalze), sowie die gerbsäurehaltigen Drogen (Tinctura Tormentillae bzw. Ratanhiae), die eine Tiefenwirkung nicht besitzen. Als besonders mild gilt die Borsäure (Ac. bor. sol., 3%ig zu Aufschlägen bei Conjunctivitis), die gleichzeitig eine geringe entzündungshemmende Wirkung besitzt. Weitgehend reizlos sind auch die Silber-Eiweißverbindungen (Protargol 1—2%ig für Auge und Urethra), Chloraminlösung (1⁰/₁₀₀), Kaliumpermanganat in violettgefärbter Lösung, das gleichzeitig adstringierend wirkt, Kalomel. Von neueren Desinfektionsmitteln ist besonders Rivanol anzuführen, das in 1⁰/₁₀₀iger Lösung von Schleimhäuten ausgezeichnet vertragen wird. Trypaflavin in 1/4⁰/₁₀₀iger Lösung kann etwas reizen.

In anderen Fällen werden indessen *entzündungserregende* Antiseptica besser am Platze sein, um die biologische Abwehrreaktion des betroffenen Gewebes zu unterstützen. Man spricht von Entzündungen, die einen therapeutischen Charakter besitzen (TROUSSEAU). Sie sind auch mit einfachen physikalischen Verfahren hervorzurufen (Applikation und Inhalation von Salzlösungen, Wärme u. a.). So werden stärker reizende Desinfektionsmittel sogar am Auge verwendet, wie Argentum nitricum (1—2 Tropfen einer 2%igen Lösung zur CREDÉschen Prophylaxe), Zincum sulfuricum (1⁰/₁₀₀ zur Behandlung der Diplobacillen-Conjunctivitis).

Bei der Gonorrhoe werden neben den reizlosen Desinfektionsmitteln wie Protargol stark reizende Stoffe wie Argentum nitricum, Sublimat, Formaldehyd verwendet. Die Behandlung dieser Krankheit ist dem Arzt gesetzlich vorbehalten.

Bei der **Desinfektion der Mundhöhle** ist zu beachten, daß infolge der dauernden Neuinfektion durch die Atmungsluft u. a. eine völlige Keimfreiheit nicht zu erzielen ist. Oft ist es aber notwendig, die Keimverarmung bis an die Grenzen des Möglichen zu treiben und jede kleinste Verunreinigung, deren Ausschaltung überhaupt möglich erscheint, mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln zu bekämpfen (M. KIRCHNER).

Die meist verwendeten Antiseptica der Mundhöhle sind *Wasserstoff-superoxyd* bzw. Derivate desselben, wie *Ortizon*. Auch *Kaliumpermanganat* kann benutzt werden (s. S. 475). Von jodhaltigen Desinfektionsmitteln kann

das *Yatren* empfohlen werden. Mundwässer sind häufig thymolhaltig, wobei an das gelegentliche Auftreten thyreotoxischer Erscheinungen erinnert sei. Eine Desinfektionswirkung in der Mundhöhle erzeugt man auch durch Aufpinseln von *Jodtinktur* (MANDLScher Lösung), *Argentum nitricum* (5—10%ige Lösung), *Kupfersulfat* (10%ig). Bei diesen Stoffen tritt gleichzeitig eine heilende Entzündungsreaktion in die Erscheinung. Demgegenüber ist das Aufpinseln von *Protargol* (10—20%ig) als im wesentlichen reizlos anzusehen. Wasserstoff-superoxyd eignet sich auch besonders zur Entfernung des nekrotischen Gewebes bei *Angina Plaut-Vincenti*, da die spezifischen Spirochäten gegen alle oxydierenden Stoffe besonders empfindlich sind. Wenn das Geschwür offen liegt, ist die lokale spezifische Behandlung durch Aufstäuben von Neosalvarsanpulver oder Bepinseln mit Neosalvarsan-Glycerinlösungen (10% von beiden, alle 4 Stunden wiederholt) indiziert. In schweren Fällen ist die Allgemeinbehandlung mit Salvarsan oder Wismutpräparaten notwendig. Zur Spülung des Rachens oder zum Gurgeln eignen sich Traubenzucker, Kochsalz oder Natriumbicarbonat (1—2 Teelöffel auf $\frac{1}{2}$ l Wasser), Kaliumpermanganat (bis zur bordeauxroten Farbe), Wasserstoffsuperoxyd DAB. (1 Eßlöffel der 3%igen Lösung auf ein Glas Wasser), sowie Chinosol (o-Oxychinolinsulfat und Kaliumsulfat). Formaldehydpräparate werden viel verwendet; ihre wissenschaftliche Bewertung ist nicht einheitlich.

Die perorale Anwendung von Desinfektionsmitteln erfolgt zum Zwecke der **Desinfektion des Darms und der Harnwege**. Das weite Gebiet der Chemotherapie wird an anderer Stelle erörtert (s. S. 505 ff.).

Vorbedingung für die Anwendung solcher Stoffe ist die gute Verträglichkeit. Die meisten sog. *Darmdesinfektionsmittel* wie Kalomel, Salol u. a. werden zwar viel empfohlen, sind aber aller Wahrscheinlichkeit nach zur Desinfektion des Darmes ungeeignet. Eine geringe Wirkung bei bakterieller Darminfektion scheint das Kreosot zu besitzen (Pilulae Kreosoti je 0,05 und 0,1). Auch ein Gemisch verschiedener ätherischer Öle (Anisöl, Juniperusöl, Cajeputöl) soll z. B. bei der Cholera wirksam sein. Besondere Erwähnung verdient das Knoblauchöl bei infektiösen Darmerkrankungen (als Allisatin u. a.).

Weitaus stärkere Wirkungen erzielt man bei bakteriellen Darminfektionen durch geeignete *Diät* (s. S. 58) und andere Verfahren (s. S. 394). Günstiger sind die Aussichten auch bei einzelnen Protozoenerkrankungen, besonders bei der *Amöbenruhr*. Hier stehen wirksame Desinfektionsmittel wie *Yatren*, *Rivanol*, *Spirocid*, aber auch chemotherapeutisch wirkende Stoffe wie *Radix Ipecacuanhae* bzw. *Emetin* zur Verfügung. Starke Desinfektionsmittel finden sich auch unter den Wurmmitteln (s. S. 363).

Desinfektionsmittel der Harnwege müssen in genügender Konzentration in den Harn übergehen. Bis heute ist kein universelles, sicher wirkendes Mittel bekannt. Die Aussichten jeder Behandlung sind daher um so besser, je höher die verabfolgte Dosis ist. Dann aber sollte man die üblichen Nebenwirkungen fast aller Desinfektionsmittel auf den Magen-Darm einerseits, auf die Harnwege andererseits bedenken.

Eine wirksame Konzentration im Urin ist indessen nur möglich bei guter *Nierenfunktion*. Ein krankes Organ wird nicht die genügende Konzentrierungsfähigkeit besitzen. Außerdem besteht bei allen Desinfektionsmitteln die Gefahr einer *zusätzlichen Nierenschädigung*. Die *Vermeidung einer Polyurie* ist

eine weitere wesentliche Vorbedingung (s. S. 491). Bei vielen Desinfektionsmitteln ist auch eine bestimmte *Harnreaktion* erforderlich. Der Harn muß sauer sein (unterhalb von p_H 5,5) bei *Hexamethylentetramin*, bei *ketogener Diät* und bei *Mandelsäure*, aber auch bei der schwach wirksamen *Salicyl-* und *Benzoessäure*. Andere Antiseptica wie *Bärentraubenblättertée*, *Caprokoll*, *Pyridinabkömmlinge* wie *Pyridium* und *Neotropin*, sowie *Trypaflavin* wirken auch in alkalischem Urin.

Die *Wirkung* solcher Stoffe wird sichtbar am Klarwerden des Urins und am Zurückgehen der örtlichen Symptome. Der Harn selber gewinnt *fäulniswidrige* Eigenschaften, so daß er, in den Brutschrank gebracht, tagelang nicht fault. Impft man in einen solchen Urin spezifische Infektionskeime ein, so läßt sich erkennen, ob eine genügende Konzentration des wirksamen Stoffes vorhanden ist. Alle bekannten Antiseptica aber wirken *nur gegen bestimmte Gruppen von Infektionserregern*, während andere Bakterien auch bei höchsten Dosen unberührt bleiben.

Besondere Harndesinfektionsmittel sind nötig bei der Gonorrhoe. Neben altherkömmlichen, der exotischen Volksmedizin entstammenden Arzneistoffen, wie Sandelöl und Copaivabalsam, die den Ansturm der modernen Chemotherapie bisher überdauert haben, sind die Sulfonamide (s. S. 524) zu nennen.

Die Desinfektion der Galle ist S. 348 dargestellt.

b) Oxydationsmittel.

Ozon ist in den äußeren Schichten der Atmosphäre enthalten. Der Gehalt wechselt in den Jahreszeiten und ist besonders hoch im Frühling. Es führt zu einer Absorption der ultravioletten Strahlen. Wir leben im „Schatten des Ozons“. Auf der Erdoberfläche entsteht es hauptsächlich durch Kondensation von Sauerstoff durch den elektrischen Funken und bei elektrischen Entladungen der Atmosphäre neben Stickoxyd (NO) und nitrosen Gasen (NO₂). Es ist beständig in Luft und reinem Wasser. Bei Anwesenheit organischer Stoffe indessen zersetzt es sich rasch unter Bildung von naszierendem Sauerstoff. Der Ozongeruch der Luft in Waldgegenden, auch Kurorten, der sich bei einer Mindestkonzentration von 1:1 Million bemerkbar macht, ist daher ein Test für die Reinheit der Luft, da organische Staubteilchen in kurzer Zeit das Ozon zerstören würden. Ebenso schnell wird Ozon in wässriger Lösung verbraucht, wenn organische Stoffe anwesend sind. Trockene ozonhaltige Luft ist nicht bactericid, da die Ozonzersetzung nur in Gegenwart von Feuchtigkeit vor sich geht.

In wässriger Lösung ist Ozon wie alle starken Oxydationsmittel ein hochwirksames *Desinfektionsmittel*. Noch durch eine Verdünnung 1:1 Million wird Trinkwasser sterilisiert, ein Verfahren, das heute durch die Chlorbehandlung ersetzt ist. Höhere Konzentrationen von Ozon in geschlossenen Räumen können toxisch wirken durch Reizung der Atemwege und sogar durch Entwicklung von Lungenödem.

In neuerer Zeit wird ein besonders gereinigtes Ozongas zur Behandlung putrider Wunden und in der Zahnheilkunde bei Alveolarpyorrhoe angewandt.

Wasserstoffsuperoxyd, H₂O₂, gibt schon in wässriger Lösung, besonders in der Wärme, bei Einwirkung des Lichtes, unter dem Einfluß von Glasalkali langsam Sauerstoff ab (H₂O₂ → O + H₂O). Diese Zersetzung wird beschleunigt durch das Ferment *Katalase*, das sich in Blut, Eiter, Gewebsmassen, im Epithel- und Wundgewebe findet. Auch in Haaren tritt diese Gasentwicklung ein, sie

werden dadurch gebleicht. In Statu nascendi ist Sauerstoff besonders reaktionsfähig, so daß die anwesenden oxydablen Stoffe — Geruchs- und Geschmacksstoffe, Farbstoffe, Toxine u. a. — der Oxydation anheimfallen. Neben diese *desodorierende, entfärbende und toxinzerstörende* tritt die allgemeine Protoplasma-wirkung. H_2O_2 ist ein *starkes Desinfektionsmittel*, ungefähr so wirksam wie Sublimat. Es wird besonders bei infektiösen Vorgängen in der Mundhöhle, z. B. auch bei Angina Plaut-Vincenti, empfohlen.

Rp. Hydrogenii peroxydati soluti 30% 3,0
Glycerini ad. 30,0
S. zum Bepinseln.

Bei dieser Art der Anwendung führt H_2O_2 zu *Entzündungserscheinungen* und ist in hohen Konzentrationen ein *oberflächliches Ätzmittel*. Der stürmisch entwickelte Sauerstoff kann von den oxydablen Substanzen nicht vollständig aufgenommen werden, so daß sich freies Sauerstoffgas bildet. Auf lebendem und totem Gewebe schäumt die Lösung. Dadurch findet eine *mechanische Reinigung* statt. Da die H_2O_2 -Lösung unzersetzt in die feineren Gewebsbuchten eindringen kann, so werden diese oft besser gesäubert, als durch die gewöhnlichen mechanischen Reinigungsverfahren. Davon macht man z. B. Gebrauch zur Reinigung von stark verschmutzten oder granulierenden Wunden (3%ige Lösung) (s. S. 132).

Gelangt Wasserstoffsuperoxyd in größere, abgeschlossene Räume, wie z. B. in Kieferhöhlen oder in die Brusthöhle bei Reinigung von Empyemen, so kann ein Emphysem des Gewebes und sogar durch Eindringen des Gases oder des unzersetzten H_2O_2 in die Venen eine tödliche Gasembolie auftreten. Intravenös injiziert wirkt es in entsprechender Dosis augenblicklich tödlich.

Bei chronischem Gebrauch von H_2O_2 als Mundwasser können leichte *Reizungen des Pharynx* auftreten. In seltenen Fällen sind sogar *Leukoplakien* beobachtet worden.

Eine offizielle Form von H_2O_2 ist das 3%ige *Hydrogenium peroxydatum solutum*. Äußerlich 1 Eßlöffel auf ein Glas Wasser als Mund- und Gurgelwasser und als Desinfiziens. Die richtige Konzentration äußert sich in geringem Schaumigwerden des Speichels oder der Wundsekrete.

Daneben ist auch die 30%ige Lösung in der Apotheke vorrätig (z. B. als Perhydrol). Sie dient z. B. zum vorsichtigen Bleichen der Zähne und zur Desinfektion der Wurzelkanälchen. Als Mundwasser werden 10—20 Tropfen auf ein Glas Wasser verordnet.

Mit Harnstoff liefert H_2O_2 feste Körper, die eine bequemere Dosierung ermöglichen (*Ortizon* u. a.).

Zu den Peroxyden gehört auch *Magnesiumsuperoxyd* (MgO_2), das in saurer Reaktion, z. B. im Magensaft, unter Freisetzen von MgO Sauerstoff liefert. Das Präparat vereint also die Wirkung von *Magnesia usta* mit der desodorierenden und desinfizierenden Wirkung des H_2O_2 . Eine wesentliche Gasentwicklung tritt dabei nicht ein.

Rp. Magnesii peroxydati 20,0
Natrii bicarbonici.
Calcii carbon. $\bar{a}\bar{a}$ 10,0.
M. f. p. S. 3mal täglich ein Teelöffel.

Auch andere anorganische Peroxyde wie Zinkperoxyd ($ZnO_2 = \text{Ektogan}$) und *Natriumperborat* (im Persil) sind im Handel, das letztere eine Additionsver-

bindung von Natriummetaborat und Wasserstoffsuperoxyd ($\text{NaBO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$).
Betr. Organische Peroxyde s. S. 498.

Kaliumpermanganat, KMnO_4 , wirkt wie H_2O_2 durch Abspaltung von Sauerstoff und Bildung von MnO_2 (Braunstein). Die Sauerstoffentwicklung im Kontakt mit organischem Material geht so langsam vor sich, daß kein Gas auftritt und daher keine mechanische Reinigung stattfindet. Demgegenüber steht der gesamte abgespaltene Sauerstoff zu Oxydationszwecken zur Verfügung und setzt sich quantitativ mit den oxydablen Stoffen um. Die *desodorierende* und *antitoxische* Wirkung des KMnO_4 ist daher besonders stark bei guter *desinfizierender* Wirkung. Von der desodorierenden Wirkung macht man besonders Gebrauch bei übelriechenden Wunden (bis 1%, z. B. zum Aufpinseln), bei Foetor ex ore, Ozaena, Fuß- und Handschweiß in schwach rosa gefärbter Lösung (ungefähr 1:3000). Bei der lokalen Behandlung der Gonorrhoe (0,05 bis 0,5% ig) hat es in andern Ländern die Silberpräparate mehr und mehr verdrängt. Die *antitoxische* Wirkung des KMnO_4 äußert sich auch bei Schlangenbissen (s. S. 148).

Der gebildete fein verteilte Braunstein (MnO_2) setzt sich mit den Gewebs-eiweißstoffen zu Mangan-Eiweißkomplexen um. Daraus ergibt sich eine leicht *adstringierende* Wirkung in verdünnter Lösung von 1:1000—1:4000. Solche Lösungen werden nicht nur bei *entzündeten Schleimhäuten*, sondern besonders auch bei allen *nässenden Hauterkrankungen* angewandt, auch in Form von Bädern (5—10 g pro Bad). Bei Pinselung von Variola und Varicellen mit 1%iger Lösung sollen sich Narben vermeiden lassen. Konzentriertere Lösungen wirken auf Schleimhäute *ätzend*. Braunsteinflecken sind durch Essig oder Citronensaft entfernbar.

KMnO_4 dient auch zur Zerstörung von Alkaloiden, Blausäure u. a., solange diese Stoffe noch im Mageninhalt sind (s. S. 336).

Kaliumchlorat oder chlorsaures Kalium, KClO_3 , gibt in Substanz beim Verreiben mit organischen und leicht oxydablen Stoffen wie Zucker, Schwefel, Kohle u. a. seinen Sauerstoff so leicht ab, daß *Explosionen* auftreten. Das ist keine Eigenart des KClO_3 , kommt vielmehr auch vielen anderen Oxydationsmitteln, wie Kaliumpermanganat, Salpetersäure und sogar H_2O_2 zu. In wässriger Lösung dagegen gibt Kalium chloricum keinen Sauerstoff ab. Nahezu die gesamte Menge (90—96%) dieses Stoffes, die in den Magen gegeben wird, geht vielmehr *unverändert in den Urin* über. Pharmakologisch gesehen ist daher Kaliumchlorat, wie es in Form von Zahnpasten wie Pebeco, Kaliklorapaste u. a. oder in Mundwässern verwendet wird, kein Oxydationsmittel, sondern hauptsächlich ein osmotisch wirksames, chemisch stabiles Salz ähnlich dem Kochsalz, wenngleich eine gewisse *Straffung der Schleimhäute* unter der Wirkung des Chlorats wohl nicht abzuleugnen ist. Kaliumchlorat ist, ähnlich wie das Natriumchlorat, das zur Ausrottung von Unkraut verwendet wird, durch schwere Giftwirkungen ausgezeichnet. Es ist ein *Methämoglobinbildner*, der von einzelnen Menschen noch in Dosen von 10—20 g, sogar von 50 g vertragen wurde, bei anderen indessen aus unbekanntem Gründen schon in bedeutend geringeren Mengen die schokoladebraune Farbe des Methämoglobins herbeiführte. Bei Kindern sind nach *Bruchteilen eines Gramms Todesfälle* vorgekommen.

Eine weitere nicht so häufig vorkommende Eigenart der Chlorate ist eine *Zerstörung des Hämoglobins* unter Bildung von Verdochromogenen und unter Beteiligung des Globinanteils

(Auftreten von HEINZschen Körperchen) und damit zusammenhängend eine *Zerstörung der roten Blutkörperchen*. Die Reste werden agglutiniert und bilden gelatinöse Thromben, die die feinen Gefäße verstopfen. Gefürchtete Symptome kommen dann von seiten des *Gehirns* (Kollaps, Atmungsstörung u. a.) und der Niere (Verstopfung der Glomeruli mit Gerinnsel und evtl. auch der Tubuli mit ausgeschiedenem Methämoglobin), mit anschließender *Urämie*.

Es gibt immer noch Ärzte, die Chlorate zur Mundspülung und zum Gurgeln verschreiben, obwohl genügend empfehlenswerte Stoffe für diese Zwecke zur Verfügung stehen (H_2O_2 , $KMnO_4$, Tinctura Ratanhiae, Folia Salviae u. a.). Auch muß berücksichtigt werden, daß beim Gurgeln gewöhnlich die Tonsillengegend von der Flüssigkeit überhaupt nicht berührt wird, daß daher örtliche Pinselungen vorzuziehen sind. Bei Kindern Kaliumchlorat als Gurgelmittel zu verordnen, ist als Kunstfehler anzusehen, da Kinder jedes Gurgelmittel zum Teil verschlucken. Die innerliche Anwendung ist in jedem Fall unbegründet. Gelegentlich tödliche Vergiftungen sind vorgekommen, weil Kalium chloricum ($KClO_3$) statt Kalium chloratum (KCl) gegeben wurde, z. B. bei der Herstellung der RINGER-Lösung.

c) Halogene.

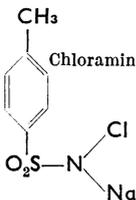
Von den Halogenen *Fluor*, *Chlor*, *Brom* und *Jod* sind Fluor und Chlor gasförmig, Brom ist eine Flüssigkeit, Jod ein fester Körper. Für Desinfektionszwecke sind *Chlor* und *Jod* von Bedeutung.

Chlor wurde von SCHEELE 1774 dargestellt und Chlorwasser wurde schon 1803 in Holland als fäulnishemmendes Mittel angewandt. Die Einführung des Chlorkalks als Prophylaxe gegen Wundfieber verdanken wir SEMMELWEIS. Die neuere Entwicklung führte zu den gewebsfreundlichen Chlorverbindungen (DAKINSche Lösung u. a.).

Das gasförmige Chlor wirkt zerstörend auf viele organische Stoffe, an die es sich rasch chemisch anlagert und zu *Chlorierungen* führt. Bei Anwesenheit von Wasser wie in lebenden Geweben setzt es sich außerdem um nach der folgenden Gleichung $Cl_2 + H_2O = 2 HCl + O$. Es besitzt dementsprechend eine starke *oxydierende* und *sauernde* Wirkung.

Bei der Einwirkung von Chlor auf *Alkalien* wie $NaOH$ und $Ca(OH)_2$ (gelöschter Kalk) entstehen außerdem Hypochlorite, wie *Natriumhypochlorit* ($NaOCl$), das im Eau de Javelle vorkommt, und *Chlorkalk* (Calcaria chlorata), eine Verbindung von $Ca(OCl)_2$ und $CaCl_2$ daneben ein Rest $Ca(OH)_2$. Chlorkalk wird in dicht verschlossenen Gefäßen, kühl und trocken aufbewahrt, und sollte einen stechenden Chlorgeruch besitzen. Aus ihm wird *Chlorkalkmilch* in der Weise gewonnen, daß man zu je 1 Teil Chlorkalk allmählich unter starkem Rühren 5 Teile Wasser hinzusetzt. Sie ist jedesmal vor Gebrauch frisch herzustellen und wird zur Desinfektion von Exkreten, Sputum u. a. benutzt. Hypochlorite finden sich auch in der vielverwendeten DAKINSchen Lösung. Um solche Lösungen besser haltbar zu machen, bedarf es eines Überschusses von Alkali.

So z. B. bleibt die alkalihaltige DAKINSche Lösung in verschlossener Flasche monatelang unzersetzt. Indessen genügt schon die Kohlensäure der Luft, um aus Hypochloriten Chlor abzuspalten, das sich durch stechenden Geruch verrät. Chlorgas lagert sich an gewisse organische Stoffe in reversibler Form an; die wichtigsten Derivate sind das leicht wasserlösliche *Chloramin*



(oder Mianin), Para-Toluolsulfonchloramidnatrium mit 25% wirksamem Chlor und 5,7% aktivem Sauerstoff, und das ähnlich gebaute, schwer in Wasser, gut in organischen Lösungsmitteln wie Paraffin lösliche Dichloramin T in 5 bis 10% iger Lösung zur Wundbehandlung. Sie haben chemisch gesehen den großen Vorteil, daß sie in Substanz vollkommen, in Lösung 2—3 Wochen beständig sind, aber ebenso wie die Hypochlorite unter Einwirkung von Säuren, z. B. in der sauren Reaktion der gesunden Haut, Chlor abspalten.

Pharmakologisch gesehen wirken die bezeichneten Chlorverbindungen *desodorierend*, *bleichend* und *toxinzerstörend* und zwar hauptsächlich durch Bildung aktiven Sauerstoffs. In dieser Hinsicht sind sie an die Seite der oxydierenden Stoffe wie H_2O_2 und $KMnO_4$ zu stellen. Es sei an die Verwendung von 0,1% iger Chloraminlösung bei quälenden Geschmackssensationen wie nach Knoblauch erinnert.

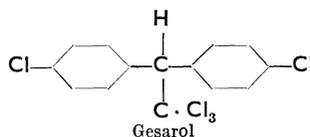
Ihre *Protoplasmawirkung* ist in neutralisierter Lösung äußerst gering; z. T. sind sie ausgesprochen *gewebtsfreundlich*. Das trifft besonders für die DAKINSche Lösung und für *Chloramin* zu.

Die DAKINSche Lösung reagiert rasch mit den Wundsekreten, so daß ihre Wirkung nur vorübergehend ist. Sie wird daher nur zur *Dauerberieselung* angewandt und führt dann zur sicheren Sterilisierung der Wunde, während die Regeneration der Wunde unbeeinflußt bleibt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß infolge der alkalischen Reaktion der Lösung gleichzeitig tote und zersetzte Gewebmassen aufgelöst und abgespült werden, so daß die bactericide Wirkung stärker in die Tiefe greift. Das gilt besonders auch für die konzentrierte *Antiforminlösung*, die zur Reinigung der Pulpahöhle, jedoch nicht im apikalen Teil verwendet wird. Seidenligaturen und Wollfasern — nicht aber Catgutligaturen, Leinen und Baumwolle — sind in Hypochloriten löslich. Auch kann gelegentlich eine Blutungsneigung eintreten. Gebrauch von Watte macht Hypochloritlösungen unwirksam; hier sei an Asbestwatte erinnert.

Chloraminlösungen dagegen wirken länger nach. Sie werden in 0,25—0,5% iger Lösung bei purulenten und stinkenden Wunden, zur Händedesinfektion (während 10 Minuten) und zur Spülung der Mundhöhle verwendet. Auch Chloraminstreupulver (10% ig in Talcum) und Chloraminsalben (1—5% ig) sind im Gebrauch. Durch solche Konzentrationen werden die meisten pathogenen Organismen innerhalb von wenigen Minuten abgetötet. Eine wachstumshemmende Wirkung ist noch bei 1:10000 bis 1:50000 festzustellen. Dagegen fehlt dem Chloramin die starke reinigende Wirkung der Hypochlorite.

Diesen gewebtsfreundlichen Präparaten gegenüber ist Chlorkalk selbst nur zur billigen Desinfektion von Gebrauchsgegenständen, sowie als Chlorkalkbrei bei Lost-(Gelbkreuz)-Verätzungen zu gebrauchen. Chlorgas wird zur Sterilisation von Trinkwasser und Badewasser benutzt.

Durch resorptive *Giftwirkung* ist besonders das Chlorgas ausgezeichnet (Reizung der Atemwege und *Lungenödem*). Als gewerbliche Vergiftung kann auch *Chloracne* auftreten. Reiner Chlorkalk in Substanz oder als Chlorkalkbrei führt nach kürzester Zeit zur *Ätzung der Augen* und zu einer *Hautätzung*, wenn man ihn länger als 5 Minuten liegen läßt. Bei den obigen gewebtsfreundlichen Präparaten dagegen



sind resorptive Giftwirkungen bis heute unbekannt. An Unschädlichkeit werden sie von keinem anderen Desinfektionsmittel erreicht.

Ein neues wichtiges Chlororderivat ist das Gesarol, das als Kontaktgift zum Vernichten von Läusen, Fliegen und vielen anderen Insekten dient.

Jod. Die Verwendung von Jod zur Desinfektion der trockenen Haut, von Schleimhäuten und von kleinen Wunden erfolgt als *alkoholische Tinctura Jodi* (7%ig für die Haut), als *LUGOLSche Lösung* (1 Teil Jod auf 2 Teile Jodkalium in 100 cem wäßriger Lösung) oder für die Schleimhäute in bekannten Rezepten wie der *MANDLSchen Lösung*. Durch *Jodkaliumzusatz* wird die Haltbarkeit des Jods auch in alkoholischer Lösung erhöht und damit das Auftreten gewebstreizender Stoffe verhindert. Gleichzeitig wird die Ausfällung von Jod in den obersten Gewebsschichten verhindert und eine besondere Tiefenwirkung erzeugt. Die *Tinctura Jodi* des DAB. enthält 3% Kaliumjodid neben 7% Jod. Auch durch *Glycerinzusatz* wird die Diffusion des Jods erleichtert.

Rp. Jodi 0,5

Kalii jodati 2,0

Olei Menthae pip. gtts. II

Glycerini ad 20,0.

D.S. zum Pinseln der Mandeln. — NB. *MANDLSche Lösung*.

Der wichtigste Faktor für die *Desinfektionswirkung* von Jod ist seine unmittelbare Wirkung auf die Bakterien, und zwar dadurch, daß es chemische Reaktionen mit Bestandteilen des Bakterienleibes eingeht. Gleichzeitig aber bildet sich durch Umsetzung mit dem Wasser und den Alkalien des Gewebes Jodnatrium, und zwar unter Freiwerden von *Sauerstoff* aus dem als Zwischenprodukt entstehenden Hypojodit. Jod besitzt demnach gleichzeitig stark oxydierende Eigenschaften. Bekannt ist die *Zerstörung von Bakterientoxinen* durch Jod (*BEHRING*).

Bei der Desinfektionswirkung ist aber auch das lebende Gewebe nicht unbeteiligt. Jod führt nämlich zu einer *oberflächlichen Verschorfung* bzw. zu einer Härtung und Straffung der Oberhaut und des Wundgewebes. Ein solches ausgetrocknetes Gewebe bildet einen schlechten Nährboden für pathogene Keime. In der Umgebung entwickelt sich langsam eine *fibrinöse Entzündung* mit Neigung zu Verklebungen der Gewebsspalten, so daß die Infektion enger begrenzt bleibt. Im Entzündungsgebiet wird eine starke *Leukocytose* bemerkbar. Auch die *Freßtätigkeit der Leukocyten* ist offensichtlich verstärkt. Dadurch wird das Wundgewebe besser befähigt, mit den eindringenden Bakterien fertig zu werden. Das mit Jod behandelte Entzündungsgebiet besitzt die Tendenz zur Schrumpfung. Die Entzündung bildet offensichtlich einen formativen Reiz für die Gewebszellen. Alle diese Vorgänge gehen ohne Eiterung und besonders ohne Nässen der Wunde vor sich.

Zusammengefaßt ist daher die Wirkung des Jods *zweiphasisch*, nämlich eine unmittelbare desinfizierende und toxinzerstörende Wirkung, und eine mittelbare, nämlich eine Steigerung der Abwehrvorgänge im Wundgebiet. Im Tierexperiment gelingt es noch nach Stunden, eine mit Tetanusbacillen und anderen Anaerobiern infizierte Wunde mit Jodtinktur so zu desinfizieren, daß die Tiere gerettet werden (*KONRAD BRUNNER*). Jodtinktur eignet sich auch besonders zur sofortigen Desinfektion kleiner verschmutzter Wunden, wenn eine

Mischinfektion befürchtet wird. Hier ist auch Jodkollodium zu gebrauchen, das gleichzeitig die Wunde nach außen abschließt.

Die oben beschriebene *Gewebsentzündung* entwickelt sich erst langsam in einigen Stunden, oft dagegen erst nach 12—24 Stunden. Durch öftere Wiederholung der Bepinselung kann jeder beliebige Grad der Entzündung eingestellt werden (s. S. 120). Mit dem Abklingen der Entzündung wird das in den Lymphspalten gebildete Exsudat langsam rückresorbiert zusammen mit den pathologischen Stoffwechselprodukten.

Jodtinktur wird daher als *resorptionsförderndes* Mittel angewandt bei chronischen Entzündungsvorgängen wie Periostitis, Periodontitis, bei Sehnenscheidenentzündung und auch bei tiefer liegenden Eiterherden, wenn eine Incision nicht in Frage kommt. In Hydrocelen injiziert (2—3 Tropfen Jodtinktur, mit Hydrocelenflüssigkeit verdünnt), wirkt sie durch ihre Gewebsreizung.

Idiosynkrasie gegen Jod ist weit verbreitet. Dann kann schon bei der üblichen Jodpinselung eine tiefgehende Infiltration der Haut mit Bläschen- und sogar *Geschwürsbildung* eintreten. Ähnliche Erscheinungen zeigen sich auch an den Schleimhäuten. Jodtinktur, die tropfenweise in Wasser verordnet wird, wirkt gelegentlich bei Erbrechen und dient zur Prophylaxe gegen Schnupfen u. a. (s. S. 69). Toxische Dosen von Jodtinktur dagegen, innerlich genommen, führen zu schwerer Ätzwirkung, zu schwerer Nierenschädigung und zu Tod im Kollaps. Gegenmittel ist Natriumthiosulfat. Bei chronischer Anwendung von Jodtinktur kann *Jodbasedow* auftreten (s. S. 70).

Jodoform, CHJ_3 , bildet fettig anzufühlende, gelbe Krystalle von unangenehmem Geruch. Es wird seit langer Zeit als Antisepticum in der Wundbehandlung benutzt. Dazu tragen die verschiedensten Eigenschaften bei. Jodoform besitzt eine *trocknende und sekretionsbeschränkende* Wirkung. Damit hängt wohl auch die *blutungsstillende* Wirkung des Jodoforms zusammen. Jodoform schafft bei purulenten Wunden bessere Heilungsbedingungen, da sich die Wund- und Fäulnisbakterien auf dem trockenen Untergrund schlecht entwickeln können. Jodoform wirkt gleichzeitig *desodorierend*.

Jodoform selber besitzt *in vitro* keine Desinfektionswirkung. Schlämmt man z. B. eine 4%ige Hefesuspension in 10%iger Traubenzuckerlösung auf und bebrütet das Gärungsröhrchen bei 38°, so findet sich nach Jodoformzusatz im Gegensatz zu den eigentlichen Desinfektionsmitteln nicht die geringste Hemmung des Gärungsvorganges; Jodoformgaze muß daher sterilisiert werden. Dagegen zersetzt sich Jodoform in *Berührung mit den Wundsekreten* und Gewebsteilen, allmählich unter *Abspaltung von freiem Jod*. Die dabei entwickelten Jodmengen sind ungenügend, um eine Gewebsreizung herbeizuführen; dagegen wirkt das Jodoform als Depot, aus dem ununterbrochen antiseptische Konzentrationen von Jod abgegeben werden. Daß diese Jodmengen zur örtlichen Desinfektion von mit Gartenerde verschmutzten Wunden genügen können, zeigt sich im Versuch am Meerschweinchen, wo es innerhalb der ersten Stunden eine lebensrettende Wirkung haben kann, wenn es in die ungereinigte, nach Einstäuben von Jodoform wieder zugenähte Wunde appliziert wird. Dabei zeigt sich gleichzeitig im Gewebe eine starke Leukocytose und eine auffallende Freßtätigkeit der Leukocyten, die schon bei der Jodtinktur erwähnt wurde. Aus diesen Gründen wird Jodoform vielfach verwendet, sowohl um vor Sepsis

zu bewahren, als auch um septische Wunden wieder aseptisch zu machen, wie bei putriden Eiterungen, gangränösen Stomatitiden u. a.

Jodoform ist in hoher Dosis, z. B. beim Aufstreuen auf ausgedehnte Wunden und bei Tamponierung größerer Wund- und Körperhöhlen ein schweres *Gehirngift*. Dort wird es auf Grund seiner starken Lipoidlöslichkeit angereichert und führt zu Aufregungs- und Angstzuständen, zu Schlaflosigkeit und zu leichten, in seltenen Fällen zu schweren psychischen Störungen. Die Vergiftung dauert infolge langsamen Abbaues lange Zeit an, gelegentlich über Wochen. Durch Zufuhr von Alkalien, z. B. von Natriumbicarbonat, läßt sich der Abbau beschleunigen.

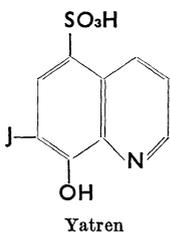
Bei empfindlichen Personen können auch die aus Jodoform entwickelten Jodmengen genügend groß sein, um leichte Symptome der *Jodintoxikation* wie Jodschnupfen, Kopfschmerz und ähnliches herbeizuführen. Schließlich ist Jodoform ein Stoff, der außerordentlich häufig zu *allergischen Reaktionen* jeder Art, auch zu tiefgreifenden Hautentzündungen, führt.

Wegen seiner vielfachen Nebenwirkungen ist das Jodoform mehr und mehr verlassen worden, besonders zugunsten anderer jodabspaltender, aber weniger giftiger und weniger stark riechender oder geruchloser Verbindungen. Als solche sind das *Vioform* (Jodchloroxychinolin) und das *Isoform* (Parajodoanisol) zu erwähnen, die beide geruchlos und ungiftig sind. Der letztere Stoff besitzt im Experiment am Meerschweinchen die volle Jodoformwirkung.

Jodoform ist auch zum Teil verdrängt worden durch die unlöslichen und sehr viel weniger giftigen *Wismutverbindungen* (Dermatol, Xeroform u. a.). Besonders das *Xeroform* (Tribromphenolwismut) ist wegen seiner guten adsorbierenden, adstringierenden und austrocknenden Wirkung bei fast völliger Geruchlosigkeit und Ungiftigkeit vor allem zu empfehlen, wenn man auf die Jodwirkungen verzichten kann. An dieser Stelle sei auch die Behandlung der Wunddiphtherie mit *Chinosol* (o-Oxychinolinsulfat-Kaliumsulfat) in Lösung 1:1000—1:2000 erwähnt (KILLIAN).

Jodoxychinolinsulfonsäure. Die praktisch wichtigste Verbindung dieser Reihe ist die *Jodoxychinolinsulfosäure* (MÜHLENS), und zwar nicht als Wundpulver, sondern als Darmantisepticum. Es enthält 26% Jod.

Es handelt sich um ein *sehr stabiles Molekül*, aus dem der Körper nur verschwindend kleine Mengen von Jod freimacht. Jodismus ist daher nicht zu befürchten. Auch wegen ihrer großen Ausscheidungsgeschwindigkeit ist die Säure sehr wenig toxisch, wodurch sie sich vorteilhaft unterscheidet von anderen Amöbenmitteln, wie Emetin. Mit Ruhramöben infizierte junge Katzen können durch rectale Behandlung mit der Säure geheilt werden.



Zu empfehlen für die Ruhrbehandlung ist das *Yatren 105*, in dem diese Sulfosäure mit Natrium bicarbonicum versetzt ist. Es ist ein geruchloses, aber süßlich schmeckendes Pulver, ohne jede örtliche Reizwirkung. Die wirksame Substanz ist bereits in 5—10 Minuten im Urin nachzuweisen (Eisenchloridreaktion). Nach 5 Stunden ist sie völlig ausgeschieden. Kumulation findet daher nicht statt.

Giftwirkungen besitzt das Yatren nicht, außer einer gelegentlichen, mit Spasmen verbundenen Magen-Darmreizung mit Erbrechen und Durchfällen. Während der Kur wirkt es gleichzeitig als mildes Abführmittel (dunkelgrüne, dünne Stühle). Wegen der auftretenden Spasmen wird es öfters mit spasmolytischen Mitteln kombiniert, eine Zeitlang war es sogar mit Opiumzusatz

im Handel. Es wirkt spezifisch gegen akute und chronische Amöbenruhr (3mal täglich 3—4 Pillen zu 0,25, etwa 10 Tage lang, gleichzeitig abends 300—400 ccm einer 1,0—1,5%igen Lösung als Dauereinlauf). Dabei werden nur diejenigen Parasiten betroffen, die vom Darminnern her zugänglich sind, wie das für die meisten akuten und chronischen Fälle zutrifft. Es ist unwirksam bei parenteraler Anwendung und daher auch bei Leberabsceß, der bekanntlich medikamentös nur auf dem Blutwege beeinflußt wird, z. B. mit Hilfe des Emetins (s. S. 523).

d) Schwermetalle.

Die *Schwermetalle* tragen — zusammen mit anderen Metallen, zum Teil auch mit einigen Metalloiden wie As und Sb — eine Reihe gemeinsamer Züge: ihre anorganischen Salze sind gewöhnlich, sofern sie in wässrige Lösung gehen, in positiv geladene Metallionen und negativ geladene Säurereste dissoziiert. Aus organischen Verbindungen können ebenfalls Metallionen abgespalten werden; häufig dagegen sind die Metalle in dieser Form so stark komplex gebunden, daß die Ionen nicht ohne weiteres frei werden; im Kontakt mit dem Gewebe oder im Stoffwechsel wird dann oft der organische Anteil abgespalten oder abgebaut, so daß noch nachträglich die typischen Ionenwirkungen zum Vorschein kommen, jedoch langsamer und milder (Beispiele: Novasurol, Salyrgan). Ähnliches trifft für die schwerlöslichen anorganischen Salze zu (Beispiele: Bismutum subnitricum, Kalomel).

Die *örtliche Wirkung* aller Metalle ist weitgehend abhängig von der *Ionisierung*. Nicht-ionisierte Verbindungen besitzen gewöhnlich eine geringere örtliche Wirkung, oder diese fehlt völlig. Die Ionen treten dabei in physikalische oder chemische Bindung mit den Eiweißkörpern des Gewebes: sie entfalten dadurch eine *örtliche Reizwirkung*, wirken mehr oder weniger *adstringierend und ätzend*. Doch gibt es auch stark ionisierte Metallsalze, die diese örtliche Wirkung nicht entfalten, wie die Salze des zweiwertigen Eisens (s. S. 431). Eine weitere, vielen Metallen zukommende Eigenschaft ist die *oligodynamische Wirkung* (s. S. 488). Viele unter ihnen sind *Desinfektionsmittel*.

Nach der Resorption wirken die meisten Metalle als *Herz- und Capillargifte*. Die Herzmuskellähmung ist besonders ausgesprochen nach intravenöser Injektion. Capillarveränderungen beobachtet man vor allem nach Goldsalzen. Dagegen besitzen z. B. Kupfersalze erst in höchsten Dosen eine Capillargiftwirkung (SANTÉSSON). Kreislauferscheinungen können auch als Folge der Blutgerinnung durch Metallsalze auftreten. Eine große Reihe von Metallen, in erster Linie Bi, Hg, Au, besitzen *chemotherapeutische Wirkung*.

Im Organismus treten die Metalle auch in Beziehung zu bestimmten Mineralstoffen (Phosphaten, Sulfaten u. a.), oder zu organischen Gewebsbestandteilen (Aminosäuren, Hormone, Fermente u. a.); je nach der Natur und der physiologischen Bedeutung dieser Stoffe, auf die das einzelne Metall einwirkt oder der Organe, an denen es vorzugsweise angreift, und je nach Geschwindigkeit der Umsetzungen, wechselt das Vergiftungsbild.

