

I. Gruppe.  
NARCOTICA<sup>1)</sup>.

(Anodyna, Hypnotica, Anästhetica, Sedativa, Neuroparalytica, Tetanica, Mydriatica, Myotica<sup>2)</sup> u. s. w.)

Ursprünglich wurden nur solche Mittel als Narcotica bezeichnet, durch welche man z. B. behufs Schmerzlinderung in ungefährlicher Weise eine Veränderung des Bewusstseins erzeugen konnte. Der Sprachgebrauch hat jedoch diesen Begriff nicht unbedeutend verschoben und zieht z. B. das Cocaïn — schon insofern es als locales Anästheticum die sensiblen Nervenendigungen unerregbar macht — ebenfalls hierher und nennt analog auch das Curare, welches ohne Störung des Bewusstseins und der Sensibilität nur die motorische Sphäre vom Nerven her lähmt, ein „Narcoticum“.

Im Wesentlichen belegt man jetzt wohl mit diesem Namen solche Substanzen, welche praktisch-therapeutisch verwerthet werden können, wo es in erster Linie gilt, direct auf das Nervensystem — central oder peripherisch (einschliesslich der Muskeln) — im Sinne einer Beruhigung oder Depression der Nervenfunctionen einzuwirken. Jedoch kann es dabei (s. Einleitung S. 8 u. f.) sehr wohl zu gesteigerten Bewegungserscheinungen nach aussen kommen, wenn — was oft geschieht — hemmende oder ordnende Einflüsse oder Vorrichtungen geschwächt oder gelähmt werden.

Viele Narcotica haben nebenbei auch noch eine direct erregende Wirkung auf manche, namentlich peripherische Nervenapparate. So ist das pupillenverengernde Mittel (Myoticum) Eserin anderweitig „narkotisch“, bedingt aber die Pupillenverengung durch eine directe Erregung, auch für solche directe Erregung durch ein Narcoticum wenden Viele den Ausdruck „narkotische Wirkung“ an.

Eigentlich wären hierher (zu den Narcoticis) wegen ihrer schmerzstillenden und nervenberuhigenden Wirkung einige Körper zu rechnen, welche wir indess mit Rücksicht auf ihre sonstigen Wirkungen in anderen Gruppen besprechen: Salicylsäure, Chinin, Antipyrin, Acetanilid, Phenacetin, Pyramidon (s. diese).

<sup>1)</sup> Betäubende Mittel.

<sup>2)</sup> Schmerzstillende, schlafmachende, Gefühllosigkeit erzeugende, beruhigende, nervenlähmende, Tetanus (in giftigen Gaben) erzeugende, pupillenerweiternde, pupillenverengernde Mittel.

Die Narcotica wirken direct auf das Nervensystem. Obwohl dies schon oftmals strengstens bewiesen und hervorgehoben worden ist, so zeigt sich doch immer wieder von Zeit zu Zeit in der Literatur eine gewisse Neigung, z. B. den durch Morphin oder Chloralhydrat erzeugten Schlaf, die durch das Chloroform erzeugte Gefühl- und Bewusstlosigkeit als indirecte Wirkungen und als direct abhängig von einer Aenderung der Blutversorgung des Gehirns darzustellen. Das ist irrig. Man bringe einen Frosch in eine mit Chloroformdämpfen gesättigte Luft: in etwa 5—10 Minuten wird er vollständig gelähmt daliegen und auf die größten Insulte nicht mehr reagiren, während sein Herz gut schlägt, ferner in Arterien, Capillaren und Venen eine zufriedenstellende Circulation nachweisbar ist — und weder spektroskopisch, noch sonstwie eine Veränderung des Blutfarbstoffes sich ermitteln lässt. Wer trotzdem eine directe betäubende Wirkung des Chloroforms leugnen will und die Betäubung des Frosches auf eine Schwächung der Blutcirculation oder auf einen Verlust von Leistungen des Hämoglobins zurückzuführen unternimmt, ist leicht zu widerlegen: man nehme einen anderen Frosch und füge ihm, wie folgt, eine viel schwerere Circulationsstörung und eine viel gründlichere Hämoglobinberaubung zu — und das Thier wird nach Ablauf der gleichen Zeit nicht betäubt sein: man lasse nämlich den Frosch z. B. aus der Aorta verbluten, schneide ihm das Herz aus und reinige das Gefäßsystem vom letzten Reste Blut, indem man eine 0,6%ige Kochsalzlösung durchleitet. Und da dieses Thier nach 10 Minuten nicht betäubt ist, so lag auch beim ersten „chloroformirten“ Thiere die wirkliche Ursache der Betäubung nicht in irgend einer Schädigung der Blutversorgung — wenn solche wirklich auch vorläge.

Sobald aber für das Froschhirn eine directe Betäubung durch Chloroform (und ebenso Chloralhydrat, Morphin u. s. w.) nachgewiesen ist, wird für das so fein organisirte Gehirn der Säugethiere und des Menschen eine gleichfalls directe Wirkung des Chloroforms u. s. w. selbstverständlich.

Diejenigen Experimentatoren, welche in der Narkose das Hirn relativ anämisch fanden und diese Anämie als Ursache der Unthätigkeit der Hirnrinde ansprachen, dürften die Folgen der Unthätigkeit für deren Ursache genommen haben. Wenn die Muskeln, die Drüsen, die Magenschleimhaut des Warmblüters ruhen, sind sie — zu Gunsten anderer inzwischen arbeitender Organe — blutarm; sobald sie zu arbeiten beginnen, werden sie blutreich. Dass hier der Grad der Blutzufuhr die Folge und nicht die Ursache der Leistung oder Ruhe ist, liegt klar: weder erzeugt eine anderweitig erzeugte Gefässerweiterung der Organe Tetanus des Muskels, Secretion der Drüsen u. s. w., noch hindert —

so lange das in den Zellen, Fasern u. s. w. aufgespeicherte Material ausreicht — eine absolute Anämisirung der betreffenden Organe sie, auf Reizung ihrer Nerven in Action zu verfallen.

Unter den „Narcoticis“ sind mehrere chemische Gruppen vertreten.

Aus der anorganischen Chemie treffen wir als Sedativa die Bromsalze, innerhalb deren Molekül das Atom Brom der Träger der beruhigenden Wirkung ist. Auch einige Zinkpräparate gelten als Sedativa (s. diese bei den „Adstringentien“). Das Stickstoffoxydulgas ist je nach der Anwendung ein Narcoticum im ursprünglichen Sinne des Worts oder ein allgemeines Anästheticum.

Aus der organischen Chemie sind zunächst Körper aus der Methanreihe zu nennen; die Kohlenwasserstoffe, zumal aber die Hydrate und Polymeren der Aldehyde, viele Alkohole und Aether, sowie namentlich ihre Chlor- und Bromderivate haben brauchbare Mittel geliefert, während die Säuren meist ganz wirkungslos sind.

Manche dieser Stoffe, wie der Alkohol, haben eine so ausgesprochen „excitirende“ Wirkung, dass wir sie unter den Excitantien abhandeln; übrigens wurde der Alkohol in alten Zeiten, als man noch nicht Chloroform oder Aether zur Verfügung hatte, als Betäubungsmittel bei Operationen vielfach benutzt.

Für die betäubenden Körper der Methanreihe (Alkohol, Chloroform, Aether u. s. w.) und einige andere Stoffe ist es sicher von Bedeutung, dass sie in den Fetten, Cholesterinfetten, Lecithin u. s. w. löslich sind, und so z. B. von den rothen Blutkörperchen ganz in Analogie zum Sauerstoff expedirt und in den Ganglienzellen untergebracht werden können. Es fragt sich nur, ob der wesentliche Theil der Ganglienzellenfunction an diese Fette, Lecithin u. s. w. gebunden ist oder an das „Protoplasma“, Nucleïnsubstanzen. Andererseits ist die Aufnahmefähigkeit letzterer für Chloroform u. s. w. nicht genügend studirt und der Theilungscoefficient zwischen ihnen und Fetten für Chloroform u. s. w. gänzlich unbekannt. Wenn ferner auch zuzugeben ist, dass um so mehr (z. B.) Chloralhydrat an die Hirnfette gehen wird, je weniger das Wasser des Blutes und der Gewebe jenen Stoff gelöst festhält, so kann doch allein vom Theilungscoefficienten des Chloralhydrats für Fett und destillirtes Wasser seine Wirksamkeit nicht abgeleitet werden, wie dies versucht worden ist.

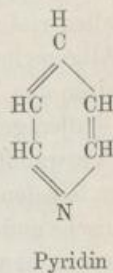
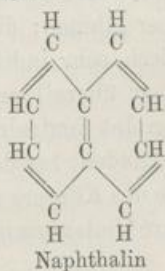
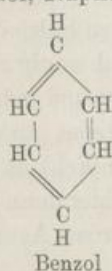
Von einigen Nitriten und Nitrokörpern der Methan- und anderer nächstehenden Gruppen (Amylnitrit und Nitroglycerin) wird zuerst ausschliesslich des vasomotorischen Centrums Action geschwächt, so dass sie als Betäubungsmittel dieses Centrums benutzt werden, wäh-

Lösung  
Lecithin

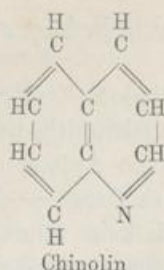
rend sie als allgemeine Betäubungsmittel nicht in Anwendung gezogen werden dürfen.

Ein grosses Contingent stellen die „Alkaloïde“ <sup>1)</sup>. Seit SERTÜRNER (Apotheker in Einbeck und Hameln) und gleichzeitig unabhängig von ihm der französische Chemiker DE ROSNE im Anfang des 19. Jahrhunderts als die ersten aus einer pflanzlichen Droge — dem Opium — wirksame Substanzen gewonnen hatten, die keine Säuren waren, sondern wie Alkalien mit Säuren Salze bildeten — verstand man unter „Alkaloïden“ ursprünglich nur: organische, aus Pflanzen gewonnene Basen und verband anfangs damit noch den Nebengedanken, dass sie eine ausgesprochene physiologische Wirkung haben müssten.

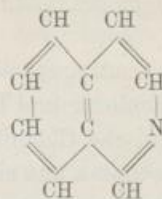
Nun hat man freilich seitdem auch aus thierischem (Fäulniss-) Materiale Alkaloïde gewonnen, während manche wirksame, in ihrer chemischen Constitution ganz oder einigermaassen erkannte organische Basen, wie das in der organischen Natur vorkommende Trimethylamin, niemals „Alkaloïd“ genannt wurden. Die Basen wie Coffein u. ähnl. sind nur von wenigen Pharmakologen, aber nicht von den Chemikern als Alkaloïde bezeichnet worden. Eine Zeit lang konnte man Alkaloïde als „organische Basen gänzlich unbekannter chemischer Constitution“ umgrenzen. Seitdem aber die chemische Constitution des Coniins, Atropins, Cocaïns, Chinins mehr und mehr aufgedeckt ist, und manches schon künstlich — Coniin sogar aus den Elementen — hergestellt werden kann, gilt diese Umgrenzung nicht mehr. Als sich herausgestellt hatte, dass in den Molekülen der natürlich vorkommenden Alkaloïde ein ringförmig geschlossener Pyridinkern, Chinolinkern u. s. w. enthalten sei, konnte gesagt werden, dass die Alkaloïde und deren Derivate Körper seien, welche sich ebenso vom Pyridin, Chinolin u. s. w. ableiten lassen, wie die Körper der aromatischen Chemie (im engeren Sinne) vom Benzol, Naphthalin u. s. w.



<sup>1)</sup> Alkaliähnliche.



Chinolin



Isochinolin

Wie man in den obigen Schematen sieht, hat man im Benzol u. s. w. nur eine CH-Gruppe durch ein Atom Stickstoff (der dem Molekül den Basencharakter gibt) zu ersetzen, um das Pyridin u. s. w. zu erhalten. Es unterscheiden sich diese Basen also von den Basen der (im engeren Sinne so genannten) aromatischen Chemie (wie Anilin, welches Amidobenzol  $C_6H_5NH_2$  ist) dadurch, dass bei dem Pyridin u. s. w. der Stickstoff mit in die Ringbildung eingetreten ist, bei den Basen der aromatischen Reihe aber sich in Seitenketten befindet. Nachdem indess die synthetische Chemie in den letzten Jahrzehnten allerlei Stickstoffkohlenstoffringe geformt hat, welche sich nicht vom Pyridin, Chinolin u. s. w. ableiten lassen, und daraus „Alkaloïde“ zum Theil recht wirksamer Natur hergestellt hat, dürfte der Ausdruck Alkaloïd allmählich auf den Aussterbeetat kommen und kaum noch lange eine Umgrenzung nöthig machen; vorläufig wird mit einigem Vorbehalte der Stickstoffkohlenstoffring als das Characteristicum dieser Basen wohl hinzustellen sein.

Bemerkenswerth ist, dass gerade von den narkotischen Alkaloïden — entsprechend der höchst ungleichen Angreifbarkeit der verschiedenen Nerven-elemente durch diese Stoffe — durchgehends sehr kleine, zuweilen erstaunlich winzige Mengen bereits wirksam sind, während Chloroform, Aether, Alkohol, Chloralhydrat u. s. w. im Vergleich zu jenen in ganz ungeheuren Gaben erst betäubend sind — dafür aber die Ganglienzellen viel allgemeiner lähmen; die neutralen Salze der Alkaloïde, im Allgemeinen chemisch sehr indifferent und wenig reactionsfähig, passiren den Thierkörper überall ungehindert und gelangen so gerade zu denjenigen Punkten des Centralnervensystems, an denen sie chemische Verwandtschaft vorfinden; bei der Empfindlichkeit der Substanz dieser feinsten Apparate des Körpers genügen hier dann wohl geringe chemische und moleculare Umlagerungen, um grosse Aenderungen der Function zu bewirken.

Oft findet man nun, dass eine solche Function, soweit sie sich äusserlich zu erkennen gibt, unter dem Einflusse des einen Mittels zunimmt, unter dem Einflusse einer anderen Substanz dagegen vermindert erscheint. Man hat dieses Verhältniss häufig mit dem Worte „Antago-

nismus“ ausgedrückt und ein Myoticum (pupillenverengerndes Mittel) als Antagonisten eines Mydriaticum (erweiterndes Mittel) bezeichnet. Andere nahmen diese Benennungen strenger und sahen in zwei Stoffen nur dann Antagonisten, wenn sie die entgegengesetzte Functionsänderung durch Beeinflussung ein und desselben physiologischen Elementargebildes herbeiführten, wenn beide also z. B. die Pupillenänderung durch Einwirkung auf die intramusculären Nerven des Sphincter iridis (der eine erregend, der andere lähmend), nicht aber wenn der eine etwa die Muskelsubstanz des Sphincters direct erregte, der andere die Nervenendigungen lähmte, oder wenn gar der eine am Dilator, der andere am Sphincter angriff. Oft beschränkt sich ein solcher Antagonismus im engeren Sinne nicht auf eine einzelne Function, sondern erstreckt sich auf sehr viele, und manchmal scheint einer jeden Wirkung des einen Mittels eine genau entgegengesetzte Wirkung des anderen zu entsprechen: „Gift“ und „Gegengift“.

Im Volke ist, zum Theil aus etymologischem Missverständnisse („Gegengift“ bedeutet hier nur „Gegengabe“), die Vorstellung altverbreitet, dass für jedes Gift ein anderes entgegengesetzt wirkendes Gift existire, von welchem man nur die richtige Menge zu nehmen brauche, um die Wirkung des ersten Giftes völlig aufzuheben. Und während vom ersten z. B. die dreifach tödtliche Menge durch die ebenfalls dreifach tödtliche Menge des Gegengiftes besiegt werde, spiele das erstere hierbei auch gleichzeitig den Bezwinger dieser dreifach tödtlichen Gabe des Gegengiftes — die Rechnung hebe sich mit plus und minus zu Null auf.

In wissenschaftlicher Form ist dieser Gedanke auf Grund von That- sachen vertreten worden, welche allerdings seine Richtigkeit zu beweisen schienen. Physostigmin und Pilocarpin sind echte Antagonisten des Atropins; während dieses die Secretion der Speicheldrüsen und den Tonus des Pupillensphincters vermindert und aufhebt, verstärken jene diese beiden Functionen. Lassen wir nun zuerst das eine der beiden erregenden Mittel auf diese Functionen einwirken, so zeigt sich die Verstärkung; jetzt appliciren wir den Antagonisten (das Atropin): die Function nimmt bis unter die Norm ab; neue Einwirkung des ersten Mittels: Zunahme der Function über die Norm hinaus; der Antagonist wird wieder zugefügt: die Function nimmt wieder ab — und so geht das antagonistische Spiel fort. Ist das nicht in der That Gift und Gegengift? Heben sich nicht thatsächlich die einzelnen Gaben gegenseitig auf? Nein! Weder liegt hier dem Begriffe nach ein „Einander-aufheben“ vor, noch erschöpft die gegebene Schilderung des antagonistischen Spiels den Ring der That- sachen. Weitere That- sachen nämlich

sind: bei consequenter Fortführung dieses antagonistischen Schaukelspiels wird man bald gewahr, dass zwar das functionsvermindernde Mittel (Atropin) in derselben Dosis weitergegeben werden kann, dass aber der die Function steigernde Stoff (Pilocarpin) von Mal zu Mal in immer grösserer Gabe gereicht werden muss, wenn man den gleichen relativen Erfolg erzielen will, wie bei den früheren Malen; mit anderen Worten also: die Erregbarkeit nimmt während des Schaukelspiels progressiv ab! Keineswegs hebt demnach im inneren Wesen der Sache das erregende Gift die Wirkung des lähmenden auf. Ferner: wenn man die „lähmende“ Substanz von vornherein in einer gewissen Gabenhöhe applicirt, oder im Laufe des Wechselspiels schliesslich an den Punkt gelangt, in Summa dieses Quantum verbraucht zu haben, so wird die „Erregbarkeit“ des betreffenden physiologischen Elementarapparats gleich Null, und die stärksten Gaben des erregenden Antagonisten bleiben ohne jeden Erfolg: das antagonistische Spiel hat demnach eine obere Grenze — und das angebliche Schaukelspiel ist eine Wiederholung jenes Wettlaufs, in welchem Achill die Schnecke nicht einholt. (Man vergleiche S. 9 über „Lähmung und Erregung“.)

Bei jedem antagonistischen Spiele behält also das lähmende Mittel schliesslich die Oberhand.

Das erregende Mittel steigert nicht die Erregbarkeit (im Gegentheil), sondern erzeugt Erregungswellen; und der sog. Antagonist veranlasst nicht etwa active Erregungswellen umgekehrter Phase oder Richtung, welche diejenigen des ersten Mittels aufheben (compensiren), sondern er vermindert nur die Anspruchsfähigkeit des physiologischen Apparats für jene Erregungen. So ist daher die Wirkung des einen Mittels gar nicht das conträre Gegentheil von der des anderen. Bei der speciellen Besprechung der in Rede stehenden Stoffe werden wir vielmehr Thatsachen kennen lernen, welche zu der Vorstellung drängen, dass der innere Mechanismus der Atropinwirkung und der Pilocarpin- (resp. Physostigmin-) Wirkung auf die erwähnten Functionen nicht ein entgegengesetzter ist, und dass nur Unterschiede des zeitlichen Ablaufes und des Grades vorliegen; Atropin und Pilocarpin wirken z. B. auf die Endigungen der Speichelnerven im Wesentlichen ganz gleichartig; beide vermindern und vernichten schliesslich die Erregbarkeit jener Apparate, aber Atropin viel schneller und stärker als Pilocarpin. Beide erregen während ihres Einmarsches diese Nervenendigungen. Dies ist bei Atropin nur bei sehr kleinen Dosen nachweisbar, da bei grossen Gaben das Sinken der Erregbarkeit (bei sehr grossen Gaben deren Vernichtung) den Reiz des Einmarsches wirkungslos werden lässt, ebenso wie vorgängige Atropinisirung die Wirkung des

nachfolgenden Pilocarpins vermindert oder schliesslich ganz aufhebt. Das Ende des antagonistischen Spieles wird dadurch noch beschleunigt, dass auch die erregenden Substanzen nebenher die Erregbarkeit herabsetzen.

Hiernach wäre es ein wenig rationeller ärztlicher Versuch, durch die äquivalente Menge eines selber giftigen „Antagonisten“ die Wirkung tödtlicher Gaben eines Giftes einfach auf Null zurückführen zu wollen.

Rationell ist dagegen die Frage, ob man nicht bei Vergifteten durch grössere medicinale Dosen des Antagonisten oder eines ähnlich wirkenden Stoffes im concreten Falle einzelnen symptomatischen Indicationen gerecht werden und dadurch vielleicht sogar lebensrettend wirken könne. Diese Frage ist zu bejahen: die Ueberfüllung der Luftwege mit Secreten bei aufgehobenem Hustenreize steigert bei Morphinvergiftung durch Athembehinderung die Venosität des Blutes, welches ohnedies in Folge der Betäubung des Respirationscentrums vielleicht kaum noch die Hälfte des normalen Sauerstoffgehaltes besitzt. Kann Atropin schon die Entleerung dieser Massen nicht bewirken, so ist es doch im Stande, die Secretion weiterer Schleimmengen durch Lähmung der Secretionsnerven zu verhüten. Desgleichen ist umgekehrt bei Atropinvergiftung (z. B. gegen die Jactation und Tobsucht) Morphin — aber ebenso gut auch Chloralhydrat und manches andere beruhigende Mittel — in medicinaler Gabe indicirt, und allerdings wird man hier entsprechend der Grösse der Aufgabe verhältnissmässig recht grosse, ja selbst colossale Gaben zu nehmen haben — jedoch nimmermehr äquivalente Mengen.

(Ganz anders liegt aber die Sache bezüglich der Toxine und Antitoxine, worüber unter „Serumtherapie“ [Gruppe VI] nachzulesen ist.)

### Opium, Opium.

Die Kenntniss der einschläfernden Wirkung des unreifen Mohns (*Papaver somniferum*, LINNÉ, Familie der *Papaveraceae*) bestand schon vor Hippokrates. Das Opium, der eingedickte Saft der unreifen Samenkapseln des Mohns war auch schon im Alterthume bekannt. THEOPHRASTUS im 3. Jahrhundert v. Chr. erwähnt es unter der Bezeichnung *Μηκόνιον*, und im 1. Jahrhundert n. Chr. gewann man es schon durch Einschnitte in die Fruchtkapseln, und zwar galt Kleinasien als die Gegend, in welcher die Pflanze am besten kultivirt werde. Unter den Römern figurirte es unter dem Namen *Opion* oder *Lacrima papaveris*, und später tauchte für diesen Stoff die Bezeichnung *Theriaka* auf. Mischungen und Verfälschungen mit anderen Substanzen kamen schon damals vor. Durch die arabischen Aerzte wurde sein medicinaler Gebrauch dem Abendlande übermittelt. Die Opiumproduction nahm mit der Zeit immer grössere Dimensionen an. In Persien, Indien, China, Egypten, Europa (auch Deutschland), Nordamerika und Australien wurden Kulturen der Pflanze angelegt.

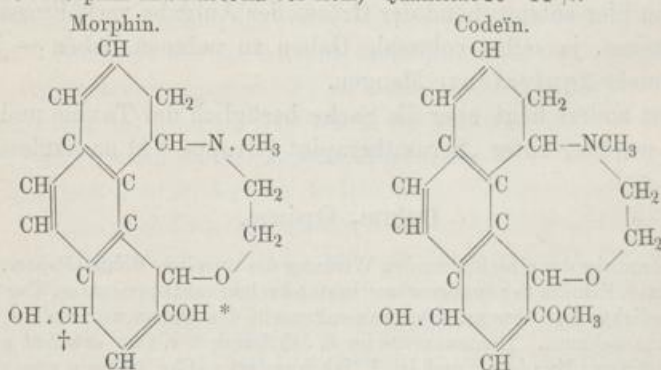


Die beste Sorte, und am beständigsten in ihrem Gehalte an Morphin, ist immer noch das Opium von Kleinasien, auch bekannt unter dem Namen Smyrnaer und Türkisch Opium. Die Kapseln des noch auf dem Felde, stehenden unreifen Mohns werden eingeritzt; der ausfliessende milchähnliche weisse Saft trocknet nach einigen Tagen unter Bräunung verharzend zu sog. Thränen ein, welche gesammelt, in Form von verschieden grossen Kuchen zusammengeknetet dem namentlich von England aus im Grossen betriebenen Handel übergeben werden. Diese flachen Kuchen, in Mohnblättern verpackt, oft auch mit Rumexfrüchtchen bedeckt, im Gewichte von 100—600 g, sind im Innern braun bis schwarzbraun, je nach der Feuchtigkeit, haben einen eigenthümlichen narkotischen Geruch und einen bitteren Geschmack, welcher hauptsächlich von dem Gehalte an Alkaloiden herrührt. Selbstverständlich nützt die orientalische Methode der Opiumgewinnung das Pflanzenmaterial nicht aus; der gesammte milchige Saft der Pflanze enthält die wirksamen Alkaloide; die europäische Fabrikation verwendet die ganzen Pflanzen, kann jedoch trotzdem wegen der höheren Arbeitslöhne, Bodenpreise u. s. w. die Concurrenz des Orientes nicht besiegen.