Die *Ablagerung der Metalle* erfolgt in erster Linie in der Leber. Bestimmte Metalle wie Blei, Radium u. a. finden sich vorzugsweise im Knochen wieder. In kolloider Form intravenös injiziert, werden sie wie alle Kolloide vom Retikuloendothel aufgenommen.

Die *Ausscheidung der Metalle* erfolgt hauptsächlich durch *Galle und Dickdarm*. Viele Metalle wirken bei Ausscheidung als *Nierengifte* und können entzündliche und degenerative Veränderungen mit oder ohne Glykosurie herbeiführen (s. S. 459).

Da die Ausscheidung vieler Metalle sehr langsam vor sich geht, sich in einzelnen Fällen über Monate hinzieht, so entsteht leicht eine *kumulative Vergiftung*, besonders nach Hg, Pb, As, Mn und gelegentlich sogar nach einer einzigen höheren Dosis. Andere Metalle wie Cu, Zn, Cd wirken nicht kumulativ.

Quecksilber kommt in der Natur frei vor und als einwertige Mercurio- und als zweiwertige Mercuriverbindung. Die Wirksamkeit dieser Verbindungen hängt u. a. ab vom Grade der Dissoziation.

Stärker dissoziierte lösliche Quecksilbersalze. Die löslichen Quecksilbersalze vom Typus des Sublimats verhalten sich wie *hochionisierte Verbindungen*: Starke Eiweißfällung, stärkste Fällung mit Schwefelwasserstoff. Sie bringen Metalle zum Rosten, die in solchen Lösungen

aufbewahrt werden. Sie entfalten stärkste örtliche Reizwirkung und Ätzwirkung sowie stärkste Desinfektionswirkung.

Der Prototyp der stärker dissoziierten Quecksilberverbindungen ist das Mercurichlorid (HgCl_2) oder **Sublimat**. Dieses ist *leicht wasserlöslich*, besitzt eine *tiefgreifende Ätzwirkung* und ist gleichzeitig ein *starkes Gift*. Wie Sublimat verhält sich auch das Mercurinitrat (*Hydrargyrum nitricum*).

Die *Sublimatpastillen* (Pastilli Hydrargyri bichlorati DAB. 6 mit 50% Kochsalz) sind mit Eosin oder anderen Farbstoffen angefärbt und in schwarzes Papier mit der Aufschrift „Gift“ eingewickelt, um einer Verwechslung vorzubeugen. Sublimat wird von der Haut in einer Verdünnung 1:1000, von den Schleimhäuten in einer solchen von 1:20000 bis 1:5000 im allgemeinen ohne entzünd-



Abb. 93. Seltener Fall von Hg-Überempfindlichkeit gegen Sublimatspuren, die an einem Thermometer hafteten. (Nach SCHÖNFELD.)

liche Schädigung vertragen. Die Konzentration 1:1000 genügt, um die meisten Wundbakterien in weniger als 1 Min. abzutöten. Die meisten nicht sporenbildenden Bakterien werden auch noch von 1:20000 langsam abgetötet, während eine Entwicklungshemmung noch bei 1:300000 beobachtet wird.

Auf der Haut würden Konzentrationen von über 1%, auf der Schleimhaut auch weniger, eine Ätzung hervorrufen. Diese entsteht dadurch, daß Sublimat

infolge seiner Lipoidlöslichkeit rasch in die Tiefe dringt, hier die Fällung eines Quecksilber-Eiweißkomplexes herbeiführt, der seinerseits im Überschuß von Eiweiß wieder löslich ist. Auch die bekannte *Protoplasmagiftigkeit* trägt zu dieser Tiefenwirkung des Sublimats bei. Die lokale Reizwirkung der Quecksilbersalze wird enorm gesteigert, wenn gleichzeitig Jodide gegeben werden. Es entsteht dann das noch stärker ätzende Quecksilberjodid.

So sind schwere Verätzungen beschrieben worden, wenn bei gleichzeitiger innerlicher Jodkalithherapie Kalomel ins Auge eingestäubt wurde, oder bei Blasenspülung mit Sublimat. Auch gibt es eine *Überempfindlichkeit* gegen Quecksilber (Abb. 93).

Wenig ionisierte lösliche Quecksilbersalze. Zu den wenig ionisierten löslichen Quecksilberverbindungen gehört in erster Linie das *Quecksilberoxycyanat*; auch *Mercurochrom*, das Quecksilbersalz eines Fluoresceinabkömmlings, ist zu erwähnen: Diese zeigen keine Eiweißfällung, keine Fällung mit Schwefelwasserstoff, kein Rosten der Metalle und sehr geringe örtliche Reizwirkung, so daß Hydrargyrum oxycyanatum in den Lösungen 1:4000 bis 1:1000 sogar von den empfindlichen Schleimhäuten der Conjunctiva und Urethra vertragen wird. Mercurochrom führt erst in 2%iger Lösung zu kurzandauernder Reizung dieser Schleimhäute, erst eine 5%ige Lösung hat eine Schädigung der Gewebszellen zur Folge.

Hydrargyrum oxycyanatum, $\text{Hg} \cdot (\text{CN})_2 \cdot \text{HgO}$, wird häufig an Stelle des Sublimats verwendet. Die Pastillen (Pastilli Hydrargyri oxycyanati) sind mit blauem Farbstoff und durch die Verpackung ebenfalls als „Gift“ gekennzeichnet.

Organische, wenig dissoziierte Quecksilberverbindungen werden hauptsächlich auch als *starke Diuretica verwandt* (*Salyrgan* u. a. s. S. 461).

Die unlöslichen Quecksilbersalze. Die unlöslichen Quecksilbersalze rufen keine unmittelbare Wirkung hervor. Da sie indessen im Kontakt mit Gewebsproteinen langsam Ionen

abgeben, so können sie eine lang anhaltende antiseptische Wirkung entfalten. Die örtliche Reizwirkung richtet sich danach, mit welcher Geschwindigkeit die Ionisierung vor sich geht. Sie fehlt daher dem metallischen Quecksilber sowie dem fast unlöslichen Kalomel. Die etwas leichter in Lösung gehenden Stoffe wie Hydrargyrum oxydatum (rubrum und flavum) sowie das weiße Quecksilberpräcipitat entfalten eine oberflächliche örtliche Reizwirkung, dagegen keine Ätzung.

Mercurochlorid, Hg_2Cl_2 , oder **Kalomel** ist *nur in Spuren* löslich, daher fast *reizlos* und ziemlich *ungiftig*. Unter bestimmten Bedingungen dagegen, z. B. bei Gegenwart von Traubenzucker, von Kochsalz und von Spaltprodukten der Verdauung, wird seine Löslichkeit erhöht. Bei völliger Verlegung des Darmrohrs kann daher bei der üblichen laxierenden Kalomeldosis eine Vergiftung eintreten (s. S. 356).

Kalomel ist ein starkes *lokales Desinfiziens*. Als 33%ige Kalomelsalbe ist es ein bekanntes *Prophylacticum gegen Lues*, das, wie bekannte Versuche am Menschen gezeigt haben, innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Infektion wirksam ist. Auch dient es zum Einpudern von Primäraffekten und Papeln. Ein besonders fein zerteiltes Kalomel (*Calomel vapore paratum*), dem auch jede mechanische Reizwirkung fehlt, kann bei Infektionen der Conjunctiva unmittelbar in den Bindehautsack eingestäubt werden, wobei in einem Einzelfalle Verwechslung mit Sublimat vorkam (Erblindung). Dem gleichen Zweck dient heute auch die gelbe Quecksilberoxydsalbe.

Das schwerlösliche rote Quecksilberoxyd (HgO), *Hydrargyrum oxydatum rubrum*, das in feiner Zerteilung eine gelbe Farbe annimmt (*Hydrargyrum oxydatum flavum*, *via humida paratum*) führt in Salbenform zu einer lokalen, wenn auch oberflächlichen Abschilferung des Epithels, und zwar ohne Bildung eines entzündlichen Ödems, wie man es z. B. nach Jodtinktur sieht. Vorausgesetzt ist dabei, daß keine Quecksilberüberempfindlichkeit vorhanden ist. Es besitzt weiter eine starke Wirkung auf lokale infektiöse Vorgänge, wie z. B. bei Staphylokokken- und Streptokokkeninfektionen. Ähnlich wirkt das ebenfalls schwer lösliche, weiße Quecksilberpräcipitat (*Hydrargyrum praecipitatum album*). Dieses entsteht durch Fällen von HgCl_2 mit Ammoniaklösung. Es ist ein Gemenge der Amino- $(\text{NH}_2\text{Hg})\text{Cl}$ und Diammoniumverbindung $(\text{N}_2\text{H}_6\text{Hg})\text{Cl}_2$. Es dient besonders zu rein oberflächlichen Schälkuren, wie bei Sommersprossen, wirkt aber auch besonders günstig bei infektiösen Hauterkrankungen, bei Impetigo — nach Entfernung der Krusten — in Form der 10%igen Salbe; die 5%ige ist rezeptfrei.

Chemotherapie. An dieser Stelle sei die Chemotherapie mit Quecksilbersalzen vorweggenommen.

Die Behandlung der Lues mit Quecksilber wird in Deutschland seit etwa 500 Jahren geübt und scheint der arabischen Medizin zu entstammen. Chemotherapeutisch betrachtet ist seine Wirkung sehr schwach. In einer Zeit indessen, die weder Salvarsan noch Wismut kannte, war der Gebrauch von Quecksilber wohl die verlässlichste Therapie.

Empfohlen wird die Einreibung mit metallischem Quecksilber in Form der grauen Salbe (Unguentum Hydrargyri cinereum P. J. mit einem Gehalt von 30% Hg). Die übliche Dosis beträgt 2,0—6,0 g Salbe täglich.

Diese Menge wird durch geschulte Kräfte an 5—6 aufeinanderfolgenden Tagen $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Stunde lang an bestimmten Stellen des Körpers in bestimmter Reihenfolge unter Vermeidung behaarter Stellen eingerieben (z. B. linker Unterschenkel, linker Oberschenkel und

Hüfte, linker Oberarm und Brust, dann rechte Seite). Nach dem Turnus erhält der Patient ein Reinigungsbad. Die Kur wird im Laufe des Jahres 5—10mal wiederholt bis zu einer Gesamtmenge von 180 g Salbe. Die Quecksilberschmierkur wird jetzt gewöhnlich in Kombination mit Salvarsan angewandt. Die graue Salbe soll auch bei Wunddiphtherie wirken, sofern sie 2—4 Tage liegen bleibt (E. SEIFERT).

Kalomel dient in 10%iger Emulsion in Öl oder Paraffin zur Anlegung *intramuskulärer* Depots, 0,1 ccm jeden 5. Tag. Aus diesen wird täglich 1% an das Blut abgegeben, so daß nach 6 Wochen noch 50% der Gesamtmenge an Ort und Stelle wiedergefunden werden. Man erzielt dadurch eine sehr nachhaltige Quecksilberwirkung. Ähnlich wirkt das *Oleum cinereum*, graues Quecksilberöl, mit 40% Hg (0,2 ccm = 0,08 Hg einmal wöchentlich, 5 Wochen lang).

Nebenwirkungen. Von Wunden und Schleimhäuten her wird *Sublimat* rasch resorbiert. Auf diese Weise sind tödliche *akute Vergiftungen* entstanden, bei stark verdünnten Lösungen auch ohne lokale Ätzwirkung. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch den Dickdarm. Kleinere Mengen werden aber auch abgegeben durch den Speichel und die Nieren; Spuren davon treten in den Schweiß und sogar in die Milch über. Abgesehen von der *lokalen Ätzwirkung* des eindringenden Sublimats (blutiges Erbrechen, Perforationen u. a.), zeigen sich an den Ausscheidungswegen die schweren Vergiftungsercheinungen: *Speichelfluß* und *Quecksilberstomatitis*, *Verätzung des Dickdarms* mit *Tenesmen*, Geschwürsbildung und blutigen Durchfällen, und besonders die *schwere Nephrose* (Abnahme der Harnmenge bei zunehmendem Eiweißgehalt), die mit Nekrosen der Tubuluszellen und mit eigentümlichen Kalkeinlagerungen einhergeht und unter den Symptomen der *allgemeinen Schwäche*, der *Anurie* und *Urämie* zum Tode führt.

Die *akute Quecksilbervergiftung* wird nicht nur durch Sublimat, sondern auch durch die meisten in der Therapie verwendeten Quecksilberverbindungen, einschließlich des Novasurols, ausgelöst. Sie entsteht selten als medizinale Vergiftung, häufiger aber infolge Verwechslung oder in Selbstmordabsicht.

Die *Behandlung* muß rasch erfolgen, am zweckmäßigsten durch Eiweißsuspensionen. Das Eiweiß mehrerer Eier wird schnell mit der mehrfachen Wassermenge feinst verteilt zerschlagen. Mit diesem einfachen Eingriff soll man 1 g Sublimat unschädlich machen (ZANGGER). Die weitere Behandlung erfolgt durch Magenwaschung unter Zugabe von *Carbo medicinalis* und Abführmitteln. Zur weiteren Entgiftung wird Milch und *Natriumthiosulfat* empfohlen, das letztere auch zur Injektion in die Blutbahn. Es bilden sich dann weniger giftige Quecksilbereiweißverbindungen bzw. unlösliches Quecksilbersulfid.

Der Ausgang der Vergiftung wird in den meisten Fällen entschieden durch das Verhalten der *Niere*. Mit allen Mitteln muß die Diurese in Gang gesetzt werden. Abgesehen von intravenöser Infusion von RINGER- und *Traubenzuckerlösung* (20%ig, 50—100 ccm täglich) wird auch Diathermie und sogar die Dekapsulation der ödematös geschwollenen Niere empfohlen.

Subakute Giftwirkungen des Quecksilbers finden sich besonders bei den Hg-Kuren. Wegen der häufig einsetzenden *Stomatitis* und des *Ptyalismus mercurialis* muß auf gute Mundpflege geachtet werden. Vor allem ist auch das Gebiß selbst bedroht. Schwere Symptome können vor allem von der Haut ausgehen: Neben der lokalen Quecksilberfolliculitis (Puderbehandlung und Entfernen der Haare) sind wie bei anderen Schwermetallen schwere

Hautentzündungen beobachtet worden. Diese lassen sich ebenso wie auftretende Darm- und Nierenerscheinungen durch rechtzeitiges Abbrechen der Kur im Entstehen unterdrücken.

Die *gewerbliche Hg-Vergiftung* entsteht durch Inhalation von Quecksilberdämpfen in Thermometerfabriken, beruflich in Laboratorien und zahnärztlichen Instituten bei der Herstellung von Amalgamen. Bei empfindlichen Menschen können wenige Milligramm täglich, über längere Zeit inhaliert, zur chronischen Vergiftung führen. Solche Mengen können auch durch die Haut aufgenommen werden. Die Gefahr der Amalgamplomben indessen ist übertrieben dargestellt worden. Da solche geringen Quecksilbermengen den Körper

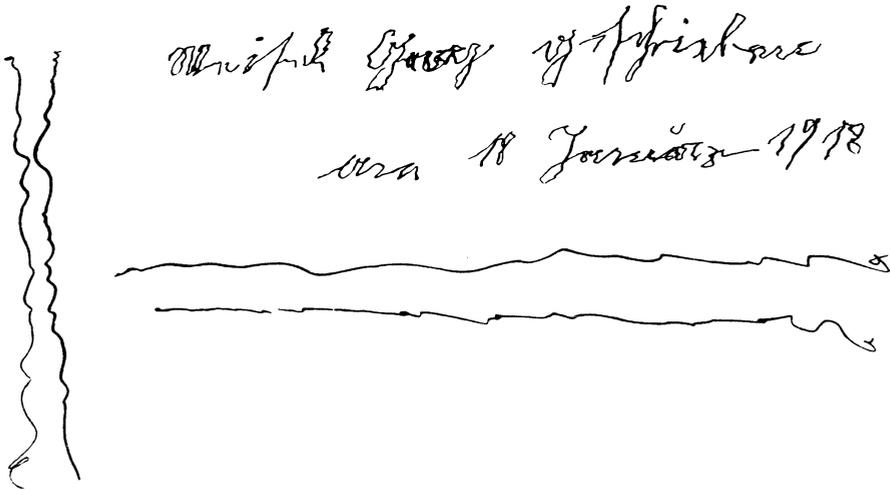


Abb. 94. Erithismus mercurialis. (Aus KOELSCH.)

fast quantitativ mit dem Urin verlassen, so kann eine Bestimmung des *Harnquecksilbers* durch Spezialanalyse die Diagnose der Vergiftung erleichtern.

Die Symptome gehen, ähnlich wie bei der seltenen chronischen medizinischen Vergiftung, vom *Zentralnervensystem* aus. Am Anfang stehen *unbestimmte Erscheinungen*, wie Arbeitsunlust, Abgeschlagenheit, mangelnde Konzentrationsfähigkeit u. a. Daraus entwickelt sich der *Erithismus mercurialis*, eine zentrale Übererregbarkeit mit Tremor der Hände (Abb. 94), Neigung zu Wutanfällen, zu Gewaltakten und Selbstmordversuchen. Schließlich können schwere melancholische und manische Verwirrungszustände auftreten. Die Vergiftung endigt in *allgemeiner Kachexie*.

Nebenher finden sich in der *Peripherie* Erscheinungen ähnlich einer leichten akuten Hg-Vergiftung wie *Stomatitis*, Speichelfluß und *Magen-Darmstörungen*. Gelegentlich kann auch als Zeichen der Nierenschädigung *Eiweiß im Harn* auftreten. Die Behandlung erfolgt unter Wechsel der Arbeitsstelle durch Zufuhr von Schwefel in Form von Natriumthiosulfat oder von Schwefelwässern wie denen von Aachen, Gauting und Nenndorf, die sich auch zur Behandlung der chronischen Blei- (s. S. 419) und Arsenvergiftung eignen.

Silber. Legt man eine Folie von metallischem Silber (*Argentum foliatum*) auf eine mit Bakterien beimpfte Agar-Agarplatte, so findet in einer bestimmten

Zone rings um die Silberplatte kein Wachstum statt. Von dem metallischen Silber, ähnlich wie von Kupfer und anderen Metallen, gehen nämlich meßbare Mengen von Ag-Ionen in Lösung, und zwar unter der Einwirkung örtlicher elektrischer Ströme und entfalten eine *oligodynamische Wirkung*. Blattsilber dient seit LISTER zum Bedecken von Epitheldefekten, besonders bei Brandwunden. Die Imprägnation mit metallischem Silber wird in der Zahnheilkunde benutzt zur Behandlung cariöser Prozesse der Milchzähne. Zu diesem Zweck läßt man Silbernitrat in konzentrierter, z. B. 50%iger Lösung auf das Dentin einwirken. Anschließend erfolgt die Reduktion des Silbernitrats zu metallischem Silber durch Behandlung mit reduzierenden Stoffen wie Glucose- oder Formaldehydlösung. Die so behandelte Stelle nimmt dann eine schwarze Farbe an. Silbernitrat wird auch durch Sonnenlicht bei Gegenwart von organischen Substanzen reduziert.

Von Silberverbindungen steht an Bedeutung das *Silbernitrat* AgNO_3 an erster Stelle. Es ist eins der wichtigsten *Ätzmittel*. Es ist als sog. harter Höllensteinstift im Handel, der sich mit dem Messer spitzen läßt. Eine konzentrierte Lösung von Silbernitrat bzw. Touchieren mit dem Lapis infernalis bewirkt auf der Haut einen oberflächlichen Ätzeschorf, der zuerst weiß-grau ist, später durch Reduktion die schwarze Farbe des freiwerdenden Silbers annimmt. Auf den *Schleimhäuten* entsteht fast augenblicklich unter brennenden Schmerzen eine ähnliche rein oberflächliche, zuerst weißgraue, später dunkel werdende Ätzung, die das weitere Eindringen der Höllensteinlösung verhindert und die rasch abgestoßen wird. Ist für solche Zwecke der Höllensteinstift zu stark wirksam, so steht der *Lapis infernalis mitigatus* (Argentum nitricum cum Kalio nitrico 1:2) zur Verfügung. Auf *Wundflächen* bleibt diese Ätzkruste längere Zeit erhalten, sogar bis zu 14 Tagen. Während dieser Zeit werden dauernd kleine Mengen von Silberionen aus der Ätzkruste an das umliegende Gewebe abgegeben, so daß eine Bakterienentwicklung in der Wunde verhindert wird. Die praktische Erfahrung hat weiter gezeigt, daß Rhagaden oder schmierig belegte, schlecht oder zu üppig granulierende Wunden dadurch günstig beeinflusst werden (10%ige Lösung). Für solche Zwecke werden auch die *Schwarzsalben* verwendet wie die LANGENBECKsche Schwarze Salbe. In verdünnten Lösungen, z. B. $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{2}$ %ig zu Spülungen, 1—5%ig zu Pinselungen in Mund, Rachen und Kehlkopf besitzt Silbernitrat eine *adstringierende* Wirkung, die auf die Oberfläche beschränkt ist, da die Silberionen sich rasch mit Eiweiß und Kochsalz umsetzen. Das kann beschleunigt werden durch Neutralisation des Überschusses mit einem in Kochsalzlösung getauchten Tupfer. Das sich bildende Silberchlorid besitzt noch oligodynamische Wirkung.

Rp. Argenti nitr. 1,0
 Balsam. peruvian. 10,0
 Lanolini ad 100,0.
 M. f. ung. D. ad ollam.
 S. Schwarze Salbe. — NB. LANGENBECK. Ähnlich Erg.-B. 6.

Zusammengefaßt ist *Silbernitrat* in verdünnter Lösung ein adstringierendes und in konzentrierter Lösung ein ätzendes Antisepticum; es kann bei akuten Entzündungsvorgängen zur Verschlimmerung führen, andererseits in hartnäckigen Fällen örtliche chronische Infektionsherde günstig beeinflussen.

Weitere Anwendungsgebiete sind die *CREDÉsche Prophylaxe* bei gonorrhoegefährdeten Neugeborenen (1—2 Tropfen der 1%igen Silbernitrat- oder Silber-

acetatlösung, am besten in Form von *Paretten*) sowie die Behandlung *subakuter und chronischer Gonorrhoe* (0,01—0,1—0,3%). Bei höherer Konzentration (z. B. Blasenspülung mit 2%iger Lösung) ist mit 1%iger Kochsalzlösung nachzuspülen. Es wird auch in Form von Urethralstäbchen (1—2%ig) angewandt.

Auf der anderen Seite steht das *Argentum proteinicum* DAB. (*Protargol*) (Silbergehalt rund 8%). Es beruht auf der wichtigen Feststellung, daß die Verbindung des Silbers mit Proteinen noch starke desinfizierende Eigenschaften besitzt, während die Reizwirkung stark zurücktritt. Dementsprechend wird das nahezu reizlose Protargol noch in 2—10%iger Lösung, die kalt und stets frisch zuzubereiten ist, von der Schleimhaut des Auges, des Rachens (z. B. bei Angina Plaut-Vincenti) und der Nase (Nasendiphtherie), sowie als Schutzmittel gegen Gonorrhoe (10—20%ig) vertragen. Auch kann es bei akuten gonorrhoeischen Entzündungsvorgängen verwandt werden, z. B. in $\frac{1}{4}$ —1%iger Lösung. Dabei ist zu berücksichtigen, daß derartige organische Silberverbindungen ein weniger reaktionsfähiges Silber enthalten und daher eine größere *Tiefenwirkung* entfalten (O. GROS). Besonders zweckmäßig ist auch das Protargolgranulat.

Ähnlich dem Protargol verhalten sich andere komplexe Silbersalze wie *Albargin* (Silbergelatose), *Targesin* (Diacetyltanninsilbereiweiß) sowie kolloide Silberpräparate, z. B. *Collargol* (70% kolloides Silber) und *Choleval* (kolloides Silberpräparat mit 10% Ag und gallensaurem Natrium als Schutzkolloid).

Durch zwangsweis prophylaktische Anwendung einer 2%igen Protargollösung, die in die Harnröhre injiziert und 5 Minuten darin festgehalten wird, erniedrigte sich die Zahl der Gonorrhoeefälle gemäß ausländischen Statistiken auf etwa ein Drittel. Die Prophylaxe soll innerhalb von 1—2 Stunden nach der Ansteckung durchgeführt werden, später als 5 Stunden ist sie wirkungslos. Hierzulande erzielt man noch bessere Resultate mit 10%iger Protargollösung bzw. mit 10%igen Protargol- oder Targesinstäbchen nach RUGE. Auch 33%ige Hexylresorcinlösung wird angeblich mit gleich guten Erfolgen verwendet und bietet den Vorteil, daß sie nicht schmutzt und haltbar ist (nach P. HAHN).

Die Go.-Prophylaxe wird gewöhnlich kombiniert mit einer solchen gegen Lues. Hierzu wird eine 33%ige Calomelsalbe oder eine $\frac{1}{2}$ %ige Sublimat-Eucerinsalbe in die Glans penis eingerieben. Solche und ähnliche Vorbeugungsmittel sind in zweckmäßig angeordneter Form im Handel, so als *Asygon* (Byk-Guldenwerke), im *Duantibesteck* (Merck) u. a.

Die *innere Anwendung* von Silbersalzen, die in früheren Zeiten bei *Ulcus pepticum* eine gewisse Bedeutung besaß — nach den therapeutischen Dosen von *Argentum nitricum* (0,05—0,1) trat ein Gefühl von Wärme und Brennen im Epigastrium auf —, ist durch bessere Formen der Therapie verdrängt worden. Als adstringierende Mittel sind besonders die Wismutsalze (B. subcarbonicum und subnitricum) an ihre Stelle getreten (s. S. 332). Die Silargelbehandlung (Chlorsilber-Kieselsäure-Gel) von intestinalen Gärungserscheinungen bietet kaum Vorteile gegenüber der diätetischen Behandlung.

Nachteil jeder länger dauernden, inneren Anwendung von Silbersalzen ist das Auftreten von *Argyrie* (auch Argyrose). Sie besitzt zwar nur kosmetische Bedeutung, kann aber zu Schadenersatzklagen führen. Sie beruht auf der Resorption der Silberionen, die in Form von *Silbersulfid* in den Geweben, Organen und auch in der Haut niedergeschlagen werden und die an Stellen, die dem Licht ausgesetzt sind, zu unvergänglicher Dunkelfärbung führen, und zwar durch Reduktion der Silberverbindung zu feinverteiltem metallischem Silber. Die Verfärbung tritt zuerst an den Nagelgliedern der Finger auf, manchmal am Saume des Zahnfleisches. Gelegentlich wird Ähnliches auch nach chronisch durchgeführter

äußerer Behandlung, z. B. nach Schleimhautpinselungen, beobachtet. Dann ist die Argyrie zunächst an der betreffenden Stelle lokalisiert und breitet sich von dort langsam aus. In früheren Zeiten ist ein negerhautähnliches Kolorit der gesamten Körperoberfläche öfters beschrieben worden.

Glücklicherweise besitzen die Silbersalze nur bei der heute seltenen intravenösen Injektion toxische Wirkungen. Das früher bei *septischen Zuständen* viel verwandte Argentum colloidal (Collargol) in $\frac{1}{2}$ —1% iger Lösung (5—10 ccm i. v.) ist heute zugunsten besserer Verfahren verlassen worden, da eine chemotherapeutische Wirkung des Silbers sich nicht nachweisen läßt, und da aller Wahrscheinlichkeit nach die *unspezifische Reizwirkung* des Collargols verantwortlich ist. Ein weiteres intravenös anwendbares Silberpräparat ist das *Choleval* (s. S. 348).

Nach intravenöser Injektion ist Silber ein *Capillargift*, das zu Kollaps der Zirkulation und zu zentralen Lähmungserscheinungen führen kann. *Lokal angewendet* sind dagegen die Silbersalze ziemlich *harmlos*. Auch das Verschlucken von Höllensteinstiften, wie es gelegentlich beim Ätzen im Rachen vorkommt, hat häufig keine wesentlichen Störungen zur Folge; der Stift, der mehrere Gramm wiegen kann, wird nämlich entweder wieder ausgebrochen, oder aber in der Magensalzsäure mit einer unlöslichen Schicht von Silberchlorid umgeben und dann ohne weitere Ätzwirkung mit dem Kot ausgeschieden.

Kupfer ist ebenso wie Eisen ein lebensnotwendiges Element. Es ist in bestimmten Zellfermenten wirksam, ist auch beteiligt beim Aufbau des Hämoglobins. Kupferfrei ernährte Ratten erkranken an Anämie, die durch Zulage von Kupfer geheilt wird (s. S. 26).

Kupfer tritt in seinen Verbindungen *einwertig* (Cuprosalze) und *zweiwertig* (Cuprisalze) auf. Therapeutisch werden die Cuprisalze, besonders Cuprum sulfuricum oder Kupfervitriol ($\text{CuSO}_4 + 5 \text{H}_2\text{O}$), angewandt.

Kupfer besitzt eine *oligodynamische Wirkung* (NÄGELI). Wird Wasser mit Kupferröhren destilliert oder läßt man es in Kupferwannen stehen, so gewinnt es antiseptische Eigenschaften. Die meisten pathogenen Keime, wie Coli- und Typhusbacillen, Streptokokken und Staphylokokken werden nach einiger Zeit abgetötet. Daraus ergibt sich auch ein gewisser hygienischer Wert von Kupfermünzen, -Türklinken u. a. Die Alge Spirogyra wird durch Kupfer noch in einer Konzentration von 1:1 Milliarde abgetötet. Indessen wird diese oligodynamische Kupferwirkung durch Spuren von organischen Stoffen aufgehoben.

Cuprum sulfuricum ist in verdünnter Lösung (0,1—0,5% ig) ein *Adstringens*, in konzentrierter Lösung ein *Ätzmittel*. Äußerlich angewandt dient es vor allem zur Behandlung des *Trachoms*. Für diese Zwecke kann es in Krystallform zum Touchieren angewandt werden. Oder aber es wird verordnet in Augentropfen und -salben. Bekannt ist auch die Anwendung des *Lapis divinus* (Kupfer-Alaunstift), der durch Zusammenschmelzen von Kupfersulfat, Alaun, Kaliumnitrat und etwas Campher entsteht (DAB.) und der milder ätzt als Silbernitrat. Betr. Phosphorbrandwunden s. S. 322).

Innerlich in 1% iger Lösung (0,5 g/50,0) teelöffelweise bis zur Wirkung verabreicht, ist Kupfersulfat ein sicher wirkendes und ungefährliches *Brechmittel* (s. S. 337).

Im Gegensatz zu seinem Ruf ist Kupfervitriol ebenso wie die meisten anderen Kupfersalze weitgehend *ungefährlich*, da größere Salzmengen fast augenblicklich

erbrochen werden, geringere Mengen aber außer einer *Ätzung des Magen-Darmkanals* keine wesentliche Störung zur Folge haben. Nur unter besonderen extremen Bedingungen, wie etwa bei Selbstmordversuchen, tritt die *Capillargiftwirkung* des Kupfers zutage (SANTESSON). Immerhin sind Dosen von 30 g überstanden worden. Kupferhaltige Speisen, besonders auch mit Bordelaiser Brühe gespritzte Früchte, die keinen Metallgeschmack haben, können auch keine Ätzung herbeiführen. Das Kupfer in mit CuSO_4 gegrüntem Gemüsekonserven wirkt dagegen nachteilig auf den Vitamingehalt. Ein ursächlicher Zusammenhang von Kupfer mit der Lebercirrhose ist unwahrscheinlich.

Zink. Für die heutige Pharmakologie ist Zink „der Bruder und getreue Begleiter des Kupfers“. Es ist ein konstanter Bestandteil der tierischen Zelle und der Gewebssäfte.

Die *lokale Ätzwirkung der Zinksalze* wird bestimmt durch die Natur des Säurerestes. Zincum chloratum oder Zinkchlorid (ZnCl_2) ist stark dissoziiert und stark hydrolytisch gespalten. Es besitzt daher in wässriger Lösung eine stark saure Reaktion. Dementsprechend ist es ein *kräftiges Ätzmittel*, das z. B. in der Mundhöhle wegen seiner örtlich scharf begrenzten Ätzung zur Entfernung von Papillomen und Schleimhautwucherungen und zur Behandlung von überempfindlichen Zahnhälsen in 8—10%iger Lösung angewandt wird.

Zincum sulfuricum oder Zinksulfat (ZnSO_4) ist in wässriger Lösung weniger stark hydrolytisch gespalten. Seine Ätzwirkung ist viel geringer und es dient in 0,1—1—2%iger Lösung als Adstringens. Es besitzt in 1/100iger Lösung eine spezifische Heilwirkung bei der Diplobacillenconjunctivitis (AXENFELD).

Rp. Zinci sulfurici 0,01/10,0.

D.S. Augentropfen. — NB. Zum Tuschieren wird es in 1—2%iger Lösung verwendet.

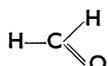
Zincum oxydatum, Zinkoxyd, ZnO , ist ein weißes in Wasser unlösliches Pulver, das sich wegen seiner schwach adstringierenden Eigenschaft besonders zur Wundbehandlung eignet. Es wird in Salben und Pasten bei den verschiedensten Hautleiden angewandt. Offizinell ist die *Pasta Zinci* (s. S. 117). Sie kann bei nässenden Wunden und Ekzemen verwandt werden. Bei längerem Gebrauch sieht man aber Ätzwirkungen.

Zinkleim wird hergestellt aus Zincum oxydatum 15,0, Gelatina alba 15,0, Glycerin 25,0, Aq. dest. ad 100,0, eventuell unter Zusatz von 5% Ichthyol u. a. Das Gemisch wird im Steingut- oder Blechtopf im Wasserbad mit kleiner Flamme unter öfterem Umrühren erwärmt, ohne daß es zum Aufkochen des Leims kommen darf. Noch warm wird der Leim mit dem Pinsel aufgetragen (MIETKE).

Alle Zinksalze, auch Zinkoxyd lösen sich im Magensaft und werden dadurch giftig. Gegenmittel bei Vergiftungen ist Kohle, Milch und Eiweiß (s. S. 336).

Das *Vergiftungsbild* wird beherrscht von der *Magen-Darmätzung*. In hohen Dosen kann Zink auch als *Capillargift* wirken. Es tritt dann gleichzeitig eine eigentümliche Wirkung auf die *quergestreifte Muskulatur* zutage, beginnend mit *Muskelzittern* und *Paresen* und endigend in vollständiger Muskellähmung durch peripheren Angriff. Leichte Erscheinungen dieser Art sollen beim Menschen auch nach Anwendung von Zinkoxyd auf ausgedehnten Wunden auftreten können (STEFF). Die alte Medizin hat in Verkennung des Angriffspunktes von mineralischem Mohnsaft oder metallischem Opium gesprochen.

Eine eigentümliche gewerbliche Erkrankung ist das *Zinkgießfieber*, das auch beim Gießen von Messing und beim autogenen Schneiden von Altmetall auftreten kann. Infolge der großen Flüchtigkeit des geschmolzenen Zinks und infolge Oxydation der Zinkdämpfe zu Zinkoxyd sind die Arbeiter beim Gießvorgang wie in ein Schneegestöber eingehüllt. 7—10 Stunden nach Einatmung von Zinkdämpfen setzt dann ein leichtes, mit Schüttelfrost verbundenes Fieber ein, das ohne weitere Nachwirkung schnell vorübergeht (Rost). Offensichtlich handelt es sich um eine foudroyant sich äußernde Vergiftung mit Zinkoxyd-Eiweißkomplexen, die sich in den Atemwegen bilden. Solche Metalldampffieber werden auch nach Kupfer, Nickel, Eisen und Antimon beobachtet.



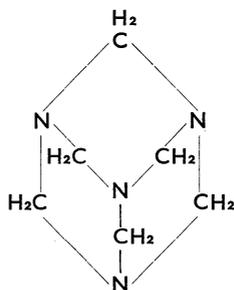
Formaldehyd

e) Organische Desinfektionsmittel.

Formaldehyd ist ein Nasen-Augen-Lungenreizstoff, der durch Verdampfen wässriger Lösungen von Formaldehyd solut. DAB. bzw. Formalin oder durch Erhitzen von Paraformaldehyd $\text{CH}_2 \left\langle \begin{array}{c} \text{O}-\text{CH}_2 \\ \text{O}-\text{CH}_2 \end{array} \right\rangle \text{O}$ entwickelt wird. Er entweicht auch bei Einwirkung von Kaliumpermanganat auf Formaldehydlösung. Dabei tritt Erhitzung ein, durch die das Gas ausgetrieben wird. Formaldehydgas dient zur Desinfektion von Räumen. Jedoch desinfiziert es nur zusammen mit Wasserdampf oder Wasser. Die Abstumpfung des Gases am Schluß der Desinfektion erfolgt durch Ammoniakgas. Ist die Vergasung ordnungsmäßig verlaufen, so dürfen aufgestellte Bakterienkulturen nicht mehr zur Entwicklung kommen.

Durch Verdünnen der offizinellen 35%igen Lösung mit Wasser entstehen die gebräuchlichen Formaldehydlösungen: 30—90 g von Formaldehyd sol. werden mit Wasser zu 1 Liter Desinfektionsflüssigkeit aufgefüllt und gut durchgemischt. In der so entstehenden 1—3%igen Lösung (auf Formaldehyd berechnet) dient er zum Abwaschen von infizierten Gegenständen. Seifenzusatz verbessert die Wirkung. Zur Desinfektion der Haut und der Schleimhäute wird er kaum benutzt, da er oberflächliche *Nekrosen* und langwierige *Dermatitis* herbeiführen kann. Nur in der Zahnheilkunde wird er Mundwässern zugesetzt zum Härten des stark aufgelockerten Zahnfleisches, allerdings nur in großen Verdünnungen.

Formaldehyd führt bei Einwirkung auf totes und lebendes Gewebe zu einer eigentümlichen „Gerbung“. Diese setzt so langsam ein, daß der unzersetzte



Hexamethylenetetramin

Formaldehyd in die Tiefe diffundieren kann, bevor er sich mit dem Gewebseiweiß verbindet. Die chemische Natur der entstehenden Verbindungen läßt sich besonders eindrucksvoll am Casein demonstrieren: Es entsteht das hornartige Galalith. Formaldehyd dient in 3,5%iger, auf Formaldehyd berechneter Lösung mit Weingeistzusatz, an 3 aufeinanderfolgenden Tagen aufgetragen, zur Behandlung von Fußschweiß und unter Abdecken der Umgebung in sogar 15%iger Lösung zur Entfernung spitzer Kondylome. In der Zahnheilkunde wird er in Form von Paraformaldehyd, aus dem sich langsam Formaldehyd abspaltet, zur Devitalisierung von Pulpagewebe verwandt.

Gegenmittel der Vergiftung sind Ammoniumsalze wie Salmiak oder verdünnte Ammoniaklösung (Vorsicht!), die der Spülflüssigkeit zugesetzt werden. Es entsteht das ungiftige **Hexamethylenetetramin**.

Diese Verbindung, seit 1894 als *Urotropin* im Handel, ist ein wichtiges Harndesinfektionsmittel. Im *alkalischen Medium* ist diese Substanz *beständig* und unwirksam.

Bei intravenöser Injektion z. B. durchwandert sie den Körper größtenteils unverändert und erscheint als solche in Harn und Galle. Die mangelnde Reaktionsfähigkeit ist auch der Grund ihrer weitgehenden Ungiftigkeit. Wenn auch bis zu 30 g peroral vertragen wurden, so ist, besonders intravenös, Vorsicht geboten.

Bei *saurer Reaktion* dagegen zerfällt Urotropin langsam unter Abspaltung des wirksamen Formaldehyds. Man braucht die Substanz nur in angesäuertem Wasser zu kochen, so tritt der Geruch nach Formaldehyd auf. Diese Zersetzung geht schon im sauren Magensaft vor sich, besonders, wenn die Substanz lange im Magen liegen bleibt. Dann kann bis zu 70% zersetzt werden (Breachwirkung). Es ist daher wichtig, daß Hexamethylentetramin den Magen schnell wieder verläßt. Man pflegt es vor den Mahlzeiten in viel Wasser zu geben.

Die Bildung von Formaldehyd im Harn ist von sehr verschiedenen Faktoren abhängig: Entscheidend ist die *Harnreaktion*, die zwischen p_H 5,0 und 5,5 liegen soll, und die durch vorherige Gaben von saurem Natriumphosphat (5—15 g), Phosphorsäure oder Salmiak eingestellt und kontrolliert wird (Abb. 95). Bei zu hohem Säuregrad des Harns kann infolge von stürmischer Formaldehydentwicklung Reizung der Harnwege auftreten. Bei *Polyurie* kann eine zu starke Verdünnung des Formaldehyds erfolgen. Die Flüssigkeitszufuhr ist daher zu beschränken. Auch ist die Frage der *Dosierung* wesentlich: Kleine Dosen sind vollständig unwirksam. Hohe Dosen indessen (Hexamethylentetramin in Tabletten zu 0,5 g, bis zu 10 Tabletten täglich) sind unter den obigen Bedingungen ungefährlich und wirksam bei den meisten Infektionen der Harnwege. In refraktären Fällen läßt sich auch die intravenöse Injektion versuchen (40 %ige Urotropinlösung in Ampullen 1—10 ccm täglich), doch sind damit größere Gefahren verbunden (Kreislaufkollaps). Auch Säuglinge sollen die Substanz gut vertragen (bis 1,0 g täglich); doch sind zuerst etwas geringere Dosen zu versuchen. Betreffs Behandlung von Infektionen der Gallenwege s. S. 348.

Teere. Die Teerarten — mögen sie aus Nadelhölzern gewonnen sein, wie *Pix liquida* (Holzteer), oder aus anderen Holzarten, wie *Pix betulina* (Birkenteer),

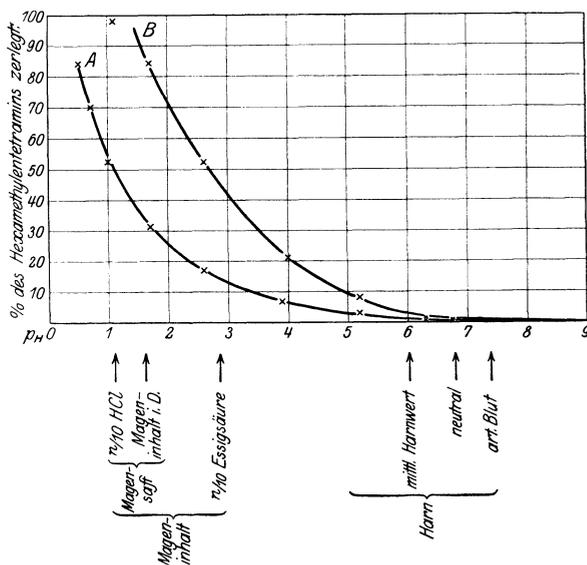


Abb. 95. Abhängigkeit der Hexamethylentetraminzerlegung von der H-Ionenkonzentration. Ordinate: Prozente des zugegebenen Hexamethylentetramins zerlegt. A Nach 1 Stunde bei 38°; B nach 6 Stunden bei 38°. Abscisse: Logarithmen der H-Ionenkonzentrationen. (Nach P. TRENDLENBURG.)

Pix Fagi (Buchenholzteer), *Pix Juniperi* (Wachholderteer) oder aus Steinkohle (*Pix Lithanthracis*) — enthalten nebeneinander eine große Reihe aromatischer Verbindungen, wie Kohlenwasserstoffe, Phenole, neben harzähnlichen Körpern. In alter Zeit wurden Holzteere gegen Zahnschmerzen, zum Einbalsamieren von Leichen, als Mittel gegen Läuse und zum Vertreiben von Ratten verwendet. Die Holzteerarten reagieren sauer durch organische Säuren, wobei man erinnert wird an den physiologischen Säureschutz der Haut (s. S. 387), die Steinkohlenteere alkalisch durch die Anwesenheit von Anilin und anderen Basen. Sie sind löslich in Ölen, Salben und Weingeist und führen, als 10—30%ige Salbe oder in 5—50%iger alkoholischer Lösung, auf die Krankheitsstelle gebracht (Acne, Scabies, Ekzeme, Psoriasis) unter schneller *Linderung des Juckreizes* zu einer lang anhaltenden tiefgreifenden *Entzündung*, die mit einer auffallenden ödematösen Infiltration einhergeht (s. S. 120). In akuten Fällen dürfen sie nicht angewendet werden; es kann sich dann die Haut in Blasen abheben. Gereinigte und dadurch reizlosere Teere sind als *Anthrasol*, *Balnacid* u. a. im Handel.

Rp. Picis betulinae 3,0
Lanolini, Vaselini āā ad 30,0.
M. f. unguentum. D. ad ollam
S. Äußerlich.

Bei Anwendung von Teer auf ausgedehnten Hautflächen kann eine phenolartige Vergiftung mit akuter Nephritis auftreten. Durch Verstopfung der Ausführungsgänge kann sich eine pustulöse Entzündung der Talgdrüsen entwickeln. Gelegentlich kann Juckreiz auftreten. Auch wird nach Teerbehandlung eine Sensibilisierung gegen Licht beobachtet. Gefürchtet sind bekanntlich die *gewerblichen Teercarcinome* (s. S. 314).

Das 10% Schwefel enthaltende *Ichthyol*, Ammonium sulfoichthyolicum, entsteht durch Schwefelsäurebehandlung der teerartigen Destillationsprodukte von bituminösen, fossile Fischreste und z. B. die schwer zerstörbaren oestrogenen Stoffe enthaltenden Schiefen (Stinkstein). Dadurch wird der Teer wasserlöslich.

Wegen seiner leicht reduzierenden, *antiseptischen*, mild *entzündungserregenden*, *jucklindernden* und keratoplastischen Wirkung bei guter lokaler Verträglichkeit wird das Ichthyol in der Dermatologie vielfach benutzt, z. B. unverdünnt oder in der gleichen Menge von Salbe aufgenommen bei Analfissuren und Furunkeln, in Salbenform (z. B. als Unguentum Ichthyoli F.M.B. mit einem Gehalt von 10%) bei Pruritus, Intertrigo, Ekzemen und gelegentlich auch bei Erysipel. In der Frauenheilkunde wird es zur Resorptionsförderung bei Parametritis angewandt. Innerlich gegeben macht Ichthyol Durchfälle, besitzt aber keine ausgeprägten Giftwirkungen. Ähnliche Präparate sind das farblose *Leukichthol* und das braungefärbte *Tumenolammonium*. Äußerlich in 2—10%iger wässriger Lösung oder 2—10%iger Salbe.

Rp. Ammonii sulfoichthyolici 2,0
Glycerini ad 20,0
M.D.S. Äußerlich, nach ärztlicher Vorschrift. — NB. Auf Tampon aufzutragen und in die Vagina einzuführen.

Phenol, früher Carbolsäure genannt, entsteht bei der fraktionierten Destillation von Steinkohlenteer. Phenol zeigt ein eigentümliches Verhalten zu Wasser.

Die farblosen oder rötlich gefärbten Krystalle nehmen Wasser auf und es entsteht *Phenolum liquefactum* mit ungefähr 90% Phenol. Setzt man indessen mehr Wasser zu, so fällt das Phenol unter Bildung einer milchigen Emulsion aus und geht erst bei 5—6% Phenol wieder in Lösung.

Phenol wirkt *stark desinfizierend*. Die gewöhnlichen Wundbakterien werden durch die 2—3%ige Lösung innerhalb von wenigen Minuten abgetötet. Die Carbolsäure war in früheren Zeiten das universelle Desinfektionsmittel (LISTER 1867), mit dem systematisch Operationswunden, Operateur und Assistenten, Instrumente und Verbandstoffe durch „Spray“ behandelt wurden. Das bedeutete den wichtigsten Schritt zur heutigen Asepsis.

Aus jener Zeit stammt auch die immer noch volkstümliche Behandlung von Wunden mit Carbolwasserumschlägen (Aqua phenolata DAB. 2%ig). Dadurch sind *schwere Zwischenfälle* entstanden, so daß es aus den Verbandkästen ausgemerzt wurde. Andererseits wird Phenol (oder Trikresol) in kleinen Mengen viel verwendet als antiseptischer Zusatz bei Injektionsflüssigkeiten (0,5%ig).

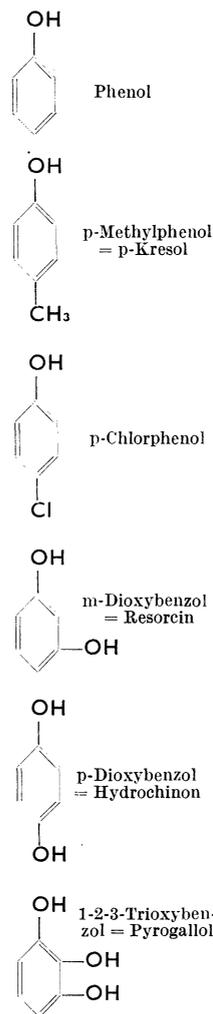
Phenol ist, wie alle Glieder dieser Reihe, ein allgemeines *Protoplasmagift*, das neben den Bakterien auch die Gewebszellen zerstört. Auf die Haut oder gar auf Schleimhäute als Phenolwasser aufgebracht, führt es zur *örtlichen Empfindungslosigkeit*. Es hat juckstillende Eigenschaften. Im Gegensatz zur üblichen örtlichen Schmerzbetäubung ist die Phenolanästhesie kaum reversibel, vielmehr gehen die betroffenen Zellen und Nervenendigungen langsam zugrunde, und es entsteht an der empfindungslosen Stelle eine örtliche, oft tiefgreifende *Ätzung*. Bei Umschlägen mit Phenolwasser kann an Fingern und Zehen sogar *Gangrän* auftreten. Die eigentümliche Kombination von *Empfindungslosigkeit* und *Ätzung* kann andererseits erwünscht sein z. B. bei der Abtötung der Zahnpulpa durch kurzes Auflegen von Phenolkrystallen.

Löst man Phenol in Öl oder in Campher, so wird es auf Grund seines Verteilungsquotienten nur langsam in die umgebende wässrige Lösung übergehen können. Aus einer *Phenol-Campher*mischung von 30—40% Campher wird so lange Phenol herausdiffundieren, bis die Phenolkonzentration in der umgebenden Gewebsflüssigkeit ungefähr 1% beträgt. Solche Mischungen bilden daher ein Depot, aus dem langsam, aber lang anhaltend Phenol in nicht *ätzender*, aber *lokalanästhesierender* und *desinfizierender* Konzentration abgegeben wird. Solche Mischungen bezeichnet man auch als *Pufferantiseptica*. Sie werden hauptsächlich in der Zahnheilkunde angewandt.

Eine medizinale Vergiftung mit Carbolsäure, die früher an der Tagesordnung war, kommt wegen deren zunehmenden Unbeliebtheit (Carbolekzem) und wegen der weitaus besseren Wirkung anderer Desinfektionsmittel kaum noch vor.

Vergiftungen sind auf Unfall oder kriminelle Handlung zurückzuführen.

Auf Schleimhäuten tritt in kürzester Zeit eine schwere, tiefgreifende Ätzung auf, die zu sofortigem *Schock* führen kann. Die resorptive Wirkung nach Aufnahme des



Phenols durch Schleimhäute oder ausgedehnte Wundflächen kommt von seiten des *Zentralnervensystems*. Bezeichnend ist beim Menschen das Nebeneinander von Erregung (Rausch, Delirium, Muskelzittern u. a.) und Lähmung (Mattigkeit, Gefäßkollaps). Bei Tieren, selten beim Menschen, treten klonische Krämpfe hinzu. Der Tod erfolgt im Koma. Von den Drüsen werden besonders die *Nieren* betroffen. Diese sezernieren nach Phenolzufuhr einen braungrünen bis nahezu schwarzen Urin. Diese Farbe entsteht durch Oxydationsprodukte wie Hydrochinon und dessen Abkömmlinge. Der größte Teil des Phenols wird indessen unversehrt an Glucuronsäure oder Schwefelsäure gepaart ausgeschieden. Bei Kindern ist gelegentlich nach Carbolwasserumschlägen *Hämaturie* beobachtet worden.

Gegenmittel sind Zuckerkalk zur Ausfällung eines unlöslichen Phenolats oder große Dosen (z. B. 300 ccm) Paraffin zur Aufnahme und schnellen Ausscheidung des Phenols.

Kresole sind Abkömmlinge des Phenols der obenstehenden Konstitution. Je nach der Stellung der CH_3 -Gruppe erhält man Ortho-, Meta- oder Para-Kresol. Die *Rohkresolfraktion* des Steinkohlenteers (Cresolum crudum DAB.) enthält ein Gemisch dieser 3 Kresole, das in gereinigter Form als *Trikresol* im Handel ist. Es wirkt etwas stärker desinfizierend als die Einzelbestandteile und erheblich, ungefähr 3mal, stärker als Phenol.

Die Wirkung wird weiter verstärkt durch Aufnahme des Rohkresols in Seifenlösung. Es bildet sich eine klare, rotbraune Flüssigkeit *Liquor Cresoli saponatus* (DAB.) mit rund 50% Rohkresol. Ähnlich ist das Lysol zusammengesetzt. 3—4 Eßlöffel Kresolseifenlösung (50 g) auf 1 Liter Wasser ergibt das *Kresolwasser* (*Aqua cresolica* DAB. ist 10% ig), das zur Desinfektion im Krankenzimmer dient. In 1—2% iger Lösung wird es auch zur Desinfektion der Hände angewandt.

Örtliche Schmerzbetäubung und Ätzwirkung, Giftigkeit und Vergiftungssymptome und auch die Indikationen des Kresols sind ähnlich denen des Phenols.

Ein mit Butylalkohol verestertes Kresol ist als *Jocodon* im Handel. Es besitzt spezifische Wirkungen gegen Pilzinfektionen der Haut, und zwar in einer Verdünnung 1:2000 bis 1:3000. In den Ruhrbergwerken werden solche Lösungen als prophylaktische Maßnahme angewandt. Bei akuter Infektion werden Bäder in einer Lösung von 1:3000, 2mal täglich je 10 Minuten verordnet.

Chlorierte Phenole. Durch Einführung von Chlor in das Phenolmolekül erhält man *stärker wirksame* Desinfektionsmittel von *verminderter Giftigkeit*. Das *Para-Chlorphenol* ist 3—5mal stärker als Phenol, seine übrigen Eigenschaften sind nicht wesentlich verschieden von ihm.

Auch unter den Chlorabkömmlingen des Kresols sind besser wirksame Stoffe gefunden worden, z. B. das p-Chlor-m-Kresol, das in Mischung mit dem stark wirksamen Chlorxylenol in Seifenlösung als *Sagrotan* im Handel ist. Es wird wegen seiner Geruchlosigkeit besonders in der Geburtshilfe verwandt ($\frac{1}{2}$ —5% ig).

Dioxybenzole. Von diesen Stoffen besitzt allein das *Resorcin* eine medizinische Bedeutung, während Brenzkatechin nur als Methyläther (Guajakol) und Hydrochinon nur in Form des Arbutins im Bärentraubenblätterttee eine Rolle spielt. Chemisch sind die Dioxybenzole durch starke *Reduktionswirkung* ausgezeichnet. Sie nehmen begierig Sauerstoff auf. Diese Reduktionswirkung ist in Trioxybenzolen wie Pyrogallol und besonders im Chrysarobin und Cignolin noch erheblich gesteigert. Zu den reduzierenden Stoffen gehören auch die Schwefelteere wie Ichthylol und die eigentlichen Teere, die etwas stärker wirken

als Resorcin. Alle reduzierenden Stoffe wirken in starker Verdünnung *keratoplastisch*. Entsprechend der zunehmenden Reduktionswirkung Resorcin < Pyrogallol < Chrysarobin und Cignolin finden sich bei höheren Konzentrationen eine zunehmende *Epithelauflockerung* und *juckstillende* Wirkung sowie eine sich steigernde *Entzündungsreaktion*. Man macht von solchen reduzierenden Stoffen Gebrauch bei der Behandlung der Psoriasis.

Rp. Resorcini 4,0

Sulf. praecipit. 10,0

Vaselini ad 100,0.

M. f. ung. D. ad ollam. S. Nach ärztlicher Vorschrift. — NB. Nach Entfernen der Schuppen mit 1%iger Salicylsalbe 3—4 Tage lang auftragen, dann eventuell Resorcingehalt steigern.

Resorcin ist, verglichen mit den beiden anderen Dioxybenzolen und verglichen mit dem Phenol, durch *verringerte Giftigkeit* ausgezeichnet. Auch die *Ätzwirkung* ist im Resorcin gegenüber dem Phenol vermindert. Sie äußert sich nur noch rein oberflächlich und beschränkt sich auf eine *Auflockerung der Epithelschicht* (Schälsalben und -pasten mit 5—10% Resorcin und mehr). Gleichzeitig setzt eine *milde Entzündung* ein. Die Desinfektionswirkung und auch das *Vergiftungsbild* der Dioxyphenole sind *phenolähnlich*.

Nach 5%iger Resorcinsalbe sind bei Säuglingen, und bei 10—20%iger Salbe auch beim Erwachsenen tödliche Vergiftungen vorgekommen, wenn größere Hautbezirke damit behandelt wurden. Im Harn findet man nach diesen Stoffen *dunkelgefärbte* Oxydationsprodukte neben Glucuron- und Sulfosäuren. — Hydrochinon wird zur Heringskonservierung empfohlen.

Hexylresorcin (= Caprokoll) und seine Homologen (Heptyl-, Oktyl- usw.) werden örtlich (z. B. bei Pilzinfektionen oder Gonorrhoe, s. S. 487) und innerlich (als Harndesinfektionsmittel, s. S. 473, oder Wurmmittel, s. S. 374) angewendet. Trotz örtlicher Reizwirkung zeichnen sie sich durch weitgehende Ungiftigkeit aus. Überempfindlichkeiten!

β-Naphthol, ein Oxydationsprodukt des Naphthalins, besitzt der Konstitution entsprechend phenolähnliche Wirkungen. Es ist ein starkes Desinfizienzmittel und wurde früher auch als Wurmmittel verwendet. Gelegentlich erweist es sich als schweres Nierengift, und kann auch Hämolyse auslösen. An der Augenlinse kann im Experiment „Naphthalinstar“ erzeugt werden.

Anhang.

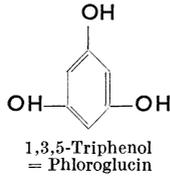
Folia uvae ursi, Bärentraubenblätterttee, enthalten als wirksames Harndesinfektionsmittel das Arbutin neben Methylarbutin. Diese Glykoside gehen zum Teil unzersetzt in den Harn über und wirken als solche schwach desinfizierend, zum Teil aber spalten sie sich in Zucker und Hydrochinon bzw. Methylhydrochinon, und nach dieser Spaltung scheinen neue Desinfektionsmittel durch Oxydation zu entstehen. Wichtig ist, daß Bärentraubenblätterttee auch bei alkalischem Harn wirksam ist.

Arbutin ist auch im *Heidekraut* (*Erica vulgaris*) vorhanden, das gelegentlich in der Volksmedizin verwendet wird.

Der hohe Gerbsäuregehalt (ungefähr 30%) wirkt adstringierend, ist aber für die Harndesinfektion unwesentlich.

Pyrogallol und **Phloroglucin** sind die wichtigsten *Trioxybenzole*. Davon ist Pyrogallol, 1,2,3-Trioxybenzol, eines der wichtigsten Lupus- und Psoriasismittel (in 5—10%iger Salbe). Es nimmt begierig Sauerstoff auf. Haut und Haare

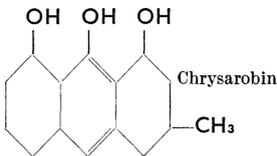
werden dabei braunschwarz gefärbt. Infolge seiner starken Reduktionskraft wirkt Pyrogallol weitaus energischer als Resorcin. Man muß unter Umständen mit starker Ätzwirkung und heftiger Entzündung rechnen. Daher sollte der Gebrauch dem Facharzt oder dem erfahrenen Allgemeinpraktiker vorbehalten bleiben, ebenso wie der des Chrysarobins und Cignolins.



Pyrogallol besitzt die *Gehirnwirkung* des Phenols. Außerdem ist es ein starker *Methämoglobinbildner* und kann *schwere Nierenschädigung* herbeiführen, ausgehend in Anurie durch Verstopfung der Harnkanälchen mit abgestoßenen Epithelien und Blutkörperchen. Bei der Behandlung größerer Hautflächen mit Pyrogallosalbe ist diese hohe Giftigkeit zu beachten.

Phloroglucin, 1,3,5-Trioxybenzol, ist die Muttersubstanz der wichtigsten Bandwurmmittel wie Filix, Flores Koso u. a.

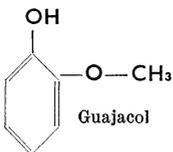
Chrysarobin aus Goapulver (*Andira araroba*) ist, abgesehen vom synthetischen Cignolin (Dioxyanthrachinon), die am stärksten reduzierende Verbindung, die in der Medizin angewandt wird. Es enthält ein Gemisch von Anthrachinon-



abkömmlingen. Infolge Sauerstoffaufnahme bildet sich daraus Chrysophansäure, die auch im Harn erscheint, der sich nach Zusatz von Alkalien rot färbt. Es ist der gleiche Farbstoff, der nach Gebrauch von *Rhizoma Rhei* in den Harn übergeht. Chrysarobin und Cignolin bilden die *Ultima ratio* bei der

Behandlung der Psoriasis — (in $\frac{1}{2}$ —5%igen Salben, in Kollodium (10%) oder Chloroformlösung (10%) — werden aber auch bei anderen hartnäckigen Hautkrankheiten verwandt. Cignolin ist etwa 10mal wirksamer als Chrysarobin und muß entsprechend niedriger dosiert werden. Wegen der schweren Ätzwirkung sollen beide Stoffe am Kopf nicht verwandt werden, da gefährliche Hornhautgeschwüre und auffallende Verfärbungen der Haut und Haare auftreten (rot, braun, braunviolett). Trotz dieser Vorsicht soll nach Chrysarobin in 4—5% aller Fälle *Conjunctivitis* auftreten; auch ist Überempfindlichkeit sehr häufig. Bei Anwendung auf größeren Flächen kann *Nierenreizung* (Albuminurie und Hämaturie) entstehen.

Kreosot wird gewonnen durch Destillation von Birkenteer (*Pix betulina*) oder Buchenholzteeer (*Pix fagi*). Es enthält ein *Gemisch der verschiedensten Phenol-derivate*. Neben kleinen Mengen von Kresol, Xylenol u. a. und neben Kohlenwasserstoffen ist der wichtigste Bestandteil (60—90%) das Guajacol, ein Methyläther des Brenzkatechins. Kreosot besitzt in Substanz ätzende Eigenschaften und einen rauchähnlichen Geruch, der Mücken fernhält (in 20%iger Salbe anzuwenden).



Der Konstitution des Hauptbestandteils entsprechend besitzt Kreosot *phenolartige* Eigenschaften. Indessen ist seine

Desinfektionswirkung stärker und die lokale Reizwirkung geringer, obwohl in starker Konzentration Ätzwirkungen am Magen-Darm auftreten.

Lokal wird es gelegentlich an Stelle des Phenols angewendet und besitzt dann ähnliche örtlich schmerzbetäubende und desinfizierende Eigenschaften.

Die wichtigste Allgemeinwirkung nach Verordnung von zuckerüberzogenen Kreosotpillen (*Pilulae Kreosoti* DAB. zu 0,05 bzw. 0,1 g, täglich 3—8 Pillen)

beruht auf einer, wenn auch *geringen Ausscheidung durch die Bronchialschleimhaut*. Hier führt Kresot zu einer lokalen Umstimmung und damit zu einer *Sekretionsbeschränkung* bei stark sezernierenden akuten und chronischen Bronchitiden.

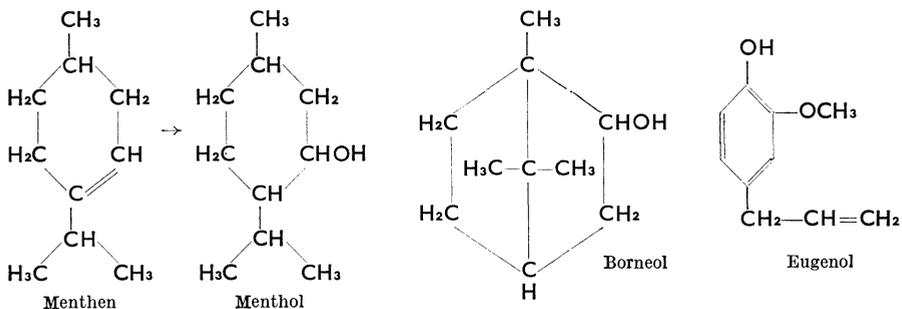
Diese wertvolle Eigenschaft des Kresots hat zu vielen synthetischen Versuchen geführt. Ein häufig verwendetes Prinzip bei allen Stoffen, die vom Magen schlecht vertragen werden, besteht darin, diese in schwerlösliche Form überzuführen, aus der erst in der Alkaleszenz des Darmes sich der wirksame Stoff wieder abspaltet, wie das z. B. beim Kresotcarbonat und Guajacolcarbonat der Fall ist. *Guajacol carbonicum* DAB. — auch als Duotal im Handel — und *Kresival* (kresolsulfosaures Calcium in sirupöser Lösung) haben sich unter derartigen Hustenmitteln, auch durch gute Verträglichkeit, bewährt. Kresot ist in früherer Zeit viel bei Lungentuberkulose verordnet worden. Hier mag eine spezifische Reizung der Magenschleimhaut beteiligt sein, die eine Appetitverbesserung zur Folge hat, aber auch zu Verdauungsstörungen führen kann. Seine desinfizierende Wirkung äußert sich auch im Darm; nach genügend hohen Dosen ist eine Verminderung der Darmflora nachzuweisen.

Die Allgemeinvergiftung ist phenolartig unter starker Beteiligung der Niere, durch die das Kresot in Form seines Oxydationsproduktes oder als gepaarte Schwefelsäure und Glucuronsäure ausgeschieden wird. *Kresotphosphat* ist früher an Stelle von Kresot empfohlen worden. Es ist ein schweres Nervengift (s. S. 101).

Zephirol. Eine neue Gruppe von Desinfektionsmitteln ist mit dem *Zephirol* auf dem Markt erschienen. Es handelt sich um eine wässrige Lösung von Fettsäureabkömmlingen (hochmolekularen Alkyl-Dimethyl-Benzyl-Ammoniumchloriden), die wie Seife schäumt und dadurch reinigt, die gleichzeitig farb-, geruch- und weitgehend reizlos ist und die gegen die meisten Bakterien stärker wirkt als Kreselseifenlösung. In eiweißhaltigen Medien ist ihre Wirkung nur wenig abgeschwächt. Ebenso wie Sublimat zeichnet sich Zephirol durch größte Haltbarkeit unter den Desinfektionsmitteln aus. Ein Zusatz von 1% Natriumnitrit schützt Metalle gegen Rosten. Auf etwaige Überempfindlichkeit ist zu achten.

f) Ätherische Öle.

Die Wasserdampfdestillation der natürlichen Geruchsstoffe aus Blättern, Blüten und Früchten ist mit einfachen Vorrichtungen möglich und war den Kulturvölkern des Altertums, aber auch vielen primitiven Völkern bekannt, ebenso wie deren Anwendung bei Wunden und Infektionen. In Büchern des Deutschen Mittelalters finden sich Pläne von Destillationsanlagen mannigfachster Konstruktion als Zeichen für eine ausgedehnte Anwendung derartiger ätherischer Öle.



Allgemein gesehen haben sie mit fettsäurehaltigen Pflanzenölen nur einige physikalische Eigenschaften gemeinsam. Die meisten von ihnen enthalten vielmehr einen Benzolkern als solchen oder — hydriert als Cyclohexanring — mit angehängten Seitenketten. Im unoxydierten Zustand werden solche Stoffe als *Terpene* bezeichnet. Unter natürlichen Bedingungen sind sie leicht oxydierbar. Als erste Stufe entstehen so Stoffe mit phenolischen Hydroxylgruppen, und damit hängt zusammen, daß gewisse Grundeigenschaften des Phenols bei ihnen zum Vorschein kommen, nämlich eine Kombination von örtlich betäubender und desinfizierender Wirkung. Besonders ausgesprochen ist das im Eugenol, dem riechenden Prinzip der Gewürznelken, dem Menthol (s. unten), weniger deutlich aber auch im Vanillin, dem Riechstoff der Vanille, dem Zimtöl, Rosmarinöl u. a.

Bei weiterer Oxydation bilden sich auf einer nächsten Stufe die ketonhaltigen *Pflanzencampher*, zu denen besonders der Campher selber zu zählen ist. Die Oxydation der Terpene führt nebenher unter Giftigkeitssteigerung zu *organischen Peroxyden*, die durch besonders starke Desinfektionswirkung ausgezeichnet sind. Zu diesen gehört z. B. das Ascaridol.

Als Beispiel sei angeführt, daß das Menthol sich herleitet aus dem cyclischen Kohlenwasserstoff Menthen, einem Terpen. Als weitere, häufig wiederkehrende Grundstruktur sei die Formel des Borneols, als Beispiel eines ungesättigten ätherischen Öls sei die des Eugenols wiedergegeben. Auf die Formeln des Camphers (s. S. 302) und des Ascaridols (s. S. 368) sei verwiesen.

Indessen finden sich unter den ätherischen Ölen auch Stoffe völlig anderer Konstitution, wie die schwefelhaltigen Öle der Zwiebelgewächse und des Senfkorns oder Bittermandelöl (Benzaldehyd) und Gaultheriaöl (Salicylsäuremethylester) sowie die große Reihe der Fruchtäther. Die Gruppe der ätherischen Öle wird demnach zusammengeschlossen durch ihre Funktion als charakteristische Geruchsstoffe der Pflanze, durch die Art ihrer Gewinnung und durch einige gemeinsame physikalische Eigenschaften. Sie besitzen keinen gemeinsamen pharmakologischen Typus, obwohl einige grundsätzliche Eigenschaften weit unter ihnen verbreitet sind.

Im Tierkörper erfahren die meisten ätherischen Öle das gleiche Schicksal, sie werden nämlich durch *Koppelung an Glucuronsäure*, gewöhnlich nach vorheriger Oxydation, entgiftet. Einzelne ätherische Öle indessen verlassen als solche und nur zum Teil als Glucuronsäureabkömmlinge den Körper wieder.

Am auffälligsten ist die *Ausscheidung durch die Atemluft*, z. B. bei Oleum Eucalypti, Thymi, Pimpinellae, Anisi, Salviae. Diese mögen dabei auf die Bronchialsekretion einwirken (s. S. 313). Andere werden zum Teil in freier Form durch die Nieren ausgeschieden, führen dabei entweder zur Diurese, wie die ätherischen Öle des Wachholders u. a. (s. S. 462), oder wirken nach Passieren der Niere desinfizierend auf die Harnwege (s. unten). Es gibt auch ätherische Öle, die in den *Schweiß* übergehen, wobei an die schweißhemmende Wirkung der Camphersäure und des Salbeis erinnert sei, und andere, die sich in der *Milch* wiederfinden, dieser den charakteristischen Geruch des ätherischen Öls mitteilend.

Pharmakologie. Die meisten ätherischen Öle besitzen eine mehr oder weniger starke *örtliche Reizwirkung*. Diese äußert sich in scharfem brennendem Geschmack; daher dienen viele dieser Stoffe als Gewürze. Auf der Haut wirken

sie entzündungserregend, manche sogar blasenziehend, oft unter chemotaktischer Anlockung der Phagocyten wie das Terpentinöl. Die wichtigsten, zum Zwecke der Entzündungserregung therapeutisch verwendeten ätherischen Öle sind S. 123 beschrieben.

Von dieser Regel machen einige ätherische Öle eine Ausnahme, die im Gegenteil eine entzündungswidrige Wirkung besitzen, wie das Kamillen- und Fenchelöl, oder wenigstens in genügender Verdünnung vom Gewebe gut vertragen werden, wie Thymol und Eugenol. Bei Injektion ins Gewebe führen allerdings auch die letzteren beiden Stoffe noch zu Entzündungsvorgängen.

Die meisten ätherischen Öle besitzen eine *Desinfektionswirkung*. Als *äußere* Desinfektionsmittel werden hauptsächlich *Menthol*, *Thymol* und *Eugenol* (aus Nelkenöl) verwendet, neben Harzen und Balsamen, die seit alter Zeit zur Wundbehandlung dienen. Doch gibt es viele andere ätherische Öle, die ebenso starke oder sogar stärkere Desinfektionswirkung besitzen wie besonders die *carvacrolhaltigen* ätherischen Öle, wie Pfefferkrautöl und Origanumöl (aus *Origanum hirsutum*), die borneolhaltigen Öle (Lavendel-, Rosmarin-, Spiköl), daneben Zimtöl, Cassiaöl, Eucalyptusöl und besonders Senföl.

Menthol, aus Pfefferminzöl (*Oleum Menthae piperitae*) dargestellt, ist eine campherähnliche Verbindung, die in alkoholischer Lösung gute Desinfektionswirkung entwickelt. Seine große Beliebtheit in Mundwässern und Zahnpasten ist indessen hauptsächlich einer eigentümlichen *Erregung der kälteempfindlichen Nervenendigungen* zuzuschreiben. Diese merkwürdige Eigenschaft äußert sich auch beim Behandeln der Haut mit Menthol oder mentholhaltigen Tinkturen oder mit sog. „Migränestiften“, die fast augenblicklich ein erfrischendes Kältegefühl zur Folge haben. An Hautstellen, an denen die wärmeempfindlichen Nerven überwiegen, wie an den Augenlidern, bestimmten Gelenken, am Abdomen, tritt dagegen ein Wärmegefühl ein. Auch erfolgt eine milde *örtliche Betäubung*, die sich besonders in einer *jucklindernden* Wirkung äußert, z. B. bei Prurigo und Pruritus ani et vulvae (2%ige Salbe).

Als jucklinderndes Mittel wird es — neben alkoholischen Lösungen von Citronensäure, Essigsäure, Phenol u. a., neben Teerpräparaten und Mitigal — in 1—2%iger alkoholischer Lösung (*Mentholspiritus*) angewendet; doch muß man in Betracht ziehen, daß der Juckreiz auch als allergische Reaktion oder als Zeichen einer Stoffwechselerkrankung (Diabetes, Ikterus [Gallensäure] u. a.) entstehen kann. Auch der Schnupfen mag unter Mentholbehandlung infolge des einsetzenden Kältegefühls gelegentlich weniger lästig sein.

Rp. Pulvis Mentholi sternutatorius F.M.B. 10,0.

S. Schnupfpulver. — NB. Enthält Menthol, Acid. boric. und Saccharum Lactis.

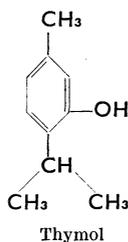
Die *innere Anwendung* von Menthol erfolgt hauptsächlich in Form von Pfefferminztee, z. B. bei der Behandlung der akuten Gastritis neben der üblichen Hungerkur. Als neue Eigenschaft tritt dabei eine *spasmolytische* Wirkung zutage, die sich auch bei leichter Gallensteinkolik im Verschwinden der krampfhaften Schmerzen äußern kann. Aqua Menthae piperitae dient als Geschmackskorrigens bei Magen-Darmleiden.

Menthol ist in toxikologischer Hinsicht weitgehend indifferent. Bei hohen Konzentrationen indessen oder bei Überempfindlichkeit bleibt die Mentholwirkung nicht beschränkt auf die Nervenendigungen, sondern greift auch auf andere Gewebe über (*Entzündungserscheinungen!*). In früherer Zeit ist es

grammweise bei Sommerdiarrhoe angewandt worden, ohne besondere Nebenwirkung. Nur bei kleinen Kindern unter 3 Jahren ist nach Einführung von Mentholsalbe in die Nase ganz vereinzelt eine akute Schwellung der Glottis mit Erstickungserscheinungen beobachtet worden.

Coryfin ist ein Abkömmling des Menthols (Mentholäthylglykolsäureester), der langsam Menthol abgibt, infolgedessen eine mildere und länger anhaltende Wirkung besitzt.

Thymol ist ein schwerlöslicher Abkömmling des Phenols. Zuerst aus Thymian (*Thymus vulgaris*) dargestellt, wird es heute synthetisch gewonnen.



Seine Desinfektionswirkung ist 25mal stärker als die des Phenols. Es ist besonders auch gegen Wundbakterien wirksam. Es entfaltet nicht mehr die lokalbetäubende und ätzende Wirkung der anderen Phenolabkömmlinge; im Gegenteil wird es auch von den Schleimhäuten gut vertragen (Abschilferung des Epithels in höheren Konzentrationen). Thymol ist daher ein ausgesprochen *gewebefreundliches Desinfiziens*, dessen blumenähnlicher Geruch gleichzeitig zur *Desodorierung* führt. Es ist daher besonders beliebt in alkoholischen Mundwässern sowie zur Spülung von schlecht riechenden Wunden, von Hohlräumen und Empyemen in kaltgesättigter wässriger Lösung (1:1100). Zu dem letzteren Zwecke eignet es sich auch besonders durch seine verhältnismäßige *Ungiftigkeit*. Bei chronischer Anwendung dagegen, z. B. in Mundwässern, sind Fälle von Thyreotoxikose beschrieben worden (EDENS); diese Schilddrüsenwirkung wurde auch im Tierexperiment nachgewiesen.

Thymol wird in hohen Dosen (4—6 g) auch als Wurmmittel gegen Ankylostoma und Bandwurm benutzt. Diese Dosis wird innerhalb von 4 Stunden, in 2—4 Portionen verteilt, verabreicht, um die etwa auftretenden Vergiftungserscheinungen frühzeitig zu erkennen und wird dann mit nachfolgendem Abführmittel im allgemeinen gut vertragen. Höhere Dosen dagegen führen vielfach — besonders bei schlechter Nachbehandlung (s. S. 366) — zu Nebenwirkungen (Rauschzustände, Exantheme, Leibschmerzen, Erbrechen, Albuminurie, Kollaps). In Fällen von Anämie und bei allgemeiner Hinfälligkeit ist besondere Vorsicht geboten. Hier sind die oben angegebenen Dosen viel zu hoch.

Thymol wird in hohen Dosen (4—6 g) auch als Wurmmittel gegen Ankylostoma und Bandwurm benutzt. Diese Dosis wird innerhalb von 4 Stunden, in 2—4 Portionen verteilt, verabreicht, um die etwa auftretenden Vergiftungserscheinungen frühzeitig zu erkennen und wird dann mit nachfolgendem Abführmittel im allgemeinen gut vertragen. Höhere Dosen dagegen führen vielfach — besonders bei schlechter Nachbehandlung (s. S. 366) — zu Nebenwirkungen (Rauschzustände, Exantheme, Leibschmerzen, Erbrechen, Albuminurie, Kollaps). In Fällen von Anämie und bei allgemeiner Hinfälligkeit ist besondere Vorsicht geboten. Hier sind die oben angegebenen Dosen viel zu hoch.

Aus gemeinem Thymian wird in neuerer Zeit ein *Extractum Thymi fluidum* DAB. hergestellt, das als wirksames Keuchhustenmittel gilt (3mal täglich 10—15 Tropfen). Wirksam sind offensichtlich noch unbekannt spasmolytisch wirkende Stoffe (LENDLE). Andererseits soll sich infolge vermehrter Bronchialsekretion ein trockener Husten leichter lösen. Für den gleichen Zweck dienen Sirupus Thymi (3mal täglich 1 Teelöffel) und Spezialpräparate wie Thymipin, in denen nebenher die Wirkung der konzentrierten Zuckerlösung sich äußert.

Oleum Caryophylli (Nelkenöl), mit einem Gehalt von 80—96% Eugenol, wird unverdünnt behelfsmäßig als örtlich betäubendes und desinfizierendes Mittel, z. B. bei Caries bis zur technischen Zahnbehandlung, angewendet. Das reine Eugenol dient dem gleichen Zweck, unverdünnt oder in Mischung mit Phenol oder Chloroform. Es ist in Zahnwurzelfüllmassen enthalten.

Harndesinfektionsmittel. Der Volksmedizin entstammen einige Desinfektionsmittel der Harnwege, deren Wirkung dadurch erkannt wurde, daß man nach ihrem Gebrauch fäulniswidrige Eigenschaften des Harns beobachtete.

Balsamum Copaivae aus Südamerika, eine gelbbraune, öartige Substanz, enthält eine Reihe von Terpenabkömmlingen und von Harzsäuren. Die ersteren werden als gepaarte Glucuronsäuren, die letzteren unverändert mit dem Harn ausgeschieden. Sie wirken leicht diuretisch und entfalten dabei antiseptische Eigenschaften (0,5—1,0 g, mehrmals täglich in Kapseln nach den Mahlzeiten). Sie besitzen gleichzeitig eine *mäßige Reizwirkung* auf die Harnwege, so daß sie im akuten Stadium der Gonorrhoe nicht verordnet werden sollen. Bei hohen Dosen können Magenbeschwerden, *Nierenschmerzen* und *Albuminurie* auftreten. Bei der Salpetersäureprobe auf Eiweiß ist zu beachten, daß auch die Ausscheidungsprodukte von Copaivabalsam eine albuminähnliche Fällung verursachen. Durch Zusatz von Alkohol indessen gehen diese Stoffe in Lösung. Auch die *Haut* stellt ein Ausscheidungsorgan dar, so daß durch die örtlich reizenden Copaivastoffe mannigfaltige dermatologische Bilder entstehen können. Ein weiterer Nebenbefund ist die *Hemmung der Bronchialsekretion* wie bei anderen ätherischen Ölen, die durch die Bronchialschleimhaut ausgeschieden werden und dabei eine heilsame Entzündung setzen.

Oleum Santali, Sandelöl, wurde im Orient seit urdenklicher Zeit zu kosmetischen und medizinischen Zwecken und auch zum Einbalsamieren der Leichen angewandt. Es enthält ebenfalls als wirksame Stoffe einige Terpene, die als solche oder auch in Form der Glucuronsäuren antiseptische und fäulniswidrige Eigenschaften besitzen. Erhalten hat sich bis heute sein Gebrauch bei subakuter und chronischer Gonorrhoe, obwohl es ebenso wie Copaivabalsam nicht auf die Gonokokken einwirkt, sondern nur bestimmte Krankheitssymptome beeinflußt. Das Öl besitzt kratzenden Geschmack, verursacht aber seltener als Copaivabalsam Nieren- und Hautreizung. In höchsten Dosen hat es narkotische Giftwirkungen.

Darmdesinfektionsmittel. Neben Anis-, Juniperus- und Cajeputöl, die in der indischen Volksmedizin als Choleramittel verwandt werden, ist die Knoblauchbehandlung infektiöser Darmerkrankungen in tropischen und subtropischen Ländern allgemein verbreitet.

Knoblauch, die Knolle von *Allium sativum*, enthält ein schwefelhaltiges ätherisches Öl, das, an Kohle adsorbiert, seinen bekannten Geschmack und Geruch völlig verliert (Allisatin). Im Darmkanal wird dieses Adsorbat wieder aufgespalten, und das ätherische Öl verläßt den Körper teilweise mit der Atemluft. Der dabei in der Mundhöhle auftretende Geruchstoff kann durch verdünnte Chloraminlösung zerstört werden.

Knoblauchpräparate sind gelegentlich bei infektiösen Darmkrankheiten und bei Verdauungsstörungen unbestimmter Natur gut wirksam. Sie dienen auch zum Abtreiben von Ascariden. Damit ergibt sich ein Übergang der Darmdesinfektionsmittel zu den *Wurmmitteln* unter den ätherischen Ölen wie *Oleum Chenopodii* (s. S. 368) und *Oleum Tanacetii* aus Rainfarn (*Tanacetum vulgare*). Hier seien auch *Insektenmittel* wie Nelkenöl bzw. Eugenol, Eucalyptusöl, Pfefferminzöl u. a. erwähnt.

Als weitere, unter den ätherischen Ölen weit verbreitete Eigenschaft ist die **spasmolytische** Wirkung zu betrachten. Sie äußert sich bereits beim *Menthol* (s. o.), ist aber besonders stark bei *Fenchel* (*Fructus Foeniculi*), *Kümmel* (*Fructus carvi*), *Anis* (*Fructus Anisi*) und bei *Kamillenblüten* (*Flores Chamomillae*) (s. S. 119). Als *Carminativa* führen sie bei Kindern zum Abgehen von Gasen, mögen diese durch Spasmen am Mageneingang (Aufstoßen) oder durch Spasmen des Darmes angehäuft sein (Abgang von Flatus!). Sie wirken aber auch antagonistisch bei Spasmen und Koliken, die durch Abführmittel, besonders der Anthrachinonreihe, herbeigeführt werden. Anis erhielt von den Alten das schmückende Beiwort „*Solamen intestinorum*“. Beim Erwachsenen ist die carminative und spasmolytische Wirkung von Anis (von besonderen Fällen abgesehen) zu schwach.

Fructus Foeniculi, von *Foeniculum vulgare*, Fenchel, werden allgemein als Tee verabreicht (1 Teelöffel auf eine Tasse in der Kinderpraxis), der gleichzeitig appetitanregend und beruhigend wirkt. *Aqua Foeniculi* eignet sich besonders als Lösungsmittel für andere Arzneistoffe in der Kinderpraxis.