**ZUSAMMENSETZUNG.** Die Analyse des türkischen Opiums als der officinellen Qualität ergibt einen nach der Lagerungszeit variirenden Wassergehalt von etwa 12 bis 15 %. In der wasserfreien Masse kommt mindestens die Hälfte des Gewichtes auf Schleim und Pflanzeneiweiss, dann finden sich etwas Zucker, Wachs, kautschukartige Substanz, ein Farbstoff und unbekannte flüchtige Körper. Stärke fehlt und ist vorkommenden Falls ein Zeichen der Verfälschung. Fälschungen sind überhaupt häufig. Unorganische Salze (Kalk-, Magnesium- und Kaliumsalze) wechseln zwischen 4 und 8 %.

Die wichtigsten, seine Wirkungen bedingenden Bestandtheile des Opiums aber sind krystallisirbare Alkaloide, sämmtlich O-haltig. Die bemerkenswerthesten von ihnen sind:

**Morphin**  $C_{17}H_{19}NO_3$ , 1805 von SERTÜNER, Apotheker in Eimbeck, entdeckt, in Wasser sehr schwer löslich, bildet mit Schwefel- und Salzsäure sehr gut lösliche Salze. (De Rosse in seiner Abhandlung über Narcotin im Jahre 1803 hatte ein Gemenge von Morphin und Narcotin vor sich.) Quantität 10—14 %.



Die erstere der vorstehenden Figuren deutet die Constitution des Morphins, das ein Phenanthrenderivat ist, an. Die mit \* bezeichnete Hydroxylgruppe bedingt Phenolnatur, die bei + Alkoholnatur. Diese beiden OH-Gruppen haben ganz verschiedene chemische Bedeutung: die phenolartige kann durch ein Alkoholradical ersetzt, beide Hydroxylgruppen können durch ein Säureradical substituirt werden (s. unter Heroïn, Codeïn, Dionin).

**Codeïn**  $C_{18}H_{21}NO_3$  (von *κωδιν* = Mohnkopf), löslich in Wasser; Quantität 0,3 bis 2 %. Entsteht aus dem Morphin, wenn in obiger Formel das H-Atom des mit \* bezeichneten Hydroxyls durch  $CH_3$  ersetzt wird.

*Acetyl CH<sub>3</sub>-CO-*

Thebaïn  $C_{15}H_{21}NO_3$ . Quantität etwa 0,15 %.

Narcotin  $C_{22}H_{23}NO_7$ , von De RosNE entdeckt, von RomQUET isolirt, unbeständige Salze bildend. Sein Gehalt schwankt in grossen Verhältnissen, 0,75—9 %, und übertrifft zuweilen bei einzelnen Opiumsorten, z. B. dem ostindischen, den Morphingehalt.

Narceïn  $C_{23}H_{27}NO_8 + 3H_2O$ , wenig löslich in Wasser; Quantität 0,1 % (so gut wie unwirksam).

Papaverin  $C_{20}H_{21}NO_4$ . Quantität 1 %. — Daneben noch viele andere weniger wichtige Alkaloïde.

Von den genannten sechs Alkaloïden sind die ersten drei Phenanthrenderivate, die letzten drei sind Isochinolinderivate (s. S. 28).

Im Opium sind diese Alkaloïde besonders an Mekonsäure gebunden.

Die Mekonsäure  $C_7H_4O_7$ , von SEKRTÖNER im Jahre 1806 entdeckt, krystallisirbar, in 4 Theilen heissen Wassers löslich, gibt mit Eisensalzen eine rothe Farbenreaction; Quantität 3—4 %.

### 1) Morphinum, Morphin.

PHYSIOLOGISCHE UND TOXISCHE WIRKUNG. Bei gesunden Erwachsenen, welche noch nicht an Morphin gewöhnt sind und sich auch nicht gegen Alcoholica allzu sehr abgestumpft haben, sind Gaben von über 0,03 innerlich oder 0,02 subcutan als sehr grosse zu bezeichnen. Von (0,05—) 0,1 an ist eine tödtliche Wirkung möglich, von 0,2 an wahrscheinlich und jenseits von 0,3 oder 0,5 fast sicher. Aber dennoch sind Gaben von über einem Gramm gelegentlich genommen und vollständig resorbirt worden, ohne den Tod herbeizuführen.

Gaben unter 5 mg sind für einen Erwachsenen als unwirksam, von 5—10 mg als kleine, von 10—30 innerlich (bis 20 subcutan) als mittlere bis grössere zu betrachten.

Bei Kindern, die, so lange sie an Morphin nicht gewöhnt sind, ungemein empfindlich gegen Morphin (und Opium) reagiren, müssen im ersten Lebensjahre schon Bruchtheile eines Milligramms als gefährlich bezeichnet werden.

Kinder wie Erwachsene gewöhnen sich sehr schnell an das Morphin (s. S. 13), so dass echte Morphin-Habitués es bis zu 3 und 4 g *pro die* gebracht haben. Worauf die Gewöhnung beruht, ist zwar streitig; wie es scheint liegt der Grund darin, dass die Gewebe durch Adaptirung ihre Fähigkeit das M. zu oxydiren steigern; behauptet wird auch, dass die Leukocyten es besser in Beschlag nehmen und auch, dass Antitoxine entstehen (?).

Nach kleinen Gaben sieht man an Nichtgewöhnten eine leichte rauschartige Erregung der Seele entstehen; Herzschlag und Athmung sind wohl etwas beschleunigt; die Haut, namentlich das Gesicht, wird unter Gefühl von Wärme etwas röther; leichter Schweiß, zuweilen Empfindung von Prickeln. Die Auffassung der sensorischen Eindrücke ist

eine Zeit lang erleichtert, während die Acte des „Willens“ von vornherein erschwert sind, was (vergl. hingegen die Alkoholwirkung) zu einem wesentlich ruhigeren, selbstzufriedenen und nach aussen harmlosen Rausche führt. Diese Wirkungen verschwinden je nach der Gabengrösse nach einiger Zeit. Bei mittleren Gaben treten diese zuerst ebenfalls auf, bald aber wird die Haut wieder blasser, Puls und Athemfrequenz gehen unter die Norm; Müdigkeit und Schlafbedürfniss zeigen sich. Manchmal — aber nur selten — wird Uebelkeit und Erbrechen beobachtet. Die Pupillen verengern sich stets; die Hautempfindlichkeit — mit dem Tasterzirkel gemessen — nimmt jetzt erheblich ab, ebenso die psychische Empfänglichkeit für sonstige Eindrücke (es war ein Irrthum, wenn man früher glaubte, dass an einem Gliede die Sensibilität stärker als an den übrigen Körpertheilen vermindert würde, sobald gerade an ihm das Morphin subcutan applicirt wurde). Schliesslich tritt unwiderstehlich Schlaf ein, der je nach Dosis, Individualität und ursprünglichem Schlafbedürfnisse bis zu zehn Stunden und darüber dauern kann. Meist erwacht der Betreffende nicht mit dem vollen Gefühle normaler Munterkeit, zuweilen sind erheblichere Nachwehen — Kopfschmerz, Uebelkeit —, meistens Appetitverminderung, regelmässig Stuhlverstopfung zu bemerken.

Einzelne Individuen zeigen Abweichungen von diesen Bildern: z. B. anfängliche starke psychische Aufregung mit Verwirrtheit, Hautjucken, Urticariaausschlag, Erytheme, Harnzwang mit Schwierigkeit bei der Entleerung (Tenesmus). Je grösser die Gaben werden, um so mehr treten bei allen Menschen die anfänglichen Erregungszustände zeitlich und dem Grade nach zurück, so dass sehr schnell der Schlaf eintritt, ein Schlaf, der sich äusserlich in nichts vom normalen unterscheidet.

Bei grossen, toxischen Gaben steigern sich sämmtliche Erscheinungen; indess beobachtet man oft nicht Schlaf, sondern zunächst halbwach-soporösen und später comatösen Zustand, wo dann der Mensch gar nicht mehr zu erwecken ist: er ist bewusstlos; Reflexe bleiben aus, die Pupillenverengung ist maximal, die Haut auffallend blass, cyanotisch, oft mit kaltem Schweiss bedeckt, die Körpertemperatur vermindert, die Augenlider halb geschlossen, die Bulbi aufwärts gerollt, das Gesicht eingesunken, Puls- und Athembewegung nehmen ab, erstere bis zu 40, letztere auf 6—8 in der Minute; man beobachtet an der Respiration, namentlich gegen das tödtliche Ende hin, Unregelmässigkeiten, oft auch — namentlich bei Hirnkrankheiten und Fettherz — regelmässige periodische Aenderungen mit theils schwächeren, theils dyspnoischen Athemzügen und längeren Athempausen, zuweilen ausgebildetes Cheyne-Stokes'sches Respirationphänomen; bei fehlen-

dem Hustenreize und Expectoration tritt eine reichliche Schleimabsonderung in den Luftwegen mit Trachealrasseln und Athembehinderung resp. Dyspnö auf; Harnausscheidung und Darmbewegung stocken beinahe gänzlich; die Därme sind zuweilen meteoristisch aufgetrieben. Diese Scene wird manchmal durch convulsivische Zuckungen unterbrochen, die namentlich mit den dyspnoischen Athemzügen und dem Ansteigen der periodischen Athmung zusammenfallen. In einigen wenigen Fällen hatten die Krämpfe den Charakter der Reflexkrämpfe, fast wie bei Strychnin.

Die Temperatur sinkt oft erheblich; — dies gilt für alle betäubenden Substanzen, und zwar in dem Sinne, dass der Widerstand gegen die Abkühlung durch das für gewöhnlich unter Blutwärme temperirte umgebende Medium (Luft) abnimmt, und dass bei einem bestimmten Vergiftungsgrade die Körperwärme um so mehr heruntergeht, je niedriger die Aussentemperatur ist. Morphinbetäubte und Alkoholberauschte sind dem Erfrieren, ebenso aber auch der passiven Ueberhitzung (Hitzschlag) mehr ausgesetzt als normale Menschen.

Die Vergiftung läuft, wenn sie mit Genesung endet, meistens nach 2—4 Tagen ab. Wird sie letal, so endet sie meist schon nach 12 bis 36 Stunden. In beiden Fällen aber kann sich der Verlauf etwas hinziehen, indem in einigen seltenen Fällen die Vergiftung Remissionen und Recidive zeigt, ohne dass neues Gift eingebracht wird. (Vermuthlich handelt es sich dann um Resorptionsnachschiebe vom Darm aus, in den das Morphin secernirt wird, nachdem während der ersten Vergiftung die Resorption darniedergelegen.)

Der Tod tritt unter Nachlass der Athmung und unter Zunahme der Cyanose meist allmählich ein, nachdem auch der Puls immer elender geworden ist; meist erlischt die Athmung vor dem letzten Herzschlage.

Die Section ergibt ausser einiger Pupillenenge, venösen Stauungen, zuweilen Meteorismus, mässigen serösen Ergüssen und Hirnhyperämie kaum etwas Positives.

Der Eintritt der ersten Wirkungen (s. S. 20 ff.) variirt: Bei subcutaner Injection nach 5—10, bei innerlicher Einnahme nach 15—25 Minuten; wenn in Form von festem Opium, von Pillen u. s. w. genommen, oft noch später.

Ausser der Gewöhnung an Morphin — und ebenso auch schon an Alkohol — als Ursache der Toleranz grosser Gaben sind hierfür auch noch gewisse Excitationszustände des Nervensystems zu nennen: Delirium tremens (wobei die Alkoholgewöhnung mitwirkt), Strychnintetanus, andere Tetanusformen, Tollwuth, manche Geisteskrankheiten u. s. w.

Dagegen sollen (abgesehen vom empfindlichen Kindesalter) Nierenleiden zuweilen die Empfindlichkeit gegen Morphin steigern, wie man vermuthet wegen behinderter Ausscheidung des Mittels aus dem Blute. Etwa die Hälfte des z. B. subcutan eingeführten Morphins wird sehr bald in den Speicheldrüsen und namentlich im Magen- und Darmcanale als solches abgeschieden und kann von hier aus — eventuell durch Erbrechen oder mit den Fäces — den Körper verlassen (oder theilweise wieder zur Resorption gelangen).

Nur der allergeringste Theil des Morphins wird schliesslich als solches durch die Nieren wieder ausgeschieden. Ein anderer kleiner Theil erscheint im Harn im dehydrirten, ein dritter im gepaarten Zustande oder sonst verändert. Zu einem kleinen Bruchtheile geht es als solches bei nährenden Frauen in die Milch über, was zur Vorsicht mahnt.

Ein directer Einfluss des Morphins auf den Stoffwechsel ist im Allgemeinen nicht zu constatiren. Indirect (z. B. durch ein ruhigeres oder unruhigeres Verhalten) kann dieser modificirt werden.

Der chronische Morphinmissbrauch. Die Veranlassung, sich den Genuss des Morphins in steigenden Dosen anzugewöhnen, war bei den meisten Morphiomanen irgend welche vorübergehende schmerzhaft Affection, bei welcher die Wohlthat des Morphins sich erprobt und als an und für sich angenehm so sehr eingeschmeichelt hatte, dass diese Patienten auch nach Beseitigung des ursprünglichen Uebels von dem Morphin nicht mehr lassen mochten. Die einen bleiben in mässigen Schranken, andere jedoch steigern den Genuss bis zum Excess. Das betäubende Opiumrauchen, wie es bei den Chinesen üblich ist (REVEIL hat gezeigt, dass in dem Rauche die meisten Alkaloïde sich nachweisen lassen), hat bis jetzt bei uns noch keine Nachahmer gefunden. Wir haben es bei der Morphinsucht mit ähnlichen Verhältnissen wie bei der Trunksucht zu thun. Es bildet sich, wie beim Alkoholisten, ein neuer, an den Genuss gewisser Quantitäten gebundener Normalzustand heraus (s. S. 13). So gibt es Leute, welche sich bei einem täglichen Verbrauche von einigen Decigrammen Morphin sehr wohl befinden, denen die Morphinwirkung ein Bedürfniss geworden ist; ohne Morphin gerathen sie in einen apathischen, schläfrigen, ängstlichen oder reizbaren Zustand. Bei anderen, namentlich solchen, die mit dem Verbrauche höher gehen, bis auf 1,0 täglich, gibt sich eine verringerte körperliche und geistige Widerstandskraft kund, die Persönlichkeit wird allmählich eine fremdartige, ein gewisser Grad von Gemüthsreizbarkeit, abwechselnd mit Abstumpfung, macht sich geltend; für alle unangenehmen Zwischenfälle des Lebensganges suchen sie ihren Trost einzig in der Morphinspritze. Bei einer dritten Kategorie von Morphinsüchtigen

machen sich die üblen Folgen hoher Dosen namentlich in Form fort-dauernder Störungen der Magen- und Darmfunctionen mit allen ihren Consequenzen geltend, Appetitlosigkeit, Abmagerung, Anämie, grosse Gemüthsreizbarkeit, abnorme Sensationen auf der Haut, Empfindungshallucinationen, Herzklopfen und Herzhypertrophie, Eiweiss- oder Zuckergehalt des Harns, unruhiger Schlaf und manchmal ausgesprochene Neigung zum Genuss spirituöser Getränke. Wie intensiv der Morphingenuss bei einzelnen Individuen die Functionen des Organismus beherrscht, sehen wir namentlich, wenn die bisher gebrauchten hohen Dosen plötzlich bei Seite gelassen werden. Es entwickelt sich hierbei ein Zustand (die sog. „Abstinenzerscheinungen“), welcher sehr verschiedenartig ablaufen kann, je nach der Grösse der bisher angewendeten Dosen und der eigenthümlichen Reactionsweise der Betreffenden. Aengstliche, verzweifelte Stimmung, gepaart mit Hyperästhesien aller Art und aller Orten, Schlaflosigkeit, Mangel an Appetit, Neigung zu Diarrhöen, Erweiterung der Pupillen, Herzklopfen sind — neben unüberwindlichem Morphinhunger — die gewöhnlichen Erscheinungen. Darüber hinaus kann aber die Morphinanition delirirende Zustände verschiedener Intensität, Tobsuchtsanfälle bedingen und bei schwächlichen Individuen ernste Erscheinungen des Collapses hervorrufen. Die zuletzt erwähnten Umstände machen es häufig nicht möglich, die Entziehungskur consequent durchzuführen; kann sie ohne Lebensgefahr fortgesetzt werden, so bessert sich nach einigen Tagen der Zustand, der Sturm legt sich, und die normalen Lebensfunctionen kehren allmählich zurück. Uebrigens ist zu erwähnen, dass die Entziehungskur durchaus nicht immer von so schweren Erscheinungen begleitet ist. — Der Leichenbefund ergibt bei Morphiophagen wenig Charakteristisches: Enge Pupillen, schlechte Ernährung, allgemeine Anämie, Herzhypertrophie sind ziemlich regelmässig. —

Die Versuche an Thieren haben mancherlei Aufklärendes gebracht. Es ist schon beachtenswerth, wie unverhältnissmässig viel grössere Gaben — auf gleiches Körpergewicht bezogen — bei sämmtlichen Thieren nöthig sind, um Wirkungen zu erzielen, die den am Menschen geschilderten analog sind. So bedarf ein Frosch (30 g Körpergewicht), um nur einigermassen betäubt zu werden, mehr als ein erwachsener Mensch — obschon doch dieser 2000mal schwerer ist als jener. Kaninchen und Hunde vertragen Dosen von 100 mg und darüber. Hühner und Tauben sind den Opiumalkaloïden gegenüber noch unempfindlicher. Das Gehirn des Menschen — demnach ausgezeichnet durch unverhältnissmässig grosse Empfindlichkeit gegen Morphin — erscheint auch von dieser Seite betrachtet als das feinst organisirte.

Bei allen Thieren sehen wir nach Morphin „Betäubung“ auftreten: es hört die normale Lebhaftigkeit auf; später bewegt sich das Thier, wenn man es nicht stört, überhaupt nicht mehr, rührt sich nur, wenn es gereizt wird, und derartigen Reizungen gegenüber nimmt zunächst seine Empfindlichkeit ab. Bei sehr grossen Gaben zeigen die Thiere — Hunde, Kaninchen, ebenso der Frosch, — ohne dass in den Aeusserungen ihres psychischen Verhaltens etwas Anderes als Zunahme der Betäubung erkennbar wäre, ein Wiederansteigen der zuerst ungemein stark gesunkenen Reflexerregbarkeit mit weit ausgebreiteter Irradiation der Reflexe. Auf die leiseste Berührung zuckt der ganze Körper zusammen. Und indem sich dieses in Intensität und Zeitdauer oft weiter ausbildet, entstehen reflectorisch erzeugbare, vorherrschend tonische Krämpfe, welche vom Rückenmarke ausgehen. Unter Zunahme des paralytischen Habitus, Schwächerwerden der Krämpfe entwickelt sich bei Fröschen dann die definitive, zuweilen reparable allgemeine Paralyse — bei Säugethieren schnell der Tod. Bei Fröschen sind diese Steigerung der Reflexerregbarkeit und diese Krämpfe nach Morphin nicht immer deutlich ausgesprochen. Es kann also vorkommen, dass Frösche, ohne die Steigerung der Reflexerregbarkeit zu erleben, alsbald nur die lähmend-betäubende Wirkung des Morphins zeigen. Wie oben bemerkt, sterben bei Morphinvergiftung auch die Menschen meistens, ohne dass Steigerung der Reflexe u. s. w. eingetreten wäre — in verschwindend seltenen Ausnahmen kommt es zu Reflexkrämpfen.

(Diese eventuelle Reflexsteigerung bei stärkerer Vergiftung unterscheidet die Wirkung des Morphins bezeichnend z. B. von der des Chloroforms. Und so vermindert zwar Morphin die elektrische Reizbarkeit der Hirnrinde zunächst wohl auch, aber nicht so deutlich und sicher wie Chloroform, und lässt später sie öfters sogar gesteigert erscheinen.)

An Fröschen lässt sich verfolgen, dass zwar von vornherein das ganze Centralnervensystem unter Morphin leidet, dass aber zuerst die Functionen der Grosshirnhemisphären, dann die des Athmungscentrums und ferner die der Vierhügel, erst später die übrigen Functionen der Medulla oblongata und zuletzt die Leistungsfähigkeit des Rückenmarks in absteigender Richtung gänzlich erlischt. Wenn dann vom Centralnervensystem keinerlei Reaction mehr zu erzielen ist und auch eine vollständige vasomotorische Lähmung vorzuliegen scheint, so schlägt das Herz noch.

Die Zeichen abnehmender Bewegungsenergie und Reaction gegen die Einwirkungen von aussen sind als thatsächlich central und nicht peripherisch bedingt leicht zu erweisen; das Gleiche gilt von den Reflexkrämpfen: an einem Frosche sei das eine Hinterbein exclusive Plexus ischiadicus so mit einem Faden unterbunden, dass die Blutcirculation

und Lymphcommunication mit dem übrigen Körper aufgehoben, die Innervation dagegen normal ist; das Thier wird mit Morphin vergiftet; die gegen den Eintritt des Giftes geschützte Extremität nimmt genau in demselben Maasse an der Lähmung und an den Reflexkrämpfen Theil, wie die andere vom Gifte durchströmte. Prüft man in irgend einem Stadium der Betäubung oder Lähmung an einem solchen Thiere die Erregbarkeit der beiden Nervi ischiadici gegen faradische Ströme, so findet man beide unverändert, normal.

Hat man einem sonst intacten Frosche den einen Plexus ischiadicus durchschnitten, so bleibt das zugehörige Bein im Verlaufe einer Morphinvergiftung gleichmässig wie bei einem unvergifteten in Ruhe, auch wenn das übrige Thier reflectorische Krämpfe zeigt. Sind nur die hinteren Wurzeln durchschnitten, so nimmt dieses Bein an den allgemeinen Streckkrämpfen dennoch Theil (nur ist natürlich durch Berührung dieses Beines keinerlei Reaction zu erzielen), während die Durchschneidung der vorderen Wurzeln dieses Bein von den Krämpfen ausschliesst.

Schon Seite 25 ist für alle betäubend wirkenden Substanzen der Beweis geliefert worden, dass sie direct und nicht etwa mittels Aenderungen der Circulation oder Beschaffenheit des Blutes auf das Nervensystem wirken; dieses gilt also auch für das Morphin.

Aber es finden derartige Aenderungen statt. Zwar die Blutbewegung leidet zunächst sehr wenig. Kleine, minder wichtige indirecte, die Herzaction und die Circulation sogar verbessernde Veränderungen übergehend, haben wir für Herz und Vasomotion bei kleinen, mittleren und selbst grösseren Gaben keine nennenswerthen directen Aenderungen zu erwähnen. Erst bei schweren Vergiftungen sinken die Triebkräfte der Blutbewegung in einer das Leben bedrohenden Weise — wie wir sofort sehen werden, auch hier zum Theil indirect: Eine schwere wichtige Aenderung nämlich erfährt der Sauerstoffgehalt des Blutes beim Säugethiere. Er fällt und kann um mehr als 50% vermindert sein, während die  $\text{CO}_2$  entsprechend zunimmt. In Folge dessen ist das Blut schon in den Arterien und noch mehr in den Venen dunkel. Aber mit Luft geschüttelt röthet es sich normal. Ferner: wir veranstalten bei einem solchen morphinbetäubten Thiere reichliche künstliche Athmung, und sofort röthen sich die bis dahin bläulichen Arterien, und das Blut hat wieder maximalen Sauerstoffgehalt. Wir halten mit den Einblasungen inne; das Thier athmet nicht — ist apnoisch —; das Blut nimmt wegen Fortdauer des Lebens, d. h. der inneren Athmung (des O-Verbrauchs und der  $\text{CO}_2$ -Production) allmählich wieder die dunkle Nuance von vorhin an; dann erst beginnt die Athmung und wird in ruhiger



Folge unterhalten. Also erst bei diesem niedrigen Arterialisationsgrade des Organismus entsteht im Athmungscentrum die Erregung. Nun bemessen wir überhaupt den im respiratorischen Centrum sich entwickelnden Reiz nach dem Maassstabe des allgemeinen Arterialisationszustandes des Organismus (so lange andere, centrale und directe, z. B. thermische Erregungen oder reflectorische Erregungen und Hemmungen der Athembewegungen nicht mit ins Spiel kommen); das Athmungsbedürfniss ist der normale Reiz; je grösser objectiv das Athmungsbedürfniss des ganzen Körpers sein muss, bei welchem das respiratorische Centrum eben in Action versetzt wird, je grösser also der erforderliche Reiz ist, desto geringer ist, wie man sich auch ausdrückt, die „Erregbarkeit“: das Morphin vermindert also in ganz hervorragend einseitiger Weise die Erregbarkeit des Athmungscentrums.

Die Athmung wird dabei weniger frequent. Obschon übrigens die Tiefe des einzelnen Athemzugs beim Menschen und Säugethier hierbei zunimmt, verringert sich doch die Athmungsgrösse — die Menge hin und her bewegter Luft. Aber es wäre unrichtig, hieraus irgend einen Schluss auf die „Erregbarkeit“ des Athmungscentrums zu ziehen. Vielmehr ist — wie wir oben sahen — die Erregbarkeit an der erforderlichen Reizgrösse, also am Arterialisationsgrade des Carotisblutes (bei ruhiger Athmung) zu ermessen. Bei dem gleichen O- und CO<sub>2</sub>-Bestande könnte sowohl vermehrter als verminderter Umsatz statthaben; und es könnte verminderter Umsatz, Abnahme der Athmungsgrösse bedingend, auch bei normaler Erregbarkeit des Athmungscentrums resp. normalem Arterialisationsgrade vorliegen. Hierbei sei aber auch bemerkt, dass gleiche Athemgrösse in der Zeiteinheit das eine Mal bei häufigerer aber oberflächlicher, das andere Mal bei seltenerer aber tiefer Athmung sehr verschieden grosse Sauerstoffmengen in die Alveolen bringt.

Dass die Athmung nach Morphin seltener wird, hat übrigens zum Theil dieselben Gründe wie die analoge Aenderung der Athmung im Schlafe. Die Ruhe, die Muskelerschlaffung und die Verminderung des steigernden Einflusses, welchen die Thätigkeit der Muskeln auf die Frequenz und Tiefe der Athmung ausübt, auf der einen Seite, auf der anderen der Fortfall des beschleunigenden Einflusses, welcher vom wachen Hirn auf den Eintritt der Erregung im Athmungscentrum ausgeübt wird, ist beiden Zuständen gemeinsam. Dementsprechend sinkt also nach Morphin O-Verbrauch und deshalb O-Aufnahme und CO<sub>2</sub>-Bildung (CO<sub>2</sub>-Abscheidung) — d. h. der Umsatz ist vermindert, und dies bedingt geringere äussere Athmungsleistung.

Die Periodicität der Athmung, die sich bei Morphinvergiftung, wie übrigens auch mitunter theilweise im normalen Schlafe — besonders

leicht aber auch ohne Morphin (um so leichter bei gleichzeitiger Einwirkung des Morphins) bei Herz- und Hirnleiden vorfindet, nimmt, wie bemerkt, in typischen Fällen das Bild des Cheyne-Stokes'schen Phänomens an: nach einer apnoischen Pause beginnt die Athmung ganz oberflächlich; die Inspirationen werden allmählich tiefer, schliesslich wohl auch stürmisch dyspnoisch, dann wieder nach und nach flacher, — neue Pause u. s. w. Die Ursache dieser Erscheinung wird theils in einer schon normal in den Functionen aller centralen Nervenapparate gelegenen und — z. B. durch das Morphin — schärfer zur Ausprägung gelangten Periodicität der Function als solcher gesucht; von Anderen wird dem Morphin u. s. w. eine periodische Aenderung der Erregbarkeit zugeschrieben; von anderer Seite wieder wird eine periodische Aenderung des Reizes in der Weise statuirt, dass periodisch eine Anämie des Athmungscentrums entstehe, welche — wie bei Verblutung — dieses Centrum errege. Diese Anämie soll durch Krampf der Hirnarterien entstehen, und dieser Krampf wieder von einer Erstickungserregung des vasomotorischen Centrum herrühren: weil das in Folge der Morphinwirkung schwer erregbare Athmungscentrum am Schlusse einer Pause noch ruhig bleibe, gerieth das vasomotorische Centrum, welches weniger gelitten habe, aus O-Mangel in Erregung; die dann erst crescendo eintretende Athmung befreie allmählich das vasomotorische Centrum aus seiner Noth; Gefässkrampf und Anämie verlieren sich und das reichlich mit besser arterialisirtem Blute versorgte Respirationscentrum verfalle wieder in seine Lethargie. Die anderweitigen Symptome des Phänomens (Periodicitäten des Sensoriums, der Pupillenweite, des Herzschlags und der Arterienspannung) wären dann als indirecte Folgen von diesen Erregbarkeitsunterschieden abzuleiten, während die beiden erstgenannten Auffassungen sämtliche Erscheinungen als zunächst coordinirt (wenn auch einander beeinflussend) in Anspruch nehmen.

Vielleicht handelt es sich übrigens bei der periodischen Athmung um einen Zustand des Athemcentrums, den man mit Schlafen und Erwecktwerden vergleichen könnte: der Erstickungsreiz könnte das Erwecken veranlassen.

Sobald sich an einem Warmblüter bei fortschreitender Vergiftung das Stadium wieder zunehmender Reflexerregbarkeit und der reflectorischen Krämpfe entwickelt, steigt auch die Erregbarkeit des respiratorischen Centrum, d. h. die Arterialisirung des Arterienblutes nimmt wieder zu, und eine vorhandene Periodicität verschwindet.

Die Pupillenverengung ist central bedingt, und zwar beruht sie wohl zweifellos nur auf einer Zunahme des Tonus in dem vom Oculo-

motorius innervirten Sphincter iridis. Sie bleibt aus, wenn der Oculomotoriusstamm in seinem Verlauf durch einen pathologischen Process leitungsunfähig geworden ist und ist am normalen Auge durch (locales) Aufträufeln nicht zu erzielen. Ebenso bewirkt das Morphin an centraler Stätte eine Zunahme des Tonus der Sphincteren, der Blase, des Anus und des Pylorus. Ersterer führt dann — vielleicht unterstützt durch eine Schwächung der centralen Detrusorinnervation — zu den erwähnten Schwierigkeiten der Blasenentleerung. Es ist beachtenswerth, dass dieselben Verstärkungen des Sphincteren-Tonus beim einschläfernden Morphin schon im wachen Zustande sich zeigen, welche während des natürlichen Schlafes physiologisch auftreten. Durch Verstärkung des Sphincteren-Tonus schliesst sich im Schlafe der Organismus gegen die Aussenwelt ab: — er schützt sich gegen Lichtreiz durch Schluss der Lidspalte und Verengerung der Pupille u. s. w. Und das Morphin, gleichzeitig die Empfänglichkeit gegen alle Sinneseindrücke vermindern und dadurch dem Sensorium die Reize entziehend, welche zum vollen wachen Zustande nöthig sind, lässt ebenfalls jene niederen mechanischen, gegen das Wachsein stets ankämpfenden und periodisch die Oberhand gewinnenden Gewalten siegen, welche so zu sagen die Vorhänge der seelischen Schaubühne zuzuziehen und das Seelenspiel zu hemmen bestrebt sind, welche aber im voll wachen Zustande ihrerseits vom Grosshirn aus gehemmt werden.

Aehnlich steigert Morphin, auch bei wachem Zustande, den die Darmbewegungen regulirenden Splanchnicus-Tonus, der ebenfalls im natürlichen Schlaf bekanntlich zunimmt, so dass im Interesse der schlafbegünstigenden Stille in beiden Fällen die Därme zur Ruhe gebracht sind, — was bei Morphin zu längerer Stuhlverstopfung führt. (Der entgegengesetzte Einfluss psychischer Aufregungen, und namentlich der Angst, auf die Darmbewegungen und den Tonus der Sphincteren des Anus und der Blase sei nebenbei erwähnt.)

Beim Thier fällt daher die Verlangsamung und Abschwächung der Darmperistaltik wesentlich geringer aus, wenn die Splanchnici vorher durchschnitten oder gelähmt sind. Aber neben der soeben erwähnten Verstärkung der cerebrospinalen Hemmung entfaltet das Morphin und ebenso das Opium noch besondere directe resorptive Wirkungen auf die im Darne gelegenen Ganglien. So vermindern sie deren Empfänglichkeit gegen Peristaltik erzeugende Reize und führen bei grösseren Dosen zu deren völligen Lähmung. Auf das Stadium verstärkter cerebrospinaler Hemmung folgt übrigens bei grösseren Gaben später ein Zustand centraler Schwächung (Lähmung) dieser Hemmung neben einer Zunahme der cerebrospinalen darmbewegenden Impulse — analog

der oben genannten Steigerung der cerebrospinalen Reflexerregbarkeit. Bei manchen Thierspecies, welche nach Morphin gerade auch diese Zunahme der Reflexe am übrigen Körper und allgemeine Reflexkrämpfe zeigen (z. B. Kaninchen), ist zu dieser Zeit die directe Darmlähmung noch wenig ausgebildet, wodurch jetzt ein wilder peristaltischer Sturm mit Diarrhö resultirt, während beim Menschen sich die directe Darmlähmung (eventuell mit Meteorismus) sehr früh zeigt, so dass selbst bei den grössten Dosen nie Diarrhö auftritt. — Selbst subcutan applicirtes Morphin und Opium erzeugen Verminderung der Empfindlichkeit des Thieres gegen schmerzhaftes Darmreize. Zwar erniedrigen grössere Gaben die Schmerzempfindlichkeit des Thieres allgemein; aber selbst so kleine Gaben, welche auf die übrige Empfindlichkeit, z. B. der Extremitäten noch gar keine Wirkung haben, vermindern die Empfindlichkeit des Thieres (Frosch) gegen Darmschmerz ungemein, und dies selbst dann, wenn man das Thier durch kleine Strychningaben überempfindlich gemacht hat. Sehr lehrreich ist folgendes Experiment: man lässt kleine Mengen Opiums (nicht Morphin, welches zu schnell in die Circulation übergeht [s. unten]) nur in einem Theile des Darms zur Aufsaugung gelangen; nur hier ist die Schmerzempfindlichkeit verringert. Von einer eigentlich localen anästhesirenden Wirkung auf die sensiblen Fasern (etwa wie bei Cocaïn) hat Opium an anderen Stellen (Schleimhäuten u. s. w.) nichts an sich: sonach muss jene Unempfindlichkeit auf eine Betäubung der Darmganglien als Durchgangsstation für Schmerzleitung bezogen werden.

THERAPIE DER ACUTEN VERGIFTUNG. Vor allem — und dies möge hier, um Wiederholungen zu vermeiden, für alle Vergiftungen geltend ausgesprochen werden — ist das Gift, welches noch nicht resorbirt sich an einer Resorptionsstätte befindet, stets und so bald als möglich zu entfernen, z. B. wenn innerlich genommen: durch Brechmittel (notabene bei Morphin wegen Betäubung des Kranken oft versagend!), Magenausspülung (zuverlässiger, gründlicher als Brechmittel), Abführmittel (notabene wegen Darmwirkung des Opiums, Morphins u. s. w. energischer als sonst zu wählen) u. s. w. Bei Morphin ist die wiederholte Entleerung von Magen und Darm um so wichtiger, als das Gift dorthin nach der Resorption zu einem grossen Theile ausgeschieden wird. — In jedem Falle aber, zumal wenn man im Augenblicke keine Hilfsmittel zur Entleerung u. s. w. des Giftes hat, gebe man Substanzen zu dem noch nicht resorbirten Gifte, welche es entweder chemisch neutralisiren und ungiftig machen, oder doch die Resorption verzögern, indem sie schwerlösliche Verbindungen mit ihm eingehen. Bei Morphin (Opium), wie bei allen Alkaloiden wird dies z. B. durch Tannin (Gerbsäure) erreicht, welches mit Alkaloiden schwerlösliche Niederschläge bildet. Da die Säure des Magens manche solcher Alkaloidniederschläge zu lösen vermag, und da Tannin mit manchen Alkaloiden nicht ohne Weiteres Niederschläge bildet, so empfiehlt sich gleichzeitige Darreichung von Natrium bicarbonicum oder aceticum. Cave: Alkohol, welcher die Niederschläge lösen würde. Gegen die Wirkungen des resorbirten Morphins (Opiums) ist eine excitirende Therapie einzuleiten: Kaffee, Kampher, kalte Begiessungen im warmen Bade; Champagner; vielen Symptomen der Vergiftung gegenüber ist Atropin (s. dieses) indicirt. Künstliche Athmung kann ebenfalls nützlich sein.

**THERAPIE DER CHRONISCHEN VERGIFTUNG.** Erstens Abgewöhnung; zur Abgewöhnung muss der Patient in eine Anstalt gehen und auf seine Freiheit verzichten; ohne äusseren Zwang kann kein Morphinsüchtiger die Abstinenz durchführen, da seine Willenskraft bald erlahmt, und er sich auf allerlei Schleichwegen Morphin zu verschaffen sucht. Entweder allmähliche Abgewöhnung; dabei Uebergang von der subcutanen Methode zur inneren Anwendung. Oder: schnelle Entziehung und Behandeln der Abstinenzerscheinungen mit Morphin, Chloralhydrat oder Cocaïn. Zweitens tonisirende Behandlung (kalte Bäder u. s. w.). Rückfälle sind fast die Regel.

**THERAPEUTISCHE ANWENDUNG.** Bei der Anwendung des Morphins, zumal bei wiederholtem Gebrauche, muss der Arzt die Gefahren der Morphinsucht nicht vergessen. — Es scheint empfehlenswerth, in manchen Fällen durch gleichzeitige Anwendung von Bromkalium und Aehnlichem (zuweilen auch durch alkoholische Getränke [s. diese]) sich die Möglichkeit zu eröffnen, mit  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{2}$  der sonstigen Morphingaben auszureichen, was die Morphinanwendung wesentlich ungefährlicher zu machen geeignet ist.

In erster Linie findet das Morphin seine Verwendung, wo es gilt, die sensible, sensuelle und psychische Empfänglichkeit und Empfindlichkeit zu vermindern, — sei es, weil heftige unangenehme oder schmerzhaft peripherische Erregungen vorliegen, die an sich nicht beseitigt werden können und deren Wahrnehmung man abschwächen oder beseitigen will; sei es, dass eine krankhafte Uebererregbarkeit der sensiblen centralen Sphäre den Patienten auf normale Erregungen mit Schmerz und sonstigen unangenehmen Empfindungen reagiren lässt. So sind es denn namentlich Schmerzen aller Art — Neuralgien, Gastralgien, Koliken, Zahn- und Kopfschmerzen u. s. w. —, gegen welche Morphin mit Erfolg ins Feld geführt wird. Hierbei ist jedoch ganz besonders davor zu warnen, Hysterischen auf ihre analogen Klagen dieses Mittel zu verordnen, da erfahrungsgemäss einerseits Morphin bei diesen nicht wirkt, andererseits eine psychisch-diätetische und allgemein körperlich-diätetische Behandlung die richtige Therapie darstellt.

Morphin ist auch nützlich bei Zuständen von Angina pectoris und ähnlichen mit körperlichem Angstgefühle verbundenen Affectionen.

Wo Schmerzen, abnorme Sensationen, Beklemmungen und Derartiges die Ursache einer einmaligen oder habituellen Schlaflosigkeit (Insomnie, Agrypnie) sind, leistet Morphin mehr als irgend ein anderes Mittel — und wird nur zuweilen vom Opium hierin übertreffen. Opium ist überlegen, wo es sich um Schmerzen in den Därmen handelt, und bei Diarrhöen (s. unter Opium). Bei essentieller Schlaflosigkeit (ohne Schmerzen u. s. w.) sind dagegen Chloralhydrat, Sulfonal und Aehnliches zu bevorzugen, zumal auch ihre längere Zeit fort-

gesetzte Anwendung weniger bedenklich als die des Morphins ist und der Patient bei ihrem Gebrauche mit freierem Kopfe erwacht als nach Morphin.

Morphin wird auch von manchen Chirurgen vor dem Beginne einer Chloroformirung (subcutan) gegeben, um den Chloroformbedarf zu verkleinern und so die Chloroformnarkose weniger gefährlich zu machen (s. unter Chloroform).

Morphin ist das wirksamste Mittel gegen einen lästigen und zwecklosen Hustenreiz. Wo aber massenhaftes Secret in den Luftwegen sich befindet, dessen Expectoration nothwendig ist, dessen Verbleiben vielleicht gar Athmungsbehinderung, putride Zersetzung u. s. w. droht, da darf der Hustenreiz, so quälend er sein mag, nicht bekämpft werden. Wo Derartiges nicht vorliegt, ist die Linderung des Hustenreizes erlaubt und kann in frühen Stadien einer secretlosen Entzündung durch Ruhigstellung der entzündeten Stimmbänder u. s. w. sehr vortheilhaft sein, da die vor unnützen Erschütterungen geschützten entzündeten Organe leichter und schneller genesen.

Ebenso haben wir uns bei der Bekämpfung der ja ungemein quälenden Dyspnöen verschiedener Art die Frage vorzulegen, ob sie als zwecklos durch Morphin zu bekämpfen oder als unerlässlich zu respectiren seien.

Setzen wir den Fall, dass ein Patient aus irgend einem Grunde, z. B. in Folge eines Mitralfehlers, eine schwere allgemeine Circulationsstörung hätte, durch welche wesentlich zu wenig Blut vom linken Ventrikel in die Aorta geworfen würde: da in Folge dessen auch zu wenig Blut in die Medulla oblongata fliesst — und also mit diesem Blute zu wenig Sauerstoff anlangt, — so tritt Dyspnö auf. Diese Dyspnö ist so zu sagen überflüssig. Das in den Lungencapillaren wegen der Circulationsstörung überlangsam strömende Blut würde sich dort auch bei ruhiger Athmung vollständig mit Sauerstoff sättigen — und mehr erreicht die vorliegende Dyspnö auch nicht. Ein sonstiger Nutzen der Dyspnö liegt aber nicht vor; denn wenn man geneigt ist, den dyspnöischen Inspirationen einen die Blutcirculation — durch Verstärkung der Thoraxaspiration — unterstützenden Einfluss zuzuschreiben, so darf man doch nicht übersehen, dass bei derartigen, in der Praxis vorkommenden Circulationsstörungen stets venöse Stauung vorliegt — d. h. dem rechten Ventrikel fliesst aus den Hohlvenen immer schon mehr Blut zu, als er bewältigen kann — eine vermehrte Aspiration wäre überflüssig. Hier darf man die Athemnoth bekämpfen — und bei diesen „circulatorischen“ Dyspnöen gelingt es auch, sie — durch Morphin — zu beseitigen. Diese Beseitigung ist nicht nur er-

laubt und möglich, sondern auch wünschenswerth. Denn jene Dyspnö mit ihren unnützen psychischen und sonstigen Aufregungen, mit ihren unnützen, schliesslich das Athembedürfniss noch steigenden Muskelactionen, zu beheben, heisst Abnutzung und Schädigung des Organismus vermeiden.

Morphin, hier dargereicht, vermindert die Erregbarkeit des Athmungscentrums (einschliesslich des bewussten Athmungsbedürfnisses; denn man kann sagen: ein Theil des Athmungscentrums liegt im Bewusstsein). Das minder erregbare Athmungscentrum reagirt auf den Reiz der ungenügenden (Blut- und) Sauerstoffzufuhr weniger stark als vorher — die Athmung wird normal. Und da nun durch dieses Ruhigerwerden der Athmung, wie wir oben sahen, die Sauerstoffzufuhr nicht kleiner wird (der Reiz nicht zunimmt) — denn die Dyspnö war ja überflüssig, — so ist die Dyspnö ohne jeden Nachtheil beseitigt.

Anders liegt die Sache bei den sog. „respiratorischen“ Dyspnöen. Wir wollen uns den Fall eines Oedema glottidis oder einer Stenose der Bronchien durch Narben oder Pseudomembranen denken. Während im vorigen Falle die Athemnoth dadurch entstand, dass zu wenig Blut, obschon in absolut sauerstoffgesättigtem Zustande zur Medulla oblongata strömte, tritt hier die Athemnoth auf, weil die Verengerung der Luftwege das Blut zu wenig arterialisirt, obschon in reichlich ungeminderter (sogar vermehrter) Menge zum Athmungscentrum gelangen lässt. Hier ist die Dyspnö eine Wohlthat für den Kranken: nur durch die verstärkten Athemzüge kann der Patient die zum Leben nöthige Menge (Umsatz-) Sauerstoff erhalten: könnten wir ihn zwingen, ruhig zu athmen, so müsste er unfehlbar ersticken; deshalb wäre es unzulässig, diese Dyspnö zu beseitigen, so lange deren Ursache bestehen bleibt; aber es gelingt in Wirklichkeit gar nicht; und die Darreichung von Morphin ist für diesen Kranken schädlich. Wenn wir ihm Morphin geben, so sinkt die Erregbarkeit seines Respirationscentrums, und in Folge dessen nimmt hier, analog der Wirkung beim Gesunden, der Arterialisationsgrad des Aortenbluts noch weiter ab, während bei den circulatorischen Dyspnöen der Arterialisationsgrad ungeändert blieb. Wenn sich aber hier, bei respiratorischen Dyspnöen, das durch Morphin minder erregbar gewordene Respirationscentrum einen geringeren Arterialisationsgrad gefallen lässt, so verschwindet darum die Dyspnö doch nicht; denn sobald es ruhig zu athmen anfangen wollte, würde zu wenig Sauerstoff für den Umsatz aufgenommen, und das Deficit würde progressiv, tödtlich. Aber hierdurch stiege der Reiz (Verschlechterung der Arterialisirung), und

so bleibt die Dyspnö bei nur noch weiter verschlechtertem Bestande des Bluts an Sauerstoff bestehen.

Selbstverständlich aber kann man durch Betäubung des Bewusstseins mittels Morphin hier die Empfindung der Athemnoth beseitigen, und es kann wohl gelegentlich die Frage entstehen, ob die Menschlichkeit nicht die Leidensempfindung im concreten Falle um den Preis der objectiven Verschlechterung des augenblicklichen Körperzustands loskaufen dürfe, was bei ohnedies nahendem unvermeidlichen Tode gewiss zu bejahen ist; denn die „Euthanasie“, die Erleichterung des Sterbens, ist überhaupt Indication für Morphin.

Es gibt einen Fall, in welchem Morphin bei einer respiratorischen Dyspnö indicirt ist, aber nur deshalb, weil es deren Ursache beseitigen kann: Es ist dies das „krampfartige Bronchialasthma“, bei welchem die expiratorischen sibilirenden Rhonchi das Bestehen einer Stenose der feinsten Luftwege beweisen, welche bei der Plötzlichkeit des Entstehens und Vergehens und mit Rücksicht auf das oftmalige Fehlen jeglichen Katarrhs u. s. w. nur von einem Krampfe der Circulärmuskeln der Bronchien herrühren dürfte. Hier lässt Morphin oft überraschend schnell den Anfall enden, aber hier wirkt es causal, nicht symptomatisch, daher die Ausnahme.

Beim Lungenemphysem liegen meist gemischte Dyspnöformen vor, halb circulatorisch wegen der Verödung von Capillaren in der Lunge, halb respiratorisch wegen der Erschwerung resp. Unzulänglichkeit der Ventilationsbewegungen des Thorax und der emphysematösen Lunge: hier kann Morphin mehr oder weniger als palliatives Mittel benutzt werden.

Man gibt M. gegen Aufregungszustände des Nervensystems, wie Delirium tremens, Krampfformen verschiedener Art, zumal solche, welche mit gesteigerter Sensibilität einhergehen oder reflectorischer Natur sind (während Krämpfe, welche von der Grosshirnrinde ausgehen, erfahrungsmässig schlecht — oder gar nicht — auf M. reagiren); gegen die Tobsucht und Krämpfe der Tollwuth (Hundswuth), endlich bei psychischen Aufregungszuständen in Folge von Intoxicationen, z. B. durch Atropin, wie denn (s. S. 31 u. 43) Morphin und Atropin in mehrfacher Beziehung, aber nur therapeutisch Antagonisten sind.

Manche Melancholieformen scheinen trotz der äusseren unheimlichen Ruhe der Patienten innerlich wilde psychische Stürme zu bergen, die das Interesse an der Aussenwelt ertöden; oft ist hier Morphin sehr nützlich.

(*Morphinum. Morphiun.* Das reine Alkaloïd, welches in Wasser sehr schwer, in Weingeist leichter löslich ist, ist nicht officinell und wird nicht gebraucht.)



*Morphinum hydrochloricum*, salzsaures Morphin. Weiss, krystallinisch, in 25 Thl. Wasser löslich. Zu 0,005—0,02; *ad 0,03 pro dosi! ad 0,1 pro die!* (Ph. Helv. ebenso.)