Ihrer Konstitution sowie ihrer Lipoidlöslichkeit entsprechend besitzen die ätherischen Öle häufig eine **Gehirnwirkung**. Unter ihnen finden sich ausgesprochene *Analeptica* wie *Campher* — wenn man die Pflanzencampher zu den ätherischen Ölen rechnen will —, *Rauschgifte* wie Cannabinol, aber auch Gehirngifte, wie Absinthin aus *Herba Absinthii* (Wermut), das — besonders in Absinthlikören (in Deutschland durch Reichsgesetz 1923 verboten) — zu schweren Degenerationserscheinungen im Zentralnervensystem führen kann (Muskelzuckungen, epileptische Anfälle), und *andere krampferzeugende Stoffe* wie *Oleum Chenopodii*, *Oleum Terebinthinae* u. a. in hohen Dosen.

Demgegenüber gibt es gerade unter den ätherischen Ölen auch viele Stoffe mit *narkotischer Wirkung*, wozu die meisten nichtoxydierten Terpene gehören, aber auch z. B. das im *Radix Valerianae* enthaltene Borneol (s. S. 173).

Charakteristisch für bestimmte ätherische Öle sind auch die *Schädigung der Niere* und die *Verfettung der Leber*. In dieser Hinsicht sei besonders an die Abortiva erinnert (s. S. 100).

Ein letzter Teil der ätherischen Öle wird allein wegen ihrer **Geruchs- und Geschmackswirkung** therapeutisch angewandt. Als *Geschmackskorrigens* werden sie entweder in *Substanz* zugesetzt, wie *Oleum Menthae piperitae*, *Oleum Cinnamomi* (Zimtöl), *Oleum Citri* (Citronenöl), *Oleum Rosae* (Rosenöl), oder indem man *Wasser mit ätherischen Ölen sättigt*, wie *Aquae Rosae* (Rosenwasser), *Aqua Foeniculi* (Fenchelwasser u. a. „*Aqua aromatica*“), oder zuletzt, indem man die ätherischen Öle mit Zucker verreibt. Es entstehen *Elaeosacchara* (Ölzucker) mit einem Gehalt von 2% ätherischem Öl.

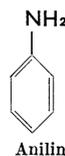
Durch ihren *Geruch* beruhigend wirken gelegentlich Lavendel (*Flores Lavendulae*) und Melisse (*Folia Melissa*) neben Baldrian (*Radix Valerianae*) (s. S. 173).

Als *Geschmackskorrigens* dienen auch die *tropischen Gewürze* wie Zimtrinde (*Cortex Cinnamomi*), Gewürznelken (*Caryophylli*), Ingwer (*Rhizoma Zingiberis*), spanischer Pfeffer (*Fructus Capsici*) auch Paprika, Muskatnüsse (*Semen Myristicae*). Mischungen solcher aromatischer Stoffe finden sich in der *Tinctura aromatica* DAB. S. Innerlich 20—30 Tropfen mehrmals täglich als *Stomachicum* und *Carminativum*. Auch in der Kassenpraxis wird *Tinctura aromatica* als *Corrigens* zugelassen neben *Tinctura amara* DAB. und *Sirupus simplex*.

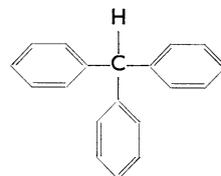
g) Farbstoffe.

Die in der Therapie verwendeten synthetischen Farbstoffe sind hauptsächlich Abkömmlinge des Anilins. Dieser Stoff, aus Steinkohlenteer gewonnen, eignet sich ganz besonders zur Synthese der mannigfaltigsten Anilinfarben, die zu Färbezwecken frühzeitig Eingang in die Histologie oder Technik gefunden haben. Unter ihnen fand EHRLICH die sog. *Vitalfarbstoffe*, die am lebenden Tier bei geringer Giftwirkung bestimmte Gewebe elektiv färben, andere ungefärbt lassen, und unter diesen wiederum Vitalfarbstoffe mit *desinfizierenden* und *chemotherapeutischen* Eigenschaften.

Anilin ($C_6H_5NH_2$), eine schon bei Zimmertemperatur flüchtige ölarartige Base, führt gelegentlich zu gewerblichen Vergiftungen. Die *akuten* Symptome entstehen durch *Methämoglobinbildung* (Blässe, Cyanose, Dyspnoe), verbunden mit zentralnervösen Störungen, manchmal mit einer eigentümlichen Fröhlichkeit und Sorglosigkeit (Anilinpips) und endigend im Kollaps des Kreislaufs und in Bewußtlosigkeit. Als Zeichen der Organschädigung kann Ikterus nachfolgen. Bei *chronischer* Anwendung bestimmter Anilinderivate über längere Zeit kann es, oft erst nach vielen Jahren, zu *Geschwürsbildung* in den Harnwegen und in seltenen Fällen zu *Blasencarcinom* kommen (s. S. 505).



Als Blutgifte wirken auch einige therapeutisch verwendete Anilinabkömmlinge wie *Acetanilid*, *Anästhesin*, *Scharlachrot*. Gewerbehygienisch wichtig ist das *Nitrobenzol* (Mirbanöl oder wegen seines Geruchs „falsches Bittermandelöl“), von dem schon 2 Tropfen innerlich unter den Erscheinungen der lokalen Ätzung, Methämoglobinbildung und zunehmenden zentralen Lähmung zur tödlichen Vergiftung geführt haben. Noch in neuester Zeit sind Todesfälle bei Kleinkindern beschrieben worden nach Berührung mit Wäsche, die mit anilinhaltiger Stempelfarbe gekennzeichnet war.



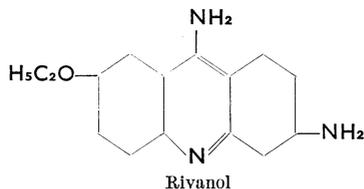
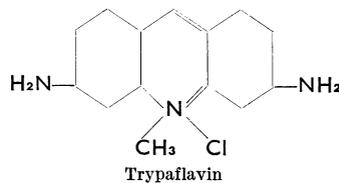
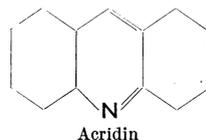
Triphenylmethanfarbstoffe besitzen das nebenstehende Grundskelet. Man kann sich diese Farbstoffe vorstellen als Abkömmlinge des Methans (CH_4), in dem 3 Wasserstoffatome durch Phenylgruppen bzw. durch basische Anilinabkömmlinge ersetzt sind.

Farbstoffe dieser Reihe sind *Krystallviolett* bzw. *Pyoktanin coeruleum*, *Gentianaviolett*, *Brillantgrün* u. a. Sie wirken im Reagensglas sehr stark desinfizierend. Brillantgrün z. B. ist gegen *Staphylococcus aureus* 40000mal stärker wirksam als Phenol; es ist z. B. in der „Greifswalder Farbstoffmischung“ enthalten und wirkt auch gegen bestimmte Hautpilze.

Durch Gegenwart von Serum und allgemein von organischen Stoffen werden solche Farbstoffe in ihrer Wirkung indessen erheblich abgeschwächt. Auch besitzen sie eine *lokale Ätzwirkung*. Gelegentlich werden sie bei bestimmten Haut- und Schleimhautinfektionen, besonders auch bei Pilzerkrankungen, angewandt.

Die starke örtliche Reizwirkung ist eine Eigentümlichkeit aller stark basischen Farbstoffe. Gefürchtet waren früher die sog. Tintenstiftverletzungen, auf Methylviolett zurückzuführen, das heute in Tintenstiften weniger verwandt wird. Für die Behandlung der Tintenstiftverletzungen des Auges wurden Umschläge mit 5%iger Tanninlösung empfohlen, die mit allen basischen Farbstoffen unlösliche Verbindungen liefert.

Saure und neutrale Farbstoffe sind demgegenüber, am Auge geprüft, harmlos (VOGT).



Besonders wichtige Desinfektionsmittel finden sich unter den Acridinderivaten: **Trypaflavin** (auch als Panflavin im Handel), **Rivanol** u. a. Das Grundskelet dieser Verbindungen ist der Acridinring. Als Desinfektionsmittel ist Trypaflavin in wässriger Lösung 80mal stärker als Phenol. In Gegenwart von

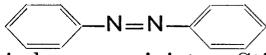
Serum indessen — wodurch die meisten anderen Desinfektionsmittel erheblich abgeschwächt werden — wird seine Wirkung bedeutend gesteigert, so daß es darin 800mal stärker wirkt als Phenol. Trypaflavin ist weiter ein ausgesprochener Vitalfarbstoff. Es kann in großen Dosen, z. B. 0,5—0,75 g, intravenös injiziert werden. Es ist daher in hohem Maße *ungiftig*, obwohl nach i. v. Zufuhr in seltensten Fällen schwere Nierenschädigung beobachtet wird. Gefährlich ist die Verwechslung von intravenöser und intraarterieller Injektion. In letzterem Falle ist vollständige Nekrose des Vorderarmes beschrieben worden.

Die *gute Verträglichkeit* der beiden Acridinderivate äußert sich auf *Schleimhäuten* und *Wunden*. Sie besitzen auf gesunder Haut und Schleimhaut in 1%iger Lösung, bei kranker Haut (Staphylokokkeninfektion, Pemphigus) in $\frac{1}{2}$ %iger Lösung, auf Wunden in $\frac{1}{100}$ %iger Lösung mit einem Zusatz von 0,9% Kochsalz eine äußerst *geringe lokale Reizwirkung*, obwohl solche Konzentrationen eine sehr starke Desinfektionswirkung entfalten. Bei längerer Anwendung stören sie die Regeneration der Wunde und führen zur Bildung eines Fibrinhäutchens über der Wundgranulation, das aber beim Aussetzen der Behandlung schnell verschwindet. *Rivanol* ist auch bei innerer Anwendung, z. B. bei *Amöbenruhr*, fast reizlos. Hierbei wurde auch eine auffällige spasmolytische Wirkung auf den Darm beobachtet.

Trypaflavin und seine Verwandten führen zu einer *Gelbfärbung* des behandelten Gewebes, die z. B. auf der Mundschleimhaut nach Anwendung von Trypaflavetten oder Panflavinpastillen (1—2 Stück stündlich im Munde zergehen lassen) lange anhält. Man stellt sich vielfach vor, daß dies ein Zeichen einer ebenso lang anhaltenden Desinfektionswirkung wäre. Diese geht indessen sehr viel rascher vorbei, und eine dauernde Desinfektion der Mundschleimhaut ist mit solchen Verfahren nicht zu erreichen.

Die gelben Flecken lassen sich mit Seife und Wasser evtl. unter Zuhilfenahme von Natriumperborat (Persil) entfernen.

Trypaflavin besitzt bei bestimmten Piroplasmoseerkrankungen von Haustieren eine chemotherapeutische Wirkung und bot den Anlaß zu weiteren chemischen Synthesen auf diesem Gebiete, die zur Auffindung des *Acaprins* führten (SCHÖNHÖFER, KIKUTH u. a.).

Azofarbstoffe besitzen das Grundskelet  und sind daher ausgezeichnet durch die in Doppelbindung vereinigten Stickstoffatome. Unter ihnen fand man einige Farbstoffe, die bei Trypanosomeninfektionen der Ratte chemotherapeutisch wirksam waren, wie *Trypanrot* und *Trypanblau*. Daraus wurde dann später das *Germanin* entwickelt (s. S. 524).

Zu den Azofarbstoffen gehört auch das *Scharlachrot* mit der wirksamen reinen Substanz Amidoazotoluol und seinem durch Acetylierung entstandenen und dadurch ungiftigen Abkömmling *Pellidol*. Im Tierexperiment verursachen diese Stoffe eigentümliche *Wucherungen des Plattenepithels*. Beim Menschen entfalten sie günstige Wirkungen bei schlecht heilenden Epitheldefekten, wie bei *Ulcus cruris*, bei schlecht granulierenden Wunden u. a. Da das Scharlachrot bei Anwendung auf ausgedehnten Wundflächen, besonders bei Kindern, anilinartige Vergiftungen verursachen kann (Methämoglobin), so ist man immer mehr zu den Diacetylderivaten übergegangen. Man verordne *Pellidol* in 2%iger Salbe, 3—4 Tage lang aufzulegen. Auf eine häufig sich entwickelnde Überempfindlichkeit der Haut ist zu achten.

In neuerer Zeit ist eine große Reihe von *fluoreszierenden* Stoffen gefunden worden (Benzpyren, Dibenzanthracen, Methylcholanthren u. a.), die bei längerer Einwirkung auf das Epithel oder das Bindegewebe der Versuchstiere zu malignen Neubildungen führen (Carcinome, Sarkome), die ihrerseits auf weitere Tiere verimpft werden können.

Solche *carcinogenen* Stoffe finden sich auch im Steinkohlenteer und in Mineralölen. So erklärt sich z. B. der Lippenkrebs bei Fischern, die mit teergetränkten Netzen und Nadeln hantieren, und z. B. die Nadeln während der Arbeit im Mund festhalten. Carcinogene Stoffe kommen z. B. auch in Pech, Ruß, Naphtha, Paraffin usw. vor. Chemisch stehen sie zum Teil den Sterinen und Gallensäuren nahe. So läßt sich im Reagensglase leicht eine Umwandlung der körpereigenen Desoxycholsäure in Methylcholanthren durchführen. Es ist aber in hohem Maße fraglich, ob solche Gallensäuren oder die nahe verwandten Sexualhormone im Körper in carcinogene Stoffe übergehen können.

Als gefährlichster Erreger des *gewerblichen Blasenkrebses* gilt heute das β -Naphthylamin, neben Anilin und Benzidin. Eine $\frac{1}{2}$ jährige Beschäftigung mit der ersterwähnten Substanz ohne die gebotenen Vorsichtsmaßnahmen dürfte genügen, um in 10 Jahren ein Blasenkarzinom herbeizuführen. Aber auch viele verwandte Stoffe werden als verdächtig angesehen, darunter von Arzneistoffen β -Naphthol und Kongorot.

Schrifttum.

Desinfektion.

BÜRGI, E.: Fluor, Chlor, Brom, Jod. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3, 1. Hälfte, S. 276. Berlin 1927. — BÜRGI, E. u. K. LAUBENHEIMER: Desinfektions- und Sterilisationslehre. 2. chem. Teil. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 3, S. 978. 1929. — FÜHNER, H.: Die Gruppe der organischen Farbstoffe. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 1, S. 1199. Berlin 1923. — ROST, E.: Konservierungsmittel usw. Handbuch der Lebensmittelchemie, Bd. 1, S. 993. 1933. — Schädliche Stoffe in Lebensmitteln. Handbuch der Lebensmittelchemie, Bd. 1, S. 1067. 1933. — SAXL, P.: Die oligodynamische Wirkung der Metalle und Metallsalze. Abh. Gesamtgeb. Med. (Wien) 1924.

II. Chemotherapie.

a) Geschichtliches und Allgemeines.

Wenn man unter *Chemotherapie* die pharmakologische Beeinflussung von lebenden Krankheitserregern im *Tierkörper* selber, und nicht nur — wie bei den Desinfektionsverfahren — an seiner Oberfläche oder *in vitro* versteht, so gehört diese zum ältesten Menschheitsbesitz. Das Abtreiben von Eingeweidewürmern z. B. wird seit Jahrtausenden geübt, und gerade primitive Völker haben darin eine große Kunst entwickelt. Mit größter Bewunderung aber steht die heutige naturwissenschaftliche Medizin vor drei grandiosen Entdeckungen der früheren Zeiten, nämlich vor der Auffindung der Chinarinde als Heilmittel gegen die Malaria, der Radix Ipecacuanhae gegen Amöbenruhr, und des Quecksilbers gegen die Lues. Erst eine lange Entwicklung der Naturwissenschaften hat uns dahin geführt, daß wir — als Krönung einer gemeinsamen Kraftanstrengung von Medizin und Chemie — diesen drei Arzneistoffen heute ähnlich wirksame moderne Chemotherapeutica an die Seite zu setzen haben.

Wie der Name besagt, entspringt die Chemotherapie aus zwei verschiedenen Wurzeln. Sache des Mediziners — nötigenfalls unter Mitarbeit eines Zoologen — ist die Ausarbeitung des adäquaten Tierexperiments. Das gestaltet sich am einfachsten, wenn man den Erreger der menschlichen Krankheit auf die üblichen Laboratoriumstiere übertragen kann, wie das z. B. bei vielen Bakterien und

Trypanosomen möglich ist. In anderen Fällen muß man erst mühsam nach den geeigneten Laboratoriumstieren und nach besonderen Infektionsmethoden suchen. So muß z. B. die *Spirochaeta pallida* in den Kaninchenhoden eingepflegt werden, wenn man ein sicheres Angehen der Infektion erzielen will. In wieder anderen Fällen gelingt es trotz eifrigen Suchens nicht, den Krankheitserreger als solchen im Tierexperiment zu studieren. Man muß einen verwandten Erreger zu Hilfe nehmen, wie z. B. an Stelle der menschlichen Plasmodien das *Proteosoma cathe-merinum*, das im Kanarienvogel vorkommt, oder anstatt menschlicher Hakenwürmer das *Ancylostoma caninum* von Hund und Katze usw.

Zuletzt hat sich erwiesen, daß die chemotherapeutische Wirksamkeit eines bestimmten Arzneistoffes weit hinausgeht über die spezifische Einzelinfektion. Neosalvarsan z. B. wird gegen 14 verschiedene Infektionen des Menschen angewandt. Das dreiwertige Antimon ist nicht nur gegen Leishmaniosen, also gegen niedere Tiere (Protozoen) wirksam, sondern auch gegen höher organisierte Würmer, wie z. B. die Erreger der Bilharziosis. Daher gelingt es gelegentlich, auch durch das Studium ganz heterogener tierischer Infektionen zu Heilmitteln bei Infektionskrankheiten des Menschen zu gelangen.

Um solche tierische Infektionen im Laboratorium weiterzuführen, bedarf es oft erheblicher technischer Zurüstungen, besonders wenn gleichzeitig Zwischenwirte wie Mücken oder Schnecken im Spiel sind. Auch können solche Versuche durch das Auftreten von *Mutationen* beim Erreger, durch die Entwicklung einer *Arzneifestigkeit* (arsenfeste Stämme) oder durch *Interferenzerscheinungen* wesentlich gestört werden. Die Chemotherapie verlangt heute daher ein besonderes Fachstudium.

Nachdem die notwendige tierexperimentelle Vorarbeit geleistet ist, besteht die gemeinsame Aufgabe von Medizinern und Chemikern darin, nach neuen wirksamen chemischen Stoffen zu suchen. Oft sind solche bereits unerkannt im Handel, und die Hilfe des Chemikers wäre dann unnötig. Häufiger indessen ist die Wirkung bekannter Stoffe nicht zufriedenstellend, und man muß danach trachten, ihre Wirkung zu verstärken. Hierbei hat der Chemiker die Führung, weil nämlich auf Grund pharmakologischer Kenntnisse die verbesserte oder verschlechterte Wirksamkeit der Derivate sich *nur in den seltensten Fällen voraussagen* läßt. So sind z. B. 6000 verschiedene Arsenderivate im chemotherapeutischen Experiment untersucht worden, ohne daß sich feinere Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung ergeben hätten. Die Herstellung der Derivate erfolgt daher bis heute nach chemisch-technischen Gesichtspunkten und weniger aus chemotherapeutischen Gründen.

Einige Chemotherapeutica wirken hauptsächlich *direkt* durch unmittelbare Abtötung der Krankheitserreger (z. B. Arsenikalien) oder durch bactericide bzw. bakteriostatische Wirkung (z. B. Sulfonamide); andere wirken hauptsächlich *indirekt* durch Anregung der Abwehrkräfte (z. B. Antimon); jedoch entfaltet auch erstere Gruppe nebenher solche indirekte Wirkungen.

b) Metalle und Metalloide.

Salvarsan. Die moderne Chemotherapie beginnt 1910 mit der Einführung des Salvarsans durch PAUL EHRLICH.

Die Vorgeschichte ist verknüpft mit dem *Atoxyl*, das bei experimentellen Trypanosomen- und Spirochäteninfektionen eine Heilwirkung entfaltete (UHLENHUTH u. a.). Der Wert solcher Arzneistoffe wird bezeichnet durch den *chemotherapeutischen Index*, d. h. durch das Verhältnis der Heildosis (Dosis curativa minima) zur Giftdosis (Dosis letalis minima bzw. Dosis tolerata). Bei der Kaninchenlues wurde für Salvarsan ein Index von 1:20—1:30, für Wismutpräparate von

1:50, für Quecksilber von 1:1—1:2 bestimmt. Aus diesen Zahlen ergibt sich der gewaltige Fortschritt von Salvarsan und Wismut gegenüber dem herkömmlichen Quecksilber, das im Experiment erst bei nahezu tödlicher Dosis eine Heilwirkung entfaltet. Heute wird bei dem Suchen nach neuen derartigen Arzneistoffen nicht nur der chemotherapeutische Index, sondern auch der Wirkungscharakter als richtunggebend angesehen. *Jodkalium* besitzt entgegen diesen Stoffen keine chemotherapeutische Wirkung, ebensowenig andere früher viel gebrauchte Luesmittel, wie Guajakholz und Sarsaparillawurzel. *Jodkalium* wirkt vielmehr resorptionsfördernd auf die luischen Gummen. Die pflanzlichen Drogen mögen durch ihre Stoffwechselwirkung die Heilung unterstützen.

Allgemeines über Therapie. Mit dem Salvarsan ist der Traum einer *Therapia magna sterilisans*, d. h. mit einer einzigen Injektion eine Infektionskrankheit zu heilen, nahezu in Erfüllung gegangen. Eine solche radikale Heilung sieht man gelegentlich bei *Frambösie* und beim *Recurrensfieber* des Menschen. Bei der Lues dagegen sind die ersten Erwartungen enttäuscht worden. Auch eine unrationelle Therapie kann zwar gewisse Symptome der Krankheit rasch beseitigen. Die Spirochäten z. B. verschwinden dann häufig schon nach 1—2 Tagen aus dem Primäraffekt, so daß die örtliche Heilung sich überraschend schnell vollzieht. Die völlige Sterilisation der Gewebe indessen ist ungleich schwieriger.

Die Gefahr einer ungenügenden Lueskur besteht im häufigen Auftreten von *Rückfällen* und von *Nachkrankheiten*. Auch können sich *arsen- und wismut-resistente Fälle* entwickeln, bei denen trotz nachfolgender sachgemäßer Kur die WASSERMANNsche Reaktion überhaupt nicht mehr verschwindet. Oder es kann sich eine *latente Lues* bilden, die infektiös-fähig ist. Über die zweckmäßigste Form der Luesbehandlung ist noch keine einheitliche Meinung erzielt worden. So ist es noch fraglich, ob die sog. *Abortivkur*, die nur unter bestimmten Voraussetzungen durchgeführt werden darf, in allen Fällen denselben günstigen Erfolg hat wie eine regelrechte Luesbehandlung.

Wenn aber ein Arzt das schwere Risiko einer *Lueskur* übernehmen muß, sollte er die folgenden vier wesentlichen Punkte berücksichtigen.

1. Die jetzt gebräuchliche Lueskur erfordert in jedem Falle ungefähr 30, in bestimmter Weise zeitlich verteilte Salvarsaninjektionen, in Form des Neosalvarsans, die sich über 1 Jahr hinziehen. Sog. konzentrierte Kuren mit hohen Dosen und jede verzettelte oder intermittierende Behandlung, die in der Quecksilberära aus toxikologischen Gründen nötig war, zeigen schlechtere Ergebnisse.

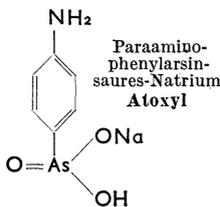
2. Arsenikalien allein führen zu keiner Luesheilung. Vielmehr bedarf Salvarsan der Ergänzung durch Wismut- und Quecksilbertherapie. Um die Giftwirkung der einzelnen Stoffe zu vermindern, ist es besser, nicht zu kombinieren, sondern zwischen Salvarsan- und Wismutperioden abzuwechseln (10 Wochen Neosalvarsan, 6 Wochen Wismut, 10 Wochen Neosalvarsan usw.). Eine solche Kur ist z. B. nach folgendem Schema durchzuführen (ALMQUIST): 1. *Neosalvarsanzklus*: 1. Tag 0,3—0,45 g, 5. Tag 0,45—0,6 g, 10. Tag 0,45—0,6 g. Dann wöchentlich 0,6 g, 10 Wochen lang. 2. *Wismutzklus*: 0,2 g eines unlöslichen Wismutsalzes einmal wöchentlich, 6 Wochen lang. Die erste Wismutpritze soll zusammenfallen mit der letzten Salvarsangabe, um den Spirochäten nicht Gelegenheit zu geben, sich zu erholen. Statt der Wismutinjektion können auch 40—60 Quecksilbereinreibungen gemacht werden (s. S. 483).

3. Die Lueskur bedarf der fortwährenden Kontrolle durch die WASSERMANNsche Reaktion. Diese entwickelt sich bekanntlich in unbehandelten Fällen in der

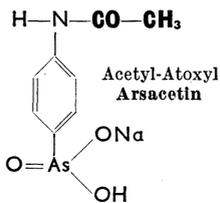
6.—8. Woche nach der Infektion. Im Frühstadium der Lues verschwindet sie nach Salvarsan schneller als nach Wismut. Im Sekundärstadium sind Salvarsan und Wismut gleichwertig. Bei tertiärer Lues ist Wismut in Kombination mit Jodkalium besser als Salvarsan. Insgesamt darf man bei gut durchgeführter Kur bei $\frac{4}{5}$ der Fälle damit rechnen, daß sie wassermann-negativ werden. Die metaluischen Erkrankungen (Tabes und Paralyse) bedürfen außerdem der *Malariakur*. In neuerer Zeit ist für solche Fälle auch das *Tryparsamid* eingeführt worden.

4. Da hohe, oft toxische Dosen von Salvarsan und Wismut zur Heilung der Lues nötig sind, so hat der Arzt sich genau zu informieren über die *chemischen Eigenschaften* des Salvarsans, die *gebräuchlichen Dosen*, das *Schicksal der Arsenikalien* im Organismus, die frühzeitige *Erkennung* und *Behandlung der toxischen Nebenwirkungen*. Salvarsanrichtlinien des Reichsgesundheitsamtes 1935.

Die bei der Lueskur gewonnenen Erfahrungen sind sinngemäß auch bei anderen Protozoenerkrankungen anwendbar, die auf Salvarsan reagieren, wie bei Frambösie (6—10 intravenöse Injektionen von 0,45—0,6 g Neosalvarsan), Recurrens, Sodoku (Rattenbißkrankheit) und Angina Plaut-Vincenti. Im letzteren Falle wird das Salvarsanpulver örtlich aufgestäubt. Salvarsan wird auch bei

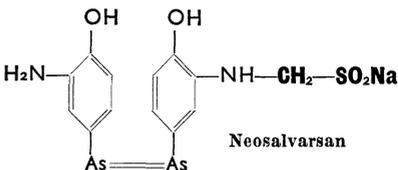
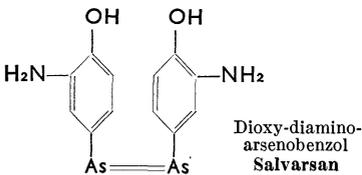


Lungengängern mit Erfolg angewandt; die wirksame Dosis von Neosalvarsan wird hier mit 0,15—0,3 g täglich angegeben. Weitere Indikationen sind Noma, Stomatitis ulcerosa, Ulcus tropicum.



Chemie des Salvarsans. Mit dem *Atoxyl* erfolgte der erste Stoß der naturwissenschaftlichen Medizin gegen die Schlafkrankheit, die bis dahin jeder Therapie getrotzt hatte. Seine Heilwirkung war unbestritten. Leider erblindete ein großer Teil der so Behandelten infolge *Opticusatrophie*. Merkwürdigerweise besitzt schon ein naher, chemotherapeutisch hochwirksamer Verwandter, das Acetylatoxyl (*Arsacetin*) die schweren Nebenwirkungen kaum noch. Verglichen mit Atoxyl ist es 3—10 mal weniger giftig.

Durch Aufklärung der bis dahin falsch gedeuteten Konstitution des Atoxyls gelangte EHRlich zum Salvarsan (Dioxydiaminoarsenobenzol) und von dort



durch Einführung der Methansulfosäure zum Neosalvarsan, das in Form seines wasserlöslichen Natriumsalzes technisch einfacher anzuwenden ist, obwohl gelegentlich das Altsalvarsan besser wirksam ist. Durch die spätere Entwicklung ist dann das peroral wirksame, für die Kinderpraxis wichtige *Spirocid* bzw. *Stovarsol* hinzugekommen. Dieser Stoff war schon von EHRlich untersucht, aber wegen seiner neurotrophen und toxischen Wirkungen im Tierversuch zugunsten der weniger giftigen Arsenobenzole wieder verlassen worden. Dementsprechend

finden sich beim Menschen nach hohen Dosen, z. B. nach 20 g Spirocid — außer den üblichen Nebenwirkungen des Salvarsans —, schlaife und spastische

Lähmungen der unteren Extremitäten. Abgesehen von seiner spirochätoiden Wirkung zeigt Spirocid einen stark hemmenden Einfluß auf Gärungs- und Fäulnisvorgänge im Darm, wirkt auch auf Amöben und Darmwürmer.

Eine weitere Bereicherung für bestimmte Fälle bildet das intramuskulär verträgliche *Myosalvarsan*, besonders aber das auch in schweren Stadien der Schlafkrankheit noch wirksame *Tryparsamid*.

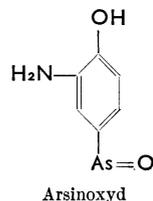
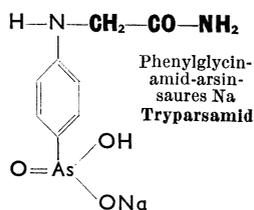
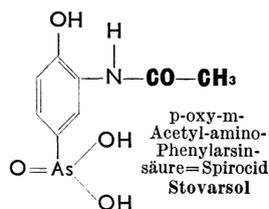
Dieser wertvolle Arzneistoff besitzt eine besonders hohe Fähigkeit, unter Durchbrechen der Blutliquorschranke in das Zentralnervensystem einzudringen. Aus diesem Grunde entfaltet er in einem hohen Prozentsatz der Fälle eine günstige Wirkung bei der Spätluet. Er ist dabei weitgehend ungiftig und zeichnet sich durch schnelle Ausscheidung aus. Mit einer vorübergehenden Albuminurie ist zu rechnen.

Die Handhabung von Salvarsanlösungen. Salvarsan und Neosalvarsan sind technisch sehr schwer als gleichmäßige Präparate herzustellen. Ihre Zusammensetzung wechselt etwas, so daß ihre Eignung für die Therapie nicht allein durch chemische Reaktionen, sondern durch den *biologischen Testversuch* festgestellt wird. Die *gelben Pulver* sind *luftempfindlich* und werden in Ampullen unter Stickstoff, Kohlensäure oder Ätherdämpfen aufbewahrt. Bei *Gegenwart von Sauerstoff*, aber auch unter dem *Einfluß des Lichtes* (am besten dunkel im Eisschrank aufbewahren!) verfärben sie sich bräunlich und sind dann *hochtoxisch*. Das Altsalvarsan löst sich nur unter Zusatz von 5% Natronlauge. Die Lösungsvorschriften, die den Packungen mitgegeben werden, sind genau zu beachten! Das Neosalvarsan wird am besten in 8—10 ccm sterilem, doppelt destilliertem Wasser gelöst, indem man es auf die Oberfläche aufstretet und durch Rotieren des Gefäßes in Lösung bringt. Solche Lösungen werden an der Luft rasch oxydiert und können nur wenige Minuten aufbewahrt werden. Aus dem gleichen Grund darf der Apotheker Salvarsanlösungen nicht anfertigen, sondern nur der Arzt unmittelbar vor der Anwendung.

Die Verwendung doppelt destillierten Wassers hat sich als nötig erwiesen, da einfach destilliertes Wasser noch einen ausreichenden Nährboden für viele Lebewesen darstellt. Diese werden zwar durch die Sterilisierung abgetötet, indessen können auch die Bakterienleiber und möglicherweise die Bakterientoxine noch einen Fieberanfall auslösen, wenn größere Flüssigkeitsmengen infundiert werden.

Die intravenöse Injektion von Salvarsan und Neosalvarsan soll langsam in Minuten erfolgen. Sie muß sofort unterbrochen werden, wenn Kollapserscheinungen eintreten.

Schicksal im Organismus. Ein kleiner Teil des Salvarsans geht unzersetzt rasch in den Urin über, der 6 Stunden lang die Diazoreaktion gibt. Der Rest wird sehr langsam, erst innerhalb von Wochen, ausgeschieden, und zwar auch durch die Darmschleimhaut und die Galle. Im Körper entstehen dabei durch Oxydation Arsinoxyde. Man stellt sich vor, daß die chemotherapeutische Wirkung des Salvarsans über ein solches Zwischenprodukt verläuft. Andererseits findet eine Reaktion der Arsenikalien mit den SH-Gruppen des Gewebes und der Parasiten statt, so mit Cystein und Glutathion (VOEGLIN). Auch die schwefelhaltigen Keratinabkömmlinge der Arsinsäuren sind zum Teil chemotherapeutisch hoch wirksam.



Nach einer weiteren Theorie soll Salvarsan die Abwehrkräfte des Organismus mobilisieren: es tritt erhöhte Antikörperbildung ein, und das Blut wird gleichzeitig bactericid z. B. gegen Staphylokokken.

Ein Teil des Salvarsans geht allmählich in *anorganisches* Arsen über. Es können sich daher gleichzeitig die *typischen Blut- und Stoffwechselwirkungen*, sowie die *chronischen Vergiftungssymptome* des Arseniks entwickeln.

Die *Nebenwirkungen* des Salvarsans können schon während der Injektion einsetzen. Es entsteht dann der *angioneurotische Symptomenkomplex* mit Kollaps der Zirkulation, Atmungs-, Herzstörungen und Hauterscheinungen wie Kopfröte, Erytheme und ödematöse Schwellungen. Diese Erscheinungen, insbesondere die gefährliche Kreislaufwirkung, sind zum Teil bedingt durch Nebenprodukte, besonders Oxydationsprodukte des Salvarsans (s. o.). Ursache des Kreislaufkollapses ist dann eine Lähmung des Herzmuskels, während frische Lösungen einwandfreier Präparate den Kreislauf nicht beeinflussen. Bei Beachtung der notwendigen Vorsichtsmaßregeln und bei sonst gesunden Patienten sind diese Erscheinungen verhältnismäßig harmlos, wenn man sofort bei den ersten Symptomen mit der weiteren Injektion aufhört. Sie reagieren schon auf *Traubenzuckerlösung* (10—25%ig), die zweckmäßigerweise von vorneherein zur Lösung des Salvarsans dienen kann. Es kann indessen — ebenso wie beim Auftreten einer Urticaria oder eines allergischen Fiebers nach Salvarsan — auch eine *Calciuminjektion* nötig werden.

Später hat man mit den ebenfalls gutartigen *Neurorezidiven* zu rechnen, die durch Mobilisierung der örtlich angehäuften Spirochäten entstehen und die besonders den Nervus opticus und acusticus betreffen. Auch die luischen Herde in der Haut flammen neu auf (*HERXHEIMERSche* Reaktion).

Für den Ausgang der Salvarsanbehandlung sind indessen andere gefährliche Zwischenfälle entscheidend, deren *Frühsymptome* gewöhnlich nicht nach der ersten, sondern frühestens nach der zweiten oder dritten Injektion auftreten. Diese bestehen meistens in *Hautjucken* und *Hauterythemen* als Vorboten der *Dermatitis exfoliativa generalisata*, einer lebensgefährlichen Erkrankung, die in gleicher Weise durch Salvarsan und andere Arsenikalien, durch Wismut, Quecksilber, Gold und andere Schwermetalle ausgelöst werden kann.

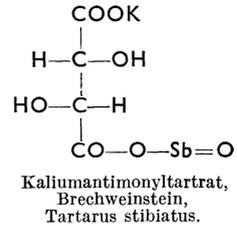
Frühsymptome der Salvarsanvergiftung sind weiter *Magen-Darmstörungen* und *Gelbsucht* als Vorboten der schweren Leberschädigung, die unter dem Bild der akuten gelben Leberatrophie zum Tode führen kann. Der „Salvarsanikterus“ soll sich unter Umständen erst Monate nach der spezifischen Kur entwickeln. Beim Auftreten solcher Vorboten muß die Luestherapie sofort unterbrochen werden. Statt dessen ist für Leberschutz zu sorgen (s. S. 340); zur chemischen Entgiftung des Salvarsans wird Natriumthiosulfat in 10%iger Lösung (5 bis 10 ccm i.v.) verabfolgt. Die lokale Behandlung der Dermatitis erfolgt durch Umschläge und Bäder unter Zusatz von Kaliumpermanganat.

Auch die jetzt wieder häufig gewordene *hämorrhagische Encephalitis* mit Symptomen, wie Erbrechen, Bewußtlosigkeit, Krämpfe u. a., tritt frühestens nach der 2.—3. Injektion ein. Als Frühsymptom zeigt sich eine hämorrhagische Neigung des Salvarsanexanthems. Sie ist gelegentlich auch verbunden mit anderen hämorrhagischen Erscheinungen und verlangt eine besonders aktive Therapie unter Zuhilfenahme von Aderlaß und Lumbalpunktion. Auch mit einer Schädigung der *Nieren*, mit Auftreten von Harneiweiß, des *Knochenmarks* unter den Symptomen der Agranulocytose und mit Polyneuritiden muß in seltenen Fällen gerechnet werden. Nach einer Statistik von HARRISON ereigneten sich unter 40000 Salvarsanfällen 370 Dermatitisen, 221 Fälle von Gelbsucht und 24 Todesfälle. Während des

jetzigen Krieges sind Purpura cerebri und Panmyelophthise als häufigste Todesursache bei Salvarsananwendung in den Vordergrund getreten.

Antimon gehört mit Arsen und Wismut zur fünften Gruppe des periodischen Systems der Elemente, die zugleich die stärksten chemotherapeutisch wirksamen Verbindungen umfaßt. Antimon wurde ursprünglich durch *Paracelsus* in die Therapie eingeführt. Jahrhundertlang wogte der Kampf zwischen den Anhängern des Antimons und seinen Gegnern hin und her. Ohne Zweifel ist infolge Unkenntnis vieler Antimonwirkungen viel Unheil angerichtet worden und an einzelnen Universitäten enthielt der Doktoreid eine Verpflichtung, niemals Antimon anwenden zu wollen. Es ist bis heute unentschieden, ob den phantastischen Berichten der Antimonanhänger irgendein sachlicher Kern innewohnt. Die *heutige Antimontherapie* leitet sich her aus den Tierversuchen von PLIMMER und THOMSON. Im Gegensatz zur alten Medizin kennt sie nur parenteral, nicht peroral wirksame Verbindungen. Den ersten großen Erfolg erzielte CHRISTOPHERSON, als er 1918 mit Hilfe von Brechweinstein die bis dahin einer Therapie unzugängliche Bilharziosis heilte.

Antimon wird verwendet in *dreiwertiger* Form (Brechweinstein = Kaliumantimonyltartrat, Fuadin = Brenzkatechindisulfosaures Antimon) und in *fünfwertiger* Form (Stibosan und besonders Neostibosan). *Brechweinstein*, die wichtigste Verbindung mit dreiwertigem Antimon, besitzt eine lokale *Ätzwirkung* und infolgedessen eine starke *Brechwirkung*. Wie alle brechenerregenden Stoffe führt er in kleinen Dosen zu einer Mehrsekretion der bronchialen Schleimdrüsen und wirkt dadurch *expektorierend*. Daraus hat sich die heute obsoleete Therapie der chronischen Bronchitis mit Hilfe von Brechweinstein hergeleitet.



Wegen seiner Ätzwirkung muß Brechweinstein zu chemotherapeutischen Zwecken intravenös verabfolgt werden. Infolge seines Kaliumgehaltes kann dann eine starke Herzwirkung auftreten, obwohl eine gewisse Erhöhung des Vagotonus zu den spezifischen Wirkungen des Antimons selber gehört; man kann daher häufig auch nach anderen Antimonpräparaten *Bradycardie* beobachten. Auch die örtliche Schmerzhaftigkeit wird zum Teil durch den Kaliumgehalt hervorgerufen; das Natriumsalz des Antimontartrats wird besser vertragen. Nach allen Antimontartraten aber treten schwerste *Hustenparoxysmen* auf, entweder durch Wirkung auf die Bronchialmuskeln oder durch Verengerung der Lungencapillaren. Von anderer Seite wird eine Ausfällung von Antimontrioxyd im Blutstrom mit nachfolgender Embolie der Lungengefäße beschuldigt. Die Hustenanfälle sind häufig durch Erbrechen kompliziert.

Einen wesentlichen Fortschritt bedeutet daher die Einführung des **Fuadins**, in dem das Antimon komplex an Brenzkatechindisulfosäure gebunden ist und infolgedessen eine lokale Ätzwirkung kaum noch besitzt. Nach Fuadin treten auch die Hustenanfälle, sowie das Erbrechen in stark gemilderter Form auf; dagegen zeigt sich noch wie nach anderen Antimonialien nach der Injektion ein *Metallgeschmack*. Fuadin entfaltet die volle therapeutische Wirkung des Brechweinsteins.

Das dreiwertige Antimon in jeder Form ist durch starke *Giftwirkungen* ausgezeichnet, so daß man sich streng an die Vorschriften zu halten hat, die den Spezialpräparaten mitgegeben werden. Nach Antimonvergiftung findet sich eine hochgradige Erweiterung der

Zottencapillaren des Darms, die an die Wirkung der Capillargifte erinnert. Es zeigen sich dementsprechend gelegentlich Conjunctivitis, Gelenk- und Muskelschmerzen, Hautausschläge u. a. Gefährlich ist die *Herzwirkung* des Antimons. Nach hohen Dosen kann eine akute Herzmuskelschwäche auftreten, charakterisiert durch trübe Schwellung der Herzmuskelzellen. Bei starker körperlicher Anstrengung während der Fuadinkur sind Herztodesfälle beobachtet worden. Antimon ist auch ein *Lebergift*, so daß das Auftreten eines Ikterus als bedenkliches Symptom zu gelten hat, wobei sofort die Leberschutztherapie

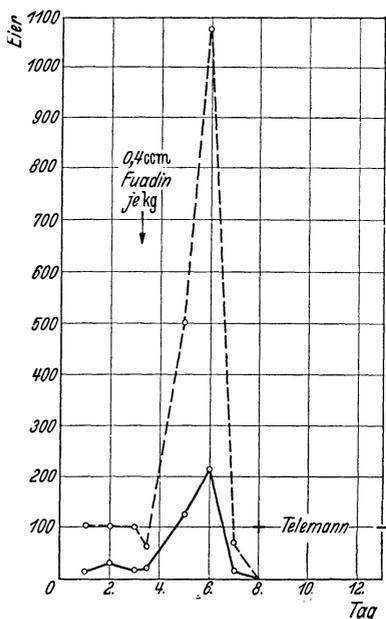
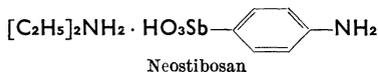


Abb. 96. Wirkung des Fuadins auf die Eiablage des Katzenleberegels (*Opisthorchis felineus*). Nach der therapeutischen Dosis kommt es in den nächsten Tagen zu einer starken Mehrausschwemmung von Eiern, dann sinkt die Kurve schnell ab. Ab 8. Tage sind keine Eier im Katzenkot mehr nachweisbar. Die Sektion ergibt Abtötung sämtlicher Leberegel. (Nach ERHARDT.)

nötig wird. Gleichzeitig werden *Verdauungsstörungen* beobachtet; auch an den *Nieren* zeigen sich gelegentlich degenerative Veränderungen. Diese Gefahren sind besonders bei Patienten in Rechnung zu stellen, die schlecht genährt oder dekrepit sind.

Brechweinstein genießt berechtigten Ruf als eines der *wichtigsten Heilmittel der Tropenmedizin*. Er besitzt bei vielen Infektionen eine große therapeutische Breite. Bei anderen muß man hart an die toxische Grenze herangehen, um eine Wirkung zu erzielen. Bei experimentellen Trypanosomeninfektionen und bei tierischen Wurminfektionen, wie Opisthorchiasis, wirkt es prompt bei einmaliger Injektion (Abb. 96). Beim Menschen wird es in Form einer Kur angewandt. Es ist unersetzlich bei *Bilharziosis* und bei anderen Wurmerkrankungen, sowie bei der amerikanischen *Haut-Leishmaniosis*. Es wird gelegentlich auch bei der *Schlafkrankheit* des Menschen und bei vielen Trypanosomeninfektionen des Viehs angewandt. Es leistet gute Dienste bei der Behandlung des *Rhinoskleroms* und nach einigen Forschern auch bei der multiplen *Sklerose*. Für den letzten Zweck wird heute mehr das *Solustibosan* (s. u.) empfohlen.

Das *fünfwertige Antimon* besitzt Giftwirkungen in sehr viel geringerem Maße. Leider ist die dem Brechweinstein entsprechende fünfwertige Verbindung auch chemotherapeutisch viel schwächer wirksam. Einen großen Fortschritt bedeutet daher die Einführung salvarsanähnlicher Benzolabkömmlinge des Antimons, die von H. SCHMIDT planmäßig dargestellt, in den Tierexperimenten von UHLENHUTH eine günstige therapeutische Breite aufwiesen. Diese Arbeitsrichtung führte unter Mitarbeit von W. ROEHL und F. EICHHÖLTZ zur Auffindung des *Neostibosans*, einer fast unschädlichen und bei der Kala-Azarinfektion des Hamsters hochwirksamen Verbindung. Bei dieser Infektion beträgt der chemotherapeutische Index von Neostibosan 1:50, im Gegensatz zum Stibosan 1:5—1:7,5 und zum Fuadin 1:5. Bei der tropischen Kala-Azar, einer Leishmaniosis, die fast immer tödlich verläuft, führt *Neostibosan* ebenso wie das neuere *Solustibosan* (die Hexonsäureverbindung des fünfwertigen Antimons) bei fast allen Patienten zu sicherer Heilung, ebenso wie bei der



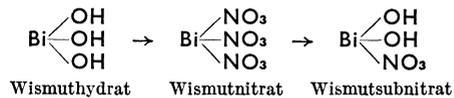
Neostibosan

verwandten, aber harmloseren Leishmaniosis der Mittelmeerländer, die dort nur bei Kindern beobachtet wird.

Die Auswirkungen dieser segensreichen Erfindung werden von KORNATZ anschaulich geschildert. Er beschreibt, wie aus der Umgebung von Tzingkiangpu, einer Stadt von 150000 Einwohnern, die Kranken hineinströmen in das amerikanische Missionskrankenhaus. Es ist so überfüllt, daß von unternehmenden Chinesen in der Nähe Hotels eröffnet wurden, zur Aufnahme der Kranken, die jeden Morgen in langen Reihen vor dem Hospital warten. Für diese Menschen aus dem niederen Volk gibt es kein stärker alarmierendes Symptom ihrer Krankheit als Appetitlosigkeit, die mit anderen dort heimischen, auch schweren Infektionskrankheiten nicht verbunden ist, und daher den Kala-Azar-kranken viel schlimmer dünkt als Fieber, Milzvergrößerung oder das Auftreten der schwarzen Hautflecken. Schon nach wenigen Injektionen pflegt der Appetit wiederzukommen, ein tiefes Erlebnis für diese Kranken, und es wird berichtet, wie sogar kleine Kinder mit fieberglänzenden Augen furchtlos in das Sprechzimmer eintreten, oft schon mit ausgestrecktem Arm, um die heilende Spritze zu erhalten.

Wismut. Die überraschende chemotherapeutische Wirkung von Wismut wurde durch LEVADITI 1921 erkannt. Schon das einfache metallische Wismut besitzt bei einer Reihe von experimentellen Tierinfektionen, besonders bei der Kaninchenlues, eine erstaunliche chemotherapeutische Breite, die von den modernsten Arzneischöpfungen kaum erreicht wird. Dagegen ist es bis heute nicht gelungen, seine Heilwirkung wesentlich zu steigern.

Chemie. In saurer Reaktion gehen alle Wismutsalze spielend leicht in Lösung. Bringt man dagegen die so entstehenden Salze wie Wismutnitrat in neutrale Reaktion, so entstehen durch Eintritt von OH-Gruppen schwerlösliche Verbindungen wie Bismutum subnitricum.



In ähnlicher Weise entstehen andere schwer lösliche Wismutsalze, wie Bismutum subcarbonicum, subgallicum (Dermatol), subsalicylicum u. a. Auch für *chemotherapeutische* Zwecke ist Wismut nur in Form schwer löslicher Verbindungen (Bismut. subsalicyl. = Bismogenol, Wismuthydrat = Casbis u. a.), und zwar in ölgiger Suspension anwendbar. Aus den *intramuskulären* Wismutdepots wird die wirksame Substanz langsam in Tagen resorbiert, so daß gewöhnlich jede Woche eine Injektion von 0,1—0,2 g der schwer löslichen Salze nötig ist.

Wirkungen und Nebenwirkungen. Seine Wirkung beruht auf der Mobilisierung von Abwehrkräften. Verglichen mit Salvarsan und Quecksilber ist Wismut als *weitgehend ungiftig* anzusehen. Seine wichtigste gefährliche Nebenwirkung ist, wie bei anderen Schwermetallen, die *allgemeine Dermatitis*. In der Mundhöhle bildet sich der schwarzblaue Wismutsaum, der beim Fortsetzen der Therapie ohne genügende Mundpflege in *Stomatitis* und *schmutzige Geschwüre* übergehen kann.

Der Wismutsaum muß unterschieden werden vom Bleisaum, der eine ganz ähnliche Farbe hat, vom grünblauen Kupfersaum, von der Stomatitis nach Gold, Zinn, Salvarsan, Arsen, Jod, Chromsäure, Benzol — um nur die wichtigsten zu nennen — sowie von den Enanthenen nach Gold und Quecksilber.

Auch im *Dickdarm*, der als Hauptausscheidungsorgan dient (Schwarzfärbung des Kots durch Wismutsulfid, ähnlich wie durch Eisensulfid), können sich *Ulcerationen* bilden. Das häufig auftretende *Harneiweiß* ist als gutartig zu beurteilen und ist das Zeichen einer gewöhnlich rasch vorübergehenden *Epithelurie*. Wasserlösliche Verbindungen sind trotz guter chemotherapeutischer Wirkung beim Menschen unbrauchbar, da fast regelmäßig schwere Polyneuritiden, besonders im Trigeminsgebiet, auftreten.

Die gleichen schwer löslichen Verbindungen, die diese auffallende Wirkung bei Protozoenerkrankungen besitzen, dienen seit langer Zeit zur Behandlung von *Haut- und Schleimhauterkrankungen*. Ihre Wirkung beruht zum Teil auf einer rein physikalischen *Adsorption*, ähnlich wie bei anderen unlöslichen und schwer löslichen Pulvern. Das aufgestreute Pulver, das im allgemeinen völlig reizlos und ohne Tiefenwirkung ist, bildet eine schützende Decke gegen Entzündungsreize. Weiter ist eine milde *adstringierende* Wirkung zu erwarten, durch Bildung unlöslicher Wismuteiweißverbindungen. Die Wismutpulver wirken daher auch *austrocknend* und *antiseptisch*.

Zweifellos ist aber auch die eigentümliche *Stoffwechselwirkung* beteiligt, die sich bei Infektionen in der chemotherapeutischen Wirkung, an pathologisch veränderten Geweben in einer *umstimmenden Wirkung* äußert.

Zur Behandlung von *Hauterkrankungen*, insbesondere von nässenden Ekzemen und Dermatitis, eignet sich besonders das Dermatol (Bismutum subgallicum) unverdünnt oder in Mischung mit Talcum. Bei ausgedehnten frischen Wundflächen müssen Wismutpräparate vorsichtig benutzt werden, da resorptive Vergiftungen eintreten können. Dann ist besonders der etwaige Wismutsaum zu beachten. Bei gleichzeitiger Schwefeltherapie entstehen häßliche schwarze Flecken von Wismutsulfid. Wismutsalze eignen sich auch zur lokalen Behandlung von Hämorrhoiden, z. B. in Form der jodresorcinsulfonsaures Wismut enthaltenden *Anusol*-Zäpfchen. Die innere Anwendung von Wismut ist S. 332 beschrieben.

Rp. Bismuti subgallici
Zinci oxydati āā 0,2
Ol. Cacao q.s. fiat suppos.
D. tal. Dos. Nr. X.
S. Abends ein Zäpfchen einführen.

Rp. Bismuti subgallici
Talei āā 20,0
M.D. ad scatulam
S. Streupuder.

Andere Metalle. Von *chemotherapeutisch wirkenden Elementen* haben neben Arsen, Antimon, Wismut und Quecksilber noch *Gold* und *Vanadium* in beschränktem Maße therapeutische Bedeutung.

Das bekannteste *Goldpräparat* ist das Natriumaurothiosulfat (*Sanocrysin*), das 1924 von MOELGAARD auf Grund ausgedehnter Versuche an tuberkulösen Kälbern eingeführt wurde. Es wird besonders empfohlen für frische exsudative Fälle von menschlicher Tuberkulose. Dabei soll häufig eine *Herdreaktion* eintreten. Fortgeschrittene Tuberkulosefälle mit hohem Fieber sollen schlecht reagieren. Die Goldbehandlung der Tuberkulose erfreut sich indessen keiner allgemeinen Zustimmung.

Goldpräparate haben bei Spirochäteninfektionen im Tierexperiment eine erstaunlich große therapeutische Breite. Die bestwirksame Verbindung dieser Reihe ist unter dem Namen Solganal B im Handel (FELDT). Bei den Protozoeninfektionen des Menschen sind jedoch Arsen, Antimon und Wismutpräparate weitaus wirksamer; nur bei Infektion mit dem Leberegel (*Clonorchis sinensis*) tritt das Gold durchaus in eine Reihe mit dem Antimon (OTTO). Da die Goldwirkung sich im Tierexperiment auf die verschiedensten Infektionen erstreckt, so hat man die Goldbehandlung auch versucht z. B. bei primärem und sekundärem Gelenkrheumatismus, sowie bei schleichenden Infekten.

Einer breiteren Anwendung der Goldverbindungen stehen die heftigen *Nebenwirkungen* im Wege, die eine exakte Dosierung sehr erschweren, weil sie schon bei sehr kleinen Dosen auftreten können. Gold ist ein *Capillargift*, das zu Magendarmsymptomen, zu Schleimhautaffektionen, Gelenkschmerzen u. a. führt.

Gefürchtet ist die nach Gold besonders häufig auftretende *allgemeine Dermatitis*, oft beginnend mit Hautrötung, Hautexanthenen, Hautjucken u. a. Auch zeigen sich gelegentlich die Erscheinungen einer *Leber-Nierenschädigung*. In letzter Zeit ist eine Häufung von Lungenabscessen nach Goldbehandlung beschrieben worden. Die gelegentlich bei der Luesinfektion angewendeten *Vanadiumverbindungen* haben in der Praxis nicht den Erwartungen entsprochen.

Manganverbindungen sind nach BERTRAND lebensnotwendig und nach WALBUM chemotherapeutisch wirksam. Die klinischen Erfahrungen sind indessen nicht übersehbar. Bei der akuten Vergiftung treten abgesehen von der örtlichen Ätzwirkung (s. S. 475) Degenerationen in Herz, Leber und Niere ein. Die *gewerbliche, chronische Manganvergiftung*, gewöhnlich durch manganhaltigen Gesteinstaub entstehend, führt zu schweren Zerstörungen im Zentralnervensystem und zu Parkinson-ähnlichen Symptomen; gelegentlich kommt es zu schweren psychischen Störungen, die häufig nicht wieder zurückgehen. Auch liegen Berichte vor über die besondere Häufigkeit und hohe Sterblichkeit der Lungenentzündung bei Manganarbeitern; ähnlich gefährlich verlaufen die Pneumonien bei den Thomasschlackenarbeitern.

In *toxikologischer* Hinsicht sind neben *Mangan* noch *Thallium* und *Uran* anzuführen.

Thalliumverbindungen werden zur Ratten- und Mäusebekämpfung verwendet (Zeliogiftkörner und -giftpaste mit 2% Thallium). Sie führen beim Menschen nach relativ kleinen Dosen von 5—8 mg Thalliumacetat gewöhnlich in der 2.—3. Woche zum charakteristischen *Ausfallen der Haare*. Man hat es bei Kindern als Epilationsmittel verwandt. Dem steht indessen die schwere Toxizität im Wege. Sie äußert sich in Erbrechen und Diarrhöen, etwas später entwickelt sich das Hauptsymptom, die *Polyneuritis* mit starken Schmerzen und Lähmungserscheinungen (Arthralgien, Hör- und Sehstörungen). Auch werden Degeneration der Niere mit Anurie sowie psychische und pluriglanduläre Störungen beobachtet. Bei der Entstehung bestimmter Symptome soll eine spezifische Wirkung auf den Nervus sympathicus beteiligt sein. Thallium unterliegt den strengen Giftvorschriften.

Uran ist, experimentell gesehen, eines der schwersten Nierengifte, das durch Degeneration der Tubuli und anschließender Urämie zum Tode führt. Praktisch ist es ohne ärztliche Bedeutung.

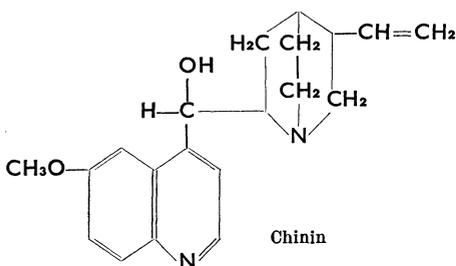
Ähnlich der Quecksilbervergiftung finden sich dabei eine initiale Polyurie und Albuminurie. Die tödliche Uranvergiftung des Kaninchens kann durch bestimmte Ernährung verhindert werden, z. B. durch Karotten, Weißkohl, Kartoffeln u. a., auch durch Alkalisierung des Tieres; z. B. sind intravenöse Injektionen von Magnesiumhydroxyd wirksam. Es ist aber durchaus fraglich, ob solche experimentellen Erfahrungen auch zur Vermeidung der menschlichen Nierenkrankheiten anwendbar sind.

c) Organische Stoffe.

Chinin. Bei der Eroberung Südamerikas entdeckten die Spanier die Chinarinde, die „Rinde der Rinden“, in den Händen der Inkas. Dort ist sie auf den Höhen der Kordilleren in verschiedenen Cinchonaarten heimisch. Sie wird heute in großen Pflanzungen besonders in Niederländisch-Indien gewonnen.

Die Frau des spanischen Vizekönigs, Anna von Cinchon, der zu Ehren die Cinchonaarten von LINNÉ so benannt wurden, und später die Jesuiten (Jesuitenrinde) haben die Kenntnis der Chinarinde und ihrer therapeutischen

Wirkung verbreitet. In dem damals mit Malaria durchseuchten Europa wurde die Rinde mit Gold aufgewogen. Sie wurde bei allen Fiebern als Universalmittel verwandt. LAVERAN, der Entdecker der Malariaparasiten, beschrieb auch den Einfluß der Chinarinde auf den Infektionserreger. Diese Wirkung des Chinins läßt sich auch bei anderen Protozoen demonstrieren (BINZ). Es lähmt auch die



amöboiden Bewegungen der Leukocyten und ist als allgemeines *Protoplasmagift* zu bezeichnen. Darauf beruht wohl seine chemotherapeutische Wirkung.

Mit der Chinarinde wurde in Europa ein Arzneimittel bekannt, das bei der Malaria wie ein Wunder wirkte, das indessen mit der herrschenden Krankheitslehre von der Entartung der Säfte (Dyscrasien) durchaus nicht vereinbar war. Nach dieser Lehre sollten nämlich Fieber jeder Art nur durch

ausleerende Verfahren geheilt werden, also z. B. durch Brech-, Abführ- und Schwitzmittel. Die Chinarinde besaß solche Eigenschaften keineswegs, weshalb sie von der damals herrschenden Medizin abgelehnt wurde, ein Beweis für die Gefährlichkeit aller dogmatischen Gedankengänge in der Heilkunde. Ihr Sieg war indessen nicht aufzuhalten, und man hat die Umwälzung, die die Chinarinde in der allgemeinen Krankheitslehre herbeiführte, mit der verglichen, die mit der Einführung des Schießpulvers in der Kriegsführung vor sich ging (KOFLEK).

Der wichtigste Inhaltsstoff der Rinde ist das *l-Chinin* neben weitaus größeren Mengen von anderen Cinchona-Alkaloiden (*r-Chinidin*, *Cinchonin* u. a.). Das *Hydrochinin* z. B. soll bei Tertiana besonders wirksam sein. In einzelnen Ländern ist der Gebrauch der Gesamtalkaloide üblich. Chinin ist ein bitter-schmeckendes Alkaloid, das als *Chininum hydrochloricum* und *sulfuricum* wenig wasserlöslich ist. Es gibt auch besonders schwer lösliche Chininsalze, in denen der bittere Geschmack fast nicht mehr vorhanden, und die sich daher für die Kinderpraxis eignen (*Chininum tannicum* und der Äthylkohlen säure-ester des Chinins, *Euchinin*).

Chininsalze sind löslich in einer 25%igen Lösung von Äthylurethan (DAB.) oder auch in Form von *Chininum dihydrochloricum carbamidatum* (Chininharnstoffchlorhydrat) — in Ampullen, intramuskulär oder langsam i.v. zu injizieren. Auch einzelne Doppelsalze des Chinins sind besser wasserlöslich (z. B. Chinin + Antipyrin = *Solvochin*).

Schicksal im Organismus. Chinin wird bei peroraler Zufuhr langsam, aber vollständig aufgenommen. Die Resorption kann durch gleichzeitige Gaben von Salzsäure beschleunigt werden. Im Blute ist nach einmaliger Gabe 24 Stunden lang ein allmählich abfallender Chininspiegel nachweisbar. Um einen gleichmäßigen Chininspiegel zu erhalten, ist tagsüber eine mehrmalige Verabreichung notwendig. Nur ein Teil des Chinins, bis zu 40%, geht in den Harn über. Der größere Teil wird langsam erst in Tagen zerstört, so daß Chinin zur *Kumulation* neigt. Dann pflegen *Ohrensausen* und *Schwindel* aufzutreten neben anderen Symptomen wie Herzklopfen, Zittern, Durchfällen u. a.

Pharmakologie. Chinin besitzt eine erhebliche *örtliche Reizwirkung* (Abb. 98). Es wird ähnlich wie hochprozentige Traubenzucker-, Kochsalz- oder Sublimatlösungen zur Verödung von Varicen und von Hämorrhoidalknoten angewendet. Chinin ist auch in besonderen Spezialpräparaten wie *Antiproctan* und *Anti-*

phlebin enthalten, die zu dem gleichen Zweck empfohlen werden. Tödliche Komplikationen sollen bisher nach Anwendung der chininhaltigen Verödungsmittel nicht beobachtet worden sein. Gegen die seltene Chininüberempfindlichkeit schützt man sich dadurch, daß bei der ersten Behandlung nur ein Tropfen injiziert wird. Chininpasten dienen auch zur Verödung von Analfisteln. In allen diesen Fällen macht sich die *örtlich betäubende Wirkung* des Chinins bemerkbar.

Chinin hat schon in kleinsten Dosen bitteren Geschmack. Wie die übrigen *Bittermittel* lähmt es die Hungerbewegungen des Magens und führt zu vermehrtem Magensaftfluß. Bei vielen akuten Infektionskrankheiten wird es daher in kleinen Dosen, z. B. als Tinktur, angewandt (Tinctura Chinae mit 0,7% Chinaalkaloiden bzw. Tinctura Chinae composita, 20—30 Tropfen vor dem Essen).

In höheren Dosen wirkt Chinin auf die glatte Muskulatur. Betroffen wird auch der *Herzmuskel*, dessen Erregbarkeit gedämpft wird, so daß ein verlängertes Refraktärstadium entsteht. So erklärt sich der Gebrauch des Chinins wie auch des Chinidins bei Vorhofflimmern (Arhythmia perpetua) (s. S. 270). Es kann aber leicht bei intravenöser Injektion eine gefährliche Herzschwäche und Kreislaufkollaps auftreten, so daß unbedingt auf besonders langsame Injektion geachtet werden muß.

Auf Chinin reagiert auch die *glatte Muskulatur des Uterus*, dessen Erregbarkeit gesteigert wird, so daß Chinin zur Auslösung von Wehen dienen kann (in Einzeldosen von 0,5 g, neustens auch von 5mal 0,05 g in stündlichem Abstand). Wichtig ist, daß bei Chinin im Gegensatz zu den Hypophysen- und Secalepräparaten keine Neigung zu tetanischen Zuständen auftritt. Daher kann Chinin auch bei nicht eröffnetem Muttermund gegeben werden. Bei der Malariabehandlung Schwangerer kann *Abortus* eintreten. Im Einzelfall wird jedoch schwer zu entscheiden sein, ob Chinin oder die Malaria selbst daran schuld war. Doch ist es besser, bei Gravidität kleine Dosen zu geben oder zu Atebrin zu greifen. Ärztlich selten begründet ist die Verordnung von Chinin während der Schwangerschaft aus anderen Gründen. Wegen der damit verbundenen Gefahren ist Chinin der jedesmaligen Rezeptpflicht unterstellt worden.

Kleine Chinindosen wirken auch erregend auf die *willkürliche Muskulatur* und erhöhen damit vorübergehend die körperliche Leistungsfähigkeit, eine Eigenschaft, die schon den Eingeborenen Südamerikas bekannt war. Eine günstige Muskelwirkung kann sich auch bei der *Myotonie* äußern, obwohl der Wirkungsmechanismus des Chinins bei dieser Erkrankung nicht ganz geklärt ist. Von der Erhöhung der körperlichen Leistungsfähigkeit (*roborierende Wirkung*) durch Chinin hat man früher auch in der Rekonvaleszenz Gebrauch gemacht.

Der früher wahllose Gebrauch des Chinins bei *Infektionskrankheiten* erklärt sich durch seine *antipyretischen* und *analgetischen Eigenschaften* (Dosis 0,05 bis 0,1 g 3mal täglich). Die analgetische Wirkung des Chinins äußert sich besonders in der Kombination mit Coffein, aber auch in den meisten anderen chininhaltigen Mischpulvern. Im Gegensatz zu anderen antipyretischen Stoffen wirkt Chinin nicht durch vermehrte Wärmeabgabe, sondern durch *verminderte Wärmebildung*, d. h. durch *Stoffwechsellenkung*. Es führt zu einer *inneren Sauerstoffersparnis*. Es ist ein typisches *Fermentgift*, ähnlich wie Arsen, Antimon u. a. Es wirkt kräftesparend, was um so wichtiger sein kann, als Fieberzustände gewöhnlich mit Unterernährung einhergehen. Betroffen wird besonders neben der

Gewebsatmung der *Eiweißstoffwechsel*. Bei gleichförmiger Diät läßt sich daher eine *Verminderung der Harnstoffausscheidung* bis zu 25% nachweisen, als Zeichen, daß Zelleiweiß eingespart wird, sowie eine Verminderung der endogen gebildeten Harnsäure als Folge einer *Hemmung des Purinstoffwechsels*. Von dieser Stoffwechsellenkung macht man auch Gebrauch bei Hyperaktivität der Schilddrüse (0,2 g täglich an 4 Tagen der Woche). In seltenen Fällen tritt die bekannte paradoxe Reaktion auf, bei der statt der antipyretischen Wirkung ein Fieberanfall erfolgt. Historisch gesehen nimmt die Erfindung der Homöopathie durch

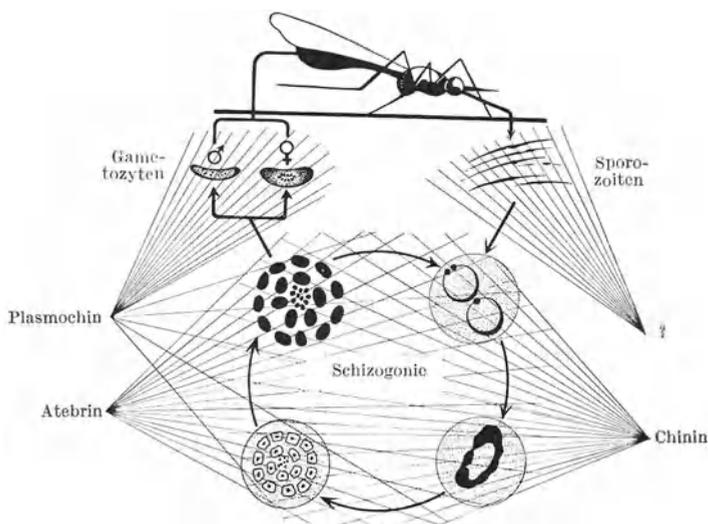


Abb. 97. Angriffspunkte der Malariamittel. (Nach SCHULEMANN.)

HAHNEMANN ihren Ausgang von dieser paradoxen Reaktion, die wegen ungenügender Erfahrung als eine Grundeigenschaft des Chinins angesehen wurde. Auf eine zentrale Wirkung des Chinins deutet auch der *Chininwrausch* hin, der gelegentlich schon bei der üblichen Dosierung beobachtet wird.

Chemotherapie. Zur Zeit wird das früher allgemeine Fiebermittel Chinin nur noch bei bestimmten Infektionskrankheiten angewandt. Obenan steht die *ätiologische Wirkung* des Chinins bei *Malaria*, der zahlenmäßig häufigsten Protozoenkrankheit der Erdkugel. Fast $\frac{1}{3}$ der Menschheit soll an Malaria leiden und 2 Millionen Menschen sollen ihr jährlich zum Opfer fallen. Die *therapeutische Breite* des Chinins ist erstaunlich groß, da die tödliche Dosis bei sonst gesunden, erwachsenen Menschen auf ungefähr 10–15 g geschätzt wird. Andererseits sind Todesfälle bei kleinen Kindern nach 2 g vorgekommen. Indessen wird zu meist eine Überdosierung durch die eindrucksvollen Frühsymptome der Vergiftung verhindert.

Die **Malaria** tritt auf in verschiedenen Formen, deren geographische Verteilung für die Diagnose wichtig ist, und zwar als Tertiana, Quartana und als Malaria tropica. Die Übertragung erfolgt durch die weiblichen Anophelesmücken, die den Parasiten in Form des Sichelkeims ins Blut einimpfen. Diese Sporozoiten machen ein Latenzstadium im Reticuloendothel durch, befallen dann die roten Blutkörperchen und bilden in diesen Pigmenteinschlüsse, die ringförmig oder vielgestaltig sind; bei der Tropica entwickeln sich daraus die typischen LAVERANSCHEN Halbmonde. In den roten Blutkörperchen wachsen die Parasiten heran, teilen sich ungeschlechtlich, schwärmen ins Blut aus (Schizogonie), setzen sich

wieder in roten Blutkörperchen fest, wo der Zyklus von vorne beginnt. Durch das jedesmalige Ausschwärmen der Schizonten wird der Fieberanfall ausgelöst, dessen Häufigkeit durch den Zyklus der ungeschlechtlichen Vermehrung bestimmt wird.

Neben den ungeschlechtlichen Schizonten, deren Zyklus sich im strömenden Blut abspielt, finden sich auch geschlechtliche Formen (männliche und weibliche Gameten), die in den inneren Organen, besonders in der Milz, aber auch im peripheren Blut in 8 bis 10 Tagen ausreifen, und deren spätere Geschlechtsvereinigung und Vermehrung in der Mücke vor sich geht. Diese Geschlechtsform ist allein verantwortlich für die Übertragbarkeit der Malaria durch den Mückenstich. Ungefähr 14 Tage nach der Einimpfung der Sporozoiten erfolgt der erste Fieberanfall.

Nach neueren Forschungen tritt im Entwicklungszyklus der Malariaparasiten auch eine Ruheform der Plasmodien auf, die die Endothelien der Gefäße und der inneren Organe befällt und von der aus auch Rezidive vor sich gehen (E-Formen). In sofern ist das beifolgende Schema erweiterungsbedürftig.

Überall im Körper findet sich der Malariaparasit und kann dort schwere pathologische Veränderungen herbeiführen. Das Bild der schweren Malaria ist daher außerordentlich mannigfaltig und kann alle zentralen und peripheren Funktionen in Mitleidenschaft ziehen. Eine besondere Bedeutung besitzt die Milz als Brutstätte sowohl der geschlechtlichen als auch der ungeschlechtlichen Plasmodien. Durch Auspressen der Milzpulpa mit Hilfe von Adrenalininjektionen, durch Hitzeduschen auf die Milzgegend, oder durch starke Anstrengungen, durch die die Milz zur Kontraktion gebracht wird, können bei chronischer Malaria mit dem Depotblut auch die Malariaparasiten in den Kreislauf gelangen, so daß ein Fieberanfall ausgelöst wird. Bestimmte Malariafälle lassen sich allein durch Adrenalininjektionen heilen (ASCOLI).

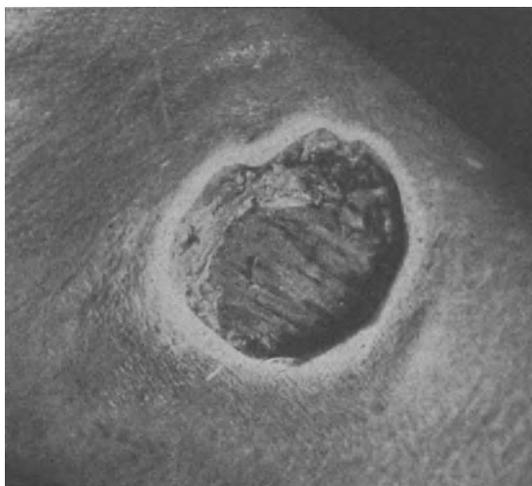


Abb. 98. Chininkekrose nach subcutaner Einspritzung. $\frac{3}{8}$ natürlicher Größe. H. RUGE-PIETT phot. (Aus: RUGE-MÜHLENS-ZUR VERTH, Krankheiten und Hygiene der warmen Länder. 4. Aufl.)

In der *Chemotherapie* werden *Schizontenmittel* (Chinin u. a. Chinaalkaloide, sowie Atebrin) und *Gametenmittel* (Plasmochin und Certuna) unterschieden (Abb. 97). Mittel, die auf die *Sporozoiten* einwirken, die durch den Stich der Mücke in das Blut überimpft werden, sind noch unbekannt, d. h. mit anderen Worten, daß auch bei der Malariaphylaxe die Infektion im menschlichen Körper zunächst ihren Lauf nimmt, daß Chinin und Atebrin vielmehr erst auf die bereits ausgebildeten Schizonten einwirken.

Die Schizontenmittel wirken nur wenig auf die Malariaplasmodien, solange diese in den roten Blutkörperchen eingeschlossen sind. Im Augenblick des Ausschwärmens dagegen sind die Parasiten besser faßbar, und dann sollte die höchstmögliche Chininkonzentration im Blut vorhanden sein.

Die übliche **Behandlung der Malaria** erfolgt mit täglich 5mal 0,2 g Chinin 3—4 Wochen lang. Bei Tertianen sollen 5—7 Tage genügen. Viele Tropenärzte gehen über diese Dosis weit hinaus; z. B. werden bei Tropica-Neuerkrankungen für die ersten Tage bis zu 3 g empfohlen, sofern diese Mengen vertragen werden. Auch gibt es Ärzte, die die tägliche Gesamtdosis auf einmal geben, oder aber 3mal täglich nach den Hauptmahlzeiten

verordnen, sogar stündlich in Einzelfractionen. Die hohen Einzeldosen gibt man auch 4 bis 6 Stunden vor dem zu erwartenden Anfall. In den letzten Jahren geht man mehr dazu über, 3mal täglich nach den Hauptmahlzeiten je 1 Tablette Chinoplasmin (0,3 g Chinin + 0,01 Plasmochin) zu verordnen (21 Tage lang). In den letzten Jahren ist das Chinin weitgehend verdrängt worden durch das Atebrin. (3mal täglich 1 Tablette Atebrin zu 0,1 g 5 Tage lang, dann 3mal täglich 1 Tablette Chinoplasmin 3 Tage lang.)

Intramuskuläre, nicht subcutane (Abb. 98), Chinininjektionen (Einzeldosis 0,5—1,0 g als Chininurethan) werden bei der perniziösen Form der Malaria angewandt, oder, wenn gleichzeitig schwere Diarrhöen bestehen, so daß man mit einer Resorption des Chinins im Darm nicht rechnen kann. Intravenöse Injektionen (Einzeldosis 0,5 g als Chininurethan in 20—100 ccm Kochsalzlösung) kommen nur bei der komatösen Form in Betracht und sind wegen des drohenden Herzkollapses mit größter Vorsicht durchzuführen. In allen Fällen muß nach 5—7 Tagen eine Pause eingelegt werden wegen der Kumulationsgefahr dieser Stoffe.

Die **Malariaprophylaxe** erfolgt mit etwas geringeren Chinindosen, und zwar gibt man entweder 0,3 g Chinin täglich abends nach dem Essen bzw. 0,2 g in weniger gefährdeten Gegenden, oder man gibt 0,2 g an geraden und 0,4 g an ungeraden Tagen. Die Chininprophylaxe kann auch mit Chinoplasmin durchgeführt werden (1 Tablette täglich entsprechend 0,3 g Chinin + 0,01 Plasmochin). In letzter Zeit geht man im deutschen Einflußgebiet auch in der Malariaprophylaxe zum Atebrin über.

Die Chininbehandlung von Pneumonie und Grippe (0,2—0,3 g, mehrmals täglich) ist heute mehr und mehr verdrängt worden durch die Sulfonamide wie Eubasin. Die Wirksamkeit der Chinintherapie ist indessen durch große Statistiken erhärtet worden. Eine Reihe von Spezialpräparaten sind für diesen Zweck im Handel wie *Transpulmin* (Lösung von Chinin basic. 0,03 und Campher 0,025 in 1 ccm ätherischer Öle), 1—2 ccm täglich intramuskulär, etwa 1 Woche lang. Es besitzt gleichzeitig bei eitrigen Bronchitiden eine sekretionshemmende Wirkung. Stärker dosiert ist das Chinin im *Solvochin* (Chinin-Antipyrinlösung mit 25% Chinin), 1—2 ccm täglich intramuskulär. Es wird in besonderer Dosierung für Keuchhustenpneumonien der Kinder empfohlen, während von anderer Seite die chininhaltigen Injektionen bei Säuglingen und Kleinkindern ebenso scharf abgelehnt werden, und zwar wegen der nicht selten beobachteten schweren Absceß- und Narbenbildung.

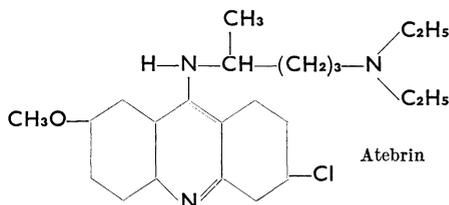
Toxikologie. *Frühsymptome der Chininvergiftung, wie Kopfschmerz, Schwindel, Ohrensausen*, neben Herzklopfen, Erbrechen, Durchfall, müssen oft in Kauf genommen werden bei einer erfolgreichen Chinintherapie. Sie zeigen die höchsterträgliche Dosis an und gehen infolge des Abebbens des Chininspiegels im Blute ziemlich rasch vorüber. Akute Vergiftungen mit 5 g Chinin sind im allgemeinen noch gut überstanden worden. Nach 10 g wird das Krankheitsbild durch die zentrale Lähmung beherrscht (CLOETTA).

Bei *Kumulation* kann es zu *schweren Nervensymptomen* kommen (Ohrensausen, Taubheit, vorübergehende Sehstörungen und in seltensten Fällen dauernde Blindheit), zu *schweren Herz- und Kreislaufstörungen*, die mit Kollaps endigen können, zu *Gehirnsymptomen* (Chininrausch, Delirien, zentrale Lähmungen). Merkwürdig ist der erhöhte Bedarf an Vitaminen während der Chininkur. Es können dadurch skorbutähnliche Erscheinungen ausgelöst werden; auch die gelegentlich auftretende Hemeralopsie spricht wohl in dieser Richtung. Sehr unangenehm kann die seltene Chininidiosynkrasie werden, die gewöhnlich mit allergischen Symptomen einhergeht (Hautjucken und Hautausschläge, heftige Blutungen des Zahnfleisches und der Nase, Urticaria u. a.). In Chininfabriken tritt bei etwa 2% der Arbeiter die Chininkrätze auf. Bei solchen Überempfindlich-

keiten können schon bei einer Dosis von 0,5—1,0 g schwere funktionelle Störungen auftreten; auch Abortus ist beobachtet worden.

Gefürchtet bei der tropischen Malaria ist das *Schwarzwasserfieber* (Zerstörung der roten Blutkörperchen, Hämolyse und Anurie durch Verstopfung der Harnkanälchen), das gewöhnlich mit schlecht behandelten früheren Malariaanfällen zusammenhängt und das durch Chinin ausgelöst werden kann. Es ist wohl zum Teil als allergische Chininreaktion zu deuten. Daher ist das sofortige Absetzen des Chinins erforderlich unter gleichzeitiger Zufuhr von reichlichen Flüssigkeitsmengen, von Herz- und Kreislaufmitteln wegen der drohenden Anurie, sowie unter sinngemäßer Behandlung der übrigen schweren Symptome. Zur Vermeidung dieser lebensgefährlichen Komplikation sowie für alle Fälle von Chininüberempfindlichkeit stehen die neuzeitlichen Malariamittel, insbesondere Atebrin zur Verfügung.

Atebrin (I.G.-Farben-Industrie) ist ein synthetisches Schizontenmittel und dadurch chininähnlich. Chemisch gesehen ist es ein Acridinderivat. Bei 18° läßt sich eine 2,5%ige, bei 40° eine 10%ige wässrige Lösung herstellen. Seine gute chemotherapeutische Wirkung bei verschiedenen Protozoeninfektionen wurde von KIKUTH erkannt und in scharfsinniger Weise analysiert. Atebrin ist chininähnlich; es ist aber nicht nur in wesentlich kleinerer Dosis wirksam, sondern zudem auch sicherer hinsichtlich der Rezidive und gibt weniger Anlaß zu Unverträglichkeitserscheinungen. Es ist besonders wichtig für alle Fälle, in denen Chinin nicht vertragen wird, oder wenn die Nebenwirkungen des Chinins gefürchtet werden.



Atebrin besitzt eine gewisse lokale Reizwirkung (nach den Mahlzeiten mit viel Flüssigkeit zu nehmen), wird indessen meistens gut vertragen und ist angenehmer im Gebrauch als Chinin, was für Kinder zu beachten ist. Es ist ein Vitalfarbstoff, der auch in der Haut abgelagert wird. Die einsetzende Gelbfärbung darf nicht mit Ikterus verwechselt werden.

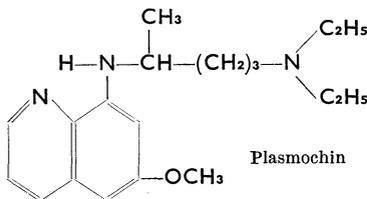
In Hinblick auf die Dosierung ist Atebrin etwa 3mal stärker als Chinin. Die gewöhnliche *Atebrinprophylaxe* findet an 2 Wochentagen statt, z. B. mittwochs und sonnabends, morgens und abends je 1 Tablette Atebrin zu 0,06, in stark gefährdeter Umgebung zu 0,1 g. Die Prophylaxe soll auch nach Aufhören der Ansteckungsgefahr fortgesetzt werden, und zwar 6 Wochen lang. Der Abschluß einer Prophylaxe soll, wenn ernsthafte Infektionsgefahr vorliegt, durch einen Therapiestoß erfolgen. Zur Malariabehandlung verordnet man gewöhnlich 3mal täglich nach den Hauptmahlzeiten je 1 Tablette Atebrin zu 0,1 g 7 Tage lang, dann 3mal täglich 1 Tablette Plasmochin zu 0,03 g 3 Tage lang. Die Atebrin-Plasmochin-Standardkur verlangt daher 10—12 Tage, gegenüber den 6 Wochen der früheren Chininkur.

Abgesehen von der *Gelbfärbung* der Haut besitzt das Atebrin, soweit bisher bekannt, nur äußerst geringe Nebenwirkungen auf Herz und Kreislauf, das Nervensystem, die inneren Drüsen u. a., die man bei der praktischen Anwendung nicht zu berücksichtigen braucht. Erst bei höchsten Dosen treten zentralnervöse Erregungen auf, aber auch diese haben keine Dauerschädigung zur Folge. Die

in der ersten Zeit der Atebrinanwendung beobachteten angeblichen Nebenwirkungen waren unzweifelhaft Symptome der Malaria selber oder waren durch Begleitinfektionen hervorgerufen.

Atebrin pro injectione (Atebrin-di-Methansulfonat), ein besonders gut wasserlöslicher Abkömmling des Atebrins, dient zur Behandlung schwerer Malariafälle (0,3 g, in 5 ccm Wasser gelöst, 1mal täglich intramuskulär).