(Ph. H.: *Morphinum sulfuricum*, schwefelsaures Morphin. Leichter löslich in Wasser als das vorige [1 : 14,5]; dieselben Gaben.)

Nicht officinell ist das synthetisch dargestellte Heroïn, welches dadurch entsteht, dass in Morphin (s. S. 32 das Constitutionsschema) sowohl die mit \* (phenolartige) als die mit † bezeichnete (alkoholartige) Hydroxylgruppe durch Acetyl ersetzt ist (vgl. auch S. 32 Codeïn). Heroïn wirkt viel stärker als Morphin betäubend auf das Athmungscentrum; zu höchstens 0,002—0,005 (0,01 dürfte niemals überschritten werden).

Dionin ist salzsaures Aethylmorphin (s. S. 32). Schon Morphin hat, z. B. bei intracutaner Anwendung, einige lymphagoge Wirkung. In viel höherem Maasse gilt dies für Dionin, das local am Auge deshalb als Resorbens u. s. w. versucht wird. Innerlich oder subcutan von einigen in Gaben wie Codeïn als Surrogat des Morphins gegeben (nicht officinell). Löslich in aq. 1 : 7.

*Dionin = Benzylmorphin*

## 2) Opium, Opium.

Die Wirkung des Opiums setzt sich aus der Wirkung des Morphins und der der andern im Opium enthaltenen Alkaloïde zusammen, welche sich alle in eine Reihe ordnen lassen, in der — vom Morphin angefangen — die sensibilitätsvermindernde Wirkung mehr und mehr zurücktritt und die im Morphin am schwächsten ausgesprochene, reflexsteigernde Wirkung in den Vordergrund tritt. Am Ende dieser Reihe käme das Thebaïn, welches kaum noch nennenswerth die Sensibilität vermindert und als Schlafmittel nicht zu verwerthen ist. (Das Narceïn ist ganz unwirksam.)

Der Gehalt des Opiums an derartig mehr oder weniger tetanisch wirkenden Alkaloïden ist zwar nicht sehr gross, bedingt aber doch einige Unterschiede seiner Wirkung im Vergleich zum Morphin. So reagiren Frösche auf Morphin nicht immer, auf Opium stets mit heftigen Reflex-Streckkrämpfen (neben der Betäubung). Ferner ist die stuhlverstopfende Wirkung des Opiums etwas zuverlässiger, als die des Morphins und wird, im Gegensatz zum Morphin, vom Opium bei Dosen erhalten, die das Bewusstsein und die sonstige Sensibilität gar nicht tangiren. Dieser Unterschied hängt nicht von Lösungsschwierigkeiten wie etwa bei Opium in Substanz ab, sondern ist ein spezifischer. Wie es scheint, bedingen die übrigen Opiumbestandtheile, dass das im Opium enthaltene Morphin bei innerlicher Darreichung nach der Resorption länger in der Darmwand (resp. deren Ganglien) liegen bleibt, als bei innerlicher Einnahme von reinem Morphin gleicher Dosis; nur so erklärt sich auch die grosse allgemein-narkotische Wirkung (Schläfrigkeit, Uebelkeit u. s. w.) des subcutan applicirten Opiums in Dosen, die, innerlich gereicht, nur Darmwirkung und keine cerebralen

Symptome veranlassen. Im Gegensatz hierzu erzeugt Morphin sowohl bei innerlicher als bei subcutaner Application beide Gruppen von Wirkungen in gleichem Verhältnisse. (Nach neueren Beobachtungen scheint das Papaverin einen die Peristaltik beschränkenden Einfluss, ähnlich wie das Morphin, wenn auch wesentlich schwächer, zu haben.)

Der Unterschied zwischen Opium und Morphin zeigt sich auch darin, dass das Opium, zum Theil auch wegen seines Aromas zum Genussmittel ganzer Nationen geworden, durch Morphin thatsächlich nicht verdrängt worden ist. Auch die Wirkung auf das Bewusstsein ist etwas anders, so dass manche Menschen auf Opium Schlaf bekommen, die auf Morphin nicht schlafen können.

**THERAPEUTISCHE VERWENDUNG.** Zum Theil wie Morphin. Zuweilen als Hypnoticum, wesentlich weniger, zuweilen mehr leistend, was auszuprobiren ist. Besonders nützlich, wenn es gilt, auf den Darm zu wirken, ihn ruhig zu stellen, Darmkrampf (und Koliken) zu beseitigen; die möglichste Ruhe des Darms ist erwünscht bei drohender Darmperforation (um die entzündliche Verklebung des zugehörigen Peritonealüberzuges mit dem eines anliegenden Darmstückes zu ermöglichen und hierdurch den Austritt von Darminhalt in die Peritonealhöhle zu verhüten); ein Bedenken besteht hierbei für Opium und ebenso für das Morphin (als Anodynon): die Gefahr des Erbrechens, welches durch die mechanische Erschütterung tödtlich wirken kann; dieses Erbrechen scheint durch gleichzeitige oder vorgängige Darreichung von Atropin (s. dieses) verhütet werden zu können. — Man gibt Opium zur Ruhigstellung des Darms bei allen schwereren Entzündungen des Darms und Peritoneums, namentlich bei Typhlitiden; bei Durchfällen nur dann, wenn keine schädlichen Stoffe, Parasiten (Trichinen) oder sonstige Gegenstände (Cybala) Entleerungen gerade erwünscht sein lassen. Nützlich ist das Opium bei den prämonitorischen Durchfällen in einer Cholera-Epidemie; getheilt sind die Meinungen über seinen Werth im Choleraanfälle selber: im Stadium der Reaction ist Opiumvergiftung zu befürchten, wenn die vorher andauernd gegebenen, aber nicht resorbirten und im Darm verbliebenen grossen Dosen plötzlich zur Resorption gelangen. Bei Dysenterie ist Opium erprobt. Die Kolik und Verstopfung bei chronischer Bleivergiftung (Bleikolik), welche beide auf einem Krampfe der circulären Darmmuskulatur beruhen, weichen beide dem hier causal eingreifenden Opium, welches also hier förmlich als Abführmittel wirkt.

1) *Opium*. Ein bräunliches Pulver von bitterem Geschmache und aromatischem eigenthümlichem Geruche, in Wasser theilweise löslich. Bei Erwachsenen 0,015—0,15; *ad 0,15 pro dosi! ad 0,5 pro die!* (Ph. Helv. ebenso.)

2) *Extractum Opii*. Trockene rothbraune Masse, in Wasser trübe löslich, Dosen wie beim vorigen.

3) *Tinctura Opii simplex*. *Tinctura Thebaïca*. Maceration von 1 Thl. Opium, 5 Thl. verdünntem Weingeist und 5 Thl. Wasser; 10 Theile enthalten also die wirksamen Bestandtheile von 1 Thl. Opium. Eine dunkelbraune Flüssigkeit. Bei Erwachsenen 10—15 Tropfen, bei Kindern 1—3 Tropfen *pro dosi*. *Ad 1,5 pro dosi! ad 5,0 pro die!*

4) *Tinctura Opii crocata*. *Laudanum liquidum Sydenhami*. Ph. G.: Maceration von 15 Thl. Opium, 1 Thl. Caryophylli, 1 Thl. Cortex Cinnamomi, 5 Thl. Crocus, 70 Thl. Wasser, 70 Thl. Spiritus dilut. Eine dunkelbraune, stark färbende Flüssigkeit; der Geruch des Crocus ist vorherrschend. Auch diese Tinctur enthält also etwa auf 10 Thl. das Lösliche von 1 Thl. Opium. Dosen wie bei der vorigen. (Wenn auch die Bereitungsweise der Ph. Helv. von der der Germ. etwas abweicht, so ist doch der Gehalt beider Tincturen an Opium derselbe.)

5) *Tinctura Opii benzoïca*. *Elizir paregoricum*. Digestion von 1 Thl. Opium, 4 Thl. Acid. benzoïcum, 2 Thl. Camphora, 1 Thl. Ol. anisi, 192 Thl. Spirit. dil. (200 Thl. enthalten das Lösliche von 1 Thl. Opium). Bei Erwachsenen in Dosen von 30—60 Tropfen, bei Kindern 5—15 Tropfen. (Ph. H.: [Anisöl, Benzoësäure, Kampher, Opium zu gleichen Theilen sonst ebenso] *d. m. s. 10 g, d. m. pro die 40 g.*)

6) *Pulvis Ipecacuanhae opiatu*s. *Pulvis Doveri*. Bereitet aus 1 Thl. Opium, 1 Thl. Ipecacuanha und 8 Thl. Saccharum lactis (nach den früheren Pharmacopöen 8 Thl. Kalium sulfuricum). Bei Erwachsenen in Dosen von 0,1—0,5: *ad 1,5 pro dosi! ad 5,0 pro die!*

7) *Sirupus Papaveris*, Mohnsirup; 100 Thl. enthalten das Extract von 5 Thl. Mohnköpfe.

(*Sirupus Opii*. *Sirupus diacodion*. Nach Ph. Helv. 1 Thl. Extr. Opii in 500 Thln. *Sirupus simplex*. Die Ph. Germ. II. u. III. haben diesen Sirup nicht mehr aufgenommen, er enthielt nach der Edit. I. 1 Thl. auf 1000 Thl. [NB. Das Arzneibuch f. d. D. R. und die Ph. H. Ed. III. schreiben jetzt: „Sirupus“, „Sirup“ —, die früheren Ausgaben schrieben: „Syrupus“].)

(*Sirupus Morphini*, Ph. Helv., 1 Morphinhydrochl. auf 1000.)

(*Emplastrum opiatum*. *Emplastrum cephalicum*. Ph. Helv. Eine Pflastermasse, bereitet aus 1 Thl. Opium, 70 Thl. Bleipflaster, 20 Thl. Pechpflaster, 5 Thl. Terpentin; in Wachskapseln ausgegossen. Für ein Pflaster dient 1 g.)

(Die früher gebräuchlichen Aq. Opii, Unguentum Opii und Electuarium Theriaca sind nicht mehr officinell.)

Von Salzen der anderen Opiumbasen ist officinell nur

8) das *Codeïnum phosphoricum*. Feine weisse Nadeln, leicht löslich in Wasser; wird zuweilen als Beruhigungsmittel (ohne Darmwirkung) statt Morphin, wo letzteres nicht vertragen wird, und zur Vermeidung des chronischen Morphinismus bei Phthisikern u. s. w., und zwar mit Erfolg angewendet, in Dosen von 0,025 bis 0,05 *ad 0,1 pro dosi! ad 0,4 pro die!* (Ph. Helv. ebenso; hat auch das „Codeïnum“, gleiche Dosen); in Lösungen (auch subcutan), Pillen, Pulvern u. s. w.

**Cannabis indica**, Indischer Hanf. (Fam. Urticaceae. In Deutschland nicht mehr officinell.) Die weibliche Pflanze von *Cannabis sativa* (L.) hat, wenn sie in den warmen Gegenden Asiens und Afrikas gewachsen ist, reichlichere harzige und ölige Bestandtheile als die bei uns wachsende und ist im Gegensatze zur unserigen, die botanisch mit ihr sonst identisch ist, stark narkotisch. Diese narkotischen Eigenschaften waren schon im Alterthume bekannt. Es werden aus ihr durch Vermengung mit anderen Zugaben in jenen Ländern mehrere Präparate bereitet, die unter verschiedenen Namen cursiren, wie Bhang, Haschisch, Ginnab, Guaza, Churus. Diese Präparate werden als narkotische, aufheiternde Genussmittel theils innerlich, theils durch Rauchen verwendet. In unseren Klimaten ist die Wirkung grosser Dosen dieser Präparate nicht immer eine aufheiternde, sondern besteht öfters in

Angstgefühlen, Schwäche, Herzklopfen; auch Convulsionen wurden namentlich nach Gebrauch des „Cannabinon“, eines aus dem Extracte gewonnenen Harzes, gesehen, was zur Vorsicht mahnt. Das Cannabinon scheint im Wesentlichen der wirksame Bestandtheil zu sein oder ihn zu enthalten. Die anderen zum Theil alkaloidischen, zum Theil glykosidischen aus der Droge gewonnenen Stoffe, Cannabinin, Tetanocannabin, Cannabin, sind theils unwirksam, theils anderswirkend (z. B. tetanisch), theils unzuverlässig.

*Extractum Cannabis indicae.* Ein dunkelgrünes Extract, als Sedativum zu 0,1 bis 0,2 (Ph. Helv. *Dos. m. s.* 0,1 g, *D. m. pro die* 0,5 g).

*Tinctura Cannabis indicae*, nach Ph. H.: 1 : 5 Weingeist bereitet, von grünlich-brauner Farbe, zu 20—40 Tropfen. *D. m. s.* 1 g. *D. m. pro die* 5 g.

Beide Präparate zeigen einen auffallenden Hanfgeruch.

Von Amerika aus ist ein dem Opium ähnlich wirkendes (übrigens mit Pupillenerweiterung) neues Narcoticum und Hypnoticum empfohlen worden: das „fluid extract“ von *Piscidia erythrina* (Leguminose), „Jamaica Dogwood“ genannt, ein aus der Wurzelrinde mit Alkohol bereitetes flüssiges Extract. Zu 2,0—8,0. Das trockene Extract zu 0,5 *pro dosi*.

Die sprossenden Spitzen einiger in Mexico wachsenden Cacteen, zumal von *Anhalonium Lewinii* und *Williamsii* werden von den Indianern als berauschendes Genussmittel benutzt; es entstehen dabei u. a. Störungen des Farbensehens, prächtige kaleidoskopische Wahrnehmungen. Aus den „Peyotl“ oder „Pellote“ oder Mescal (Muscal) buttons genannten Spitzen ist u. a. das Pellotin  $C_{13}H_{19}NO_3$  dargestellt, das sich als Schlafmittel (zu etwa 0,06) bewährt hat (dabei Pulsverlangsamung).

### Chloralum hydratum. Chloralhydrat $CCl_3 \cdot CHO + H_2O$ . (Trichloraldehydhydrat.)

Dieser Stoff, durch anhaltendes Einleiten von trockenem Chlorgas in absoluten Alkohol erhalten, wurde im Jahre 1832 von LIEBIG entdeckt. Seine therapeutische Verwendung verdanken wir O. LIEBREICH (1869). Der Umstand, dass sich das Chloral durch Behandlung mit Kalihydrat in ameisenensaures Kalium und Chloroform verwandelt, veranlasste LIEBREICH, es auf seine Eigenschaft als Narcoticum zu prüfen, und seine Erwartungen haben sich in dieser Beziehung bestätigt.

Das Chloralhydrat ist eine farblose krystallinische Substanz, soll neutral reagiren und in gleichen Theilen Wassers ohne Trübung leicht löslich sein, bei 58° schmelzen, bei 96—98° sieden. Es hat einen eigenthümlichen Geruch, bitteren Geschmack, erzeugt im Rachen eine kratzende Empfindung.

PHYSIOLOGISCHE WIRKUNG. Sie ist eine zunächst ausschliesslich hypnotische (schlafmachende); eine Wirkung auf die Sensibilität und Reflexerregbarkeit kommt erst bei Vergiftungen zu Stande. Empfindsame Personen können Reizung des Schlundes, Kehldeckels, Kehlkopfes mit Heiserkeit, Magenschmerzen und Brechreiz bekommen. Nach toxischen Dosen beobachtet man tiefen soporösen Zustand, und der Tod tritt in Folge allmählichen Erlöschens der Blutcirculation ein. Bei chronischem Gebrauche hoher Dosen hat man aknöse, pustulöse u. a. Exantheme der Haut, chronischen Magenkatarrh, Lähmungen, allgemeine Hyperästhesie und Gedächtnisschwäche beobachtet. Diese Erscheinungen bilden sich nach Einstellung der Medication meist in kurzer Zeit zurück.

Es ist chemisch übrigens sehr wahrscheinlich, dass das Chloralhydrat nicht eine Molecularverbindung von Trichloracetaldehyd  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CHO}$  und Wasser darstellt, sondern ein echtes Hydrat, ein mehrwerthiger Alkohol ist:  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH})_2$ . Somit hätten wir im „Chloral“ kein Aldehyd, sondern einen Alkohol der Fettsäurereihe vor uns.

Da die meisten, zumal die gechlorten, niederen Kohlenwasserstoffe, Aldehyde, Alkohole und Aether der Fettsäurereihe, zu welcher das Chloralhydrat gehört, betäubende Wirkungen haben, dürfte auch das Chloralhydrat als solches schon — und nicht erst durch etwa abgespaltenes Chloroform — wirksam sein. Der grösste Theil des Mittels gelangt nicht zum Hirne, da er in den Geweben des Körpers ziemlich schnell in eine Urochloralsäure  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{O}_7$  umgewandelt durch den Harn ausgeschieden wird. Ob auch derjenige Bruchtheil, welcher mit dem Hirn in Berührung kommt, ebenfalls zu Urochloralsäure wird, ist fraglich. Ein Bruchtheil der eingeführten Menge ist in keiner Form wieder aufzufinden und ist vielleicht gerade derjenige Antheil, welcher das Hirn betäubte, und vielleicht wird gerade dieser kleine aber wichtigste Antheil, wie LIEBREICH es annahm, durch den Einfluss des alkalischen Blutes an der Ganglienzelle gespalten, so dass eine Einwirkung minimaler Mengen nascirenden Chloroforms stattfindet. — Die Urochloralsäure spaltet sich übrigens beim Kochen mit Säuren in Glykuronsäure und Trichloräthylalkohol (Reduction!)  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{O}_7 + \text{H}_2\text{O} = \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_7 + \text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3\text{O}$ . (Die Glykuronsäure, schwerkrystallisirend, ist ein Zucker ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ )-Abkömmling, welcher sich im Organismus mit verschiedenen Alkoholen bei deren Durchgange paart; sie gibt alle auf Reduction beruhenden sog. Zuckerproben, auch die der Pentosen, deren Carbonsäure sie ist, gährt aber nicht.)

Im Thierexperimente zeigt sich, dass in sehr grossen Gaben das Chloralhydrat eine ungemein tiefe Betäubung des vasomotorischen und auch des Athmungscentrums erzeugt. Der Blutdruck wird mehr und mehr erniedrigt und ist, entgegen der Norm, durch sensible Reizung nicht in die Höhe zu bringen. Schliesslich wird auch das Herz gelähmt, welches durch Einbringung sehr grosser Gaben auch eine schnelle Lähmung (in Folge hiervon: Dyspnö und Krämpfe) erfahren kann. Die allgemeine Blutdruckerniedrigung und eine durch sie bedingte Leberausschwemmung ist vielleicht die Ursache, dass einerseits stärker chloralisirte Kaninchen vorübergehende Melliturie zeigen können (?) und dass, wo solche fehlt, die Piqure keine Melliturie erzeugt (auch der Glykuronsäureverbrauch könnte mit in Betracht kommen).

Therapeutische Anwendung. Wo nicht abnorme Sensationen die Ursache einer bestehenden Schlaflosigkeit sind, verdient Chloralhydrat

als Hypnoticum den Vorzug vor Morphin, indem es, offenbar nur die Organe der psychischen Functionen betäubend, direct den Eintritt des Schlafs begünstigt. Schon der Umstand ist von grossem Werthe, dass man in der Regel mit den Dosen nicht zu steigen braucht, und dass mittlere Dosen ohne Nachtheil lange Zeit hindurch ertragen werden.

Als die Psyche beruhigendes Mittel hat es sich bewährt im Aufregungsstadium des Deliriums der Alkoholiker; man muss aber hier die Dosen etwas höher nehmen; in diesen Fällen besitzt es entschieden Vorzug gegenüber den Opiaten.

Gegen verschiedene Formen von Asthma, sowie gegen Convulsionen, welche durch einzelne Gifte, wie Strychnin, erzeugt werden, ist es ebenfalls empfohlen worden.

Das Chloralhydrat wird auch örtlich therapeutisch wegen seiner eigenthümlichen Eigenschaften als Lösungsmittel für Zellbestandtheile verwendet, als leichtes Aetzmittel bei Geschwüren der Haut, in Form von Waschungen und Umschlägen in 2—5%iger Lösung oder in Salbenform; man hat auch ein reizendes Pflaster von Chloralhydrat gemischt mit Kampher und Harz empfohlen.

THERAPIE DER VERGIFTUNG. Reizmittel, Begiessungen; subcutan Strychnin.

DOSEN: Als Hypnoticum bei Erwachsenen zu 1—2,0, *ad 3,0 pro dosi! 6,0 pro die!* (Ph. Helv. ebenso) in Solutionen, Pillen (Dragées), in Klystieren. In Pulverform lässt es sich nicht geben, da es aus den Papierkapseln sich verflüchtigt. Subcutane Application ist zu verwerfen, namentlich die Methode directer Einbringung in die Venen.

Ersatzmittel des Chlorals:

**Chloralum formamidatum.** Chloralamid, Additionsproduct von Chloral und Formamid ( $\text{CCl}_3 \cdot \text{CHO} + \text{CHO} \cdot \text{NH}_2 = \text{CCl}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{NH} \cdot \text{CHO}$ ), weisse Krystalle, in 20 Thln. Wasser löslich, Schmelzpunkt 114—115°; wirkt im Wesentlichen wie Chloralhydrat, ist aber in 1½mal so grossen Dosen zu geben. Macht gelegentlich, wie Chloralhydrat, ungefährliche, vorübergehende Melliturie. *Ad 4,0 pro dosi! ad 8,0 pro die!*

**Chloralose**, krystallinisches Additionsproduct aus Chloral und Glukose, soll bei Thieren in selbst hohen Gaben keine Blutdrucksenkung erzeugen, und beim Menschen in Gaben von 0,2—0,6 (bis höchstens 1,3) ein gutes Hypnoticum sein (in Kapseln). Hat aber unangenehme Nachwirkungen (Muskelschwäche, fibrilläre Zuckungen u. s. w., ferner Psychosen).

**Paraldehydum**, Paraldehyd  $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_3$ , polymere Modification des gewöhnlichen Aldehyds  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ , farblose Flüssigkeit von eigenthümlich süslichem Geruche, siedet bei 124° C., erstarrt krystallinisch bei niedriger Temperatur und schmilzt wieder bei 10,5° C.; spec. Gew. 0,998 bei 15° C., löst sich in 8,5 Thln. Wasser. *Ad 5,0 pro dosi! ad 10,0 pro die!*

—Es wirkt ähnlich dem Chloral, doch erniedrigt es den Blutdruck weniger; in hohen Gaben bewirkt es Lähmung der Medulla oblongata und damit der Athmung, während die Innervation des Herzens fortbesteht. Thiere können durch künstliche Athmung ins Leben zurückgerufen werden.

Beim Menschen bewirken 4,0 in Wasser gelösten Paraldehyds festen Schlaf, ohne Puls und Athmung wesentlich zu ändern oder Kopfschmerzen zu hinterlassen.

Das Paraldehyd wird wohl kaum das Chloral in der Praxis ersetzen können, denn es hat einen unangenehmen Geschmack, die schlafmachende Wirkung tritt später ein und hält nicht so lange an, und offenbar reizt es die Magenschleimhaut mehr als Chloral (daher der Vorschlag, das Paraldehyd in Schleim, Oel oder Emulsion eingehüllt zu geben).

Wahrscheinlich wird es theilweise durch die Lungen ausgeschieden; die Patienten verbreiten nach dessen Einnahme während längerer Zeit einen eigenthümlich süßen Geruch.

**Amylenum hydratum**, Amylenhydrat  $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{C}(\text{C}_2\text{H}_5) \cdot \text{OH}$  (Dimethyläthylcarbinol). Farblose Flüssigkeit von scharfem, aber nicht unangenehmem Geruche und Geschmacke. Siedepunkt  $100^\circ$ , spec. Gew. 0,8, in Wasser 1:8 löslich, beliebig in Alkohol (cave zu starken Zuckerzusatz). Zu 2,0—3,0 innerlich (am besten in Kapseln oder in viel Wasser) oder im Klystier. Tadelloses Hypnoticum, 6—8 Stunden Schlaf ohne eigentlich betäubende Nebenwirkung. Paart sich im Organismus des Kaninchens mit Glykuronsäure, wird beim Menschen und Fleischfresser zum grössten Theile oxydirt. *Ad 4,0 pro dosi! ad 8,0 pro die!*

**Urethanum**, Urethan  $\text{CO} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{matrix}$  Carbaminsäure-Aethyläther oder Urethan entsteht durch Einwirkung von  $\text{NH}_3$  auf Kohlensäure-Aethyläther oder auf Chlorkohlensäure-Aethyläther, ferner auch durch Einleiten von Cyanchlorid in Alkohol, durch Einwirkung von Alkohol auf Harnstoff bei höherer Temperatur oder durch Vereinigung von Cyansäure mit Alkohol. Krystallinischer Körper, gut löslich in Wasser und Alkohol. Beim Menschen erzeugt er in Dosen von 1,0—2,0 meist Schlaf, mildert angeblich auch den Hustenreiz, vermehrt die Diurese. Gaben über 2,0 wirken oft weniger hypnotisch als die kleineren. Das Mittel wird von Patienten, da es Geruch und Geschmack nicht stört, gern genommen. (Nicht officinell in Deutschland.)