Plasmochin, ein Abkömmling des Methoxychinolins, ist im Gegensatz zu Chinin und Atebrin ein *Gametenmittel*, während die ungeschlechtlichen Schizonten weniger sicher abgetötet werden. Mit dem Plasmochin (ROEHL und SCHULEMANN) beginnt die Reihe der synthetischen Malaria-mittel. Mit der Zeit hat man immer mehr erkannt, daß das Plasmochin ein *Sanierungsmittel* ist und sich zur therapeutischen Verwendung bei der Malaria tropica nicht eignet; es trägt aber bei zur Ausrottung



der endemischen Malaria, da eine Übertragung der Infektion durch die Mücke nur dann erfolgen kann, wenn infektiöse Gameten im Blute des Kranken anwesend sind, und sich in der Mücke zu den Sichelkeimen entwickeln.

Man verordne 3mal täglich 0,02 g, 5 Tage lang, im Anschluß an eine Atebrin- oder Chininkur. In Kombination mit Chinin oder Atebrin wird die Rückfallrate bei tertiärer Malaria verbessert. Möglicherweise wirkt es auf die E-Formen. Zusammen mit Chinin wird Plasmochin gut vertragen; ja, die nach Plasmochin auftretenden Herzstörungen werden sogar durch Chinin günstig beeinflusst. Dagegen findet sich eine Giftigkeitssteigerung des Plasmochins in Kombination mit Atebrin. Es treten dann Magenbeschwerden auf, so daß man die beiden Mittel besser nacheinander gibt.

Nachteile des Plasmochins, das im Tierexperiment (an Kanarienvögeln) eine große therapeutische Breite besitzt, sind seine heftigen Nebenwirkungen beim Menschen bei Überschreiten der vorgeschriebenen Dosis (Cyanose durch Methämoglobinbildung, Darmspasmen, Rhythmusstörungen des Herzens und gelegentlich Ikterus). Ein neues Gametenmittel ist *Certuna*, chemisch ein Verwandter des Plasmochins.

Optochin, Äthylhydrocuprein, ist ein Abkömmling des Chinins, aber ohne jede Wirkung bei Malaria. Dagegen ist es ein starkes Desinfektionsmittel, das Pneumokokken im Reagensglas noch in Verdünnung 1:300 000—1:400 000 abtötet. Eine chemotherapeutische Wirkung bei der Pneumokokkeninfektion der weißen Maus besitzt es indessen im Gegensatz zu früheren Behauptungen nicht.

Es wird gelegentlich bei der kruppösen Pneumonie angewendet (0,2 g Optochin basicum, alle 4 Stunden in Oblaten oder Tabletten); es ist hier aber wohl entbehrlich. Praktisch wichtiger ist die Behandlung des Ulcus corneae serpens mit Optochinlösungen (Optochin hydrochloric. 1—2%).

Nach Optochin innerlich zeigt sich öfters eine Degeneration des Nervus opticus, beginnend mit *Sehstörungen* und Amblyopie und in seltenen Fällen endigend in *dauernder Blindheit*; bei den leichtesten Sehstörungen sofortiges Aussetzen!

Emetin. Die Pharmakologie von *Radix Ipecacuanhae* wurde S. 311 dargestellt. Die *spezifische Wirkung des Emetins bei Amöbenruhr* ist von ROGERS beschrieben worden.

Rp. Emetini hydrochlorici in Amphiolen zu 0,01 (oder —0,03)
10 Stück.

S. Zu Händen des Arztes. — NB. 1—2mal täglich intramuskulär oder seltener intravenös zu injizieren an 3—5 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Gesamtdosis bei sonst kräftigen Erwachsenen soll 0,6—1,0 g betragen.

Die Wirkung des Emetins beruht auf einer starken Entwicklungshemmung der Ruhramöben, und zwar durch Verhinderung der Teilung der Amöben, die im Reagensglase bereits bei einer Konzentration 1:5 000 000 gezeigt werden kann. Gegen experimentelle Tierinfektionen war es bisher unwirksam. Betroffen wird nur die vegetative Form der Ruhramöben, nicht die Amöbencysten (Dauerform). Die Wirkung des Emetins erfolgt auf dem Blutwege und ist daher auch bei beginnendem *Leberabsceß* zu beobachten. Oft geht die Zahl der Durchfälle schon nach 24 Stunden erheblich zurück. Gleichzeitig verschwinden die Amöben aus dem Kot. Auch besitzt es eine gewisse Wirkung bei Bilharziosis.

Emetin kumuliert sehr stark. Die tödliche Dosis wirkt oft erst nach 5 Tagen; das Tier geht dann zugrunde an *schwerer Leberschädigung*. Beim Menschen wirkt Emetin hauptsächlich als Capillargift und führt in erster Linie zu entzündlichen Veränderungen des Magen-Darms (s. S. 311). Daneben finden sich *Gehirnsymptome* (Kau-, Schluck- und Sprachstörungen), *Kreislaufstörungen* und oft Degeneration der Leber. Wegen der Kumulationsgefahr darf die obige Emetinkur erst nach einer Pause von 7—10 Tagen wiederholt werden.

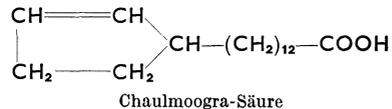
Andere bekannte Amöbenmittel sind *Yatren*, *Rivanol* und *Spirocid*. Darunter finden sich, verglichen mit Emetin, fast völlig ungiftige Stoffe wie *Yatren*, s. S. 480. Diese wirken eigentlich nur als Darmdesinfektionsmittel, sind aus diesem Grunde nur peroral, nicht parenteral wirksam, und es fehlt ihnen die chemotherapeutische Wirkung des Emetins auf tiefgelegene Amöbenherde. Dagegen scheint in einer indischen Droge mit Namen *Kurchi* (Rinde von *Holarthra antidysenterica*) ein emetinähnlicher Stoff (Conessin) enthalten zu sein. Auch die *Simarubarinde* (Cortex Simarubae) soll wirksame Alkaloide besitzen.

Chaulmoogra-Öl und das nahe verwandte Hydnocarpusöl sind alte indische Volksmittel zur Behandlung der Lepra. Der wirksame Stoff ist wahrscheinlich die *Chaulmoograsäure*, eine eigentümliche organische Säure der folgenden Konstitution.

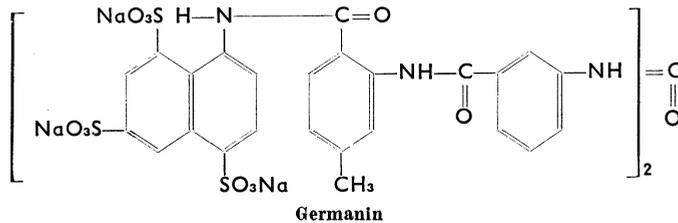
Ähnlich gebaut ist die Hydnocarpussäure.

Wie andere organische Säuren bildet sie wasserlösliche Natriumsalze und Säureester,

wie den Äthylester (*Antileprol*). Die letzteren besitzen nicht mehr die starke Reizwirkung des Chaulmoograöls (1—5 g *Antileprol* in steigender Dosis in Gelatine-kapseln nach dem Essen). Einzelne Forscher berichten stärkere Erfolge nach intravenöser und intramuskulärer Injektion oder kombinieren die Therapie mit hohen Jodkaliumdosen. Infolge der auffälligen natürlichen Schwankungen der Krankheitssymptome ist eine Beurteilung der Therapie sehr erschwert. Die meisten Kenner dieses Gebietes sind indessen der Ansicht, daß eine gewissenhaft durchgeführte Behandlung mit Chaulmoograöl, unterstützt durch örtliche Behandlung, bei einem erheblichen Prozentsatz Leprakranker zur klinischen Heilung führt.



Germanin. Durch planmäßige Abänderung der Struktur von Azofarbstoffen (s. S. 504), die bei der Trypanosomeninfektion der Ratte wirksam waren,



gelangte man zu einer aromatischen Harnstoffsulfosäure, die einen chemotherapeutischen Index von 1:80 besitzt und die unter dem Namen *Germanin* oder Bayer 205 bei der Schlafkrankheit des Menschen eine lebensrettende Wirkung entfaltet (0,5—2 g einmal in der Woche i.v. bzw. jeden 2. Tag 1,0 g, 5—6 Injektionen. Gesamtmenge 5—10 g).

Germanin hat in wässriger Lösung eine *leimähnliche* Konsistenz. Es verändert dadurch die kolloiden Eigenschaften des Blutes, besonders des Fibrinogens. Von der *gerinnungshemmenden* Wirkung wird bei Thrombosegefahr gelegentlich Gebrauch gemacht. ROEHL stellte sich vor, daß auch die leicht beweglichen Trypanosomen infolge dieser physikalischen Eigenschaft des Germanins bewegungsunfähig werden; sie werden gefangen wie die Vögel auf der Leimrute und gehen dadurch zugrunde. Andererseits dringt das Germanin auch in die Trypanosomen ein und kann darin chemisch nachgewiesen werden (RODENWALDT). Wie das bei so vielen chemotherapeutischen Stoffen der Fall ist, führt Germanin gleichzeitig zu einer Steigerung der Abwehrfunktionen (erhöhte Bactericidie, opsoninartige Wirkung).

Die Schlafkrankheit des Menschen wird bekanntlich hervorgerufen durch *Trypanosoma gambiense*, eine Flagellatenart, die durch den Stich bestimmter Fliegen übertragen wird. Unbehandelt verläuft die Infektion tödlich. Es ist sehr fraglich, ob es überhaupt Menschen gibt, bei denen die Krankheit von selber ausheilt. Bei Frühinfektionen ist die Therapie mit Germanin so verlässlich, daß heute ohne besondere Bedenken Selbstinfektionen zu Versuchszwecken vorgenommen werden (LINDHURST-DUKE).

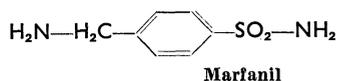
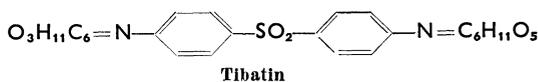
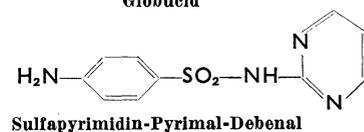
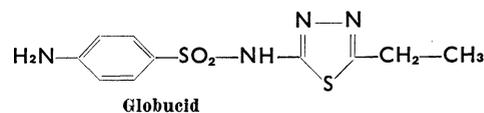
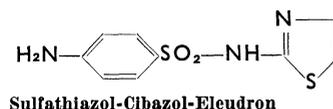
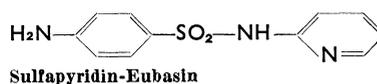
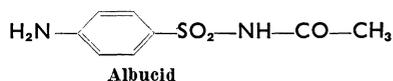
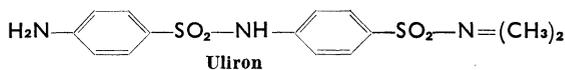
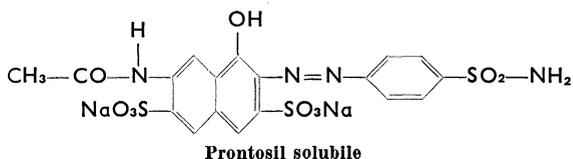
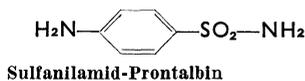
Die chemotherapeutische Nachwirkung der einzelnen Injektionen dauert etwa 3—6 Monate. Während dieser Zeit ist der Betreffende gegen Neuinfektionen geschützt. Durch diese merkwürdige prophylaktische Wirkung nimmt Germanin eine Sonderstellung unter den Arzneistoffen ein. Sie hängt damit zusammen, daß Germanin eine Bindung mit den Plasmaeiweißkörpern eingeht, wodurch das Molekulargewicht beträchtlich erhöht wird, so daß die Diffusion aus der Blutbahn sehr langsam vor sich geht.

d) Chemotherapie bakterieller Infektionen: Sulfonamide.

Die bisher behandelten Chemotherapeutica dienen zur spezifischen Behandlung von Infektionen mit tierischen Erregern. Was die bakteriellen Infektionen angeht, so kannte man noch vor wenigen Jahren allein die örtliche Behandlung mit Desinfektionsmitteln. Diese aber besitzen keine chemotherapeutische Allgemeinwirkung; sie sind unwirksam, wenn man sie an infizierte Tiere oral oder

parenteral verabreicht. Der erste Einbruch in dieses Gebiet — nach Anfangserfolgen mit Optochin und Goldsalzen — war die mit bewußter chemotherapeutischer Zielsetzung erfolgte Darstellung des Prontosils durch KLARER und MIETZSCH und die Auffindung seiner Wirkung an der streptokokkeninfizierten Maus durch DOMAGK (1932).

Nachdem das Prontosil sich auch in der klinischen Anwendung bei Streptokokken-erkrankungen (Puerperalfieber u. a.) bewährt hatte, setzte eine stürmische chemische Weiterentwicklung ein, durch die zahlreiche chemotherapeutische Stoffe neu entstanden. Diese Synthesen gingen von der Erkenntnis aus, daß die Wirkung des Prontosils an das Vorhandensein der p-Aminobenzol-sulfonamid = Sulfanilamid-gruppe im Molekül geknüpft ist, die auch als solche bereits wirksam ist (TRÉFOUEL 1935). Eine wesentliche Verbreiterung des chemotherapeutischen Streuungskegels wurde durch die Substitution der Sulfonamidgruppe mit Hilfe aromatischer (Uliron) und besonders mit Hilfe heterocyclischer Reste (Sulfapyridin, Sulfathiazol, Sulfapyrimidin usw.) erzielt. Alle wirksamen Stoffe enthalten neben der paraständigen Aminogruppe den Sulfonamidrest, wonach man die Verbindungsreihen unter dem Namen Sulfonamide zusammenfaßt.



Die Einführung der Sulfonamide hat in der Therapie vieler Infektionskrankheiten revolutionierend gewirkt. Fraglos steht der Rückgang der Sterblichkeit an Puerperalfieber damit in Zusammenhang. Bei der Gonorrhoe ist an die Stelle monatelanger, unsicherer Lokalbehandlung eine 2—3tägige Stoßbehandlung mit oft mehr als 90% iger Erfolgsaussicht getreten. Bei der epidemischen Meningitis konnte die Letalität von 50—75% auf 5—10% gesenkt werden; auch die Pneumonie läßt sich rascher und sicherer behandeln als früher; die chronischen Infektionen der Harnwege bereiten dem Arzt heute sehr viel geringere Schwierigkeiten. Eine beträchtliche Schwierigkeit entsteht neuerdings durch die zunehmende Ausbreitung sulfonamidresistenter Bakterienstämme, besonders bei Behandlung der Gonorrhoe.

Pharmakologie. Die *Wirkungsweise* der Sulfonamide ist — wie bei vielen anderen chemotherapeutischen Arzneimitteln — *zweiphasisch*. Sie wirken nämlich zunächst — was sich auch in vitro nachweisen läßt — *bakteriostatisch*, d. h. sie hemmen das Bakterienwachstum, erzeugen Degenerationsformen, töten die Keime aber nur in Ausnahmefällen völlig, sie sind also keine eigentlichen Desinfektionsmittel. Im Gegensatz zu diesen ist aber ihre Wirkung auch vom kreisenden Blute her voll erhalten, bei gleichzeitiger Unschädlichkeit für die Gewebe, was dazu führt, daß die primär geschädigten Bakterien sekundär den *biologischen Abwehrvorgängen*, insbesondere der Phagozytose, anheimfallen. Bei der Wirkung der Sulfonamide ist daher auch eine gewisse allgemeine Heilungsbereitschaft des Körpers beteiligt. Der feinere Mechanismus der Wirkung ist S. 19 dargestellt.

Man sollte meinen, daß die chemisch so verschiedenartigen Stoffe dieser Reihe unterschiedlich auf die verschiedenen Bakterienarten wirken würden. Solche *Spezifitäten* sind aber bislang nicht sehr auffallend. Die folgende Beobachtung spricht vielmehr sehr eindrucksvoll dafür, daß die qualitative Wirksamkeit in der Sulfonamidreihe nur in geringerem Maße präparatspezifisch ist: Bakterienstämme können unter Umständen gegen ein bestimmtes Sulfonamid arzneifest werden; nach den bisherigen Erfahrungen aber erwerben sie damit gleichzeitig eine Festigkeit gegen alle Stoffe dieser Reihe.

Die *Testierung* des Prontosils an der Streptokokkeninfektion der weißen Maus hat ergeben, daß die bei einmaliger Injektion heilende Dosis nur 1:20—1:50 der tödlichen Dosis beträgt; bei wiederholter Injektion entsprechender kleinerer Dosen wird sogar eine therapeutische Breite von 1:100—1:500 beobachtet.

Nahezu sämtliche bekannte Bakterien und ihre Unterarten (Typen) gelten als sulfonamidempfindlich; auch Toxinbildner wie Diphtherie- und Tetanusbacillen sind nicht gänzlich resistent, doch muß die Therapie dieser letzteren Infektionen in erster Linie antitoxisch gerichtet bleiben (s. S. 143). Sogar Tuberkelbacillen sind nicht unempfindlich, doch ist dies bislang therapeutisch nicht auswertbar.

Schicksal der Sulfonamide im Körper. Diese Stoffe treten auch vom Magen-Darmkanal her schnell in das Blut und von hier in die Gewebe und sonstigen Körperflüssigkeiten über. Im Liquor cerebrospinalis z. B. treten Konzentrationen auf, die für die Therapie der Meningitis ausreichend sind; einer intralumbalen oder suboccipitalen Verabreichung wird wegen der Ätzwirkung der meisten Sulfonamide dringend widerraten. Die Sulfonamide gehen auch in die Galle über, was für die Behandlung der Gallenwege Bedeutung hat. Sie werden zum überwiegenden Teil mit dem Harn wieder ausgeschieden und zwar teils als solche, teils in Form der im Körper entstandenen Acetylderivate. Die Bildung der letzteren erfolgt durch Anlagerung von Essigsäure an die freie aromatische Aminogruppe, wobei aber nicht alle Moleküle betroffen werden, sondern — bei den verschiedenen Präparaten — nur ein mehr oder weniger großer Anteil. Das Molekül wird dadurch unwirksam, aber nicht ungiftig. Die Acetylderivate scheinen sich besonders in einzelnen Organen (Leber, Niere u. a.) vorübergehend auszureichern. In der Niere besonders können dadurch schwere Schäden entstehen. Nach Aufhören der Zufuhr klingt die Ausscheidung in wenigen Tagen ab. Kleine Mengen gehen in die Muttermilch über.

Stoßtherapie. — Entsprechend den Tierexperimenten und dem wahrscheinlichen Wirkungsmechanismus müssen die Sulfonamide auch bei klinischer Behandlung einige Tage lang in einer wirksamen, dauernd möglichst gleichmäßigen Konzentration im Blute kreisen. Dieser Grundforderung muß der Verabreichungsmodus gewissenhaft angepaßt werden. Es ist sinnlos und als Kunstfehler zu bezeichnen, wenn man mit kleinen oder unregelmäßigen Dosen über

längere Zeit eine spezifische Therapie treiben wollte. Dieses Vorgehen würde zudem die Gefahr der Arzneifestigung der betreffenden Bakterien mit sich bringen; eine solche hat sich tatsächlich bereits wiederholt nachweisen lassen.



Marfanil 1:10 000.

Marfanil/Prontalbin 1:10 000.

Kontrolle.

Abb. 99. Vollständige Wachstumshemmung hämolytischer Streptokokken durch Marfanil (1:10000) bzw. Marfanil/Prontalbin (1:10000). (Nach DOMAGK.)

Das Verfahren der Wahl ist vielmehr die „Stoß“-Behandlung; mindestens 2 Tage bis etwa eine Woche lang werden große Dosen (s. u.), möglichst gleichmäßig über den Tag verteilt, optimal in 4stündigen Abständen (auch nachts!), verabreicht. So sind dauernd gegen 10 mg Sulfonamid in 100 ccm Blut vorhanden. Führt ein solcher Behandlungsstoß nicht zum Erfolg, so darf die

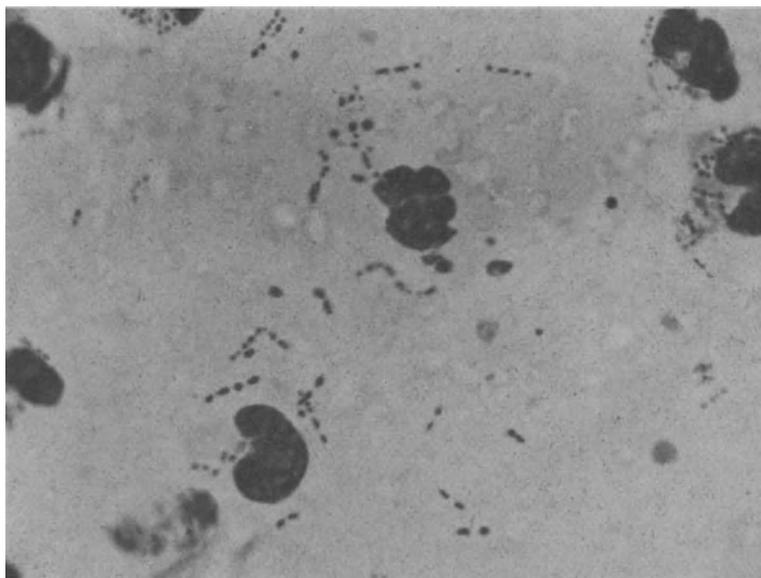


Abb 100. Degenerationsformen verschiedenster Art an Stelle der regelmäßigen Ketten von Streptokokken im Bauchexsudat einer Maus, die mit Prontosil behandelt wurde. (Nach DOMAGK.)

Medikation nicht fortgesetzt werden, vielmehr wird nach einer 1—2wöchigen Pause ein zweiter Stoß durchgeführt. Ein Abweichen von dieser Vorschrift ist nur bei besonderen Indikationen zu verantworten, z. B. bei Sepsis, Aktinomykose, die mit höchsten Dosen evtl. monatelang behandelt worden sind. Unter Einhaltung dieser Regeln kommt man in der großen Mehrzahl der Fälle mit oraler Behandlung aus. Parenterale Behandlung hat nur Sinn zur Erzielung eines sofortigen hohen Blutspiegels, oder wenn der orale Weg nicht gangbar ist (z. B. Magen-Darmoperierte). Rectale Verabreichung ist infolge mangelhafter

Resorption zu widerraten. Beim Versagen auch des zweiten Sulfonamidstoßes ist bei der Behandlung der Gonorrhoe eine Umstimmungsbehandlung vorgeschlagen worden, z. B. mit 5—6 Pyrifereinjektionen, bevor man den 3. Stoß versucht. Es ist beachtenswert, daß z. B. bei Blennorrhoe oder Ulcus corneae serpens die Allgemeinbehandlung erfolgreicher ist als die örtliche.

Nebenwirkungen der Sulfonamide. Die überragenden Wirkungen der Sulfonamide sind mit überraschend geringen Nebenwirkungen erzielt. Bei der üblichen kurzen und kräftigen 2—3 Tagekur sind solche Nebenwirkungen selten; bei prolongierten Kuren sowie nach hohen Dosen, die nur in seltensten Fällen zu verantworten sind, werden solche Nebenwirkungen bedenklicher. Zunächst sind Unverträglichkeitserscheinungen von seiten des *Magen-Darms* zu erwähnen, wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle. Man verordnet daher zweckmäßig die Mittel stets *nach* den Mahlzeiten. Dann ist die recht auffällige, aber klinisch fast immer völlig gutartige *Cyanose* zu nennen, bei deren Zustandekommen Hämoglobin (= Methämoglobin) und Verdoglobin (= Sulfhämoglobin) bald mehr das eine, bald mehr das andere beteiligt sind; die Cyanose ist nur äußerst selten Anlaß zur Unterbrechung der Stoßtherapie. Immerhin ist die Unverträglichkeit der Sulfonamide mit gleichzeitiger Schwefel- und Sulfattherapie oder bei starker Darmfäulnis zu bedenken. In schweren Fällen kann Zu führung von Methylenblau oder Bluttransfusion ratsam werden. Auch die meist geringgradige *Porphyriurie* gilt als harmlos. Die Sulfonamide haben auch einen *zentralnervösen Angriffspunkt*; die bereits erwähnte *Nausea* kommt vermutlich so zustande, denn sie tritt auch nach parenteralen Gaben auf. Zentral bedingt ist auch die *antipyretische* Wirkung, wodurch eine Besserung vorgetäuscht werden kann, während in Wirklichkeit der infektiöse Vorgang — wie nach anderen antipyretischen Stoffen — unter Umständen fortschreitet. Sehr selten tritt als Übersteigerung der zentralen Wirkung eine psychotische Störung auf. Ernsterer Natur sind *hämolytische Anämien* (mit HEINZ-Körperchen in den Erythrocyten), die den Arzt zu erhöhter Aufmerksamkeit und bei Fortschreiten zum Absetzen des Mittels zwingen. Ebenso ist die Behandlung abubrechen bei dem seltenen Auftreten von *Leberschäden* oder *Neuritiden*. Einzelne Präparate neigen zum Auskrystallisieren in den Nierenkanälchen und können damit schwere *Nierenschäden* mit *Blutungen* bis zu *tödlicher Anurie* herbeiführen.

Praktisch noch häufiger als die spezifisch-toxischen Schäden sind solche, die man in das Gebiet der *Arzneiallergien* einreicht. Morbilliforme, scarlatiniforme und urticarielle *Exantheme* oder Erytheme einerseits, febrile Reaktionen andererseits oder auch beides kombiniert, sind nicht selten zu erwarten. Es ist wichtig, diese *Fieberreaktionen* („drug fever“) zu kennen und von denen des Grundleidens unterscheiden zu können. Von den seltenen gefährlichen Reaktionen dieses Formenkreises seien *Purpura* und *Agranulocytose* genannt, die unbedingt zu sofortigem Absetzen des Mittels zwingen. Eine seltene und noch recht ungeklärte Nebenwirkung der Sulfonamide ist die akute, transitorische Myopie. Die Debatte über weitere Nebenwirkungen ist noch im Fluß.

Therapie. Die wichtigsten Handelspräparate sind die folgenden:

Prontosil (1935) zur oralen Behandlung und *Prontosil solubile* zur Injektion waren die ersten Produkte der Reihe und haben sich in der Therapie der Streptokokkeninfektionen bewährt. Es sind rote Farbstoffe; im Stoffwechsel werden sie durch Reduktion der Azogruppe teilweise gespalten. Man gibt Tagesdosen bis zu 5 g *Prontosil* oder bis zu 3 g, kombiniert mit Injektion von täglich 3 Ampullen 5%igen *Prontosil solubile*. Nicht selten kommt

es dabei zu Durchfällen, bisweilen auch zu gelblicher Verfärbung der Haut. Auch Fieberreaktionen sind nicht selten. p-Aminobenzolsulfonamid (auch Sulfanilamid genannt) ist unter dem Namen *Prontalbin* im Handel. Es ist erst in recht massiven Dosen wirksam, wobei Nebenwirkungen (Cyanose, Anämien) zu befürchten sind.

Uliron (1937) und *Neo-Uliron* waren die Präparate, an denen die im Tierexperiment äußerst schwer zu testende Gonokokkenwirksamkeit klinisch zuerst beobachtet wurde (GRÜTZ). Durch das Auftreten hartnäckiger Neuritiden im Peroneauesgebiet sind sie in Verruf gekommen, obwohl die Mehrzahl dieser Schäden aus einer Zeit stammt, in der die heutigen Dosierungsregeln noch nicht beachtet, sondern die Therapie über unnütz lange Zeit ausgedehnt wurde.

Albucid (1938) ist ein gut wasserlöslicher Stoff, der neutrale Salze bildet und daher auch für die Injektionsbehandlung (Einzeldosen bis zu 3 g i.v.) geeignet ist. An Wirksamkeit ist es von den folgenden überholt.

Sulfapyridin (1938), auch *Eubasinum* genannt, hat besonders Verbreitung gefunden, weil sich hier zuerst die Wirksamkeit bei Pneumonie zeigte. Tagesdosen von 5 g, wobei häufig mit Nausea zu rechnen ist. Gefürchtet ist die Nierenschädigung durch die erwähnte Krystallisation in den Harnkanälchen. Besonders das im Körper entstehende Acetylsulfapyridin ist daran beteiligt. Da die Löslichkeit mit zunehmender alkalischer Reaktion des Harns ansteigt, bekämpft man diese Gefahr neben reichlicher Flüssigkeitszufuhr und mit harnalkalisierenden Mitteln. Die antipyretische Wirkung des Sulfapyridins ist stärker als die anderer Sulfonamide; bei Pneumonien z. B. beobachtet man einen raschen Fieberabfall, der Besserung des klinischen Befundes vorausleitet.

Sulfathiazol (1940), im Handel als *Cibazol* oder *Eleudron* hat sich rasch als gleichwirksames, aber besser verträgliches Mittel Anerkennung verschafft, das viel seltener zu Erbrechen führt. Es soll weniger leicht Anämie erzeugen können; es ist aber auch nicht ganz ohne Gefahr für die Niere. Sulfapyridin und Sulfathiazol stehen zu Injektionszwecken als wasserlösliche, aber stark alkalische Natriumsalze zur Verfügung, deren örtliche Verträglichkeit daher mangelhaft ist. Neben intravenöser Zufuhr sind sie nur tief intramuskulär anwendbar.

Globucid (= Sulfaäthylthiodiazol, 1941) ist ein Stoff von ebenfalls beachtlicher Wirksamkeit (VONKENNEL). Es bildet wie Albucid ein bei neutraler Reaktion leicht lösliches Natriumsalz und bietet somit bei der parenteralen Verabreichung Vorteile. Unter den vielen neuen, noch nicht endgültig zu beurteilenden Präparaten scheint das Pyrimidinderivat *Pyrimal* oder *Debenal* besonders aussichtsreich.

Der Sulfonamiden im engeren Sinne schließen sich noch Derivate des Diaminodiphenylsulfons an, das im Tierversuch eine hervorragende Wirkung zeigt, die übrigens auch durch p-Aminobenzoesäure antagonistisch beeinflusst wird. Es ist aber an sich hochtoxisch. Ein entgiftetes Derivat ist das Digalaktosid, das als *Tibatin* in Form einer Injektionslösung vorliegt. Es dient insbesondere zur Behandlung von Streptokokkeninfektionen in Tagesdosen von 4—10 g i.v. Besondere Erfolge sind bei otogener Meningitis beschrieben. Tibatin ist nur parenteral anwendbar, da es im Magen-Darm zu dem toxischen Diaminodiphenylsulfon gespalten wird.

Marfanil — p-Aminomethylbenzolsulfonamid ist ein von der ganzen übrigen Reihe durchaus verschiedenes Sulfonamid; es trägt nämlich an Stelle der aromatischen eine vom Benzolkern abgerückte aliphatische Aminogruppe. Obwohl Marfanil quantitativ ähnlich wirksam ist wie die sonstigen Sulfonamide, besteht qualitativ insofern ein Unterschied, als es keinen Antagonismus zur p-Aminobenzoesäure hat. Nach den experimentellen Ergebnissen DOMAGKS besitzt das Marfanil eine besonders intensive Wirkung gegenüber verschiedenen anaeroben Wundkeimen (Gasbrand).

Dosierung für die orale Anwendung. Die maximale Tagesdosis für die ersten 2—3 Behandlungstage verteilt auf 3—4 tägliche Einzelgaben (auch nachts) wird für *Prontalbin*, *Prontosil*, *Sulfapyridin*, *Sulfathiazol*, *Sulfapyrimidin*, *Marfanil*, denen sich wohl *Albucid* und *Globucid* anzuschließen haben, angegeben mit:

Säuglinge:	0,20 g/kg	(=1,6 g für 8 kg)
Kinder v. 1—2 J.:	0,12—0,15 g/kg	(=1,5—1,8 g für 12 kg)
Kinder v. 3—6 J.:	0,12 g/kg	(=2,4 g für 20 kg)
Ältere Kinder:	0,1—0,12 g/kg	(=4—5 g für 40 kg)
Erwachsene:	0,08 g/kg	(=6 g für 70 kg)

Diese Dosen gelten für schwere Fälle, und zwar für alle sulfonamidempfindlichen Infektionen; es sind Optimaldosen, an die man sich heranwagen muß, um den maximalen Effekt zu erzielen; die obigen Dosen sind bei mittelschweren und leichten Fällen, aber auch bei schwächlichen Kranken von vornherein zu vermindern; in allen Fällen hat nach dem 3. Behandlungstage eine Herabsetzung um etwa 25% zu erfolgen, sofern überhaupt unter Berücksichtigung der allgemeinen Verträglichkeit eine Weiterbehandlung für ratsam erachtet wird. Stärkere Cyanosen werden durch intravenöse Injektion von 10 ccm einer 1%igen Methylenblaulösung bekämpft.

Die Gonorrhoebehandlung mit Sulfathiazol u. a. erfolgt üblicherweise mit etwas geringeren Dosen, was sich z. B. in einer hohen Rückfallziffer auswirken kann. Weitverbreitet ist der 2-Tagesstoß zu insgesamt 10 g, seltener der 3-Tagesstoß zu insgesamt 15 g (je Tag 5 g: morgens 4, mittags 3, abends 3 Tabletten zu 0,5 g! bzw. 5 mal 2 Tabletten im Abstand von je 1 Stunde). Beim Versagen des ersten Behandlungsstoßes ist genaue örtliche Diagnose evtl. örtliche Behandlung notwendig, bevor der 2. Stoß angesetzt wird.

Indikationen. Klinisch wirken die Sulfonamide bei den verschiedenen bakteriellen Infektionen keineswegs gleichmäßig gut, was teils mit einer quantitativ verschiedenen Empfindlichkeit der Keime, teils mit Besonderheiten des Infektionsablaufes zusammenhängt. Die praktische Erfahrung hat bisher als wichtigste *Indikationen* die folgenden ergeben: Die Streptokokkeninfektionen, der Ausgangspunkt der Sulfonamide, sind eines der wichtigsten und breitesten Anwendungsgebiete. Besonders auffällig ist die Wirkung z. B. beim Erysipel der ersten Lebenswochen, ferner bei Impetigo contagiosa. Von größter Bedeutung sind die Erfolge bei den meisten streptokokkenbedingten Puerperalinfektionen. Diese leiten über zur echten Sepsis mit hämatogener Bakterienaussaat. Hier wird noch viel Skepsis geäußert. Es sei aber darauf hingewiesen, daß selbst bei der Endocarditis lenta in der Weltliteratur schon 50 Heilungen durch Sulfonamide mitgeteilt sind. Bei den Wundinfektionen wird das Für und Wider heute noch heftig debattiert. Hier tritt auch neben die Allgemeinbehandlung die örtliche Anwendung der Sulfonamide (s. S. 133). Bei Angina follicularis und Otitis media ist die *intensive Frühbehandlung* besonders in der Verhütung der gefährlichen Nachkrankheiten erfolgreich. Die Staphylokokkeninfektionen (z. B. Furunkel, Osteomyelitis) sind diesen Mitteln weniger zugänglich; hier wie übrigens allgemein, gilt, daß bewährte chirurgische Verfahren durch die neue Chemotherapie nicht zurückgedrängt werden dürfen. Die auffallendste Wirkung der Sulfonamide wird beschrieben bei den Diplokokken-, Gonokokken-, Pneumokokken-, Meningokokkeninfektionen. Die Wirksamkeit bei Pneumonie ist aber keineswegs auf die typische kruppöse Pneumokokken-Pneumonie beschränkt, sondern gilt praktisch für alle Formen, auch bei anderen Erregern, ganz besonders auch für die Bronchopneumonien des Säuglingsalters einschließlich der Pertussispneumonie; doch kommen auch Versager vor. Ebenso sprechen neben der epidemischen Meningitis auch eitrige Meningitiden auf Grund anderer Keime, z. B. auch die sog. otogene, auf die Behandlung an. Die Infektionen der Harnwege, seien sie durch Colibakterien oder Kokken verursacht, lassen sich mit Sulfonamiden meist noch beeinflussen, wenn sie aller sonstigen Behandlung getrotzt haben. Übertreffend ist die Wirkung bei Ulcus molle. Mehr und mehr bewähren sich die Sulfonamide bei Bacillenruhr. Bei vielen weiteren Infektionen liegen vielfach günstige, aber noch nicht sehr umfangreiche Erfahrungen vor.

Neben den bakteriellen Infektionen (eine mäßige Wirkung ist auch bei Malaria vorhanden) erstreckt sich die Wirkung der Sulfonamide auch auf gewisse *Virusinfektionen*. Praktische Bedeutung hat diese Therapie bisher nur beim *Lymphogranuloma inguinale* und beim *Trachom* erreicht. Anscheinend ergeben sich auf dem Gebiet der Virusinfektionen strengere

Spezifitäten der einzelnen Präparate als bei bakteriellen Infektionen (ΚΙΚΥΤΗ). Bei gewissen Viruskrankheiten dürfte allerdings die Wirksamkeit der Sulfonamide nur der Hintanhaltung von begleitenden bakteriellen Infektionen zuzuschreiben sein (Grippe, Masern, Pocken, Parotitis; epidemische Hundestaupe), bei anderen fehlt die Wirkung völlig, so z. B. bei der Poliomyelitis.

Strenge *Kontraindikationen* gegen die Sulfonamidanwendung sind bisher nicht bekannt geworden; auch in der Schwangerschaft bestehen keine Bedenken gegen die Therapie. Zu beachten ist, daß bei Nierenfunktionsstörungen ihre Ausscheidung verzögert sein kann, wodurch es bei gewöhnlicher Dosierung zu einem stärkeren Anstieg der Blutkonzentration auf eventuell toxische Werte kommen kann.

Penicillin, auch bei Gegenwart von Blut und Eiter ein bakteriostatisch wirkender Stoff, der aus Kulturen von *Penicillium notatum* in weitgehend gereinigter Form gewonnen wird. Entdeckt wurde es auf Grund der Beobachtung, daß in der Umgebung solcher Kulturen bestimmte andere Kleinlebewesen, auch solche pathogener Natur, sich nicht entwickeln können. Bei völliger Ungiftigkeit der reinen Penicillinpräparate werden diese im Ausland sowohl örtlich — hier hauptsächlich bei Wunden und gewöhnlich in Mischung mit Sulfonamiden — als auch chemotherapeutisch (intravenös oder besonders intramuskulär) bei vielen bakteriellen Infektionskrankheiten angewandt, die gewöhnlich auch auf Sulfonamide reagieren. Wegen der raschen Ausscheidung im Harn sind für chemotherapeutische Zwecke enorme, schwer beschaffbare Dosen erforderlich.

Außer dem Penicillin sind aus vielen anderen Kleinlebewesen bakteriostatisch wirkende Stoffwechselprodukte gewonnen worden, z. B. aus *Penicillium notatum* selbst noch das Notatin, aus *Bacterium pyocyanum* die Pyocyanase; diese sind aber bisher ausnahmslos stärker toxisch als Penicillin.

Ein Ödland der Therapie ist durch diese Arbeiten erstmalig erschlossen worden. Die Blicke der Welt aber richten sich auf die Forscher, die auf diesem oder anderen entwicklungsfähigen Gebieten der Therapie Größeres schaffen werden, um der Menschheit zu helfen und um der Größe und dem Ansehen des Vaterlandes zu dienen.

Schrifttum.

Chemotherapie.

FISCHL, V. u. H. SCHLOSSBERGER: Handbuch der Chemotherapie, Teil 1: Metallfreie organische Verbindungen, Teil 2: Metallderivate. Leipzig 1934. — FORST, A. W.: Wismut. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3, S. 2249. Berlin 1935. — HEUBNER, W.: Allgemeines zur Pharmakologie der Metalle. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3, Teil 2, S. 621. Berlin 1934. — KEESER, ED.: Arsen und seine Verbindungen. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-Bd. 3, S. 162. Berlin 1937. — LABES, R.: Über den Wirkungsmechanismus des Arsens und verwandter Elemente. Habilschr. Bonn 1928. — OELKERS, H. A.: Antimon und seine Verbindungen. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-Bd. 3, S. 198. Berlin 1937. — SCHLOSSBERGER, H.: Chaulmoograöl und Verwandtes. Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Erg.-Bd. 5. 1937. — SCHMIDT, H. u. F. M. PETER: Ergebnisse und Fortschritte der Antimontherapie. Leipzig 1937. — SCHÜBEL, K.: Zinn. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3, Teil 3, S. 1560. Berlin 1934.

Sachverzeichnis.

Die kursiv gesetzten Seitenzahlen verweisen auf die Hauptstellen.