Bei Thieren entwickelt sich nach grossen Gaben ein kataleptiformer Zustand. Die Blutcirculation (Druck u. s. w.) wird gar nicht geschwächt. (Ph. Helv.: *d. m. spl.*: 4 g, *d. m. pro die* 8 g.)

**Euphorium**, Euphorin, ist Phenyl-Urethan. Ist als antipyretisch, antirheumatisch, beruhigend — ungefähr wie Phenacetin (s. dies.) — und Schlafmittel empfohlen worden. Sein Werth ist erst noch zu erproben. Geht im Organismus in den Para-Oxy-Körper über.

**Hedonal**, Methylpropylcarbinol-Urethan, als Schlafmittel bei essentieller (schmerzfreier) Schlaflosigkeit mehrfach empfohlen.

**Sulfonalum**, Sulfonal  $\text{CH}_3 \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{C} \begin{matrix} \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$  krystallinisches Pulver, in Wasser fast unlöslich, Schmelzpunkt  $125-126^\circ$ , geschmacklos. Entsteht durch Oxydation des Reactionsproductes, welches (neben  $\text{H}_2\text{O}$ ) aus Aceton  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 + 2$  Aethylmercaptan  $\text{HS} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$  gewonnen wird. Ein vorzügliches, angenehmes und bequemes Schlafmittel, das bei vorsichtiger Benutzung ohne besondere schädliche oder unangenehme Nebenwirkung ist; jedoch ist seine „cumulirende“ (auf den nächsten Tag übergreifende) Wirkung bei Wiederholungen zu beachten. Nach Einnahme dieses Mittels scheint im Harn eine (ungiftige) Aethylsulfosäure aufzutreten. — Bei allzu langem und unachtsamem Gebrauche tritt Muskelschwäche, besonders in den Beinen, auf; mehrfach ist hierbei auch Nephritis, ferner eine Schädigung des Blutes — Zersetzung von Blutfarbstoff, welcher in Form von Hämatoporphyrin im Harn ausgeschieden wird, — beobachtet worden (Nephritis und Hämatoporphurie rühren [s. oben] von jener — unwirksamen — Aethylsulfosäure im Harn nicht her). Werden im Sulfonal die Methylgruppen durch Aethyl ersetzt, so steigert sich die schlafmachende Wirkung deutlich. So entstehen die ebenfalls als Schlafmittel und Sedativa bewährten Stoffe: **Tetronal** und **Trional** (nach der Zahl der gesammten Aethylgruppen im Molekül benannt); letzteres (Trional) ist bei uns als **Methylsulfonalum** officinell. Die Dosen sind fast dieselben wie vom Sulfonal ( $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{5}$  weniger). Für beide: 0,5—2,0. *Ad 2,0 pro dosi! ad 4,0 pro die!* (Ph. Helv. wird voraussichtlich auch nachträglich diese Maxim.-Gaben festsetzen, vorläufig hat sie noch: *d. m. s.* 4 g, *d. m. pro die* 8 g.) Wird am besten in Pulverform gegeben.

**Chloroformium** (Ph. Helv.: Chloroformum) Chloroform  
(Trichlormethan)  $\text{CHCl}_3$ .

Das Chloroform wurde fast gleichzeitig von SOUBEIRAN (1831) und LIEBIG (1832) entdeckt. Seine eigenthümliche therapeutische Verwendung als Anästheticum am Menschen verdanken wir SIMPSON, welcher im Jahre 1847 seine ersten Beobachtungen darüber veröffentlichte. — Es wird auf verschiedene Weise durch Einwirkung von Chlorverbindungen auf reinen Weingeist erhalten. — Eine farblose Flüssigkeit von 1,485—1,489 spec. Gew., flüchtig, bei  $61^\circ$  siedend, besitzt einen eigenthümlich süßlichen Geruch. Reines Chloroform soll ohne Rückstand verdunsten, mit ihm geschütteltes Wasser („Chloroformwasser“) soll Lakmuspapier nicht röthen und keine Chlorreaction mit Silbernitrat geben. Wird eine wässrige Jodzink-Stärke-Lösung mit Chloroform geschüttelt, so darf sie nicht gebläut und das Chloroform nicht gefärbt werden. Ebenso soll reine concentrirte Schwefelsäure beim Schütteln mit Chloroform keine deutliche Färbung des Gemisches der beiden farblosen Flüssigkeiten veranlassen. Es löst sich wenig (0,75%) in Wasser, leicht in Weingeist, Aether und fetten Oelen. Aeusserst wichtig ist, dass man zu Narkosen nur reines Chloroform wähle. Wegen des umsetzenden Einflusses des Lichtes sollte das Chloroform stets in dunklem Glase aufbewahrt werden. — Durch Gasflammen werden Chloroformdämpfe zersetzt: es bildet sich u. A.  $\text{HCl}$  und Chlorkohlenstoffverbindungen (vielleicht [?] Phosgen, d. i. Kohlenstoffoxychlorid  $\text{COCl}_2$ ), wodurch der Operirende u. s. w. sehr belästigt werden kann.

**WIRKUNG AUF BAKTERIEN UND UNGEFORMTE FERMENTE.** Das Chloroformwasser hat die wichtige Eigenschaft, Bakterien zu vernichten, die Wirksamkeit der meisten ungeformten Fermente dagegen nicht aufzuheben, was für Forschung und Technik von Bedeutung geworden ist. Uebrigens ist Chloroform für viele Zellbestandtheile auch der höheren Organismen ein besseres Lösungsmittel als Wasser.

**WIRKUNG BEIM MENSCHEN.** Inhalation: Die ersten reichlicheren Dämpfe reizen die Schleimhaut der Augen, des Mundes, Rachens, erregen Husten. Bald treten in Folge von Resorption Erscheinungen auf, welche man als „Erregungsstadium“ bezeichnet hat: der Puls wird frequenter, die Athmung unregelmässig, die Conjunctiva injicirt, die Gesichtshaut röthet sich, und diese Röthung kann sich in Form von Flecken auch auf Hals, Brust und weiter ausdehnen; es kommen die Symptome der beginnenden Narkose, leichte Delirien, welche sich als heitere, fröhliche Stimmung oder als ängstliche Vorstellung mit abwehrenden Bewegungen äussern. Dieses „Erregungsstadium“ ist in Bezug auf Dauer und Symptome sehr ungleich: bei Kindern ist es meistens sehr kurz; bei weiblichen Erwachsenen äussert es sich sehr verschiedenartig, je nach der Individualität und der Gemüthsstimmung; bei Männern lässt der Eintritt der ersten Erscheinungen häufig lange auf sich warten (10 Minuten), namentlich bei solchen, die dem Alkoholenuss ergeben sind; dann äussern sich die Symptome häufig tumultuarisch, so dass eine Art tobsüchtiger Erregung sich einstellt. All-



mählich wird die Narkose intensiver: es sinkt die Frequenz des Pulses auf 80, 60 und noch tiefer; er wird zuerst voller, die Athemzüge werden regelmässig, seltener, tiefer; die vorher gerötheten Hautstellen blassen ab, die Schmerzempfindlichkeit verschwindet, die Reflexe fangen an zu erlöschen, die gesammte willkürliche Musculatur erschlafft; es stellt sich vollständige Bewusstlosigkeit ein. In diesem Zustande kann der Mensch durch vorsichtig fortgesetzte Chloroformirung mehrere Stunden erhalten werden. Im Beginne der Narkose, sowie bei ihrem Verklingen tritt zuweilen Erbrechen auf. Begünstigend für den Eintritt sowohl als auch für die Dauer der Narkose wirkt, zumal bei Potatoren, eine 20 Minuten vorher applicirte subcutane Injection von Morphin (10 bis 15 mg). Geht die Chloroformintoxication zu weit, so wird meist die Haut schnell auffallend blass, bedeckt sich oft mit kaltem Schweiss, zeigt Symptome der Cyanose; der Puls elend, von wechselnder Frequenz: noch einige schnappende Athemzüge treten auf, oder unvermittelt plötzlich hört die Athmung auf — und der Tod droht: in diesem kritischen Moment kommt es vor Allem darauf an, die Blutcirculation und die Respirationsbewegungen wieder anzuregen, was oft dadurch gelingt, dass man in regelmässigen kurzen Intervallen den Unterleib gegen das Zwerchfell presst, ferner durch Reiben der Haut der Brust und des Gesichtes mit einem kaltfeuchten Tuche oder Peitschen der zugänglichen Hautpartien mit einem solchen u. s. w., eventuell gelingt es durch Anwendung künstlicher Athmung. Der Erfolg zeigt sich in Röthung der Haut des Gesichtes und der Brust und in wieder eintretenden Athemzügen und Fühlbarwerden des Pulses. Ferner können Erstickungsfälle auch indirect durch Chloroform dadurch entstehen, dass die Zunge des Narkotisirten mit der Zungenwurzel nach hinten fällt und den Luftzutritt versperrt oder dass Erbrochenes in Folge der Anästhesie in den Larynx geräth, was verhütet werden muss. Auch ist stets bei Unfällen für frische Luft im Zimmer durch Oeffnen der Fenster zu sorgen.

Der (ohne Zwischenfall) Chloroformirte erwacht, wenn kein neues Chloroform dargereicht wird, gewöhnlich bald aus seinem Zustande mit vollständiger Amnesie des Vorgefallenen. Ein sehr häufig sich einstellender Folgezustand ist ein mehr oder weniger lang dauernder Brechreiz.

Von Cautelen bei vorzunehmenden tieferen Narkosen ist namentlich hervorzuheben: dass man — zur Vermeidung des Erbrechens — dem Patienten mehrere Stunden vor der Narkose keine feste Nahrung verabfolgen lässt; dass während der Narkose alle beengenden Kleidungsstücke um Hals und Brust entfernt werden: dass Masken und

Apparate angewendet werden, welche nur geringe Befeuchtung mit Chloroform verlangen; dass die Chloroformdämpfe womöglich (s. w. unten) in controllirter Menge der Luft beigemischt seien oder dass wenigstens das flüssige Chloroform in regelmässig aufeinander folgenden Tropfen (z. B. durch ein Tropfglas) aufgeträufelt und nicht periodisch in grösseren Quantitäten aufgegossen werde; dass neben den Chloroformdämpfen auch Raum zur Einathmung atmosphärischer Luft gelassen wird, und dass derjenige, welcher die Narkose leitet, nur dieser (und nicht z. B. der Operation) seine Aufmerksamkeit zuwendet, und stets Athmung und Puls scharf im Auge behält.

Gefährlich ist das Chloroformiren bei acuten und chronischen Affectionen des Herzens und der Lunge, bei sehr blutarmen Individuen und bei vorgerücktem senilen Zustande, ganz besonders auch bei schwereren Diabetesformen; hier schliesst sich öfters unmittelbar tödtlich endendes *Coma diabeticum* an (was auch für die Narkose mit Aether gilt). — Potatoren bedürfen zur Narkose gewöhnlich grösserer Mengen von Chloroform. Ebenso beobachtet man, dass bei Kindern innerhalb der ersten Lebensmonate verhältnissmässig viel Chloroform (und Zeit) verbraucht werden muss, bis eine tiefe Narkose sich einstellt. Es rührt dies wohl daher, dass diese ein geringes Athmungsbedürfniss haben, und dass der Athem bei ihnen reflectorisch oder instinctiv angehalten wird.

Das Chloroform wird vom Blute der Lungencapillaren aufgenommen; selbst bei schwer narkotisirten Thieren enthält das Blut nur circa 0,0035 % Chloroform, d. i. nennenswerth weniger, als es an sich aufnehmen vermag. Die rothen Blutkörperchen nehmen wesentlich (etwa vier Mal) mehr Chloroform auf, als das Serum; aber in ihnen ist nicht das Hämoglobin der Chloroform bindende Stoff, vielmehr das Lecithin, das Cholesterin (und die Fette). Nach Beendigung der Inhalation verlässt das Chloroform das Blut, und zwar wegen seiner Flüchtigkeit theils durch Verdunstung aus der Lungenoberfläche, theils wird es im Harn, und zwar einerseits in Spuren unverändert, andererseits in Form einer noch nicht ganz sicher erkannten organischen chlorhaltigen Verbindung (vermuthlich mit Glykuronsäure gepaart [s. bei Chloral]) ausgeschieden, wobei diese dem Urin reducirende Eigenschaften verleiht (Zucker vortäuschend); zu einem Theile wird das Chloroform zersetzt, wobei Chloride entstehen.

Während der Restitution gibt es dann (bei Thieren nachgewiesen) ein Stadium, in welchem das Gehirn mehr Chloroform enthält als das zuführende Blut (vergl. S. 26).

In etwa  $\frac{1}{3}$  der Fälle zeigt sich nach der Narkose für einige Zeit

Eiweiss im Harn, zuweilen auch Cylinder u. s. w.; meist gleicht sich diese Nierenstörung bald ganz aus.

Zuweilen beobachtet man aber, zumal nach länger dauernden Chloroformnarkosen, trotz völliger Wiederherstellung des Bewusstseins, einen tödtlichen Ausgang innerhalb eines oder weniger Tage. Die Erklärung für diese „Nachwirkung“ dürfte in solchen Fällen die meist (aber nicht immer) aufgefundene fettige Degeneration des Herzmuskels, der Nierenepithelien u. s. w. (vielleicht auch nachträgliche intravitale Gefässverstopfungen?) abzugeben haben. Entsprechend jenen Degenerationen (s. unter Arsenik) nimmt unter Verminderung des Körpergewichtes die N-Ausfuhr zu. Ausserdem zeigt sich beim Menschen im Harn eine Cystin-ähnliche (S-haltige) Substanz. Die Schädigung der rothen Blutkörperchen manifestirt sich durch das Auftreten von Urobilin ebenda.

Durch freiwillig, missbräuchlicherweise häufig wiederholte und lange Zeit fortgesetzte Inhalationen dieses Mittels (und ebenso des Aethers) kann eine unwiderstehliche Passion für Chloroform und chronisch-toxischer Zustand entstehen, welcher sich durch Functionsstörungen des Grosshirns, namentlich Schwächezustände kennzeichnet. —

Unmittelbar — ausserhalb des Körpers — dem Blute zugesetzt zerstört Chloroform die rothen Blutkörperchen; im lebenden Chloroformirten ist Derartiges nicht zu constatiren, — wohl aber deutet das Auftreten von Gallenfarbstoff und Urobilin im Urin (besonders bei Hunden) und Icterus auf eine schwerere Schädigung der Erythrocyten (was Ursache zu Thrombosirungen unter Umständen werden könnte).

Aus Thierversuchen ist ausser dem bereits Erwähnten noch hervorzuheben: Kaninchen zeigen bei Einathmung der Chloroformdämpfe durch die Nase einen für Chloroform nicht charakteristischen Reflexcomplex, der vom Trigeminus aus (auch bei Reizung mit  $\text{NH}_3$  oder Tabakrauch u. s. w.) zu Stande kommt: Hemmung der Athmung, des Herzschlags u. s. w. Beim Menschen ist dieser Reflex nicht nachzuweisen. Trotzdem ist Cocaïnisirung der Nasenschleimhaut vor der Chloroformirung zum Schutz gegen unangenehme Zufälle, als angeblich für den Patienten nützlich empfohlen worden. — Der procentische Chloroformgehalt, der in der Inspirationsluft enthalten sein muss, um Narkose zu erzeugen, liegt zwischen 0,5 und 1,3%, bei verschiedenen Thieren zeigen sich hierin rein individuelle Verschiedenheiten. Dieselbe „Dosis“ in diesem Sinne, die bei dem einen Thiere noch unwirksam ist, kann bei einem anderen Thiere derselben Species bereits stark narkotisch oder gar lebensgefährlich sein. Aehnliches gilt für den

Menschen. Man beachte, dass der angegebene Procentgehalt im Mittel nur etwa 5% der Sättigung entspricht. — Die betäubende Wirkung ist eine directe (s. S. 25). Ferner: Wenn am Frosche die obere Hälfte des Rückenmarks für Blut und Chloroform zugänglich ist, die untere Hälfte vor der Vergiftung geschützt bleibt, so erhält man in der ersten Zeit auf Reizung der Haut des Hinterbeins Bewegungen der Arme, aber auf Reizung der Armhaut treten keine Bewegungen der hinteren Extremitäten auf: es ist also im Hals- und Brustmarke die motorische Bahn noch wegsam, die sensible bereits verlegt, gelähmt. Am Säugethiere lässt sich durch vorsichtige Chloroformirung der Blutdruck in Folge Beseitigung des Gefässtonus allmählich bis zu Null herunterbringen, ohne dass die Athmung erlischt. Beim Aethyläther dagegen erlischt die Athmung früher. Beim Chloroform wird der Gefässtonus erst bedeutend abgeschwächt (und durch correcte Leitung der Narkose kann dies trotz tiefer Chloroformirung vermieden werden), nachdem Betäubung des Grosshirns und Verminderung der Reflexe schon längst besteht; Amylnitrit und Nitroglycerin lassen diese vasomotorische Wirkung vor der Betäubung schon erscheinen.

Wenn bei Chloroform oder sonst in Folge allgemeiner Gefässerweiterung der Blutdruck tief sinkt, so verblutet sich das Thier in sein Venensystem hinein. Die Arterien werden leer, also eng, in Folge allgemeiner Erweiterung.

Die vasomotorischen Centren sind in schwerer Chloroformnarkose wie nach Chloralhydrat reflectorisch unerregbar.

Je allmählicher die Thiere mehr und mehr chloroformirt werden, desto gewisser sieht man — wenn auch allmählich ebenfalls erlahmend — Herzschlag und, wie erwähnt, Athmung fortbestehen, während der Blutdruck auf ein Minimum sinkt; je massiger der Einathmungsluft Chloroformdämpfe beigemischt werden, um so leichter kommt es zu schneller Herzlähmung — mit Dyspnö und eventuell Krämpfen. Im ersteren Falle, also bei Fortbestehen der Herzthätigkeit, wirkt künstliche Athmung (chloroformfreier Luft) selbst noch in extremis sicher lebensrettend, indem es aus den Alveolen und so indirect aus dem Lungenblute das Chloroform herausschafft; indess lässt sich dieser Versuch nicht so beliebig oft wiederholen, wie bei Aether, da hier [bei Chloroform] Schädigungen des respiratorischen und circulatorischen Apparats zurückbleiben, die sich schliesslich in lebensgefährlicher Weise summiren. — Dass die Blutdrucksenkung (vergl. Amylnitrit) bei sachgemässer, d. i. allmählicher Chloroformirung der Thiere vom vasomotorischen Apparate und nicht vom Herzen abhängig ist, geht aus Versuchen hervor, in denen man das Blut eines chloroformirten Thieres

ein Mal zum Hirn, das andere Mal ins Herz und nicht in das Hirn eines anderen Thieres leitete, dessen Blutdruck gemessen wurde. Gleichzeitig beweist dieser Versuch die centrale Wirkung.

Zu (therapeutischer) Einbringung in den Magen, in das Rectum oder subcutan eignet sich das Chloroform wegen seiner reizenden Eigenschaften nicht recht; doch ist es (zu 25 Tropfen mit Wasser u. s. w. mehrmals täglich) innerlich gegen Cholera empfohlen worden.

Bei interner Vergiftung kann es zum Absterben der Magenschleimhaut, zu localen, ausgedehnten Thrombosen, Blutungen u. s. w. kommen. Hierbei ist zu beachten, dass wegen dieser localen Circulationsstörungen die Resorption sehr verzögert werden kann, und es kann die betäubende Wirkung bei Darreichung selbst grösserer Mengen um so eher geringfügig bleiben, als hier nur ein Bruchtheil des Gesamtblutes mit dem Gifte in Berührung tritt, während in der Lunge ein capillarer Querschnitt des gesammten Blutes dem Chloroform zugänglich wird.

Es kann als symptomatisches Heilmittel auf dem Wege der Inhalation in refracta dosi verwendet werden: gegen Keuchhusten, hartnäckigen Hustenreiz, asthmatische Anfälle und gegen convulsivische (z. B. toxische) Zustände, bei übergrosser Reflexerregbarkeit, auch als palliatives Mittel bei heftigen Neuralgien.

Ueber die „Dosen“ (in Gewichtszahlen) im gewöhnlichen Sinne (vgl. dagegen oben die Dosirung im Gasgemische) lässt sich begreiflicher Weise bei einer so flüchtigen Substanz, und da sie nur auf dem Wege der Inhalation verwendet wird, nichts Bestimmtes sagen. Man braucht, je nachdem, 5—50,0 für eine vollständige Narkose. Es ist ein Desiderat, dass die oben angegebenen Procentverhältnisse der Chloroformbeimengung zur Einathmungsluft praktisch in exacter Weise berücksichtigt würden.

Oertlich bewirkt das Chloroform zunächst eine weissliche Entfärbung der Epidermis mit darauffolgenden Reizerscheinungen, wie Gefühl von Wärme und Brennen mit bald eintretender Hyperämie und Entzündung. Chloroform durchdringt also die Epidermis. Dass die Erleichterung mancher schmerzhafter Affectionen tieferer Theile, welche nach Application von Chloroform auf die bedeckende Haut manchmal aufzutreten scheint, eine andere sei als bei den „Derivativen“ (siehe Rubefacientia), ist wohl sicher zu verneinen. — Das Chloroformwasser („aqua chloroformata“) ist ziemlich stark antiseptisch und wird deshalb als Constituens für subcutane Injectionen, auch zu Magenausspülungen (aa mit Wasser) empfohlen. Gegenüber Typhus- und Cholerabakterien ist Chloroform ein sehr wirksames Desinfectans — z. B. in der Wäsche, im Trinkwasser — und hat vor anderen Mitteln hier einen Vorzug, insofern es durch Verflüchtigung hinterher leicht und völlig entfernt werden kann. Das „Chloroformwasser“ ist

als Mund- und Gurgelwasser bei Typhus, zur Ausspülung von Blase, Urethra, Rectum u. s. w., bei Cystitis, Urethritis u. s. w., neuerdings empfohlen worden und könnte, innerlich, gegen Cholera vielleicht nützlich sein.

Dos. f. d. innerl. Gebrauch: *Ad 0,5! pro dosi, pro die ad 1,5!*

Man wendet örtlich das Chloroform an, indem man Watte, Flanell u. dergl. mit ihm befeuchtet auflegt oder es zu Einreibungen benutzt, gemischt mit Weingeist, fetten Oelen, Terpentinöl in Mischungen von 5—10%. *Oleum Chloroformii* (Chloroform und Ol. Olivarum zu gleichen Theilen) (Ph. Helv.: Chlorof. 1, Ol. Oliv. 3.)

Bevor das Chloroform als anästhesirendes Mittel in Anwendung kam, bediente man sich des **Aethers**. Er wurde als für diesen Zweck geeignet zuerst von Jackson und Morton in Boston im Jahre 1846 in die Praxis eingeführt. Bald darauf kam die Entdeckung Simpson's und verdrängte den Aether, weil letzterer grössere Quantitäten erforderte und die Anästhesie langsamer eintrat und schneller verging; dabei zeigte sich das Aufregungsstadium bei Chloroform kürzer und das Einathmen für den Patienten angenehmer. In neuerer Zeit gewinnt der Aether wieder mehr Anerkennung, zumal auch in Mischung mit resp. nach Chloroform. Es bedarf eines Gehaltes der Inspirationsluft von etwa  $3\frac{1}{2}$ —5%, um Thiere zu betäuben (entsprechend etwa 10% der Sättigung der Luft an Aetherdampf). Auch hier zeigen sich, wie beim Chloroform, bei Thieren (und Menschen) grosse individuelle Verschiedenheiten in der Empfindlichkeit. Aether ist im Thierexperimente in Bezug auf diese Dosirung weniger gefährlich als Chloroform: — die Dosis darf erheblich über das Erforderliche gesteigert werden, was beim Chloroform nicht angeht. Ist die Narkose erzielt, so genügen kleinere Gaben (schwächere Concentrationen der Inspirationsluft) um die Wirkung zu verlängern, und diese sind bei Aether ganz ungefährlich, während beim Chloroform von Zeit zu Zeit die Zufuhr ganz ausgesetzt werden muss, wenn jede Gefahr vermieden werden soll. Die Athmungs- und Circulationslähmung tritt bei Aether nicht so leicht ein wie nach Chloroform, und rechtzeitige künstliche Athmung rettet die Thiere stets. Unangenehm sind bei Aether die massenhaften Secretionen auch in den Luftwegen, welche zu consecutiven Bronchopneumonien führen können (wie es scheint durch vorgängige Darreichung von Atropin zu verhüten). Auch ist auf die Gefahr der Gefässzerreissungen (blutiger Apoplexien u. s. w.) bei Aether mehrfach hingewiesen worden. — Je nach der Applicationsmethode werden 50—100 g oder wesentlich mehr für eine Narkose verbraucht (s. oben bei Chloroform).

Von England aus, namentlich durch Richardson, wurde statt des Chloroforms das Methylchlorid (Dichlormethan)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zur anästhesirenden Inhalation empfohlen. Diese Substanz ist flüchtiger und viel theurer als Chloroform; sie soll gewisse Vorzüge gegenüber dem Chloroform besitzen, so namentlich weniger reizend wirken und auch die nachträglichen Erscheinungen vom Magen her, wie Erbrechen, sollen viel seltener eintreten. Tödliche Wirkungen lassen sich bei keiner dieser Substanzen vermeiden; bei grosser Vorsicht kann in dieser Beziehung zur Verhütung (s. oben) Vieles geschehen, aber absolute Sicherheit hat man nie.

Aus der grossen Zahl der im Laufe der Jahre empfohlenen Anästhetica mögen hier noch genannt werden:

- 1) Das Trichloräthan s. Methylchloroform  $\text{CH}_3\text{CCl}_3$ .
- 2) Das Monochloräthylchlorid  $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CHCl}_2$ , welche beide in schwächeren Dosen als Chloroform zur Wirkung gelangen und keine üblen secundären Folgen äussern sollen. — Ebenso Aethylidenchlorid  $\text{CH}_3 \cdot \text{CHCl}_2$ .
- 3) Aether bromatus, Aethylbromid (officinell)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ , in England und Amerika unter der Bezeichnung „hydrobromic ether“ bekannt. Siedepunkt:  $39^\circ\text{C}$ . Spec. Gew. 1,45. Dieses angenehm riechende, für kurz dauernde

Narkosen, namentlich bei Zahnextraktionen, brauchbare Anästheticum, welches in absolut reinem Zustand hierbei Vorzüge vor Aether und Chloroform zu besitzen scheint, wurde früher vielfach in ungenügend gereinigtem Zustande, d. h. vermengt mit giftig wirkenden Bromirungsproducten und Kohlenwasserstoffen angewendet und war eine Zeit lang wegen schwerer unglücklicher Zufälle fast gänzlich verlassen. Meist besteht schon vor Eintritt der Bewusstlosigkeit eine Analgesie. Völlige Muskeler schlaffung kommt nicht zu Stande. (Dosis: von 3,0 aufwärts).

- 4) Pental (Amylen)  $C_5H_{10}$ . Siedepunkt:  $37,5^\circ C$ .; von unangenehmem Geruche. In neuerer Zeit mehrfach angewandt. Keine Muskeler schlaffung. Wie voriges für kleine Operationen geeignet.

**Bromoformium**, *Bromoform*  $CHBr_3$  (officinell); farblose, angenehm riechende (lichtempfindliche) Flüssigkeit, siedet bei  $150^\circ C$ . Mit Alkohol 2:10, Mucil. Gummi und aromatischem Sirup  $\overline{aa}$  60, D. in vitro nigro, stündlich einen Kaffeelöffel voll, gegen Keuchhusten neuerdings sehr empfohlen (20 Tropfen scheinen *pro die* die äusserste zulässige Gabe zu sein). *Ad 0,5 pro dosi! ad 1,5 pro die!*

### Nitrogenium oxydulatum, Stickstoffoxydul $N_2O$ .

Es ist ein farbloses Gas von süsslichem Geschmacke, condensirbar.

Athmet man reines, d. h. unvermishtes  $N_2O$  ein, so bemerkt man Benommenheit und starkes Trommeln vor den Ohren, dann folgt ein angenehmer Rausch; sehr bald tritt Bewusstlosigkeit ein, während die Versuchsperson für den Beobachter das Bild der — thatsächlich ja auch neben einer pharmakodynamischen Betäubung vorliegenden — Erstickung bietet: Cyanose u. s. w. Wird die Inhalation unterbrochen, so geht die Erholung rasch vor sich und ohne Zurücklassung von Nachwirkungen.

Wird  $N_2O$  gemischt mit O (4 Vol.  $N_2O$  und 1 Vol. O) (aus einem geeigneten Apparate) eingeathmet, so tritt die Erstickung nicht ein, und es zeigt sich nur der rauschartige Zustand, dem sich ein angenehmes Wärmegefühl im ganzen Körper anschliesst; eine rieselnde Empfindung durchzieht namentlich die Extremitäten, der ein Gefühl von ausserordentlicher Leichtigkeit der Glieder nachfolgt. Die Bewegungen werden maasslos, die Haltung des Körpers schwankend. Die Empfindlichkeit wird vermindert, und zwar nach der Richtung der Analgesie, weniger nach der der Anästhesie. Das Bewusstsein erhält sich theilweise, der Ideen gang wird schwungvoll, bilderreich. Fast bei jedem, der das Gas einathmet, zeigen sich Aeusserungen von Heiterkeit. (Dyspnö stellt sich nur ein, wenn kein genügender Vorrath von O mehr vorhanden ist.)

Mit Luft gemischt (Lachgas) eingeathmet, erzeugt das  $N_2O$  nur einen meist fröhlichen Rausch ohne Analgesie. Dagegen ist auch durch dieses Gemisch völlige und zwar ungefährliche Narkose zu erreichen, wenn die Einathmung in einem Raume vorgenommen wird, in welchem der Luftdruck gesteigert ist, und zwar um 14—18 cm Hg. Die Narkose

kann beliebig lange fortgesetzt werden, und unangenehme Nachempfindungen fehlen. Dazu bedarf es eines eigens construirten eisernen Cabinets.

Das Stickoxydul wird vom Blute gelöst, erleidet in ihm, soviel bekannt, keine Zersetzung und wird ziemlich schnell zunächst durch die Lungen, vielleicht aber auch auf anderen Wegen wieder ausgeschieden.

THERAPEUTISCHE ANWENDUNG. Das Einathmen des unvermischten Gases, um Analgesie hervorzubringen, wird fast ausschliesslich nur in der Zahnheilkunde angewendet, um während der kurzen Zeit der Zahnextraction Unempfindlichkeit zu bewirken. Absolut gefahrlos ist dies zwar auch nicht, aber die Zahl der Opfer ist hier kleiner als bei anderen Mitteln. Gewöhnlich lässt man das Gas aus einem Gasometer mit passendem Mundstücke einathmen. Zu einer 2—3 Minuten dauernden Narkose ist je nach Umständen ein Quantum von 3—15 Liter erforderlich. Sobald sich Cyanose einstellt, muss mit dem Einathmen ausgesetzt werden. Jedenfalls ist die Anwendung der Mischung von  $N_2O$  mit O (oder mit Luft in comprimirtem Raume) empfehlenswerth. Erstere Methode wird neuerdings vielfach in der Geburtshilfe verworthen.

Von einzelnen Beobachtern ist ein Gemenge von z. B. 19 l  $N_2O$ ,  $\frac{3}{4}$  l Luft und den Dämpfen von 9,0 Chloroform als sicher wirkend empfohlen worden. Indess ist hier (s. unter „Chloroform“) der Chloroformgehalt viel zu hoch: es wäre ein Zusatz von 0,5% Chloroform überreichlich. Auch die Mischung von  $N_2O$  mit Aether oder Aethylenchlorid hat man als angeblich sicher wirkendes Anästheticum in Anwendung gezogen.

Diese Einathmungen in verschiedenen Gemengen sind ebenfalls mit Erfolg versucht worden gegen Asthma, Dyspnö, Stenokardie, Schlaflosigkeit.

Einzelne Beobachter wollen auch Erfolg gesehen haben(?), wenn anstatt der Einathmungen Wasser, mit  $N_2O$  gesättigt, getrunken wurde, und zwar als palliatives Mittel bei den genannten krankhaften Zuständen. Dabei soll ein solches Getränk stark diuretisch wirken.

### Bromide.

**Kalium bromatum**, Bromkalium KBr. Krystallisirt in Würfeln, ist farblos, lichtbeständig, ohne auffallenden Geruch, von scharfem salzigen Geschmacke, in Wasser leicht löslich.

PHYSIOLOGISCHE-TOXISCHE WIRKUNGEN. In Dosen von 1—2,0 täglich bewirkt es keine auffallenden Erscheinungen.

Grosse Dosen, z. B. 15,0 innerhalb 12 Stunden genommen, ergeben beim Menschen: Vergrösserung der Empfindungskreise der Haut (also Abnahme des Raumsinnes der Haut), Neigung zur Ruhe, vermehrte Speichelabsonderung; bei noch grösseren Gaben: Gefühl von Schwindel, Kopfschmerz, Stupor, ataxieähnliche Zustände; die Reflexbewegungen allgemein abgeschwächt, Abnahme der Puls- und Respirationfrequenz



und der Temperatur. Diese Symptome schwinden bald, nachdem das Mittel ausgesetzt worden ist.

Es gibt aber einen hartnäckigeren, chronischen Zustand von Bromismus, welcher durch mittelgrosse, längere Zeit genommene Gaben (2—4,0 täglich) hervorgebracht werden kann: akneartige Exantheme auf der Haut, Entzündungen drüsiger Organe (Mastitis u. s. w.), Abnahme des Ernährungszustandes, motorische Schwäche, Zittern, verminderte Reflexreizbarkeit, Herabsetzung der psychischen Functionen.

Bromnatrium hat die gleiche Wirkung. Im Thierexperimente vermindern Bromnatrium und Bromkalium die Reflexerregbarkeit schon in Dosen, in denen die Chloride noch wirkungslos sind. Es ist wohl sicher, dass hierbei nicht die Bromsalze als solche wirken, sondern das in ihren Lösungen enthaltene ionale Brom (s. Jod). Die Pulswirkung und wohl noch manche andere Erscheinung der acuten Bromkaliumintoxication hängt vom Kalium, nicht vom Brom ab (s. Kaliumsalze). Die Bromide gehen in alle Se- und Excrete über (auch in die Milch).

Man hat das Bromkalium angewendet bei Epilepsie. Jedenfalls ist es ein Palliativmittel, um die Heftigkeit des Paroxysmus und die Zahl der Anfälle zu vermindern. Je nach dem individuellen Falle gibt man es in hohen Dosen kurz vor dem muthmaasslich bald eintretenden Anfalle oder in refracta dosi längere Zeit hindurch. Ferner bei Chorea mit wechselndem Erfolge; ferner als sedatives Mittel bei habitueller Schlaflosigkeit. Als palliatives Mittel bei Neuralgien verschiedener Art. — Bei Neurosen, deren Sitz und Ausgangspunkt in die Genitalapparate beiderlei Geschlechts verlegt wird, hat man es auch mit Erfolg angewendet. So auch beim Erbrechen Schwangerer, wo es manchmal überraschend gute Dienste leistet.

**DOSEN.** Das Bromkalium wird gewöhnlich vom Magen gut ertragen; man kann bei Erwachsenen 1—10,0 in 24 Stunden geben, in Solution oder Pulverform. Man rechnet gewöhnlich als *dos. max. sing.* bei Erwachsenen 4,0, *dos. max. pro die* 10,0.

**Natrium bromatum**, Bromnatrium NaBr. Weisses krystallinisches Pulver, in 1,8 Thl. Wassers löslich; Dos. 1—10,0 *pro die*. Da bei dem Gebrauche der Bromalkalimetalle die sedative Wirkung hauptsächlich dem Brom zugeschrieben wird, so gibt man dem Natriumsalz den Vorzug, um die Nebenwirkungen des Kaliums zu vermeiden, und in der That hat die Erfahrung gezeigt, dass das Bromnatrium besser ertragen wird und auch ohne Beeinträchtigung der Wirkung längere Zeit fortgenommen werden kann, ehe unangenehme Wirkungen auftreten.

**Ammonium bromatum**, Bromammonium  $\text{NH}_4\text{Br}$ . Weisses krystallinisches Pulver, in Wasser und Weingeist leicht löslich. Dos. 1—5,0 *pro die*.

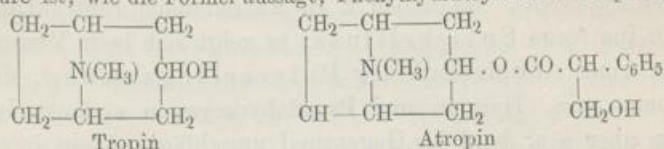
Im Handel existirt das „ERLENMEYER'sche Bromwasser“ (Kal. bromat. und Natr. bromat. aa 4,0, Ammon. bromat. 2,0 gelöst in Kohlensäure-Wasser 750,0) in  $\frac{1}{2}$  l-Flaschen; glasweise zu nehmen. Bequemer und ökonomischer sind die „Brause-Bromsalze“ des Handels zu *ex tempore*-Bereitung der analogen Lösung (in Wasser).

## Die Belladonnagruppe.

Aus der Familie der Solaneae sind ähnlich wirkend neben *Atropa Belladonna* noch *Hyoscyamus niger*, *Datura Stramonium*, *Scopolia japonica* und *Duboisia myoporoides*. Aus der Wurzel der ersteren ist 1831 von MEIN das Alkaloïd Atropin, 1833 dasselbe von GEIGER und HESSE aus den übrigen Theilen der Pflanze dargestellt worden. Neben ihm kommt in der *Belladonna* noch ein anderes, ihm isomeres Alkaloïd vor, das zuerst im *Hyoscyamus niger* gefunden wurde und deshalb Hyoscyamin heisst. Hyoscyamin und Atropin sind auch in der *Datura Stramonium* das Wirksame.

Atropin sowohl als Hyoscyamin zerfallen unter  $H_2O$ -Aufnahme, wenn Barytwasser oder concentrirte  $HCl$  auf sie in der Hitze einwirken, in ein neues, unwirksames Alkaloïd Tropin und in Tropasäure:  $C_{17}H_{23}NO_3 + H_2O = C_8H_{15}NO + C_6H_5CH \begin{matrix} \text{CH}_2OH \\ \text{COOH} \end{matrix}$ .

Tropasäure ist, wie die Formel aussagt, Phenylhydracrylsäure. Tropin ist wohl



Tropin enthält demnach einen siebengliedrigen Ring, in dem zwei C-Atome brückenförmig durch ein N-Atom verknüpft sind, so dass es in gewissem Sinne auch ein Piperidinderivat ist (Piperidin ist mit Wasserstoff gesättigtes Pyridin, s. S. 27). Aus Tropin und Tropasäure entsteht beim gelinden Erwärmen in sehr verdünnter Salzsäure — unter  $H_2O$ -Abgabe (seitens der  $COOH$ -Gruppe der Säure und der  $OH$ -Gruppe des Tropins) und ätherartiger Bindung — wieder Atropin, so dass man Hyoscyamin in Atropin, nicht aber umgekehrt dieses in jenes überführen kann. Nimmt man hierbei statt der Tropasäure die Mandelsäure (Phenylglycolsäure =  $C_6H_5 \cdot CH \begin{matrix} OH \\ COOH \end{matrix}$ ), so entsteht das in der Natur, so viel bekannt, nicht vorkommende Homatropin, welches dem Atropin ähnlich, aber flüchtiger wirkt. Im *Hyoscyamus* findet sich ausser dem Hyoscyamin auch noch ein Alkaloïd Hyoscin  $C_{17}H_{21}NO_4$ , welches sich analog in Tropasäure und ein unwirksames Alkaloïd, Scopolin oder Oscin  $C_8H_{13}NO_2$  spalten lässt. Identisch mit dem Hyoscin ist wahrscheinlich (aber nicht unbestritten) das Scopolamin aus der *Scopolia japonica* („japanische *Belladonna*“), das sich auch in dem *Hyoscyamus* und in der *Duboisia* vorfindet.

ALLGEMEINES ÜBER DIE PHYSIOLOGISCHE WIRKUNG. Die Pflanzenfresser sind gegen diese Gifte sehr widerstandsfähig. Blattläuse, Raupen und Schnecken gedeihen auf diesen Pflanzen und können ebenso wie pflanzenfressende Säugethiere, die mit Belladonnablättern u. s. w. gefüttert sind, für den Fleischfresser und Omnivoren, der sie verzehrt, giftig werden.

Auf den Menschen wirken alle genannten (und verwandten, aus anderen aromatischen Säureradicalen und Tropin künstlich gebildeten) Alkaloïde (sog. „Tropeïne“) einerseits narkotisch auf das Hirn: das Hyoscin mehr schlafmachend, aber schon dieses, mehr noch das Hyoscyamin, und noch mehr das Atropin, zunächst mehr Verwirrung und Delirien erzeugend, erst später comatösen Zustand bewirkend. Sodann besitzen alle eine Einwirkung auf 1) die Vagusendigungen im Herzen

(Hemmungsapparate des Herzens) und ebenso auf die hemmende Splanchnicusperipherie, 2) die Endigungen der cerebrospinalen secretorischen Nerven, 3) auf die Endigungen des Oculomotorius im Sphincter iridis und Ciliarmuskel, sowie anderer ebenfalls in glatten Muskeln sich ausbreitenden Cerebrospinalnerven.

Bei ihrem Einmarsche in die unter 1—3 genannten Elementarapparate erregen diese Gifte sie mehr oder weniger schnell vorübergehend. Am flüchtigsten und nur nach kleinen Gaben und bei einiger Aufmerksamkeit des Beobachters deutlich ist diese erregende Wirkung am Atropin, — etwas länger und deutlicher beim Homatropin, — am deutlichsten und länger dauernd beim Hyoscin und Pseudohyoscyamin (aus der *Duboisia*). So haben z. B. Katzen nach Einträufung von Atropin ins Auge Speichelfluss; es zeigt sich beim Menschen im Beginne einer Atropinvergiftung Pulsverlangsamung, die aber bei Homatropin, Hyoscin und Pseudohyoscyamin andauernder, bei Atropin aber sehr bald ins Gegentheil umschlägt. Denn in einigermaßen grösseren Gaben (s. S. 8 u. 30) lähmt Atropin und ebenso Homatropin und Hyoscin die genannten Apparate, und die betreffenden physiologischen Functionen sind dann erloschen: die Herzhemmung ist vorüber (Pulsbeschleunigung), die Secretionen versiegen (Trockenheit der Haut, des Mundes, des Schlundes, Unmöglichkeit zu schlucken u. s. w.), (die Urin- und die Milchabsonderung werden nicht aufgehoben), Accommodation für die Nähe ist unmöglich, die Pupille erweitert (wegen Lähmung der äussersten Oculomotoriusperipherie) u. s. w. Diese Lähmung ist nicht sofort eine absolute: im Anfange können sehr starke Reize (elektrische, Pilocarpin, Physostigmin) die Function noch hervorrufen (s. S. 29 f.) — später — bei grösseren Gaben ist auch dieses erfolglos. Athmungsbedürfniss und Blutdruck werden (und zwar letzterer nicht bloss mittels der Beschleunigung des Herzschlages in Folge Vaguslähmung) von den Tropeinen gesteigert. Die Tropeine gehören zu den gewöhnbaren Giften; dies zeigt sich in Bezug auf Herz-, Hirn-, Speicheldrüsen u. s. w.

**Folia<sup>1)</sup> Belladonnae** (Ph. Helv.: Folium B.), Tollkirschenblätter.

Blätter von *Atropa Belladonna* L. (Solanee) Tollkirsche, Tollkraut, im 16. Jahrhundert als *Solatrum furiale* und *Solatrum mortale* bekannt.

Sämmtliche Theile der Pflanze enthalten neben Hyoscyamin das Atropin; der

<sup>1)</sup> Die Ph. Helv. setzt überall den betreffenden Pflanzentheil in den Singularis, also: Folium, Semen, Flos, Radix, Tuber u. s. w.; das Arzneib. f. d. D. R. schreibt zwar Semen, Radix u. a., dagegen Tubera, Folia, Flores. Um Wiederholungen zu vermeiden wählen wir nur die eine Schreibweise, die letztere.

Gehalt variirt nach der Jahreszeit: ganz junge Wurzeln enthalten nur Hyoscyamin, je älter sie werden um so mehr überwiegt das Atropin; auch in den unreifen Beeren herrscht ersteres vor; während in der künstlichen Synthese aus Tropasäure und Tropin Atropin sich leichter bildet als sein Isomeres, entsteht in der Pflanze letzteres eher — also wohl leichter als jenes. Im Juli ist die Pflanze am reichsten an Atropin; die Wurzel enthält dann bis zu 0,6%; junge holzarme Wurzeln sind giftiger als alte holzige; getrocknete Früchte 0,9%, getrocknete Blätter 0,9% Atropin.

Atropin  $C_{17}H_{23}NO_3$ , krystallisirbar, etwas flüchtig, von bitterem, unangenehmem Geschmacke, löslich in 200 Thl. kaltem und 50 Thl. warmem Wasser, in 20 Thl. Aether und in  $1\frac{1}{2}$  Thl. Alkohol. Es bildet mit Säuren krystallisirbare Salze, welche in Wasser sehr leicht löslich sind.

PHYSIOLOGISCH-TOXISCHE WIRKUNGEN DES ATROPINS. Atropin wird leicht resorbirt. Es erzeugt: Trockenheit des Mundes und Schlundes, Schlingbeschwerden, Schwierigkeit zu sprechen und Aphonie (wegen des Austrocknens der Stimmbänder). Trockenheit und erythemartige Röthung der Haut; Sehstörungen: Amblyopie, Pupillenerweiterung, Accommodationslähmung; zuerst Pulsverlangsamung (bis zu etwa 40 in der Minute); dann bald sehr grosse Pulsbeschleunigung (bis zu 150 in der Minute), Gefühl von Spannung im Kopfe, sich steigend zu Schmerz, Schwindel, Gesichtshallucinationen, Delirien, heitere, ängstliche, mit motorischem Drange, oft Tobsucht; dabei der Gang unsicher, Sensibilität im Allgemeinen abgeschwächt. Der Puls zeigt sich anfangs stärker gespannt als normal, die Athmung beschleunigt. Damit können sich verbinden: Brechreiz, Meteorismus, Dysurie, zuweilen Convulsionen, welche wie bei Hundswuth im Anschluss an den Versuch, etwas zu schlucken, auftreten: das Schlingen wird unmöglich.

Schliesslich entwickelt sich unter Kleinerwerden des Pulses, Bleichwerden der Haut ein comatöser Zustand, der binnen 24 Stunden tödtlich enden kann (Dosen von etwa 0,1 und darüber), meistens aber ziemlich schnell heilt. (Ausscheidung des grössten Theils des Giftes durch den — giftigen — Harn binnen 24 Stunden. Auch in die Milch geht das A.; dagegen wird es in den Magen u. s. w. nicht abgeschieden: es geht also nur in die Ex- und Secrete über, deren Absonderung es nicht aufhebt.) Nur im Auge, im Herzvagus und in den secretorischen Nerven scheint das Atropin lange zu haften, da die Störung am Auge, die Pulsbeschleunigung und die Trockenheit noch selbst über eine Woche vorhanden bleiben. Die Sectionsresultate nach Atropinvergiftung haben ausser venöser Hyperämie der inneren Theile und etwas erweiterten Pupillen nichts Bemerkenswerthes ergeben. Das Atropin kann nach Vergiftungen im Harn nachgewiesen werden.

Wird ein Tropfen einer 1‰- oder 1%igen Lösung eines Atropinsalzes mit der Cornea in Berührung gebracht, so erfolgt nach 40 resp. 10 Minuten eine Erweiterung der Pupille nur in diesem Auge.

Bei noch wesentlich schwächeren Lösungen tritt nur diese Mydriasis auf, — sonst schliesst sich nach einiger Zeit (5—20 Minuten später) auch eine Accommodationslähmung an (Unfähigkeit das Auge für die Nähe einzustellen, passive Einstellung für den Fernpunkt) — und auch dieses nur auf dem behandelten Auge. (Das andere Auge zeigt in Folge des vermehrten Lichteinfalls, welchen das atropinisirte Auge erfährt, reflectorisch eine Verengerung der Pupille.) Die Accommodationslähmung und die Pupillenerweiterung schwinden am atropinisirten Auge meist erst nach mehreren Tagen. Der intraoculare Druck, der im Thierexperimente zunächst durch Atropin sich verringert zeigt, steigt sehr bald über die Norm in Folge der Reffung der Iris durch das Atropin. Jede Mydriasis als solche führt zu Steigerung, jede Myosis (Pupillenverengerung) als solche zu Verminderung des Drucks. Dabei kann das Mittel für sich den entgegengesetzten Einfluss auf den intraocularen Druck ausüben, — z. B. Atropin als solches vermindert den Druck, Cocaïn erniedrigt als solches den Druck so sehr, dass die gleichzeitig bestehende Mydriasis mit ihrem drucksteigernden Einflusse dagegen gar nicht aufkommt. Beim Atropin dagegen überwiegt die steigernde Wirkung der Mydriasis, — was praktisch wichtig ist, da deshalb Atropineinträufungen bei pathologisch gesteigertem Drucke, bei Neigung zu Glaukomanfällen (in welchen der intraoculare Druck sich eben erhöht) zu vermeiden sind. Durch Eserie wird der intraoculare Druck erniedrigt, — wie es scheint durch die tetanische Contraction der arteriellen Gefässe des Augeninnern, — daher könnte wohl die arterielle Hyperämie beim Atropin das entgegengesetzt Wirksame sein.