- Abführmittel 59, 122, 141, 351, 484.
- Ableitende Verfahren 108, 122, 141, 316.
- Abortiva 54, 97, 100, 124, 502.
- Abrin 144, 404.
- Absinth 175, 189, 334, 502.
- Abstinenzbewegung 194.
- Acedicon 208.
- Acetanilid 200, 202, 503.
- Acetessigsäure s. Ketokörper.
- Aceton s. Ketokörper.
- Acetonitrilreaktion 68.
- Acetylcholin 65, 97, 105, 232, 248, 279, 282, 303.
- Acetylen 156, 165, 442.
- Acetylenkupfer 167.
- Acetylsalicylsäure 37, 139, 197, 199, 203.
- Achylie 26, 325, 333, 431.
- Acidermsalbe 115.
- Acidosis 29, 82, 84, 107, 158, 162, 163, 362, 377.
- Acidotisches Koma 83, 377.
- Acidum acetylosalicylicum s. Acetylsalicylsäure.
- diaethylbarbituricum s. Veronal.
- Aconitin 125, 252.
- Acridine 53, 503, 521.
- Adalin 177, 179, 186.
- ADAMS-STOKESSche Anfälle 250.
- ADDISONsche Krankheit 23, 77, 197, 361, 383.
- Adenin 37, 272, 297.
- Adenosin 65, 233, 282.
- Adenosinphosphorsäure 105, 233, 279, 282.
- Adenylsäure 272.
- Adeps benzoatus 112.
- Lanae anhydricus 113.
- suillus 112.
- Aderlaß 108, 316, 423.
- Adermin 45.
- Adonis 260, 269.
- Adrenalin 7, 14, 70, 74, 98, 141, 157, 198, 220, 225, 231, 243, 246, 248, 256, 257, 274, 280, 283, 305, 328, 340, 425, 442, 447, 464.
- Adrenergische Nerven 230.
- Adsorbat-Impfstoffe 145.
- Adsorbentien 109, 130, 328, 362.
- Adstringentien 108, 228, 380, 415, 467.
- Aerophagie 351.
- Aesculin 53.
- Äther 123, 153, 160, 168, 190, 242, 259, 293, 307.
- Ätherische Öle 335, 400, 459, 462, 497.
- Äther-Olivenölmischung 162.
- Äthyläther s. Äther.
- Äthylalkohol 43, 58, 123, 140, 177, 189, 270, 317, 445, 457, 459, 470.
- Äthylen 157, 165, 167.
- Äthylendiamin 299.
- Äthylenoxyd 448.
- Äthylmorphin s. Dionin.
- Äthylurethan 177, 185.
- Ätzkalk 398.
- Ätzmittel 389.
- Afenil 405.
- Afridolseife 400.
- Agar-Agar 109, 352, 355.
- Agaricinsäure 237.
- Agarol 355.
- Agglutinine 68, 143, 427.
- Agranulocytose 141, 195, 203, 424, 450.
- Akapnischer Shock 258.
- Akklimatisation 441.
- Akrocyanose 274.
- Akrolein 35.
- Akromegalie 101.
- Akute gelbe Leberatrophie 61, 78, 81, 159, 207, 341.
- Alaun 420, 425.
- Albargin 487.
- Albucid 525.
- Albumine 31, 140.
- Aldehyde 177, 317.
- Alkalien 323, 328, 397.
- Alkalireserve 82, 377, 385.
- Alkalische Augensalbe 318, 322, 399.
- Mineralwässer 413.
- Alkalitherapie 188, 328.
- Alkalivergiftung 329, 378.
- Alkalosis 377.
- Alkohol s. Äthylalkohol.
- Alkohol-Glycerinverband 132.
- Alkoholiker 47, 193, 344, 366, 374, 417.
- Allergie 31, 49, 62, 138, 181, 284, 290, 450, 482, 528.
- Allergische Bronchitiden 141.
- Allional 182, 201.
- Allisatin 472, 501.
- Allobiose 321.
- Allylformiat 342.
- Allylsenföf s. Senf.
- Aloe 100, 334, 345, 352, 358.
- Alraunwurzel 239.
- Aluminium 367, 415, 420.
- Alypin 226.
- Amanita verna, phalloides, mappa 236.
- Amara s. Bittermittel.
- Ameisensäure 194, 386.
- Ameisenspiritus 105, 120.
- p-Aminobenzoessäure 19, 45.
- Aminophenazon s. Pyramidon.
- Aminosäure 19, 29, 82, 327.
- Ammoniak 29, 63, 105, 148, 196, 398, 442, 490.
- Ammoniumcarbonicum s. Hirschhornsalz.
- chloratum 73, 269, 310, 312, 380, 391, 392, 406, 419, 441, 453, 491.
- Ammoniumhydroxyd 398.
- Ammoniumsalze 392, 469.
- Amöbenruhr 362, 480, 523; s. auch Emetin.
- Amplitudenfrequenzprodukt 252.
- Amygdalin 447.
- Amylalkohol 184, 193.
- Amylenhydrat 168, 177, 184.
- Amylnitrit s. Nitrite.
- Amylum oryzae 111.
- tritici 111.

- Amytal 178.
 Anämie 4, 20, 22, 26, 28, 39, 46, 53, 55, 57, 93, 141, 370, 422, 429, 438.
 Anästhesin 131, 148, 223.
 Anästhetica dolorosa 228.
 Analeptica 172, 293.
 Analgetica 196, 199.
 Anaphylaktischer Shock 49, 141.
 Anaphylaxie s. Allergie.
 Anatoxine 145.
 Androsteron 88.
 Aneurin s. Vitamin B₁.
 Angina pectoris 66, 71, 82, 95, 105, 188, 211, 247, 272, 286.
 — Plaut-Vincenti 472, 474, 508.
 Angioneurotischer Symptomenkomplex 141, 510.
 Anilin 192, 317, 448, 459, 503.
 Anisöl 310, 472, 498, 501, 502.
 Ankylostoma duodenale 364, 370.
 Anoxämie 272, 439.
 Anthelmintica s. Wurmmittel.
 Anthemis nobilis s. Kamille.
 Anthrachinonhaltige Drogen 357.
 Anthrasol 492.
 Antiallergische Wirkung 63, 284, 290, 404, 413.
 Antianämischer Leberfaktor s. Lebertherapie.
 Antiaris toxicaria 261.
 Antiemetische Mittel 179, 337.
 Antifebrin s. Acetanilid.
 Antiformin 477.
 Antigene 139.
 Antiepileptische Wirkung s. Epilepsie.
 Antiketogene Wirkung 81, 86, 192.
 Antikörper 68, 140, 510.
 Antileprol 523.
 Antimon 342, 374, 459, 490, 511.
 Antiphlogistische Wirkung 108, 119, 207, 404, 413.
 Antiproctan 516.
 Antipyretica 139, 196, 199.
 Antipyrin 142, 199, 203.
 Antiseptische Wirkung 468.
 Antitetanische Wirkung 53, 63, 73, 404.
 Antithrombin 339, 428.
 Antitoxine 143, 232.
 Anusol 514.
 Aolan 137.
 Apfeldiät 57, 59.
 Apfelsäure 208.
 Apicosan 148.
 Apicur 148.
 Apiol 100.
 Aplona 59.
 Apomorphin 173, 310, 336.
 Apoplexie 233.
 Aqua Calcariae s. Kalkwasser.
 — Foeniculi s. Fenchel.
 — Menthae piperitae 499.
 — Plumbi 417.
 — Rosae 502.
 Arbutin s. Bärentraubenblätterttee.
 Arcanol 207.
 Archangelica 46.
 Argentum nitricum 132, 134, 471, 485.
 — proteinicum 486.
 Argyrie 487.
 Arrhythmia perpetua 264, 270, 302.
 Arnica montana 191.
 Arsacetin 508.
 Arsen 43, 101, 139, 342, 344, 383, 434, 450, 459, 481, 485, 509.
 Arsenwasserstoff 317, 321, 437, 439, 448.
 Artamin 207.
 Arteriosklerose 31, 35, 36, 52, 59, 71, 247, 272, 328.
 Asbestosis 313.
 Ascaridol s. Oleum Chenopodii.
 Ascaris lumbricoides 41, 363, 367.
 ASCHHELM-ZONDEKSche Reaktion 103.
 Ascites 5, 259, 343, 437; s. auch Ödeme.
 Ascorbinsäure s. Vitamin C.
 Aspidium filix mas s. Filix.
 Aspirin s. Acetylsalicylsäure.
 Asthma bronchiale 141, 181, 206, 211, 242, 246, 284, 290, 307, 404.
 — cardiale 276.
 Asthmamittel TUCKERS 308.
 Asthmatrin 284, 308.
 Asthmolysin 284.
 Asygon 487.
 AT 10 53, 73.
 Atebrin 133, 342, 375, 521.
 Atelektasen 158, 294, 314.
 Atemübungen 158.
 Atmung 294, 306.
 Atonie des Uterus 24, 93, 97, 99.
 Atonische Obstipation 350.
 Atophan s. Phenylchinolin-carbonsäure.
 Atoxyl 508.
 Atropin 141, 171, 197, 230, 235, 238, 255, 279, 308, 318, 332, 335, 337, 348, 360, 419.
 AUERBACHScher Plexus 231, 239.
 Augenreizstoffe 318.
 Augentropfen 220, 235, 243, 489, 522.
 Austreiben der Gallensteine 348.
 Austreiben der Gallensteine 348.
 Autointoxikation 29, 42, 141, 350.
 Autonomes Nervensystem 229.
 Avertin s. Tribomäthylalkohol.
 Avitaminosen 37, 345.
 Azofarbstoffe 504.
 Azulen 119.
 Bacillus acidophilus 59.
 Bactericide Wirkung 39, 138, 406, 510.
 Bärentraubenblätterttee 473, 495.
 Bakterienflora des Darms 29, 39, 58; s. auch Milchzucker.
 Bakteriengifte 137.
 Balantidenruhr 375.
 Baldrian s. Radix valerianae.
 Baldriandispert 173.
 Balnacid 492.
 Balneologie 409.
 Bandwurm s. Cestoden.
 BANGSche Krankheit 343.
 Barbitursäuren 16, 78, 178, 186, 248, 303, 450.
 Barium sulfuricum 248, 406.
 Base B des Icorals 305.
 BASEDOWSche Krankheit 5, 19, 31, 41, 63, 65, 196, 226, 231, 284, 361; s. auch Thyreotoxikose.
 Basen 4, 397.
 Basische Diät 63.
 Basisnarkosen 156, 167.
 Bayer 205; s. Germanin.
 Becherprimel 139, 321.
 Bedermin 371.
 Belladonna s. Atropin.
 Benzedrin 16, 239, 287, 291, 294.

- Benzidin 505.
 Benzin 190, 195.
 Benzoeharz 112, 396.
 Benzoesäure 386, 396, 473.
 Benzol 195, 424, 450, 459.
 Benzpyren 505.
 Benzylbenzoat 280.
 Benzylkresol 494.
 Beriberi 43.
 Betabion 44.
 Betäubungsmittel 215.
 Betaxin 44.
 Betain 57, 343.
 BETZOLD-Effekt 252.
 Bienengift 137, 148.
 Bierhefe 42.
 Bigitalin 261.
 Bilharziosis 374, 511.
 Bilirubin 342, 345, 347, 439.
 Bilisektan 72.
 Bilsenkraut 239.
 Biogene Amine 97.
 Biologischer Wert der Eiweißkörper 30.
 Biotin 18, 45, 56.
 Birkenblätter 462.
 Birkenteer 492.
 Bismogenol 513.
 Bismutose 332.
 Bismutum subcarbonicum s. Wismut.
 — subgallicum 132, 136, 480, 513.
 — subnitricum s. Wismut.
 Bitterdistel 334.
 Bitterklee 334.
 Bittermandelöl 447, 498.
 Bittermittel 58, 60, 333, 517.
 Bittersalz s. Magnesiumsulfat.
 Bitterwässer 353, 410.
 Blasenmole 103.
 Blasensteine s. Nierensteine.
 BLAUDSche Pillen 431.
 Blaukreuzgruppe 319.
 Blausäure 194, 245, 317, 321, 447, 469, 475.
 Blei 43, 46, 101, 192, 324, 344, 415, 417, 424, 438, 469.
 Bleiarsenat 418.
 Bleikrankheit 417.
 Bleitetraäthyl 420.
 Blutegel 108, 428.
 Blutersatz 402, 426.
 Blutgerinnung 49, 55, 395, 424.
 Blutgruppen 427.
 Blutkonserve 395, 426.
 Blutstillung 424.
 Blutübertragung 258, 395, 424.
 Blutungen 422.
 Blutzucker 74, 80.
 Bolus alba 111, 117, 131, 362.
 Bor 21.
 Borax 394.
 Borneol 497.
 Borsäure 386, 393, 469, 471.
 Borsalbe 115, 128, 148, 322, 387.
 Borwasser 393.
 Botulismus 143.
 Brandliniment 135.
 Brandwunden 23, 78, 133, 191, 297.
 Brechmittel 335, 488.
 Brechweinstein 312, 511.
 Brennspritus 190.
 Brenzkatechin 74, 494.
 Brillantgrün 503.
 Brom 476.
 Bromaceton 318.
 Bromide 174, 200, 222, 379.
 Bromismus 175.
 Bromival 173.
 Bromoform 164, 310.
 Bromural 177, 186.
 Bronchiektasien 62, 124, 307, 315.
 Bronchitis 71, 123, 158, 294, 315.
 Bronchopneumonie 40, 123, 158, 294, 315.
 Buchenteer 492.
 Buchweizen 46.
 Bufo vulgaris 261.
 Bulbocapnin 217.
 Bulbus Scillae s. Meerzwiebel.
 Bulgarische Kur 242.
 Buschkrankheit 22.
 Cadechol 301.
 Cadmium 139, 481.
 Cajeputöl 472, 501.
 Calcaria chlorata s. Chlorkalk.
 — usta 398.
 Calcium 4, 18, 22, 24, 51, 60, 62, 73, 134, 141, 142, 231, 265, 274, 284, 314, 344, 347, 362, 391, 403, 415, 419, 424, 463.
 — carbonicum s. Calcium carbonat.
 Calciumbromid 174.
 Calciumcarbonat 399; s. auch Calcium.
 Calciumchlorid s. Calcium.
 Calciumgluconat 405.
 Calciumhydroxyd 398.
 Calciumhypochlorid 148.
 Calcium-Kalium-Magnesium 413, 463.
 Calciumlactat 24.
 Calciumphosphat 24, 330.
 Calcium Sandoz s. Calciumgluconat.
 Callusbildung 39.
 Calorienlehre 19.
 Campher 105, 122, 175, 190, 191, 250, 293, 301, 498, 502.
 Camphersäure 237.
 Campherspiritus 122, 191, 301.
 Camphogen 301.
 Campolon 429.
 Cannabinol 217, 502.
 Cannabis indica 217.
 Cantan 49.
 Canthariden 62, 105, 124, 459.
 Capillargifte 258, 282, 514.
 Caprokoll 473, 495.
 Capsella bursa pastoris s. Hirtentäschel.
 Capsicum 121, 125, 502.
 Carbolineum 321.
 Carbo medicinalis 110, 131, 161, 314, 336, 362, 437, 484.
 Carbonsäure s. Phenol.
 Carcinogene Stoffe 36, 53, 247, 314, 503, 505.
 Cardiazol 82, 156, 172, 182, 213, 222, 254, 255, 282, 293, 303, 317, 445.
 Cardobenediktenkraut 334.
 Caries s. Zahncaries.
 Carminativa 96, 119, 301, 335, 501.
 Carotin 28, 39, 341, 342.
 Carrageen 109.
 Carrelkur 62, 464.
 Carvol 346.
 Caryophylli s. Gewürznelken.
 Casbis 513.
 Cascara Sagrada 357.
 Casein 29, 58, 60, 326.
 Caseosan 137.
 CASTLESches Ferment 326, 429.
 Cat 291.
 Cebion s. Vitamin C.
 Cellulose 59.
 Cenovis 42.
 Cephaelin 311.
 Cera flava 113.
 Ce-Ferro 431.
 Ceroxalat 338.
 Certuna 522.
 Cestoden 372.
 Cetaceum 113, 115, 118.

- Cetylalkohol 113, 116, 118.
 Charta nitrata 279.
 Chaulmoograöl 523.
 Chemotherapie 505.
 Chinarinde 515.
 Chinidin 270, 302, 516.
 Chinin 47, 53, 94, 100, 129, 139, 172, 186, 199, 201, 228, 334, 384, 442, 515.
 Chininidiosynkrasie 520.
 Chinosol 472, 480.
 Chlor 132, 319, 321, 476.
 Chloracetophenon 318.
 Chloräthyl 153, 157, 164.
 Chloralhydrat 94, 105, 109, 177, 179, 182, 188, 300, 464, 465.
 Chloralose 184.
 Chloramin s. Chlorkalk.
 Chlorate s. Kaliumchlorat.
 Chloreton 177, 179, 184, 337.
 Chloride s. Kochsalz.
 Chlorkalk 126, 132, 319, 321, 469, 470, 476.
 Chlorkresol 494.
 Chloroform 7, 105, 153, 162, 242, 255, 259, 319, 355.
 Chlorogensäure 296.
 Chlorophyll 57.
 Chlorose 26, 431.
 Chlorpikrin 320.
 Chlorxylenol 470, 494.
 Cholagoga 61, 347.
 Cholangitis 348.
 Cholecystokinin 346.
 Cholelithiasis s. Gallensteine.
 Cholera 23, 82, 149, 213, 362, 501.
 Choleretica 346.
 Cholesterin 35, 50, 70, 118, 341, 344, 347.
 Cholesterinester 36.
 Choleval 348, 487.
 Cholin 36, 60, 230, 232, 343.
 Cholinergische Nerven 233.
 Chologen 360.
 Cholokinetica 346.
 Cholsäure s. Gallensäuren.
 Chorea 179.
 Chorionepithelium 103.
 Chromaffine Gewebe 74.
 Chromsäure und Chromate 314, 386, 389, 449, 513.
 Chronische Bronchitis 123, 141, 312.
 Chronischer Hochdruck 274, 465.
 Chrysarobin 496.
 Chrysophansäure 496.
 Cibalgin 172.
 Gibazol 529.
 Cicuta virosa 306.
 Cignolin 496.
 Cinchonin 516.
 Citobarium 406.
 Citrate und Citronensäure 24, 59, 353, 386, 395, 426, 431, 499.
 Citrin 49, 425.
 Citronensaft 46, 475.
 Clark I und II 319.
 Claudicatio intermittens 247, 377.
 Clonorchis sinensis 364, 512.
 CO-Hämoglobin s. Kohlenoxyd.
 CO₂ s. Kohlensäure.
 Coagulen 425.
 Cocain 16, 175, 215, 218, 239, 243, 248, 255, 274, 277, 280, 288, 293, 308.
 Cocainersatzmittel 222.
 Cocainsucht 222.
 Cocosnüsse 372.
 Codein 208, 215, 216, 307, 309, 316.
 Coffein 181, 188, 201, 239, 255, 279, 291, 293, 295, 337, 459.
 Coffeinfreier Kaffee 296.
 Coffein-Natriumbenzoat 297.
 Coffein-Natriumsalicylat 297.
 Coffeminal 338.
 Colanuß 295.
 Colchicin 207, 282.
 Coldcream 115.
 Collargol 487.
 Collidine 245.
 Colica mucosa 141.
 COLLIP-Hormon 72, 403.
 Collodium 127, 204.
 Colophonium 139.
 Coloquinthen 360.
 Coma 193, 205, 377.
 — diabeticum 83.
 — hepaticum 237, 340, 344.
 Compral 201.
 Condurangorinde 334.
 Coniin 248.
 Convallaria majalis s. Maiglöckchen.
 Copaiwabalsam 473, 501.
 Coramin s. Cardiazol.
 Corbasil 288, 290.
 Coronarsklerose s. Angina pectoris.
 Corpus luteum 91.
 Cortenyl 76.
 Cortex Chinae s. Chinin.
 — Cinnamomi 502.
 — Condurango 334.
 — Frangulae 357.
 — Granati 374, 422.
 — Quillajae 312.
 — Simarubae 422.
 Corticosteron 76.
 Corticotropes Hormon 103.
 Cortin und Cortiron s. Nebennierenrinde.
 CREDÉSCHE Prophylaxe 471, 486.
 Crotonöl 105, 124, 352, 360.
 Cuprum sulfuricum s. Kupfersalze.
 Curare 234, 237, 443.
 Curral 182.
 CUSHINGSche Krankheit 102.
 Cyanamid 192.
 Cyclon 469.
 Cyren B 92.
 Cystin, Cysteine 29, 383, 407, 458, 509.
 Cytisin 248.
 Cytochrome 430.
 Cytosin 37.

 Dämmerschlaf 217.
 DAKINSche Lösung 132, 322, 471, 476.
 Darmdesinfektionsmittel 472, 501.
 Darmfäulnis 58; s. auch Meteorismus.
 Darmgase 58, 351.
 Darmsteine 110, 433.
 Darmstenose 23, 329.
 Datura stramonium s. Stechapfel.
 Dauerschlaf 178.
 Decholin s. Gallensäuren.
 Decubitus 191.
 Dehydrocholsäure s. Gallensäuren.
 Dekompensation 5, 60, 250.
 Delirium tremens 173, 185, 194.
 Dentin 4, 48.
 Depotinsuline 85.
 Derivantia s. ableitende Verfahren.
 Dermatitis exfoliativa 181, 510, 513, 514.
 Dermatol s. Bismutum subgallicum.
 Dermographismus 106.
 Descensus der Testes 102.

- Desensibilisierung 142.
 Desinfektion 467.
 Desoxycholsäure s. Decholin.
 Desoxycorticosteron 76.
 Detoxin 137.
 Deuteroalbumosen 136.
 Dextropur s. Traubenzucker.
 Diabetes 20, 29, 32, 35, 43,
 62, 79, 136, 192, 274.
 — insipidus 96, 460.
 Diabetogenes Hormon 79, 103,
 340.
 Diacetylmorphin s. Heroin.
 Diätetische Nahrungsmittel 60.
 Diäthylacetamid 301.
 Diäthylarsin 437.
 Diäthylstilboestrol 72.
 Diätverfahren 18, 57, 82, 188,
 464.
 Dial 178, 182, 187.
 Diaphoretica 197, 205, 316,
 466.
 Diarrhoe 5, 23, 82, 188, 212,
 361, 421.
 Diazofarbstoffe 504.
 Dibenzanthracen 505.
 Dibromacetaldehyd 168.
 Dichloräthylsulfid 321.
 Dichloramin T 477.
 Diodid 20.
 Digalen 264.
 Digilanid 265.
 Digi purat 264.
 Digitalis 5, 33, 172, 261, 270,
 316, 405.
 — lanata 265.
 Digitaloide 260, 266.
 Digitonin 261.
 Digitoxin 261.
 Dijodtyrosin 66, 72.
 Dilantin 178, 188.
 Dilauid 208, 213.
 Dimethylxanthin s. Theo-
 bromin und Theophyllin.
 Dinitro- α -naphthol 198.
 o-Dinitrophenol 198.
 Dionin 208, 216.
 Dioxyaceton 447.
 Dioxybenzole 494.
 Diphtherie 47, 78, 130, 143,
 225, 295.
 Diplobacillenconjunctivitis
 489.
 Distol 373.
 Diuretica 62, 67, 210, 260,
 263, 268, 273, 391, 406,
 411, 459.
 Diuretin 459.
 Diuretische Tees 462.
 Dolantin 16, 218, 281.
 Doryl 233.
 Drastica 360.
 Dürkheimer Maxquelle 436.
 Dulcin 86.
 Dulgonsalbe 118, 420.
 Duotal 497.
 Durchschlafmittel 178.
 Durstkur s. Trockenkost.
 Dysenterie 59, 144, 480, 501,
 523.
 Dystrophia adiposo-genitalis
 104.
 Echinokokken 364.
 Eibe 100.
 Eibisch 109.
 Eichenrinde 420.
 Eigelb 61, 343, 347.
 Einschlafmittel 178.
 Eisen 4, 18, 22, 25, 57, 325,
 356, 362, 370, 410, 423,
 430, 488.
 Eisenchloridwatte 245, 425.
 Eisenmangel 25.
 Eisenwasser 410, 431.
 Eisessig 390.
 Eiweiß 27, 32, 136, 139, 340,
 464.
 Eiweißminimum 27.
 Eiweißtherapie 136.
 Ekgonin 219.
 Eklampsie 31, 63, 95, 180, 184,
 188, 465.
 Elaeosachara 502.
 Electuarium Sennae 358.
 Eleudron 529.
 Emetica s. Brechmittel.
 Emetin 311, 362, 374, 472, 480,
 523.
 Emodine 357.
 Emplastrum Lythargyri 417.
 Emser Salz 313, 411, 413.
 Encephalitis 242.
 Endarteritis 225, 273.
 Endokarditis 204, 295, 530.
 Energiebedarf 19.
 Entfettung 20, 59, 69.
 Enthaarungsmittel 408.
 Entwässernde Diät 62.
 Entzündung 105, 130.
 Eosin 46, 438.
 Eosinophilie 141, 232, 370,
 450.
 Epanutin 178, 188.
 Ephedrin 7, 172, 182, 198, 248,
 282, 287, 290, 310.
 Ephetonin s. Ephedrin.
 Ephetonin-Schnupfensalbe
 290.
 Epinephrin s. Adrenalin.
 Epilepsie 64, 97, 174, 179, 188,
 274.
 Epithelkörperchen 4, 24, 51,
 62, 72, 174, 327, 377, 391,
 404.
 Erdnußöl 113.
 Erethismus mercurialis 485.
 Erfrierungen 78, 198.
 Ergobasin 98.
 Ergometrin 98.
 Ergosterin 24, 50, 53.
 Ergotamin 98, 201, 248, 280.
 Ergotismus 41, 97.
 Ergotoxin s. Ergotamin.
 Erregung des Atemzentrums
 294.
 Erstickung 439.
 Ergon 88.
 Erysipel 525.
 Erythroltetranitrat 278.
 Eserin 234.
 Esmodil 233, 339, 360.
 Essentielle Hypertonie 274.
 Essigäther 293.
 Essigsäure 58, 367, 386, 390,
 398, 468, 475.
 Essigsäure Tonerde 132, 148,
 367, 420.
 Eubaryt 406.
 Eubasin 529.
 Eucalyptusöl 124, 172, 313,
 498, 502.
 Eucerin 115.
 Euehinin 516.
 Eucupin 129, 228.
 Eugenol 497, 500.
 Eukodal 208.
 Eumydrin 234.
 Eunarcon 170, 178.
 Eupavarin 280.
 Euphorie 181, 208, 239.
 Euphyllin 298.
 Euthanasie 210.
 Evipan 176, 178, 187, 316,
 320.
 Evipan-Natrium 169, 180,
 186, 222.
 Evonymus europaeus 261.
 Expektorantia 310.
 Exsikkose 84, 391, 427, 456.
 Extractum Aloes composita
 334.
 — Belladonnae 240.
 — Colocyntidis 360.
 — Condrango fluidum 334.
 — Faecis 42.

- Extractum Filicis 372.
 — Frangulae fluidum 357.
 — Gentianae 334.
 — Hamamelidis 422.
 — Hydrastis fluidum 100.
 — Opii 200.
 — Rhei 334, 358.
 — Secalis cornuti fluidum 98.
 — Thymi fluidum 500.
 Extraktivstoffe 58.
- Fäulnis 58.
 Fäulnisgifte 29.
 Faex medicinalis 42.
 Fangoschlamm 120.
 Farbstoffe 502.
 Faulbaum s. Cortex Frangula.
 Feige 59.
 Fel tauri 345.
 Fenchel 281, 335, 358, 499, 501.
 Fermente 38, 136, 376.
 Fermentgifte 384.
 Ferrosilicium 438.
 Ferrum reductum 430.
 Festal 363.
 Fette 27, 34, 39, 50, 60, 112, 134, 140, 195, 346, 470.
 Fettsäuren 35, 130.
 Fieber 192, 196.
 Fibrinogen 339, 424.
 Filix 192, 342, 365, 372.
 Filmaronöl 372.
 Fissan 111.
 Flavonole 57.
 Fleisch s. Eiweiß.
 Fleischextrakt 324.
 Fliegenpilz 236.
 Flores Chamomillae s. Kamille.
 — Cinae s. Santonin.
 — Koso 372.
 — Lavendulae 502.
 Flores Malvae 109.
 — Tiliae 197.
 — Verbasci 109.
 Fluor 4, 384, 476.
 — albus 24.
 Fluoreszierende Stoffe 46, 53, 438.
 Folia Althaeae 109.
 — Belladonnae s. Atropin.
 — Digitalis s. Digitalis.
 — Farfarae 109.
 — et Flores Malvae 109.
 — Melissa 502.
 — Salviae s. Salbeiblätter.
 — Sennae s. Sennesblätter.
- Folia Stramonii 239, 244.
 — — nitrata 279.
 — uvae ursi s. Bärentraubenblätter.
 Folinerin 269.
 Follikelhormon s. Oestron.
 Forapin s. Bienengift.
 Formaldehyd 145, 194, 469, 490.
 Formalin s. Formaldehyd.
 Formol-Toxoid 145.
 FOWLERSche Lösung 434.
 Frambösie 507.
 FRÖHLICHsches Syndrom 103.
 Fruchtsäfte 464.
 Fruchtsäuren 59, 189, 351, 354, 391, 395, 431.
 Fructus Anisi s. Anisöl.
 — capsici s. Capsicum.
 — carvi s. Kümmel.
 — Foeniculi s. Fenchel.
 — Juniperi 462, 472, 501.
 — Myrtilli 422.
 — Piperis 125.
 — Rhamni catharticae 357.
 Frühgeburten 54.
 Fuadin 511.
 Fullererde 362.
 Furunkulose 35, 42, 148, 356, 470, 483.
 Fuselöle 193.
- Gärung 58.
 Galaktose 32, 62.
 Galaktoseprobe 340.
 Galle 36, 61, 344.
 Gallenblase 61, 95, 141, 241, 344.
 Gallenfarbstoffe 345.
 Gallenkolik 61, 210, 212, 241, 277, 348.
 Gallensäuren 36, 106, 269, 301, 344, 349, 362, 464.
 Gallensteine 347.
 Gallenwege 348.
 Gametenmittel 518.
 Gangrän 83, 233, 274.
 Gasödem 144, 191.
 Gastralgie 223, 327, 335.
 Gastrin 324.
 Gastritis 35, 58, 108, 327, 335.
 Gastrogene Diarrhoe 325.
 Gastrokardialer Symptomenkomplex 58, 272, 350.
 Gastro-Sil 331.
 Gefäßkollaps 293.
 Gefäßkrankheiten s. Arteriosklerose.
- Gefäßspasmen 273; s. auch Arteriosklerose.
 Gelatine 30, 340, 415, 425,
 Gelbes Atmungsferment 44, 383.
 Gelbkreuzgruppe 321.
 Gelbsucht s. Icterus.
 Gelenkrheumatismus 204, 295.
 Gelonida antineuralgica 201, 316.
 Gemüse 57 ff.
 Gemüsefett-diät 63.
 Genickstarre 144.
 Gentianaviolett 503.
 Gerbsäuren 59, 148, 415, 420, 422.
 Gerbstoffe 189, 362, 465; s. auch Tannin.
 Germanin 524.
 Gesarol 469, 478.
 Geschlechtshormone 36, 87 ff.
 Gewebsdiurese 463.
 Gewebsfreundliche Desinfektionsmittel 132, 471.
 Gewebshormone 4, 65, 105.
 Gewerbliche Gifte 4, 139, 190, 194, 195, 245, 313, 317, 321, 336, 342, 388, 398, 417, 436, 441, 443, 448, 484, 503, 505, 515.
 Gewürze 58, 60, 64, 324, 333, 502.
 Gewürznelken 101, 333, 502.
 Gicht 37, 63, 141, 206, 401, 453, 464.
 Giftsumach 321, 417.
 Gingivitis 121, 421, 471.
 Gips 128.
 Gitalin 261.
 Gitoxin 261.
 Glandulae parathyreoidae s. Epithelkörperchen.
 — thyreoidae siccatae s. Schilddrüse.
 Glaubersalz s. Sulfate.
 Glaukom 235, 243.
 Globuline 140.
 Glomerulonephritis 458.
 Glossitis 26, 45.
 Glucosäure 392.
 Glucosane 86.
 Glucose s. Traubenzucker.
 Glutathion 407, 509.
 Glycerin 106, 114, 360, 458, 470, 474, 478.
 Glycerinborsäure 393.
 Glykocholsäure s. Gallensäuren.
 Glykogen 32, 60, 74, 80, 340.

- Glykol 396.
 Glykokoll 57, 204, 236.
 Glykoside 33.
 Glyoxylsäure 194.
 Gold 374, 450, 481, 514.
 Goldregen 248.
 Gonadotropes Hormon 54, 91, 102.
 Gonorrhoe 90, 148, 473, 487, 526.
 Granugen 130.
 Granugenol 117.
 Granulocyten 450.
 Gratus-Strophanthin 267.
 Graviditäts.s.Schwangerschaft.
 Gravitol 99.
 Greifswalder Farbstoffmischung 503.
 Grippe 201, 520.
 Grünkreuzgruppe 319.
 Grundumsatz 12, 435, 517.
 Guajakol 496.
 Guanidin 31.
 Guanin 37.
 Guaranapaste 297.
 Gummata 71.
 Gummi arabicum 109, 183, 426.
 Gynergen 98.

Habituellder Abort 54.
 Hämatoporphyrin 438.
 Hämaturie 47, 141, 195;
 s. auch Blutungen.
 Hämoglobin s. Methämoglobin.
 Hämoglobin 26, 57, 422, 429, 435, 438.
 Hämolyse 439.
 Hämolsine 143.
 Hämophilie 49, 425.
 Hämorrhagische Diathese 55.
 Hämorrhoiden 241, 422.
 Haferflocken 25.
 Haferschleim 109, 183, 328, 362.
 Hagebutten 47.
 Hakenwürmers.s.Ankylostoma.
 Halogene 476.
 Hammeltalg s. Sebum ovile.
 Harmin 217.
 Harndesinfektionsmittel 63, 396, 472, 500, 526.
 Harnsäure s. Gicht.
 Harnstoff 29, 31, 131, 344, 455, 458, 460.
 Haschisch 218, 239.
 Haselwurz 100.
 Hauptnährstoffe 4, 27.

 Haut- und Lungengifte 321.
 Hautdesinfektion 469.
 Hautreize 105, 120.
 HEADSche Zonen 121.
 Hedonal 168.
 Hefe s. Faex medicinalis.
 Heidelbeerblätter 57, 86.
 Heidelbeeren 59, 422.
 HEINZSche Körperchen 449.
 Helium 442.
 Helleborus niger 261.
 Helminal 367.
 Helvella esculenta 237.
 Helvellasäure 237, 439.
 Hemeralopie 41.
 Heparin 428.
 Hepartrat 429.
 Hepatitis 31, 341.
 Hepatopson 29, 429.
 Hepatoselektan 72.
 Heptan 195.
 Herba Absinthii s. Absinth.
 Herbstzeitlose s. Colchicum.
 Herdreaktion 137.
 Heroin 208.
 HERTERSche Krankheit 361.
 Herzblock 249.
 Herzglykoside s. Digitalis.
 Herzhormon 105.
 Herzkollaps 250, 294.
 Herzkrankheiten 31, 62, 173, 183, 210, 241, 269, 295.
 Heterotope Reizbildung 270.
 Heufieber 141, 290, 404.
 Hexan 195.
 Hexamethylentetramin s. Urotropin.
 Hexeton 302.
 Hexylresorcin 374, 495.
 Hirnschwellung 402, 457.
 Hirschhornsalz 293, 398.
 HIRSCHSPRUNGSche Krankheit 350.
 Hirsutismus 76.
 Hirtentäschel 100, 233.
 Hirudo officinalis s. Blutegel.
 Histamin 29, 65, 97, 105, 140, 248, 252, 258, 272, 279, 283, 324, 327, 341, 346.
 Histaminasen 130.
 Histidin 18, 29, 327.
 Hitzschlag 197.
 Hochdruck 274, 465.
 Hoffmannstropfen 122, 162, 293.
 HOFMEISTERSche Reihe 379.
 Höhenklima 273, 439.
 Höhenkrankheit 439.
 Hohnägel 26.

 Höllesteinstift 486.
 Holzkohle s. Carbo medicinalis.
 Holunder 197.
 Holzessig 390.
 Homatropin 243.
 Honig 131, 352.
 Hopfen 174, 334.
 Hormone 4, 38, 64, 136.
 Hornhauttrübungen 41, 503.
 H-Stoffe 105, 258.
 Huflattich s. Folia Farfarae.
 Hundstollwut s. Lyssa.
 Hungeracidosis 82.
 Hungerkur 60, 61, 464.
 Hungerödem 30.
 Hustenmittel 216, 309.
 Hydantoin 178.
 Hydnocarpussäure 523.
 Hydrargyrum oxycyanatum 482.
 — oxydatum 483.
 — praecipitatum album 483.
 Hydrastis canadensis 100.
 Hydrochinin 516.
 Hydrochinon 54, 448, 493, 494.
 Hydrostatische Wirkung 253, 413.
 Hyoscyamin 240.
 Hyperacidität 82, 106, 241, 327.
 Hypercholesterinämie 36.
 Hyperemesis 78, 179, 325, 377.
 Hyperinsulinismus 80.
 Hypertonie 99, 188, 225, 231, 274, 464.
 Hyperventilation 384.
 Hypochlorämie 23, 84, 325, 401.
 Hypochlorite 470, 476.
 Hypoglykämie 60, 79, 84, 284.
 Hypophysenhinterlappen 93, 188, 248, 250, 269, 284, 339, 346, 360, 460, 464.
 Hypophysenvorderlappen 19, 54, 79, 89, 91, 101, 274, 340.
 Hypophysin s. Hypophysenhinterlappen.
 Hypophysinwasserstoß 97, 188.
 Hypothalamusmittel 188.
 Hypo- und hypertensive Lösung 378.

 Ichthyol 492.
 Ichthyolseife 400.
 Icoral 305.

- Ignis Sacer 97.
 Ikterosan 207.
 Ikterus 31, 60, 81, 159, 163, 207, 341, 373, 439, 510, 528.
 Immunkörper 138, 143, 290.
 Impletol 201.
 Indican 465.
 Indol 29, 55, 350, 458.
 Infektanämie 26, 433.
 Infektiöse Gelsucht s. WEILSCHE Krankheit.
 Infektionen der Gallenwege 348.
 Infektionskrankheiten 39, 40, 43, 47, 143, 290, 344, 467, 505, 524.
 Infiltrationsanästhesie 224.
 Infusum Sennae compositum 358.
 Inhalationsnarkotica 159.
 Innere Sauerstoffsparnis 21, 107, 173, 180, 200, 267, 273, 316, 441, 517.
 Innersekretorische Drüsen s. Hormone.
 Insektenstiche 136, 148.
 Insulin 35, 60, 62, 79, 164, 171, 215, 237, 340, 362, 447, 457, 464.
 Insulinähnliche Stoffe 86.
 Intracerebraler Druck 188, 379, 402, 495.
 Inulin 32, 87, 455.
 Ionenwirkungen 231, 375, 400, 481.
 Ipecacuanha s. Radix Ipecacuanhae.
 Iriphan 207.
 Irländisch Moos 109.
 Isochinolinabkömmlinge 209, 311.
 Isoform 129, 480.
 Isohydrie 400.
 Isoionie 400, 455.
 Isotonie 224, 378, 400, 455.
 Istin 357.

Jod und Jodsalze 18, 22, 26, 40, 65, 69, 139, 313, 324, 337, 356, 410, 419, 464, 470, 478, 482, 507, 514.
 Jodalkalien 69.
 Jodbasedow 70, 479.
 Jodfette 69.
 Jodipin 72.
 Jodismus 70, 176.
 Jodkachexie 70.
 Jodkali s. Jod.
 Jodoform 126, 129, 131, 132, 133, 136, 139, 471, 479.
 Jodoxychinolinsulfosäure 480.
 Jodtetragnost 72.
 Jodtinktur 129, 132, 148, 470, 478.
 Joghurt 351.
 Johanniskraut 46.
 Juckreiz 107, 134, 175, 223, 228, 499.
 Juniperus Sabina 100.
 Juniperusöl s. Fructus Juniperi.

Kälteschmerz 192, 206.
 Kaffee 58, 269, 295.
 Kaffeeöl 296.
 Kakao 297.
 Kakodylsäure 434.
 Kala-Azar 513.
 Kalilauge 397.
 Kaliseifen 399.
 Kalium chloricum s. Kaliumchlorat.
 — nitrosum s. Nitrite.
 Kaliumchlorat 324, 449, 475.
 Kaliumjodid s. Jod.
 Kaliumpermanganat 101, 117, 148, 322, 336, 415, 471, 475, 510.
 Kaliumsalze 18, 42, 77, 225, 231, 403, 413.
 Kaliumtartrat 354.
 Kalk s. Calcium.
 Kalkmilch 398, 469.
 Kalkstickstoff 192.
 Kalkstoffwechsel 23, 72, 403.
 Kalkwasser 336, 398.
 Kallikrein 85.
 Kalomel 70, 352, 356, 361, 366, 461, 471, 483, 487.
 Kamala 374.
 Kamille 100, 108, 119, 136, 310, 316, 335, 498, 501.
 Kammerflimmern 163, 286.
 Kampfstoffe 136, 317.
 Kaolin 362; s. Bolus alba.
 Karamel 86.
 Kardiale Dyspnoe 211, 272, 276.
 Karlsbader Wasser 346.
 Karotten 57, 364, 368.
 Kartoffel 47, 57, 58, 63, 121.
 Katalase 430, 473.
 Katalysatoren 38, 381, 432.
 KELLERSche Malzsuppe 59.
 Keratolytische Wirkung 408.
 Keratoplastische Wirkung 408.
 Ketogene Stoffe 29, 35, 63, 81, 188, 289.
 Ketogenes Hormon 104.
 Ketokörper 29, 35, 62, 63, 81, 188, 335, 340, 377, 391, 464.
 Ketonverbrennung 35.
 Keuchhusten 164, 309, 498, 500, 520.
 Kiefernekrose 323.
 Kieselsäure 313, 331.
 Kinderzucker nach STÖLZNER 60.
 Kleesalz 395.
 Klimabehandlung 137, 409.
 Klimakterium 41, 90.
 Knoblauch 367, 472, 501.
 Knochenmarkzerstörung 450.
 Knollenblätterpilze 236.
 Kobalt 18, 22, 26.
 Kobragift 36.
 Kochsalz 18, 22, 27, 62, 71, 77, 96, 108, 121, 132, 148, 157, 175, 188, 224, 257, 269, 378, 400, 425, 455, 457, 463, 467.
 Kochsalzarme Diät s. Kochsalz.
 Kochsalzeinlauf 359.
 Kochsalz-Ersatzpräparate 62, 403.
 Kochsalzfieber 402.
 Kochsalzlösung s. Physiologische Kochsalzlösung.
 Kochsalzquellen 411.
 Kochsalzverluste 22.
 Kölnisch Wasser 130, 161, 191.
 Kohle s. Carbo medicinalis.
 Kohlegranulat 110.
 Kohlehydrate 27, 32, 61, 62, 79, 464.
 Kohlendioxyd s. Kohlensäure.
 Kohlenoxyd 75, 194, 245, 317, 442, 443.
 Kohlensäure 58, 105, 158, 171, 182, 258, 272, 308, 384, 413, 464.
 Kohlensäurebäder 413.
 Kohlensäureschnee 385.
 Kokosnüsse 372.
 Kollagen 415.
 Kollaps 256.
 Kollapsmittel 256.
 Kolloide 70, 379, 380.
 Kombetin 267.

- Komplemente 232.
 Kongorot 425, 505.
 Konserven 468.
 Kopfschmerz 200.
 Kornrade 36, 312.
 KORSAKOWSche Erkrankung 194.
 Krampfgifte 221, 226, 239, 299 f.
 Kreatin und Kreatinin 29, 455.
 Kreatinphosphorsäure 236.
 Kreatinurie 77, 88.
 Kreislauf 68, 249.
 Kreislaufkollaps 256.
 Kreislaufmittel 172, 256 ff.
 Kreolin 196.
 Kreosot 310, 313, 496.
 Kreosotphosphat s. Triorthokresylphosphat.
 Kresival 497.
 Kresol 469, 494.
 Kresolseifenlösung 494.
 Kretinismus 65.
 KRETSCHMERScher Reflex 161.
 Kreuzdornbeeren 357.
 Kreuzotter 147.
 Kriegsödem 30.
 Kropfprophylaxe 26.
 Krystallviolett 503.
 Küchenkräuter 64.
 Kühsalben 116.
 Kümmel 281, 501.
 Kürbiskerne 374.
 Kuhmilch 34.
 Kupfersalze 18, 22, 26, 337, 415, 472, 481, 488.
 KURELLASches Brustpulver 358, 366.
 Kurznarkose 169.

 Labferment 326.
 Lacarnol 105.
 Lactation 23, 25, 39, 104.
 Lactoflavin 44, 77, 382.
 Lactophenin 202.
 Lärchenschwamm 237.
 Lävulose 340.
 Lactose s. Milchezucker.
 Lanadigin 265.
 LANGENBECKSche Schwarze Salbe 486.
 LANGERHANSsche Inseln 62, 79.
 Lanolin 114.
 Lapis divinus 486.
 — mitigatus 486.
 Larosan 60.

 Laryngospasmus 404.
 Laudanon 208.
 Latschenöl 123.
 Laugen 397, 415.
 Lavendel 130, 502.
 Lebensbaum 100.
 Leber 28, 57, 141, 236, 284, 295, 339, 428, 460.
 Lebercirrhose 31, 46, 60, 81, 193, 247, 343, 460.
 Leberfunktionsprüfung 340.
 Lebergifte 54, 57, 60, 81, 163, 207, 236, 342.
 Leberkrankheiten 169, 182, 269, 341, 371.
 Leberschutz 60, 340.
 Lebersperre 256.
 Leberstoffwechsel 340.
 Lebertherapie 28, 57, 193, 362, 423, 429, 437.
 Lebertran 39, 52, 115, 117, 135.
 Lebertransalbe 135, 322.
 Leche de Higueron 369.
 Lecithin 35, 37, 57, 60, 341, 343, 393.
 Leichtmetalle 132.
 Leim 30.
 Leinöl 112, 444.
 Leinsamen 109, 121, 355.
 Leishmaniosis 511.
 Lenicet 111.
 Lentin 233.
 Lepra 523.
 Leuchtgas s. Kohlenoxyd.
 Leucin 18.
 Leukämie 19, 37, 433, 450.
 Leukichthol 492.
 Leukocyten 450.
 Lewisit 322.
 Lichen Islandicus 109.
 — ruber 436.
 Lichtbehandlung s. Sonnenlicht.
 Lichtschutz 53.
 Liebstöckel 462.
 Lindenblüten s. Flores Tiliae.
 Linimentum ammoniato-camphoratum 301, 398.
 — Calcis 136, 399.
 Linolsäure 55, 112, 130.
 Lipämie 82.
 Lipiodol 72.
 Lipoide 35.
 Lipoidtheorie 152.
 Liquor Aluminium acetici s. essigsäure Tonerde.
 — Ammonii insati 398.
 — Calcii chlorati 404.

 Liquor Cresoli saponatus 494.
 — Kalii acetici 403.
 — Plumbi Subacetici 417.
 Lithium 406.
 Lobelin 248, 294, 305, 445.
 LÖFFLUNDScher Malzextrakt 59.
 Lösungsmittel 194, 424.
 Lokalanästhesie 108, 218, 283, 290.
 Lorbeeröl 130.
 Lorchel s. Helvella.
 Losantin 319, 321.
 Lost 321.
 Lubisan 365, 367.
 Lues 136, 273, 342, 483, 506.
 LUGOOLSche Lösung 69, 148, 171, 478.
 Lumbalanästhesie 224, 227.
 Luminal 170, 174, 176, 178, 182, 187, 222, 248, 273, 276, 279, 304, 348, 464.
 Lunge 291.
 Lungengangrän 124, 191, 515.
 Lungenkrebs 454.
 Lungenödem 211, 315, 442.
 Lungenreizstoffe 319, 443.
 Lungensperre 256.
 Lungentuberkulose 47, 71, 136, 158, 169, 192, 290, 313, 314, 496, 514.
 Lupulus humulus 174.
 Luteinisierendes Hormon 91, 102.
 Luteogan 92.
 Lymphangitis 190.
 Lysin 18.
 Lysol 469, 494.
 Lyssa 149, 192.

 Männliche Geschlechtshormone 87.
 Magen 324.
 Magenatonie 338.
 Magenblutungen 48, 284, 327.
 Magendrüsen 325.
 Magensaftlocker 58, 324, 329, 332.
 Magenschlauch 336.
 Magenschleim 326.
 Magenusculus s. Ulcus ventriculi.
 Magenwaschung 335.
 Magnesia usta 328, 330, 399.
 Magnesium 22, 405, 410.
 — citricum effervescens 354, 361.
 Magnesiumcarbonat 330, 354.

- Magnesium peroxydatum 474.
 Magnesiumsulfat 61, 62, 171, 184, 336, 346, 353, 366, 405, 413, 528.
 Maiglöckchen 261, 269.
 Mais 46.
 Malaria 198, 201, 344, 406, 515.
 Malariaphylaxe 520, 521.
 Malokklusion 4.
 Maltose 340.
 Malvenarten 109, 309.
 Malztropon 60.
 Mandelsäure 386, 392, 396, 472.
 MANDLSche Lösung 472, 478.
 Mandragora 239.
 Manetol 425.
 Mangan 18, 22, 26, 101, 481, 515.
 Manna 354.
 Mannit 33, 352, 354.
 Mannose 340.
 Marfanil 133, 529.
 Margarine 39.
 Marmite 42.
 Massage 137, 260.
 Mastkuren 33, 41, 58, 59, 84, 435.
 Mastisol 127.
 Maté 295.
 Medinal 178, 186, 280.
 Meerzwiebel 260, 265, 267.
 Megacolon 244, 350.
 Melubrin 202.
 Menformon 91.
 MENIÈRESche Krankheit 179, 186.
 Meningitiden 199, 530.
 Meningokokken 530.
 Menstruation 90.
 Menthol s. Pfefferminze.
 Mercurochrom 482.
 Mescalin 218, 239.
 Mesotan 205.
 Metaldehyd 185.
 Metaphosphorsäure 420.
 Meteorismus 58, 96, 272, 351, 360.
 Methämoglobin 202, 223, 278, 279, 320, 438, 443, 448, 475, 503, 522, 528.
 Methan 58.
 Methanol s. Methylalkohol.
 Methionin 18, 30.
 Methylalkohol 190, 194, 219, 245.
 Methylcholanthren 505.
 Methylenblau 110, 131, 228, 344, 348, 382, 447, 450, 528.
 Methylmorphin s. Codein.
 Migräne 99, 188, 201, 226, 274, 298.
 Milch 23, 25, 33, 34, 40, 47, 50, 58ff., 81, 90, 97, 104, 137, 194, 246, 336, 422, 484.
 Milchsäure 1, 43, 58, 59, 106, 196, 272, 340, 376, 386, 390, 394, 431.
 Milchzucker 24, 33, 58, 59, 352, 354.
 Milz 256, 423.
 Milzbrand 144.
 Mineralöle 314.
 Mineralsalze 4, 57, 77, 82, 131, 313, 378, 400, 455.
 Mineralstoffwechsel 77, 108, 378, 409.
 Mineralwässer 409.
 Mirbanöl 503.
 Mischpulver 201.
 Mistel 233, 252.
 Mitigal 408, 499.
 Mixtura solvens s. Ammonium chloratum.
 MÖLLER-BARLOWSche Krankheit 48.
 Mohnöl 208.
 Monohalogenessigsäure 194.
 Monojodessigsäure 384.
 Mononatriumphosphat 392.
 Morphin-Scopolamin 212, 217, 228.
 Morphinismus 213.
 Morphinum 78, 120, 137, 160, 170, 173, 200, 208, 228, 254, 257, 273, 307, 309, 316, 320, 335, 347, 362, 385, 445, 464, 465, 480.
 Motorische Endplatten 237.
 Mucidan 379.
 Mucilaginosa 108, 309, 328.
 Mucilago Gummi arabici 109.
 — Salep 109.
 Mucin 109, 324, 326.
 Muconsäure 195.
 Multiple Sklerose 512.
 Mundwasser 399, 500.
 Muscarin 233, 236, 248.
 Muskatnüsse 100, 333, 502.
 Muskellasthenie 236.
 Muskelschwäche 76, 298, 517.
 Mutation 453.
 Mutterkorn 97, 248.
 Muttermilch s. Milch.
 Mycosis 436, 494, 495, 503.
 Myeloische Leukämie 49.
 Myokardschäden 259 ff.
 Myosalvarsan 509.
 Myrrhe 130.
 Myxödem 20, 66.
 Nachgeburtsperiode 93, 97.
 Nachtblindheit 28, 41.
 Nachtschweiß 237, 390.
 Nahrungsmittel 60.
 Nahrungsproteine s. Eiweiß.
 Naphthalin 195, 495.
 β -Naphthol 495.
 Narcophin 211.
 Narcose à la reine 164.
 Nareylen 167.
 Narkolepsie 172, 291.
 Narkose 152.
 Narkosegase 165.
 Narkotica 152.
 Narkotin 209, 211.
 Nasen- und Rachenreize Stoffe 319.
 Natrium jodatum s. Jodsalze.
 — nitrosum s. Nitrite.
 — phosphoricum 391, 392, 491.
 Natriumbicarbonat 205, 207, 318, 329, 377, 378, 399, 413, 472, 480.
 Natriumbisulfid 224.
 Natriumcarbonat s. Soda.
 Natriumchlorid s. Kochsalz.
 Natriumcitrat s. Citrate.
 Natriumhypochlorit 476.
 Natriumperborat 394, 474, 504.
 Natriumsalicylat s. Salicylsäure.
 Natriumsulfat s. Sulfate.
 Natriumtetraborat s. Borax.
 Natriumthiosulfat 336, 409, 447, 479, 485, 510.
 Natronlauge 397, 469.
 Natronseifen 399.
 Nautisan 337.
 Nebennierenmark 74, 274, 283.
 Nebennierenrinde 23, 36, 44, 65, 76, 134, 340, 350.
 Nebennierentumoren 75.
 Nebenschilddrüsen s. Epithelkörperchen.
 Nelkenöl 500.
 Neobar 406.
 Neosalvarsan 374, 506.
 Neostibosan 512.
 Nephritis 31, 37, 141, 458.

- Nephrosen 31, 458, 464.
 Nerium s. Oleander.
 Nervenstammanästhesie 224.
 Nervus depressor 251, 274.
 Nesselfäden 238.
 Neuritis optica 194.
 Neutralon 331.
 Nickel 21, 139, 490.
 Nickelkrätze 139.
 Nicotin 67, 231, 244, 270, 273, 274, 314, 324, 344.
 Nicotinherz 247.
 Nicotinsäure 45.
 Nicotinsäureamid 18, 45.
 Nierengifte 57, 459, 465.
 Nierenkrankheiten 31, 37, 52, 96, 141, 182, 210, 269, 274, 295, 329, 356, 381, 458.
 Nierenschutz 61.
 Nierenschwelle 81.
 Nierensteine 39, 41, 96, 392, 458.
 Nipacombin 397.
 Nirvanol 178, 189.
 Nitrate 279.
 Nitrite 32, 99, 139, 188, 202, 222, 226, 248, 255, 273, 276, 279, 283, 315, 332, 335, 348, 397, 407, 419, 447, 497.
 Nitrobenzol 317, 448, 503.
 Nitroglycerin 32, 139, 276, 278.
 Nitrolingual 278.
 Nitrose-Gase 317, 319, 473.
 Niveacreme 115.
 Noctal 178, 187.
 Normolactol 387.
 Normosallösung 402, 426.
 Novasurool 461, 482.
 Novatophan 206.
 Novocain 131, 133, 139, 148, 201, 219.
 Novocaindermatitis 226.
 Novoprotin 29, 137, 198.
 Nucleinsäuren 37, 53, 451.
 Nucleoproteide 37.
 Nucleotide 106.
 Nucleotrat 451.

Obstipation 349.
 Obstkur 62.
 Octin 281.
 ODDIScher Sphincter 212, 347.
 Ödeme 5, 31, 66, 97, 259, 448, 457.
 Öle 34, 38, 59, 61, 112, 134, 195, 347, 352, 470.
 Öleinlauf 359.

 Oestron 89.
 Oktodekadiensäure 55, 130.
 Oleander 261, 269.
 Oleum Amygdalarum s. Bittermandelöl.
 — Arachidis s. Erdnußöl.
 — Cacao 112.
 — camphoratum s. Campher.
 — Caryophylli 500.
 — Chaulmoograe 523.
 — Chenopodii 365, 368, 498.
 — cinereum 483.
 — Cinnamomi 64, 333, 498, 502.
 — Citri 502.
 — Eukalypti s. Eucalyptusöl.
 — Jecoris aselli s. Lebertran.
 — Lini s. Leinöl.
 — Menthae piperitae s. Pfefferminze.
 — Olivarum s. Olivenöl.
 — Petrosilini s. Petersilienöl.
 — Rapae 112.
 — Ricini 112, 345, 347, 352, 355, 366, 368.
 — Rosae 502.
 — Santali 501.
 — Sesami s. Sesamöl.
 — Sinapis s. Senföl.
 — Tanacetii 100.
 — Terebinthinae s. Terpen-
 tinöl.
 Oligämie 257, 426.
 Oligodynamische Wirkung 481, 486, 488.
 Olivenöl 35, 59, 112, 115, 347, 348.
 Omnadin 137.
 Opiate und Opium 16, 156, 170, 180, 182, 208, 265, 307, 316, 319, 341, 347, 348, 362, 480.
 Opium concentratum 209.
 Opiumgesetz 16, 208, 215, 218, 292.
 Opsonine 68, 138, 143, 332.
 Optalidon 182.
 Optochin 522.
 Orasthin 93.
 Organische Desinfektionsmittel 490.
 Oropax 172.
 Orthoform 223.
 Ortizon 474.
 Osteomalacie 51.
 Osteoporose 31, 51, 102, 323, 345, 390.
 Ostitis fibrosa cystica 74.
 Ovarialhormon 89.

 Ovomaltine 60.
 Oxalatsteine 63, 395, 458.
 Oxalsäure 194, 386, 395, 396.
 β -Oxybuttersäure 35, 63, 81, 386, 396.
 β -Oxydation 35.
 Oxydationsmittel 467, 473.
 Oxydoreduktionen 381.
 Oxymors 367.
 Oxytocin 93.
 Oxytoci sche Wirkung 93, 97.
 Oxyuris vermicularis 366.
 Ozaena 41.
 Ozon 473.

Padutin 85, 105, 279.
 Pandigal 265.
 Panflavin 503.
 Pankreas 79.
 Pankreasdispert 363.
 Pankreaspräparate 363.
 Pankreatitis 61.
 Pankreon 363.
 Pantherpilz 236.
 Panthothensäure 18, 45.
 Pantocain 131, 219, 227.
 Pantopon 209.
 Pantoseptseife 400.
 Papaverin 188, 203, 209, 248, 273, 280, 308, 332, 335, 348, 362, 407, 419.
 Paprika s. Capsicum.
 Paracodin 208.
 Paradentose 4, 39, 48.
 Paraffine 112 ff., 314, 352, 359, 493.
 Paraffinpneumonien 113.
 Paraffinum aromaticum 359.
 — liquidum 112, 359.
 — solidum 115.
 Paraformaldehyd 471, 490.
 Paraguaytee 295.
 Paraldehyd 177, 179, 185, 190, 301, 464.
 Paraphenylendiamin 457.
 Parasympathicus 74, 100, 229, 248.
 Paratyphus 60, 148, 342.
 PARKINSON-Symptome 242, 439.
 Pasta Zinci s. Zinkoxyd.
 Pasten 117.
 Pasteurisierung 468.
 PASTEURSche Impfung 149.
 Pebeco 475.
 Pech 314.
 Pektine 57, 59, 109, 425.
 Pellagra 45, 406, 429.

- Pelletierine 374.
 Pellidol 129, 322, 504.
 Penicillium brevicaulis 437.
 Pepsin 325.
 Pepton 142, 325, 428.
 Perabrodil 72.
 Percain 227.
 Percainplombe 224.
 Peremesin 338.
 Perhydrol s. Wasserstoffsperoxyd.
 Peristaltin 358.
 Periston 426.
 Perniziöse Anämie 19, 28, 273, 361, 429.
 Perocton 169, 178, 187.
 Perparin 281.
 Persil s. Natriumperborat.
 Perstoff 320.
 Persulfate 139.
 Perubalsam 129.
 Pervitin 16, 193, 239, 287, 291, 298.
 Pest 150.
 Petersilienöl 100, 462.
 Petroleum 195.
 Pfeffer s. Capsicum.
 Pfefferminze 281, 301, 335, 337, 346, 348, 498, 499, 502.
 Pflanzenöle 112.
 Pflanzenschleime 108.
 Pflaster 127.
 Phagocytose 138, 478, 526.
 Phanodorm 178, 181, 187.
 Pharmakologischer Angriffspunkt 5, 151.
 Phasin 58.
 Phenacetin 202.
 Phenanthren 208.
 Phenol 59, 110, 126, 228, 429, 459, 492.
 Phenolphthalein 359.
 Phenylalanin 18, 29, 82.
 Phenyläthylbarbitursäure s. Luminal.
 Phenyläthylhydantoin 178.
 Phenylchinolincarbonsäure 37, 120, 201, 204, 206, 343, 346, 464.
 Phenylsalicylat 206.
 Phloroglucin 372.
 Phlorrhizin 341, 495.
 Phosgen 162, 164, 194, 318, 319.
 Phosphate 4, 24, 25, 44, 51, 63, 77, 354, 392, 405, 458, 481.
 Phosphatester 25, 455.
 Phosphatsteine 63, 392, 458.
 Phosphor 54, 100, 322, 342.
 Phosphorlebertran 53.
 Phosphorsäure 37, 196, 386, 393.
 Phosphorwasserstoff 317, 438, 448.
 Physiologische Kochsalzlösung 23, 142, 157, 258, 316, 378, 402, 426.
 Physostigmin 229, 234, 248, 360, 484.
 Pikrinsäure 134, 342.
 Pikrotoxin 293, 306.
 Pilocarpin 100, 230, 234, 248, 324, 360.
 Pilulae aleoicae ferratae 358.
 — hydragogae 265.
 — Kreosoti 496.
 — laxantes 360.
 Pilzgifte 236, 342, 439.
 Pituglandol 93.
 Pituigan-Schnupfpulver 96.
 Pituin 93.
 Pix betulina s. Birkenteer.
 — fagi 491.
 — juniperi 491.
 — liquida 491.
 — lithantracis 491.
 Placenta 91.
 Plasmochin 448, 518, 522.
 Plasmon 58, 60.
 Pluriglanduläre Störungen 104.
 Pneumokokkeninfektion 144, 522, 524 ff.
 Pneumonie 37, 47, 193, 201, 293, 515, 520, 524.
 Pocken 149.
 Podophyllin 346, 352, 360.
 Polyarthrit 202, 204.
 Polyneuritis 39, 43, 193, 437.
 Polysulfide 407.
 Polythionsäuren 407.
 Polyurie 23, 82, 84, 459 ff.
 Pomeranzenschale 334.
 Porphyrin 46, 53, 177, 438.
 Postoperative Magen-Darmparalysen 96, 233 ff., 366.
 — Pneumonien 158.
 Potentialgifte 232.
 Potentielle Alkalien 330.
 Präphyson 102.
 Präxerose 41.
 Preisselbeeren 63, 495.
 Primeln 124, 139, 312, 321.
 Primulatum fluidum 312.
 Prisco 281.
 Progesteron 89.
 Progressive Paralyse 198.
 Prognyn 92.
 Prolactin 104.
 Prolan 92, 102.
 Proluton 92.
 Prominal 178, 188.
 Promonta 60.
 Prontosil 524.
 — album 524.
 Propionsäure 386, 387.
 Propylalkohol 190.
 Prostatahypertrophie 88.
 Prostigmin 233, 235, 339, 360.
 Protamininsulin 85.
 Protargol 472, 487.
 Proteinkörpertherapie 136, 322.
 Prothrombin 55, 339, 424.
 Pruritus 90, 183, 228, 403, 494.
 Psicain Neu 227.
 Psoriasis 35, 436, 495.
 Psyche schonende Narkoseverfahren 167.
 Ptomaine 324.
 Ptyalin 324, 363.
 Puerperalseps 439, 525.
 Puerperium s. Schwangerschaft.
 Pufferantiseptica 471, 493.
 Pulpa Tamarindorum s. Tamarinde.
 Pulvis dentifricius 400.
 — haemorrhoidalis 361.
 — Ipecacuanhae opiat 311.
 — Liquiritiae compositus 358.
 — salicylicus cum Talco 204.
 Purgen 359.
 Purinderivate s. Coffein.
 Purinkörper 37, 63, 464.
 Purpura 141.
 Pustulantia 106.
 Pylorospasmus 212, 241, 329.
 Pyoktanin coeruleum 503.
 Pyramidon 180, 182, 201, 203, 248, 281, 450.
 Pyramidonmischpulver 182, 201.
 Pyridine 191, 473.
 Pyridium 473.
 Pyrifin 137, 198.
 Pyrimidine 37.
 Pyrogallol 119, 448, 495.
 Quartäre Ammoniumbasen 233, 237, 248.
 Quartalssäuer 193.

- Quecksilber und Quecksilber-
salze 4, 21, 43, 101, 132,
139, 192, 269, 324, 342,
356, 409, 415, 437, 459,
461, 481, 507.
QUINCKESCHES Ödem 141, 284,
404.
- Rachitis 24, 39, 51, 72.
Racedrin 290.
Radiophen 207.
Radium 21, 37, 101, 136, 314,
424, 433, 452, 481.
Radiumemanation 452.
Radix Althaeae 109, 310, 328.
— Colombo 334.
— Gentianae 334.
— Ipecacuanhae 265, 311,
472, 523.
— Levistici 462.
— Liquiritiae 309.
— Ononidis 462.
— Primulae 312.
— Ratanhiae 422, 476.
— saponariae 36.
— Sarsaparillae 312.
— Senegae 312.
— valerianae 173, 200, 222,
502.
- Rainfarn s. Oleum Tanaceti.
Rangoonbohne 58.
Rauchende Salpetersäure 389.
Rauschnarkose 160, 164, 165.
Rauschgifte 181, 182, 187,
192, 213, 222, 239, 291.
RAYNAUDSche Krankheit 233,
274.
Rectalnarkosen 167.
Rectidon 169.
Recurrnsfieber 508.
Redoxon 49.
Redoxkatalysatoren 383.
Redoxpotential 383.
Redoxsysteme 381.
Regulin 355.
Reisstärke s. Amylum.
Reizlose Ernährung 58.
Rekonvaleszenz 60, 333, 433.
Rekonvaleszentenserum 144.
Renale Acidosis 458.
Renin 275.
Resorcin 119, 470, 495.
Retikuloendothel 107, 381,
452.
Rettich 281, 335, 348.
Rhabarber s. Rhizoma Rhei.
Rhabarberblätter 395.
Rheumatismus 136, 141, 400.
- Rhinosklerom 512.
Rhizoma Rhei 334, 357, 358.
— Tormentillae 422, 471.
— Zingiberis 125, 335.
Rhodanide 70, 324, 379.
Rhus toxicodendron 521, 417.
Ribose 18, 37.
Ricin 144, 355.
Ricinusöl s. Oleum Ricini.
Riechmittel 293, 398.
Riesenwuchs 101.
RINGER-Lösung 402, 476.
Rißpilz 236.
Rivanol 133, 322, 471, 503,
523.
Röntgenkontrastmittel 72,
333.
Röntgenstrahlen 37, 101, 132,
136, 433, 452.
Röstprodukte 296.
Rohkost 59, 63.
Rosmarin 100, 499.
Roter Phosphor 322.
Rotlauf 144.
Rubefacientia 106, 123.
Ruhr 23, 326, 395, 480, 523.
Rhythmusstörungen 174, 263,
270, 286.
- Sabadillessig 390.
Saccharin 86.
Sacralanästhesie 224.
Säuerung des Harns 392.
Säuglingsanämie 25.
Säure-Basenhaushalt 72, 375,
390.
Säure-Milchernährung 59, 395.
Säuren 4, 60, 63, 105, 136, 324,
333, 346, 384, 915, 464, 467.
Säureschutz 387.
Säuretherapie 63, 384, 392.
Säurevergiftung 63, 377, 386,
388.
Sagrotan 469, 494.
Salabrose 86.
Salbeiblätter 100, 237, 420,
476, 498.
Salben 112, 117, 470, 483.
Salepschleim 109, 326.
Salicin 204.
Salicylate s. Natriumsalicylat.
Salicyldyspnoe 205.
Salicylsäure 37, 100, 110, 139,
142, 199, 203, 346, 386,
397, 400, 469.
Salicyl-Salbe 118.
Salmiak s. Ammonium chlo-
raturum.
- Salmiakgeist 148, 196, 398.
Salol 206.
Salpeter 279.
Salpetersäure 279, 386, 389.
Salvarsan 139, 430, 434, 472,
506.
Salyrgan 269, 344, 461, 482.
Salzsäure 320, 325, 386, 392,
431.
Salzwirkungen 379, 400.
Sambucus s. Holunder.
Sanatogen 60.
Sandelöl 473, 501.
Sangostop 425.
Sanocrysin 514.
Santonin 357, 365, 369.
Sapo medicatus s. Seife.
Saponine 36, 312, 439.
Saturnismus s. Bleikrankheit.
Sauerkraut 58, 233, 368.
Sauermilch 34, 58.
Sauerstoff 158, 164, 171, 183,
188, 213, 257, 272, 300,
316, 442, 446, 473.
Sauerstoffersparnis s. innere
Sauerstoffersparnis.
Sauerstoffzelle 442.
Saures Natriumphosphat 392.
Scabies 408.
Schachtelhalm 462.
Schädlingsbekämpfung 448,
469.
Schafgarbe 335.
Schälsalbe 495.
Scharlach 78, 144, 439.
Scharlachrot 129, 504.
Schaufelkost 64.
Scherbenkobalt 434.
Schilddrüse 4, 6, 19, 26, 41,
63, 65, 103, 196, 231, 259,
274, 290, 340, 342, 464.
Schizontenmittel 518.
Schizophrenie 68, 82, 303.
Schlaf 172.
Schlafkrankheit 508, 524.
Schlafmittel 16, 21, 156, 170,
176 ff., 248, 255, 293, 342,
445.
Schlangenbißantitoxin 136,
147, 475.
Schlangengifte 143, 147, 439.
Schlangenserum Behring 147.
Schleimhautanästhesie 219,
223, 227.
Schleimstoffe 58, 108, 310,
326, 362, 398.
Schmerz 200, 209.
Schneeberger Lungenkrebs
314.

- Schnupfenmittel 113, 290, 500.
 SCHROTSche Kur s. Trockenkost.
 Schrumpfniere s. Nierenkrankheiten.
 Schwangerschaft 23, 25, 26, 39, 41, 43, 47, 51, 54, 78, 89, 97, 103, 159, 323, 338, 358, 361, 365.
 Schwangerschaftstetanie 72.
 Schwarzsalbe 486.
 Schwarzwasserfieber 521.
 Schwefel 137, 352, 355, 407, 410, 467, 485.
 Schwefelkohlenstoff 101, 192, 438, 448, 459.
 Schwefelsäure 386, 392, 469.
 Schwefelteere s. Ichthyol.
 Schwefelwasser 407, 410.
 Schwefelwasserstoff 194, 317, 356, 409, 448.
 Schweflige Säure 196, 409.
 Schweißsekretion s. Diaphoretica.
 Schwellenphänomen 396, 432, 445.
 Schwermetalle 18, 21, 339, 415, 430, 481ff., 506ff.
 Schwitzberufe 22.
 Scilla maritima s. Meerzwiebel.
 Scillaren 268.
 Scopolamin 160, 170, 197, 216, 230, 240, 242, 248, 338.
 Scopin 240.
 Sebum ovile 113.
 Secale cornutum 97, 230, 248, 288.
 Sedativa 173, 349.
 Sedormid 186.
 Seekrankheit 184, 337.
 SEE-Mischung 216.
 Sehpurpur 41.
 Seife 140, 346, 360, 367, 399, 469, 494.
 Seignettesalz 354.
 Sekretin 325, 345.
 Sekundenherztod 268, 286.
 Semen Cucurbitae s. Kürbiskerne.
 — Lini s. Leinsamen.
 — Myristicae 502.
 — Sabadillae s. Sabadilllessig.
 Senf 105, 123, 499.
 Senfpapier 123.
 Sennatin 358.
 Sennesblätter 358.
 Sensibilisierung 139.
 Sepsis 78, 528.
 Sera 143.
 Serumkonserve 426.
 Seretin 371.
 Seröse Hepatitis 341.
 Serumkrankheit 144.
 Sesamöl 35, 59, 112.
 Sexualhormone 87.
 Shock 200, 212, 256, 384, 427.
 Sichere Zeichen des Todes 445.
 Silber 132, 136, 415, 472, 485.
 Silberniträt 486.
 Silicosis 313.
 Simaruba 523.
 SIMMONDSche Kachexie 102.
 Sinus caroticus 251, 275.
 Sionon 32, 87.
 Sippykur 331.
 Skatol s. Indol.
 Skorbut 46.
 Skorpiongift 144.
 Soda 399, 469.
 Sodoku 508.
 Solästhin 165.
 Solanaceen 239.
 Solarson 434.
 Solbäder 121, 410, 413.
 Solganal 514.
 Solustibosan 512.
 Solvochin 516.
 Somatose 60.
 Sommerdiarrhoe der Kinder 59, 82, 356, 361.
 Sommifen 169, 178, 187.
 Sonnenlicht 24, 39, 46, 49, 53, 132, 137, 468.
 Soor 394.
 Sorbit 32, 87, 463.
 Spanischer Pfeffer s. Capsicum.
 Spartein 248.
 Spasmolytica 188, 229, 241, 273, 276, 279, 303, 319, 350, 419, 501.
 Spasmolytische Schlafmittel s. Luminal.
 Spasmophylie s. Epithelkörperchen.
 Spastische Obstipation 350.
 Species diureticae 462.
 — pectorales 109.
 Speckstein s. Talcum.
 Speiselorchel 237.
 Spezifisch-dynamische Wirkung 20, 30.
 Spiritus camphoratus 191.
 — denaturatus 191.
 Spirocid 362, 472, 508, 523.
 Sprue 46, 361, 429.
 Stärkekleister 109.
 Statische Therapie 137.
 Stauungssymptome 5, 259.
 Stechapfel 239, 243.
 Steinkohlenteer 53, 492.
 Sterilisation 468.
 Sterilität 39, 54.
 Sterine 36.
 Stickgase 255, 307, 439, 443.
 Stickoxyd 319.
 Stickoxydul 153, 165.
 Stickstoffnarkose 441.
 Stilboestrol 92.
 Stoffwechsel 17, 196, 267, 435, 517; s. innere Sauerstoffersparnis.
 Stomachica 64, 191, 325, 333, 502.
 Stopfmittel 59, 361.
 Stovain 226.
 Stovarsol s. Spirocid.
 γ -Strahlen 452.
 STROGANOFF-Kur 184.
 Strontium 406.
 Strophanthin 84, 257, 260, 266, 316, 373, 441.
 Strychnin 110, 183, 293, 299, 334.
 Sublimat 110, 132, 356, 470, 481, 487.
 Sublimat s. Rauschgifte.
 Suchkost 58.
 Sucht s. Rauschgifte.
 Süßstoffe 86.
 Sulfanilamid s. Sulfonamide.
 Sulfapyridin s. Eubasin.
 Sulfathiazol s. Cibazol.
 Sulfat 171, 330, 336, 346, 352, 366, 405, 457, 460, 481.
 Sulfatwasser 410.
 Sulfhämoglobin 438, 449, 528.
 Sulfite 387, 409.
 Sulfonal 178, 438.
 Sulfonamide 129, 133, 524.
 Sulfur s. Schwefel.
 Suprarenin s. Adrenalin.
 Suprifen 287.
 Sympathicomimetische Stoffe 67, 74, 220, 229, 230, 248, 263, 283.
 Sympathin 231.
 Sympatol 157, 172, 182, 248, 256, 271, 287, 291, 446.
 Synkavit 56.
 Synthalin 86.
 Tabak s. Nicotin.
 Tabakamblyopie 247.
 Tabes 137, 198, 210.

- Tachyphylaxie 290.
 Taenia 373.
 Talcum 111, 117.
 Tamarinde 351, 354.
 Tannalbin 422.
 Tannigen 422.
 Tannin 134, 228, 297, 322, 415, 420, 425, 467, 503.
 Targessin 318, 487.
 Tartarus emeticus s. Brechweinstein.
 Tartrate 354, 386.
 Taurocholsäure 345.
 Tausengüldenkraut 334.
 Taxus baccata 100.
 Tee 135, 269, 295, 420.
 Teer 228, 314, 343, 400, 491, 499.
 Tegacid 118.
 Teercarcinome 314.
 Temperaturzentren 154, 196.
 Tenosin 97.
 Terpentinöl 105, 123, 313, 322, 459, 498.
 Terpentinpfeife 123.
 Testosteron 87.
 Testoviron 87.
 Tetanie s. Epithelkörperchen.
 Tetanus 143, 146, 169, 179, 405.
 — uteri 93.
 Tetanusantitoxin 146, 322.
 Tetraäthylblei 420.
 Tetrachloräthylen 372.
 Tetrachlorkohlenstoff 61, 163, 192, 319, 342, 343, 371, 459.
 Tetrajodphenolphthalein 344.
 Tetramethylammoniumhydroxyd 238.
 Thallium 515.
 Theobromin 273, 279, 298, 419, 459.
 Theophyllin 99, 269, 279, 344, 348, 419, 459.
 Therapeutische Breite 8.
 Thiazol 42.
 Thorium X 452.
 Thrombocyten 49, 141, 186, 424, 451.
 Thrombokinase 424.
 Thrombopenie s. Thrombocyten.
 Thrombophlebitis 68, 99.
 Thuja occidentalis 100.
 Thymipin 500.
 Thymol 67, 310, 372, 500.
 Thymus 78.
 Thyreoidea siccata 65.
 Thyreoidektomie 66.
 Thyreotoxikose 67, 175, 188, 342, 500, 517.
 Thyreotropes Hormon 65, 103.
 Thyroxin s. Schilddrüse.
 Tinctura Aconiti s. Aconitin.
 — amara 335, 502.
 — Aloes 334.
 — Arnicae 191.
 — aromatica 335, 502.
 — Capsici 125.
 — Chinae 334.
 — Gentianae 334.
 — Jodi s. Jodtinktur.
 — Myrrhae 130.
 — Ratanhia 422.
 — Strychni 334.
 — Tormentillae 422.
 — Valerianae s. Radix V.
 Titrosalz Spezial s. Kochsalzersatzpräparate.
 Tocopherol 55.
 Toleranzstadium 154.
 Toluol 67, 190, 195.
 Tollkirschen s. Atropin.
 Tollwut s. Lyssa.
 Tonephin 93, 283.
 Tonicum 301.
 Tonsillen 224, 394, 450, 471.
 Torantil 141.
 Toxine 53, 78, 110, 131, 135, 255, 282, 342, 443, 474, 478.
 Trachom 488, 524.
 Traganth 109, 326.
 Transpulmin 520.
 Traubenzucker 18, 33, 60, 74, 79, 131, 268, 273, 317, 340, 343, 379, 426, 460, 472, 484.
 Trepheon 129, 451.
 TREUPELSche Tabletten 201.
 Tribromäthylalkohol 78, 167, 177, 179, 198.
 Tribromphenolwismut 480.
 Tricalciumphosphat 330.
 Trichinella spiralis 369.
 Trichloräthylen 190, 202.
 Trichlorbutylalkohol 184.
 Trichloressigsäure 389.
 Trichocephalus dispar 369.
 Tricresol 494.
 Trimethylxanthin s. Coffein.
 Trinatriumphosphat 329.
 Trinitrophenol 342.
 Trinitrotoluol 448.
 Trinkbranntweine 189.
 Trional 178, 438.
 Triorthokresylphosphat 101.
 Triphenylmethanfarbstoffe 503.
 Trockenkost 62.
 Tropacocain 226.
 Tropasäure 240.
 Tropin 240.
 Trypaflavin 53, 133, 342, 394, 471, 503.
 Trypanblau 504.
 Trypanocid Wirkung 138, 508, 512, 524.
 Trypanrot 504.
 Tryparsamid 508.
 Tryptophan 18, 29.
 Tubera Jalapae 360.
 — Salep s. Salepschleim.
 Tuberkulin 148.
 Tuberkulöse Laryngitis 223.
 Tuberkulose s. Lungentuberkulose.
 Tumenolammonium 492.
 Tumoranämie 26.
 Tussilago Farfarae s. Folia Farfarae.
 Tussipect 312.
 Tutocain 226.
 Tutofusin 426.
 Typhus 39, 47, 60, 148, 255.
 Typhusprophylaxe 148.
 Tyramin 97.
 Tyrosin 29.
 Ulcus ventriculi 5, 29, 47, 105, 137, 207, 327.
 Uliroon 529.
 Ultravioettes Licht s. Sonnenlicht.
 Ultrazeozon 53.
 Unden 91.
 Unguentolan 135.
 Unguentum acidi borici s. Bor-salbe.
 — cinereum 483.
 — Diachylon 417.
 — glycerini 114.
 — Hydrargyri flavum 119, 483.
 — — rubrum 119, 483.
 — leniens 114.
 — molle 114.
 — Zinci 119.
 Unspezifische Reiztherapie s. Proteinkörper.

- Uracil 37.
 Urämie 188, 274, 465.
 Uran 57, 62, 459, 515.
 Urate 63, 206, 458, 464.
 Urethane 177.
 Urethra 96, 224, 227.
 Uroselektan 72.
 Urotropin 348, 392, 396, 472, 490.
 Ursol 139.
 Urticaria 141, 181, 284, 404.
 Uterusruptur 93.
 Uzara 281.

 Vaccine 148.
 Vagotonie 229, 238, 242, 272, 308, 328, 511.
 Validol 173.
 Valisan 173.
 Vanadium 515.
 Vanille 335, 498.
 Variola 149, 475.
 Vasano 338.
 Vaselinum album 114, 135.
 — flavum 114.
 Vasomotorenkollaps 256, 281, 293.
 Vasopressin s. Tonephin.
 Veratrin 125, 252.
 Vegetatives Nervensystem 229.
 Veramon 182, 201.
 Verbandwatte 127.
 Verbrennungen 23, 78, 105, 133, 191, 210, 223, 297, 421.
 Verbrennungswärme 28.
 Verdauung 323.
 Verdochromogene s. Sulfhämoglobin.
 Veritol 182, 282, 287, 291, 303, 446.
 Vermifuge Mittel 366.
 Vermizide Mittel 366.
 Verodigen 261.
 Veronal 170, 178, 182, 186, 222, 282, 303, 337.
 Veronalismus 181.
 Vesicantia 106.
 Vigantol 50.
 Vioform s. Jodoform.
 Vitalfarbstoffe 502.
 Vitamin A 4, 28, 39, 60, 97, 117, 135, 324, 345, 364.
 Vitamin B-Komplex 42, 350.
 — B₁ 18, 42.
 — B₂ 18, 44, 77.
 Vitamin B₆ 18, 45.
 — C 4, 18, 24, 39, 46, 327, 350, 382, 425, 431.
 — D 4, 18, 24, 49, 72.
 — E 18, 38, 54, 117, 345.
 — F 18, 38, 54, 117.
 — H 112.
 — K 18, 39, 55, 345.
 — P 45.
 Vitamine 4, 26, 37, 57, 83, 108, 129, 136, 339, 362, 423, 520.
 VLEMINGKXsche Lösung 408.
 VOEGTLIN-Einheiten 93.
 Vogan s. Vitamin A.
 Vollbad 413.
 Vollkornbrot 25, 57.
 Voluntal 185.
 Vorhofflattern 270.
 Vorhofsflimmern 270.

 Wacholder s. Fructus Juniperi.
 Wachse 113, 196.
 Wachstum 18, 30, 65, 78, 101.
 Wachstumshormon 101.
 Wärmestauung 197.
 Wärmezufuhr 21, 154, 197, 316, 471.
 Walnußblätter 420.
 Walrat 113.
 Wasserentziehung 62, 108, 464.
 WASSERMANNsche Reaktion. 507.
 Wassersucht 259, 456.
 Wasserstoffsperoxyd 132, 425, 468 ff.
 Wasserstoffwechsel 37, 82, 258, 456, 473.
 Wasserstoß 458.
 Wasservergiftung 97.
 Wasserverluste 258, 456.
 Weckamine 291.
 Weckmittel 293; s. auch Cardiazol.
 Weibliche Geschlechtshormone 89.
 WEILSche Krankheit 144, 342, 343.
 Weinsäure 386, 431.
 Weiße Blutkörperchen 431.
 Weißwein 189.
 Weizenstärke s. Amylum.
 Weizenkeimöl 54.
 WENCKEBACHSche Perioden 250.
 Wermut s. Absinth.
 Wespen 143, 148.
 Wiesbaden 411.
 Wildbäder 413.
 Wildungen 412.
 Wintergrünöl 203.
 Wismut 112, 131, 136, 277, 332, 335, 362, 480, 507, 513.
 Wismutbrandbinden 134, 136.
 Wollblume 109.
 Wollfett s. Adeps lanae.
 Wundbalsam 129.
 Wunddesinfektion 132.
 Wundheilung 13, 126, 133.
 Wundshock s. Shock.
 Wundstarrkrampf s. Tetanus.
 Wurmmittel 192, 353, 355, 363, 472, 501.

 Xanthin 57, 61, 163.
 Xeroform 136, 480.
 Xerophthalmie 40.
 Xerose 41.
 Xylenol 494.
 Xylylbromid 318.

 Yatren 362, 472, 480, 523.
 Yohimbin 88, 248.

 Zahncaries 4, 24, 39, 48, 51.
 Zahnentwicklung 25.
 Zahnfleisch s. Parodontose.
 Zahnpflege 323.
 Zahnpulver 400, 500.
 Zeozon 53.
 Zephirol 497.
 Ziegenmilch 34, 208.
 Zincum oxydatum s. Zinkoxyd.
 — sulfuricum s. Zinksulfat.
 Zink 18, 26 112, 415, 437, 489.
 Zinkgießheber 489.
 Zinkinsulin 85.
 Zinkleim 126, 489.
 Zinkoxyd 112, 117, 136, 489.
 Zinkperoxyd 474.
 Zinksulfat 489.
 Zinn 481.
 Zitwerwurzel 333.
 Zucker 32, 171, 466; s. auch Traubenzucker.
 Zuckertoleranz 80.
 Zwerchfellatmung 254.
 Zwergwuchs 101.
 Zwiebel 364.