THIERVERSUCHE UND THEORIE DER ATROPINWIRKUNG. Dem oben (S. 65 f.) Gesagten ist noch Einiges hinzuzufügen. Die Centralapparate des mechanischen animalen Lebens, die bewegenden Darmganglien, das Athmungscentrum, das vasomotorische Centrum zeigen nach aussen gesteigerte Leistungen, ebenso wie das Herz: Ein morphinbetäubtes Thier, dessen Blut nur 50% des normalen O-Gehaltes hat, nimmt normale Arterialisirung an, wenn Atropin gereicht wird; auch am bereits vom Vagustonus (durch Vagotomie) befreiten Thiere sieht man nach Atropin eine weitere Steigerung des Blutdrucks; ein isolirter, also von Hemmungen befreiter, ruhender Darm zeigt nach Atropin Bewegungen; da wir hier den Fortfall von Hemmungen nicht wie für das Herz nachweisen können, so sagen wir: Atropin „erregt“ jene Centren. Die Delirien, die Jactation dagegen als Folge von directer „Erregung“ der den psychischen Functionen dienenden Ganglienzellen zu bezeichnen, ist willkürlich; hier genügen die gesicherten That-sachen der Psychologie, um zu sagen: Atropin stört die ordnenden Ein-

flüsse und betäubt direct und von vornherein die der Psyche dienenden Ganglienzellen.

Grössere Dosen lähmen nicht nur die Endigungen des Vagus (drüber hinaus [?], im Herzen und im Darne (wo dann faradische Reizung des peripherischen Vagusstumpfes keine Pulsverlangsamung oder Herzstillstand gibt und am ruhenden [nämlich: hungernden] Darne keine Bewegungen veranlasst), sondern beseitigen auch die Splanchnicushemmung, in Folge wovon bei (nicht hungernden) in Peristaltik befindlichem Darne diese verstärkt wird; daher denn auch Atropin dort stuhlbefördernd wirken kann, wo bei einem Patienten etwa abnorm starke Hemmung der Peristaltik vorliegt. Ebenso werden (nach event. kurzer Erregung [s. oben]) durch Atropin die Endigungen des secretorischen Nerven gelähmt. Reizung des peripherischen Endes der Chorda tympani, die am normalen Thiere eine starke Speichelsecretion erzeugte, wird sofort unwirksam, wenn wir dem Thiere Atropin beigebracht haben. Dass es die Chordaendigungen und nicht etwa die Drüsenzellen sind, welche vom Atropin gelitten haben, geht aus Folgendem hervor: wenn man den Sympathicus reizt, secernirt die Drüse wieder. Ebenso wie die Speichelnerven, werden auch die der Schweiss- und Schleimsecretion gelähmt, was die Erscheinungen der Trockenheit von Haut, Mund und Schlund, die Schlingbeschwerden und Stimmlosigkeit erklärt. Die Unfähigkeit zu schlingen wird auch durch Lähmung der zu den glatten Muskeln des Oesophagus gehenden Nervenfasern mitbedingt. Glatte Muskeln sind es auch, die im Auge eine (indirecte) Lähmung erfahren. Bei den Vögeln, deren Sphincter iridis quergestreifte Fasern enthält, fehlt die Mydriasis. Nach Einträufung von Atropinlösung auf ein Säugethierauge tritt bei faradischer Reizung des Oculomotorius keine Contraction des Sphincters oder des Ciliarmuskels auf; die Muskeln selbst aber sind normal reizbar: es sind die Nervenendigungen gelähmt. Das Gift, durch die Cornea diffundirt, — nach einiger Zeit im Humor aqueus nachweisbar, — hat also unmittelbar die Endigungen erreicht und gelähmt. Aber doch ist mehr geschehen, als dass nur der Oculomotorius depossedirt wäre. Wenn wir den Oculomotorius durchschneiden, erweitert sich eine Pupille auch, aber wenn wir dann Atropin einbringen, nimmt die Mydriasis noch mehr zu. Manche glaubten in Folge dessen nicht bloss Oculomotorius-Lähmung, sondern nebenbei noch Dilatator-(Sympathicus-)Reizung statuiren zu sollen. Das ist aber nicht richtig: wenn man bei einem Thiere durch Atropin an einem Auge maximale Mydriasis erzeugt hat und dann den Hals-sympathicus derselben Seite durchschneidet — wonach die Mydriasis ein klein wenig abnimmt, weil der Sympathicustonus fortfällt —, so

sieht man, dass zwar faradische Reizung des Sympathicus den Dilator noch erregen, die Pupille noch mehr erweitern kann, mit anderen Worten: dass die Sympathicusenden und der Dilator für eine stärkere Erregung noch zu haben sind; aber Atropin kann man so viel man will weiter einträufeln, ohne dass diese stärkere Erregung eintritt; die Pupille wird nicht weiter: hieraus folgt, dass das nachgegebene Atropin die Sympathicusenden und den Dilator zu erregen nicht im Stande war. Da aber das Atropin, wie wir sahen, nach Oculomotorius-Durchschneidung die Pupille noch mehr erweitert, so muss schlechterdings entweder ein activ erweiternder Einfluss (Dilator) zu-, oder ein verengernder Einfluss abgenommen haben. Dass ersteres nicht statthatt, bewiesen wir soeben. Also muss der Sphincter, der Verengerer, vorher trotz Oculomotorius-Durchschneidung noch einen „Tonus“ gehabt haben, den wir durch Atropin beseitigt haben. In der That spricht Vieles dafür, dass die Pupille z. B. nach Durchschneidung des Oculomotorius und des Sympathicus nicht in Cadaverstellung ist, sondern noch einem selbständigen Tonus folge, etwa wie Arterien, deren Nn. constrictores und dilatatores man durchschnitten, nach einiger Zeit eine gewisse Selbstverwaltung, einen Tonus entfalten, der die (wohl entbehrliche) Hypothese eigener gangliöser Zellen innerhalb der Gefässwände entstehen liess. So muss man wohl eine in den Nervenendigungen des Sphincter pupillae auch noch nach Durchschneidung des Oculomotoriusstammes fortbestehende Erregung voraussetzen, welche erst durch Atropin völlig zum Schweigen gebracht wird.

Oertlich auf Schleimhäute, Cornea u. s. w. angewendet, hat Atropin eine schwache local-anästhesirende, d. h. die sensiblen Fasern lähmende Wirkung (s. bei Cocaïn) neben leichter Hyperämisirung.

Wie an der Pupille eine bloss lähmende Action des Mittels zur Erklärung der Wirkungen zunächst nicht ausreichend erschien, so glaubten einige Autoren, auch am Herzen neben der Vaguslähmung noch eine directe Erregung der bewegenden intracardialen Ganglien oder Fasern annehmen zu müssen. Doch kann man auch für den Fall, dass ein sehr geschwächtes, diastolisch ruhendes Herz nach Atropin wieder zu schlagen beginnt, die Behauptung wagen, dass letzte Erregungszustände in den intracardialen Hemmungsapparaten durch das Atropin jetzt erst beseitigt seien, und dass diese Erregungsreste, so schwach sie auch waren, bei der in casu concreto so grossen Verminderung der systolischen Antriebe bis hierher die Hemmung geliefert hätten, nach deren Beseitigung die Erregung sich wieder ergiesse, so elend sie auch ist.

THERAPIE DER VERGIFTUNGEN MIT BELLADONNA u. s. w.: Elimination des Giftes; Antidote: Tannin, Jod, Thierkohle(?). Gegen die resorptiven Wirkungen: Morphin, Opium, symptomatisch; Pilocarpin desgl., cave: dessen herzlähmende Wirkung zumal bei Atropinvergiftung! spirituöse Getränke.

THERAPEUTISCHE VERWERTHUNG. 1) Als locales Narcoticum (jetzt durch Cocaïn ganz verdrängt), z. B. an der Cornea, bei Rhagaden ad anum; — bei Cardialgien innerlich. 2) Als allgemeines Narcoticum: hier lieber Hyoscyamus, besonders das Scopolamin; bei Asthma, Keuchhusten. 3) Bei habitueller Stuhlverstopfung, zur Beseitigung der Splanchnicushemmung, in kleinen Dosen. — 4) Gegen manche Formen von profusen hartnäckigen Diarrhöen — empirisch —, vermuthlich durch Verminderung der Secretionen, in grösseren Dosen. 5) Zu zeitweiliger Antreibung der Blutcirculation, z. B. bei Intoxicationen. 6) Zur Bekämpfung pathologisch verstärkter Schweisssecretion, z. B. bei Phthisikern (neben Agaricin), gegen Ptyalismus, Bronchorrhöen und suffocativer Schleimabsonderung in den Bronchien, zumal bei fehlendem Hustenreiz. 7) Wegen der unter 5 und 6 genannten Wirkungen bei Morphinvergiftungen zuweilen sehr nützlich. 8) Empirisch gegen Hämoptysis empfohlen (?). 9) In der Ophthalmiatrik (Einträufung von Atropin u. s. w.) in Lösungen: a) für Untersuchungszwecke, z. B. Erleichterung des Einblicks ins Innere des Auges durch Pupillenerweiterung; Sichtbarmachen der Linsenperipherie; ferner zur Ausschliessung der Accommodation bei Untersuchung der Brechungsverhältnisse der Augenmedien und ähnl.; b) therapeutisch z. B. prophylaktisch zur Verhütung von Iris-Prolaps und -Einklemmungen (weil die Iris sozusagen gereift wird); zur Entspannung der Iris bei Iritis u. s. w.; zur Verhütung und (unterstützend) zur Lösung von Verklebungen des Irisrandes mit der Linsenkapsel (hinteren Synechien); bei lästigen Myosen und Accommodationskrämpfen (z. B. wenn zufällig eine Lösung von Eserin ins Auge gerathen ist u. s. w.); dagegen heilt man den Accommodationskrampf, welcher sich bei Kurzsichtigen (als Mitbewegung) in Folge überstarker Convergenzstellung entwickelt, besser durch Beseitigung der starken Convergenz, d. h. durch Anwendung von passenden Concavgläsern und Annahme eines normalen Abstands vom Arbeitsobject u. s. w.; diejenigen, welche auch hier Atropin empfehlen, sehen, wohl irrigerweise, den Ciliariskampf für das Primäre der progressiven Myopie an.

Wo zur einmaligen Untersuchung nur kurzdauernde Mydriasis gewünscht wird, erweist sich die oft 10 Tage anhaltende Atropinwirkung als lästiger Uebelstand. Auch die locale Hyperämie und Entzündung ist störend. Daher dann hier die anderen Mydriatica (Homatropin, Hyoscin [Scopolamin], Ephedrin, oder Gemische von Ephedrin und einem der ersteren beiden, selbst Cocaïn) bevorzugt werden.

PRÄPARATE UND DOSEN. 1) *Folia Belladonnae* zu 0,05—0,2! ad 0,6 pro die!



(Ph. Helv.: Folium Bell. dos. m. spl. 0,1 g, d. m. pro die 0,5 g) Ph. Helv.: a) *Radix Belladonnae*, die gleichen Dosen. b) *Tinctura Belladonnae*, aus den getrockneten Blättern bereitet, zu 10—15 Tropfen p. dos. die Dos. max. s. 5 dg, d. max. pro die 2,5 g. (Sind nach Ph. Germ. nicht mehr officinell.)

2) *Extractum Belladonnae*, aus den oberirdischen Theilen der blühenden Pflanze durch spirituösen Auszug bereitet. Dick, dunkelbraun; in Wasser fast vollständig löslich; besitzt eigenthümlichen Geruch. Mittlere Dosis bei Erwachsenen 0,01—0,02, ad 0,05! (pro die 0,15!) Ph. Helv.: *Extr. Bellad. duplex*<sup>1)</sup>, d. m. spl. 0,025 g, pro die 0,075 g; *Extr. Bellad. fluidum*<sup>1)</sup>, d. m. spl. 0,05 g, pro die 0,15 g. In Pillen, Pulvern, Mixturen.

3) *Atropinum sulfuricum*. In Wasser und Alkohol sehr leicht löslich. Innerlich bei Erwachsenen in Pulver, Pillen oder Solution zu  $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{2}$  mg, ad 0,001! (pro die ad 0,003!) Subcutan zu  $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{2}$  mg, allmählich steigend. Für die Kinderpraxis eignet sich der Gebrauch des Atropins innerlich nicht. Zu Einträufungen in den Conjunctivalsack je nach dem Zwecke, den man erreichen will, in Lösungen von 1—5 ‰.

An Stelle des Sulfates ist das Salicylat des Atropins als angeblich weniger reizend empfohlen worden und scheint Verwendung zu finden.

4) *Homatropinum hydrobromicum*, officinell; diffusibler als Atropin, deshalb von flüchtigerer Wirkung; local weniger reizend und ausgesprochener anästhesirend als jenes, aber viel weniger als Cocaïn; wirkt auf die Accommodation schwächer. Dosen wie bei Atropin (ad 0,001! resp. ad 0,003 pro die!).

(Ph. Helv. hat für alle narkotischen Fluidextracte auch ein entsprechendes Unguentum aus 2 Thl. Fluidextract und 8 Thl. Schweinefett.)

### Folia (Herba et Semen) Stramonii, Stechapfel.

*Datura Stramonium* L. (Solaneae) wächst in mittleren Breitengraden. Die Blätter und Samen enthalten Hyoscyamin und Atropin.

THERAPEUTISCHE ANWENDUNG. Man hat besonders früher die Präparate der *Datura* gegen Asthma empfohlen, namentlich in Form des Rauchens der Blätter.

PRÄPARATE UND DOSEN. *Folia Stramonii*; ad 0,2! (pro die 0,6!) [Ph. Helv.: *Extractum Str. dupl.*<sup>1)</sup>; dos. max. s. 0,025 g, pro die 0,075 g; *Extr. Str. fluidum*, dos. m. s. 0,05 g, pro die 0,15 g.]

### Herba Hyoscyami, Bilsenkraut.

Die Blätter von *Hyoscyamus niger* L. (Solaneae) waren schon im Alterthum in Gebrauch; in ihnen, sowie in den Samen findet sich Hyoscyamin und Hyoscin.

WIRKUNG UND THERAPEUTISCHE ANWENDUNG. Wie die *Belladonna* aber mehr beruhigend. Namentlich gilt dies vom (kräftig mydriatischen) Hyoscin (*Scopolamin*).

PRÄPARATE UND DOSEN. 1) *Herba Hyoscyami*; ad 0,2! (pro die 0,6!) (Ph. Helv. Fol. Hyosc. dos. max. spl. 0,2 g, pro die 1,0 g). *Extractum Hyoscyami*; wie Extr.

<sup>1)</sup> Die „Extracta fluida“ der Ph. Helv. entsprechen genau denen des Arzneib. f. d. D. R., d. h. 100 g Fluidextract enthalten die wirksamen Bestandtheile von 100 g Droge. Ein „Extractum duplex“ ist ein durch Reispulverzusatz trocken („siccum“) gemachtes Extract, welches in 100 g die wirksamen Bestandtheile von 200 g Droge enthält, also in halb so grosser Gabe als die Droge resp. das Fluidextract zu geben ist.

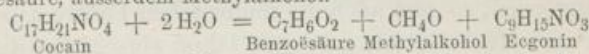
Belladonnae dargestellt, ad 0,1! (pro die 0,3!) (nach Ph. Helv. Extr. duplex.<sup>1)</sup> dos. m. s. 0,05 g, d. m. pro die 0,15 g; Extr. Hyosc. fluidum d. m. s. 0,1 g, d. m. pro die 0,3 g. 3) *Oleum H.* (Ph. Helv.) und *Ol. Hyosc. compos.*, bei uns nicht officinell. *Ol. H.* wird dargestellt, indem der weingeistige Auszug der Blätter mit Oel in der Wärme bis zur Verflüchtigung des Weingeistes digerirt wird, besitzt eine grüne Farbe, ist von unangenehmem Geruche und wird als Mittel zu Einreibungen gegen Schmerzen noch häufig gebraucht. (Letzteres enthält noch mehrere ätherische Oele.)

Das Hyoseyamin ist nicht officinell, auch nicht das Hyoscinum hydrojodatum, wohl aber in Ph. Helv. (nicht mehr in Deutschland) Hyoscinum hydrobromicum: innerlich zu 1 mg, subcutan  $\frac{1}{3}$  mg höchstens; bei Gallensteinkolik und spasmodischem Asthma (d. m. simpl. 0,0005 g, d. m. pro die 0,002 g; dos. m. simpl. ad inj. 0,0002 g, d. m. pro die ad inj. 0,001 g). In Deutschland dafür officin.: Scopolaminum hydrobromicum, 0,001! pro dosi, pro die ad 0,003!

**Duboisia myoporoides.** Eine baumartige Pflanze Australiens und Neucaledoniens, Solanee; erreicht eine Höhe von 10 m, hat kleine Beeren. Sie enthält *Duboisin*, welches chemisch mit Hyoscin (dem Hyoseyamin beigemischt ist) identisch sein soll, es wirkt aber rascher und stärker mydriatisch und accommodationslähmend als Hyoscin und Atropin; die Wirkung verschwindet ferner rascher; nicht officinell. Bei solchen Geisteskranken, welche Muskelunruhe zeigen — aber nur bei solchen — scheint es beruhigend und hierdurch schlafmachend zu wirken. Dosen etwa wie vom Hyoscin (Vorsicht!).

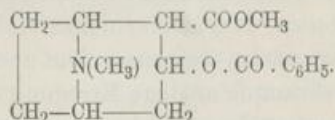
### Folia Coca, Cocablätter. Cocaïnum, Cocaïn.

Die (bei uns nicht offic.) Blätter von *Erythroxylon Coca* (*Erythroxylee*). Eigenthümlich aromatisch; werden von südamerikanischen Indianern als Reiz- und Sparmittel gekaut. Erzeugen hierbei ein Gefühl von Taubheit, d. h. eine Gefühllosigkeit auf der Zunge. Enthalten zu 2—7‰ als wirksamen Bestandtheil das (in Form des salzsauren Salzes officinelle) Alkaloïd Cocaïn  $C_{17}H_{21}NO_4$ , daneben Hygrin u. a. m. Das Cocaïn spaltet sich durch dieselben Agentien, welche z. B. Atropin in Tropin und Tropasäure zerlegen, und bildet dabei das ganz indifferente Alkaloïd Ecgonin und Benzoësäure, ausserdem Methylalkohol.



Durch dieselben Agentien, welche aus Tropasäure und Tropin das Atropin zurückbilden, lässt sich aus Benzoësäure und Ecgonin und durch Einwirkung von Jodmethyl das Cocaïn wieder herstellen.

Die Constitution des Ecgonins und so auch des Cocaïns ist in den wesentlichsten Punkten durch WILLSTÄTTER aufgeklärt; ersteres ist dem Tropin sehr nahe verwandt (s. dieses). Ecgonin ist carboxylirtes Tropin, Cocaïn ferner mit grösster Wahrscheinlichkeit:



PHYSIOLOGISCHE WIRKUNG. Das Cocaïn steht demnach chemisch dem Atropin u. s. w. sehr nahe. Auch die physiologischen Wirkungen sind zum Theil principiell die gleichen, aber graduell ungemein verschieden. Die Veränderung des psychischen Verhaltens geht hier zunächst nur nach der Richtung der Behaglichkeit, der Euphorie. Die Beeinflussung

<sup>1)</sup> Siehe die Anm. auf voriger Seite.

der Secretion (Speicheln der Katzen sehr ausgesprochen) und Accommodation ist gerinfügig: es fehlt die fatale Trockenheit der Atropinwirkung und die Sehstörung. Die Herzvaguswirkung ist fast Null; das Nahrungsbedürfniss stark vermindert; die local-anästhesirende Wirkung ungemein stark ausgesprochen. 2(—20)%ige Lösungen des salzsauren Salzes auf Schleimhäute, Cornea u. s. w. gebracht, erzeugen nach 5 Minuten eine 15—25 Minuten anhaltende und durch erneute Cocaïnapplication beliebig zu verlängernde Anästhesie. (Durch die intacte Epidermis hindurch findet bei einfacher Benetzung keine solche Wirkung statt, wohl aber bei gleichzeitiger Benutzung der kataphorischen [fortführenden] Action eines galvanischen Stromes, was aber praktisch noch nicht zu verwerthen ist.) Subcutane Injection, Benetzung von sensiblen oder gemischten Nervenstämmen macht die vom Cocaïn getroffenen Nervenfasern unterempfindlich und erzeugt Anästhesie in ihrem peripheren Ausstrahlungsgebiete. Bei Benetzung eines gemischten Nerven erfahren zwar die motorischen Fasern eine eben solche Erschwerung ihrer Leitung; da aber die vom Centralnervensystem ausgehenden motorischen Impulse viel gröber, stärker sind, als die heftigsten (selbst schmerzhaften) von den sensiblen Endapparaten den sensiblen Fasern übergebenen Erregungen, so erscheint die sensible Sphäre besonders betheilig. Sobald indess an einem gemischten Nerven die Cocaïnwirkung allmählich so weit gesteigert wird, dass die sensiblen Fasern eine maximale Erregung eben nicht mehr durchlassen, welche durch directe faradische Erregung der sensiblen Fasern (nicht des Endapparates) erzeugt wird, so sind auch die motorischen Fasern absolut gelähmt. In eine Muskelarterie gespritzt, lähmt eine 2%ige Lösung die motorischen Nervenendigungen wie Curare, oder geradeso wie Atropin die Nervenendigungen des Sphincter iridis lähmt. Bei stärkerer Concentration stirbt — wie durch Atropin — auch die Muskelfaser selber ab.

Cocaïn macht Mydriasis zum Theil vielleicht aus gleichem Grunde wie Atropin, aber milder, flüchtiger; die Pupille reagirt noch auf Lichteinfall. Es wird angegeben, dass an einem maximal atropinisirten Auge Cocaïn die Mydriasis verstärke, was ausserdem noch eine dem sogleich zu erwähnenden Gefässkrampfe analoge Erregung des Dilatators, resp. der Irisgefässe, erweisen würde. Die Accommodationslähmung ist bei Cocaïn, wie erwähnt, nur spurweise angedeutet. Der intraoculare Druck wird trotz der Mydriasis stark erniedrigt (s. S. 68).

Auf Schleimhäute u. s. w. local applicirt, erzeugt Cocaïn eine locale Ischämie, einen Krampf der kleinsten Arterien und hierdurch am Auge eine objective Abkühlung und subjectives Kältegefühl. Aber die Anästhesie ist nicht Folge der Ischämie; ein absolut entbluteter Frosch

ist nicht anästhetisch; cocaïnisiert man jetzt aber an ihm das eine Bein, so wird nur dieses, und zwar auch in der Tiefe anästhetisch: Cocaïn lähmt also direct entweder die sensiblen Endapparate und den Anfang der sensiblen Leitung, oder letztere allein. — Die Lidspalte des cocaïnisierten Auges klafft stärker als normal, sei es, dass die (allerdings für das Cocaïn kaum erreichbaren) glatten Lidmuskeln sich ebenso contrahiren, wie die Gefässmusculatur der ischämischen Partien, sei es, was wohl das wirklich in Betracht Kommende ist, dass der Fortfall der Sensibilität einen Reflexonus beseitigt hat, der auf Verengerung der Lidspalte zielt, gleichsam den Anfang des Lidschlags darstellt.

Die grosse Diffusibilität des Cocaïns erklärt die Vergänglichkeit der Cocaïnwirkung; andererseits begünstigt die Ischämie, welche das Cocaïn erzeugt, sein Verbleiben am Orte und die Dauer der Wirkung. Combination Esmarch'scher Blutleere und subcutaner Cocaïn-Injection verlängert dementsprechend die Wirkung ungemein. Dagegen wird die Dauer verkürzt, ja sogar oft gänzlich das Entstehen der Cocaïnwirkung verhindert, wenn ein bedeutender Grad von Gefässinjection oder entzündlicher Hyperämie an der zu behandelnden Stelle vorhanden ist: die Auslaugung und Fortschwemmung des eindringenden Cocaïns ist wegen des Blureichthums alsdann zu lebhaft.

Bei Einspritzung in die Gewebe, z. B. die Tenon'sche Kapsel u. s. w., lassen sich selbst eingreifende Operationen, z. B. Eucleatio bulbi, schmerzlos ausführen.

Mit Quantitäten von über 0,05 (sogar bei 0,025) sind beim Menschen schon recht unangenehme, gelegentlich wochen- und monatelang vorhaltende Intoxicationen vorgekommen: Ohrensausen, Appetitlosigkeit, Zittern, Loquacitas, Kopfschmerz, Taumeln, Rausch, Erstickungsanfälle, Präcordialangst, Collapszustände, Ohnmachten, psychische Verwirrung, Tobsucht, Convulsionen. Dosis letalis dürfte 0,2 sein.

THERAPIE DER ACUTEN VERGIFTUNG. Symptomatisch; horizontale Lage resp. Tiefliegen des Kopfes (auch prophylaktisch); Einathmen der Dämpfe einiger Tropfen Amylnitrit, oder innerlich 1 Tropfen einer 1%igen Nitroglycerinlösung, soll angeblich nützlich sein.

Chronischer Missbrauch kommt vor und führt sehr schnell ausser zu Gewöhnung an grössere Dosen zu einer Art von Delirium tremens. (THERAPIE: s. unter chron. Morphinvergiftung.)

THERAPEUTISCHE VERWERTHUNG. Resorptiv: als Reizmittel und Analepticum wie Kaffee zulässig. Empfehlenswerth bei melancholischer, hypochondrischer Verstimmung als Palliativum (daher bei Sexualhypochondern oft Aphrodisiacum). Empfohlen bei „unstillbarem“ Erbrechen der Schwangern, bei Seekrankheit (auch prophylaktisch); gegen Singultus. Oertlich: als locales Anästheticum bei

Schmerzen freiliegender oder leicht erreichbarer Nervenverbreitungen (Schleimhäute, Verbrennungen, cariöse Zähne, Tenon'sche Kapsel, Zahnfleisch, subcutan bei Neuralgien u. s. w.): zur vorgängigen Erzeugung von Gefühllosigkeit zum Zwecke peinlicher oder schmerzhafter Untersuchungen oder Operationen, so auch zur Erzeugung der (Schleichschen) Infiltrationsanästhesie (Einspritzung in das Gewebe der Cutis), und Aehnliches mehr; als *Mydriaticum*.

**DOSEN.** *Cocainum hydrochloricum* (theuer), innerlich zu 0,005—0,05, *ad 0,05!* (*pro die ad 0,15!*); äusserlich und zu subcutanen Injectionen in 1—2(—20)% Lösungen. (Die Blätter haben zu ungleichen Gehalt an Cocain, sind nicht zu verwenden.) (Ph. Helv.: *Vinum Cocae*, Fol. 5:100 Wein, theelöffelweise; *Tinct. Cocae*, 20:100 Weingeist, tropfenweise.)

Aus einer javanischen Cocaspecies ist **Tropacocain** (Benzoylpseudotropin) (man beachte die Beziehungen der Cocain- zur Atropingruppe!) ermittelt, das nur halb so giftig und als locales Anästheticum (am Auge freilich nach anfänglichem leichtem Gefühl von Brennen) zuweilen Vorzüge zeigt. Verursacht keine Ischämie wie Cocain, welches letzteres hierdurch den Vortheil der blutstillenden Wirkung bietet (bei Operationen).

**Aneson** (= Acetonchloroform in 2%). Ungiftig. Local anästhesirend; für Nase und Kehlkopf, besonders bei Kindern empfohlen (nicht offic.).

**Eucainum B**, Benzoylvinyldiacetonalkamin, das salzsaure Salz, wasserlöslich; örtlich anästhesirend. Nicht officinell. In 2%iger Lösung anzuwenden. Wenig in Gebrauch.

**Holocainum hydrochloricum**; salzsaures p-Diäthoxyäthylphenylamidin; die Base ist erhalten durch Vereinigung von Phenacetin und Phenetidin. Das Salz löst sich haltbar zu 1—2% in Wasser; gut anästhesirend (nicht offic.).

**Orthoform** (nicht offic.), p-Amido-m-Oxybenzoesäuremethylester. Ein in Wasser und den Gewebs-(Wund-)säften nur minimal lösliche, aber hierbei auf Wunden und Geschwüren — nicht auf normaler Schleimhaut — gut anästhesirende Substanz, die als schmerzstillendes Pulver auf Geschwürsflächen u. s. w. sich gut bewährt hat. Das „Orthoform, neu“ ist eine naheverwandte Substanz: m-Amido-p-Oxybenzoesäuremethylester, hat sich auch bewährt.

**Nirvanin**; das salzsaure Diäthylglycocol-p-Amido-Oxybenzoesäuremethylester; gut wasserlöslich, 5%ige Lösung bewährtes Localanästheticum (nicht offic.).

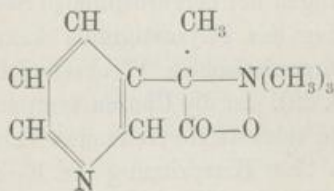
**Piper methysticum**, eine Piperacee (Kawa-Kawa); die Wurzel wird von den Südseeinsulanern als Genussmittel in Getränkform benutzt. Die wirksamen (stickstofffreien) Harze („Kawain“) sind zunächst scharf, anästhesiren dann wie Cocain; sie geben beim Nitriren Nitrobenzoesäure und dürften ebenfalls ein Benzoylderivat enthalten. Nicht officinell. Praktisch wenig verwerthet; zu innerlichem Gebrauch das Extract empfohlen als mildes Narcoticum zu 0,02 *pro dosi*, auch als Diureticum, gegen Blasenkatarrh, Gonorrhö angeblich nützlich.

**Gymnema sylvestre**, eine Asklepiadee. Das Kauen der Blätter erzeugt Unfähigkeit, Süß zu schmecken. Die Wahrnehmung von Bitter ist nur wenig, die anderen Qualitäten des Geschmacks gar nicht vermindert. Wirksamer Bestandtheil: Gymnemasäure. Bei Diabetikern, die sich über andauernden Zuckergeschmack beklagen und ähnlichen Zuständen anwendbar. Auch vor dem Einnehmen sehr bitterer Arzneien empfohlen.

## Die Calabargruppe.

Calabarbohne und Jaborandiblätter, resp. ihre Alkaloide Physostigmin und Pilocarpin sind die sog. Antagonisten der letztbesprochenen Körper: während Atropin die secretorischen Fasern lähmt, erregen diese sie und erzeugen z. B. Speichelfluss u. s. w. Schon S. 30 u. f. und so auch S. 66 ist aber darauf hingewiesen, dass die beiden Gruppen principiell gleiche, nur in Zeitvertheilung und Graden verschiedene Wirkungen haben. Und nur so wird jene scheinbare Spielerei der Natur verständlich, dass zwei Gruppen von Körpern existiren, die auf ganz absonderliche physiologische Apparate, die einen erregend — die anderen lähmend, wirken. Einerseits erregen die Körper der Atropin-Gruppe anfangs und zumal bei kleinen Gaben z. B. die secretorischen Nerven (Speichelfluss der Katzen), ehe sie sie lähmen, und einige der typisch von Atropin gelähmten Functionen sind bei seinen Verwandten, bei Hyoscin, Homatropin, sehr lange im Zustande der Erregung, — andererseits lähmen Pilocarpin und Eserin schliesslich die Secretionen auch.

Obwohl die Constitution des Pilocarpins als eines Körpers von folgender Formel:



auch durch die Synthese gesichert schien, kann nach neueren Untersuchungen nicht einmal die Zugehörigkeit des Pilocarpins zu den Pyridinderivaten mit Sicherheit behauptet werden.

Das Pilocarpin wirkt auf das Centralnervensystem fast gar nicht „narkotisch“ und wird, weil hervorragend schweisstreibend, bei den Diaphoreticis abgehandelt werden.

## Faba Calabarica; Semen Physostigmatis, Calabarbohne.

Die über mandelgrossen braunen Bohnen von *Physostigma venenosum*, Eserpflanze, n'Chogo, Gottesurteils-Bohne (Leguminose); Stämme bis über 15 m hoch; in Alt-Calabar (Guineaküste); wird (oder wurde) in ihrer Heimath zum Zwecke eines „Gottesurteils“ dem Angeklagten gereicht, der nach dem Verschlucken von einer oder mehreren Bohnen entweder (in Folge einer scharfen, in der braunen Schale enthaltenen, oft durch Kochen der Bohne seitens des Priesters wirkungsvoller, lockerer gemachten Substanz die Bohnen erbricht und für unschuldig gilt, oder an dem Physostigmin (auch Eserin genannt), welches in dem weissen Bohnenfleische enthalten ist, schuldig zu Grunde geht. Angst, Athemnoth, Schwindel, un-

deutliches Sehen, enge Pupillen, Speicheln und Schweiß, Muskelschwäche, Zusammensinken, stürmisch verstärkte Herzthätigkeit, fibrilläre Muskelzuckungen, unwillkürlicher Abgang von Koth und Urin sind die typischen Symptome. Unter Elendwerden des Pulses und bei halberhaltenem Bewusstsein tritt der Tod ein.

Faba calabarica wurde zuerst im Jahre 1840 durch den Missionar DANIELL in England bekannt und von CHRISTISON, SHARPEY und FRASER (Edinburg) auf ihre Wirkungen studirt. Vielleicht schon in der Bohne in kleinen Mengen vorgebildet, jedenfalls in den aus ihr gewonnenen Extracten ist ausser dem Physostigmin (Eserin) noch ein aus diesem erst entstehendes und auch künstlich aus ihm herstellbares anderes Alkaloid, Calabarin, welches sich durch seine strychninartigen Wirkungen auszeichnet.

Das Eserin  $C_{15}H_{21}N_3O_2$  ist eine krystallisirende Substanz, deren Salze meist leicht zersetzlich sind; ihre Lösungen werden dabei roth. Das einzige gut krystallisirende und im trockenen Zustande gut, in gelöstem Zustande, zumal gegen blaues Licht geschützt — in gelben Gläsern — aufbewahrt, ziemlich haltbare Salz ist das Salicylat, farblose Krystalle, in 150 Thl. Wassers löslich.

PHYSIOLOGISCH-TOXISCHE WIRKUNG. (Siehe zunächst oben die Wirkungen im „Gottesgericht“.) Die Calabarwirkung ist nur vom Eserin abhängig, nicht von den (zweifelhaften) kleinen Calabarinmengen. Das beim Kaltblüter beobachtete Aufhören der Reflexe beruht auf Lähmung des Rückenmarks, die „Schwäche“ theils hierauf, theils auf Störung der intramusculären Nervenendigungen (s. unten), vielleicht auch auf „Hirnbetäubung“, Speichelfluss und Schweißsecretion auf Erregung der äussersten Endigungen der cerebros spinalen Secretionsnerven (s. bei Atropin); die Wirkung des Physostigmins kann schliesslich durch Atropin — nach antagonistischem Wechselspiel — zum Schweigen gebracht werden (s. S. 29). Ist die Chorda tympani soweit durch Atropin vergiftet, dass die stärkste sie treffende elektrische Reizung keine Secretion erzeugt, so lässt Einspritzung von Eserin in die Arterie der Speicheldrüse die Secretion wieder erscheinen; ein Zeichen, wie gross der Eserinreiz ist; spritzt man vorher aber entsprechende Atropinmengen in die Drüsenarterie, so bleibt Eserin ohne Wirkung. Die fibrillären Muskelzuckungen beruhen auf Erregung derselben Apparate, welche Curare lähmt — nämlich der Enden der motorischen Fasern; daher bleiben (kurzes antagonistisches Spiel) bei voller Curaresirung die Zuckungen gänzlich aus. —

Gelöst zu  $\frac{1}{2}$  pro mille ins Auge gebracht, erzeugt Eserin in 5 bis 15 Minuten Myosis (Pupillenverengerung) und hierdurch, und namentlich wohl durch die tetanische Verengerung der Blutgefässe, Erniedrigung des intraocularen Drucks. Die Myose ist hierbei viel stärker als bei resorptiver Wirkung; gleichzeitig oder etwas später zeigt sich Accommodationskrampf: beide Erscheinungen beruhen auf Erregung derjenigen Abschnitte, welche Atropin lähmt (siehe dieses), und nicht des Sphincters selbst. Beweis: Ich nehme ein Thier, dessen eines Auge schwach atropinisirt ist: durch ein geeignetes Hilfsmittel (siehe weiter unten)

mache ich diese schwach atropinisirte Pupille genau so gross, wie die der anderen (normalen) Seite; jetzt werden beide gleichgrossen Pupillen mit gleichen Mengen einer schwachen Eserinlösung bedacht. Wäre der Sphincter der Angriffspunkt des Eserins, so wären, da Atropin in diesen Dosen den Muskel selbst nicht schädigt, beide Pupillen in gleicher Lage und müssten sich, von gleicher Anfangsgrösse ausgehend, auch gleichmässig verengern: aber die atropinisirte Pupille bleibt zurück. Folglich war der Angriffspunkt des Eserins auf der atropinisirten Seite geschwächt; folglich packen Eserin und Atropin an denselben Stellen an: den Nervenendigungen im Sphincter und Ciliarmuskel. Gleichgross gemacht wurden die Pupillen mittels Durchschneidung des Hals-sympathicus der atropinisirten Seite (Verengung dieser Pupille) und durch schwache Belichtung (Erweiterung der anderen Pupille).

Die verstärkte Herzaction und die zu unwillkürlichen Kothentleerungen führende, zuerst geordnet verstärkte, erst später starr tetanisch erfolgende Darmaction, welche ganz ebenso auch bei durchschnittenen Splanchnicis vom Eserin bewirkt wird, sind auf Erregung der im Herzen und Darm gelegenen bewegenden Ganglien (nach einigen Autoren: des Herzmuskels selbst) zu beziehen. Aehnlich scheint eine vasomotorische Action veranlasst zu werden.

**THERAPEUTISCHE ANWENDUNG.** Innerlich: bei Meteorismus bewährt; bei Tetanus zur Verminderung der Reflexerregbarkeit empfohlen, haben sich die Calabarpräparate nicht bewährt. Ophthalmiatisch besonders zur Verminderung des intraocularen Drucks, namentlich bei Glaukom, sehr nützlich. Benutzt zur gymnastischen Stärkung des Accommodationsapparates und des Sphincter iridis. Combinirt, abwechselnd mit Atropin zum Hin- und Herziehen der Iris behufs Lösung von Verklebungen derselben (Synechien). Zur Verhütung der Iriseinheilung in die Staarextractionswunde von Einzelnen benutzt.

**PRÄPARAT UND DOSEN.** Physostigminum salicylicum. Zu Einträufungen in den Coniunctivalsack in Lösungen von  $\frac{1}{100}$  bis  $\frac{1}{4}$ %. Innerlich *ad* 0,001! (*pro die ad* 0,003!).

**Tubera Aconiti.** Die Wurzelknollen von Aconitum Napellus (L.), Sturm- oder Eisenhut, einer namentlich in gebirgigen Gegenden vorkommenden Ranunculacee, sind 5—10 cm lang und 1—2,5 cm dick, getrocknet von dunkelbrauner Oberfläche und mehlig, hellbrauner oder grauer Bruchfläche; frisch haben sie einen starken Geruch und einen scharfbitteren Geschmack. Die Knollen enthalten mehrere Alkaloide: das Aconitin, Pseudoaconitin, Picroaconitin u. a. m. Die Ausbeute der Wurzel an Alkaloiden ist gering, sie beträgt ca. 0,07%, wovon ca. 0,04 Aconitin. Die Blätter enthalten noch weniger, dagegen mehr Aconitsäure.

Neben der europäischen Tub. Aconiti existirt eine Radix Aconiti indica, welche in England als Nepal Aconit bekannt ist und in Indien als Bish oder Bis cursirt. Diese Wurzel stammt von Aconitum ferox (Wallich), welches in Japan durch noch giftigere Aconitarten ersetzt ist und sich namentlich durch seinen grösseren Gehalt an Pseudoaconitin unterscheidet. Pseudoaconitin



ist aber heftiger wirkend als Aconitin. Das englische Aconitin ist Pseudoaconitin, aus *Radix Aconiti indica* dargestellt.

Jede Aconitart scheint ihr eigenes Aconitin und vielleicht wie *Aconitum Napellus* daneben ein amorphes lösliches Napellin zu enthalten. Das krystallinische Aconitin ist in Wasser fast ganz unlöslich, in Alkohol besser löslich; es dreht die Polarisationssebene nach links. Die Alkaloide schwinden allmählich beim Trocknen der Wurzel.

Bei der Ungleichheit der im Handel vorkommenden Aconitinarten ist es begreiflich, dass die letzten Ausgaben der Ph. Germ. das Aconitin nicht mehr als officinelles Präparat aufgenommen haben. Zum Theil lässt sich die Verschiedenheit der Wirkung der Aconitinpräparate darauf zurückführen, dass bei unvorsichtiger Behandlung das Aconitin sich in Benzoësäure und wenig wirksames Aconin spaltet (eine Zersetzung, welche die chemische Beziehung des Aconitins zur Cocaïn-Atropin-Gruppe anzeigt).

**PHYSIOLOGISCH-TOXISCHE WIRKUNGEN DES ACONITINS.** Es stellt sich zunächst ein eigenthümliches Gefühl von Schwellung der Zunge und der Lippen ein, verbunden mit einer Empfindung von Prickeln und Brennen in diesen Theilen, welcher eine Verminderung der Sensibilität nachfolgt, ferner vermehrte Speichelsecretion, Neigung zu Erbrechen, Druckempfindung im Kopfe, in einzelnen Fällen vermehrte Diurese. Die weiteren Erscheinungen, welche sich zeigen können, sind Gefühl von Formication in den unteren Extremitäten, mit allgemeiner motorischer Schwäche, Kältegefühl ohne Temperaturerniedrigung; amblyopische Erscheinungen und abnorme Gehörsempfindungen; die Pupille wird dilatirt. In den höheren Graden der Intoxication steigern sich die Paresen und Anästhesie. Puls und Respiration wechseln in Bezug auf Häufigkeit; in der Regel sinkt aber die Zahl der Pulsschläge und der Athembewegungen auf 60—50 und 12. Der Tod erfolgt unter Erscheinungen der Asphyxie, nachdem auffallende Arrhythmie in Puls und Athembewegung vorausgegangen ist. Die eigenthümlichen Empfindungen in der Haut mit nachfolgender Sensibilitätsverminderung sollen auch local bei Einreibungen auftreten.

Aus Thierversuchen ist (mit Uebergang vieler, zumal centraler, zwar sehr interessanter, aber theils strittiger, theils wechselnder, theils inconstanter Erscheinungen) hervorzuheben, dass das Aconitin verschiedene nervöse Endapparate (Herz, vagus, sensible Endigungen u. s. w.), welche von den Stoffen der Atropin-Cocaïn-Gruppe angegriffen werden, zuerst stark erregt und dann lähmt (vergl. oben die Abspaltung von Benzoësäure und Aconin aus Aconitin). Vom reinen krystallisirten Aconitin genügt schon  $\frac{1}{50}$  mg zur Tödtung eines Frosches; zulässige Arzneigabe für einen Menschen wäre etwa  $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{10}$  mg.

**THERAPEUTISCHE ANWENDUNG.** Die Aconitpräparate sind (ausser in der „Homöopathie“) kaum noch in Gebrauch; sie wurden früher besonders bei Rheumatismus und Neuralgie, vornehmlich des Nervus trigeminus, viel angewendet, werden zuweilen auch jetzt noch empfohlen. (Von den Homöopathen viel bei Katarrhen u. s. w. benutzt.)

**PRÄPARATE UND DOSEN:**

1) *Tubera Aconiti*. Ad 0,1 pro dosi! ad 0,3 pro die! In Pillen, Pulvern (Ph. Helv. hat hieraus: *Extractum Aconiti duplex*<sup>1)</sup>, gelbbraun, trocken, pro dosi 0,005! pro die 0,015! Extr. Acon. fluidum, ad 0,01 pro dosi! pro die ad 0,03 g!).

2) *Tinctura Aconiti*, hellbraun. Ad 0,5 pro dosi! ad 1,5 pro die (Ph. Helv.: Tinctur. Ac. herbae recentis ad 1 g pro dosi! pro die ad 3 g(!); Tinctur. Ac. tuberis, ad 0,25 g pro dosi! ad 1 g pro die!).

**Gelsemium sempervirens.** Die Wurzel enthält neben dem fluorescirenden Aesculin (früher als Gelseminsäure beschrieben) coniinähnlich aber narkotisch

<sup>1)</sup> S. die Anm. S. 72.

wirkende Substanzen. Eine solche ist die leicht krystallisirende Base Gelsemin, deren (schwache) Wirkung an die des Strychnins erinnert, und das viel stärker und zwar mehr aconitartig wirkende Gelseminin. Meist wird die Tinctura Gelsemii und ein concentrirtes Präparat, das Fluidextract, gebraucht.

*Tinctura Gelsemii* Ph. Helv. (in Deutschland nicht offic.) wird empirisch empfohlen gegen Neuralgien, speciell des Trigeminus, zu 15—30 Tropfen täglich. (Ph. Helv.: d. m. s. 1 g, d. m. pro die 5 g.) Die Gabe des Fluidextractes ist 5—25 Tropfen. Das obenerwähnte harzige Gelsemin wird in Dosen von 0,01 bis 0,07 verabreicht, wogegen das neue Alkaloïd Gelseminin bis jetzt nicht zur medicinischen Anwendung gelangte.

### Semen Strychni (*Nux vomica*), Strychnos-Samen (Brechnuss).

Die Samen von *Strychnos nux vomica* L. (Loganiacee), einer kleinen Baumart, ursprünglich in Indien, Cochinchina und Nordaustralien. Die Früchte von der Grösse einer kleinen Orange, enthalten in einer sulzigen Masse 1—5 Kerne von platter Form und 1½—2½ cm Durchmesser, mit gewulstetem Rande und nabelartig vorspringendem Centrum; sie sind mit weichen Haaren besetzt; durchschnitten zeigen sie im Innern eine spaltförmige Höhlung. Der intensiv bittere Geschmack und die Giftigkeit der Samen rühren von zwei in ihnen vorkommenden Alkaloïden her, dem Strychnin, zu 0,2—2—4% und in geringerer Menge dem ihm chemisch sehr nahe stehenden, aber 20—50mal schwächer wirkenden Brucin (= Dimethoxy-Strychnin), welche beide 1819 und 1824 von CAVENTOU und PELLETIER sowohl in der früher officinellen St. Ignatius-Bohne, als auch in den Brechnüssen, in der Rinde von *Strychnos nux vomica* entdeckt worden sind. Diese Alkaloïde sind in der Pflanze an Igasursäure gebunden. Wenn auch die Samen besonders reich an Alkaloïden sind, so sind doch die anderen Bestandtheile der Pflanze, z. B. das Holz, nicht frei von ihnen. — Strychnin kommt übrigens in verschiedenen Strychnosarten und besonders in dem aus ihnen bereiteten Pfeilgift *Upas Tieuté* vor. — Strychnin,  $C_{21}H_{22}N_2O_2$ , krystallinisch, sehr wenig in Wasser löslich; die Lösung alkalisch, schmeckt äusserst bitter; leichter löslich in Weingeist, Chloroform, Amylalkohol. Mit Säuren bildet es krystallisirbare, in Wasser lösliche Salze.

PHYSIOLOGISCH-TOXISCHE WIRKUNGEN. Kleine Bruchtheile ( $\frac{1}{100}$  bis  $\frac{1}{50}$ ) eines Milligramms erzeugen bei Fröschen zunächst erhöhte Reflexerregbarkeit, am auffallendsten gegen tactile und elektrische, aber hauptsächlich ebenso gegen chemische und thermische Reize, und Irradiation der Reflexe; bald werden die Reflexzuckungen länger an Dauer als normal und gehen allmählich in allgemeine reflectorische Krämpfe über, bei denen die Strecker das Uebergewicht haben. Alle diese Erscheinungen rühren von einer Einwirkung auf die centralen Reflexapparate speciell die des Rückenmarks her (s. S. 38). Wie Versuche, in denen eine hintere Extremität vor der Giftzufuhr durch Gefässunterbindung geschützt wird, beweisen, ist sowohl in der sensiblen als der motorischen Peripherie die Erregbarkeit nicht gesteigert. Nach sehr grossen Gaben zeigt sich das Rückenmark bald „gelähmt“, wobei es fraglich ist, ob nervöse Erschöpfung oder specifische Lähmung vorliegt (selbst die massigsten Gaben direct arteriell eingespritzt,

geben erst einige heftige kurze Krampfanfälle, bevor es zur Lähmung kommt).

Aus Experimenten an curarisirten Thieren ist zu ersehen, dass das Strychnin an und für sich in kleineren Gaben zunächst das Vasomotionscentrum in gesteigerte Action versetzt (Erhöhung des Blutdrucks) und namentlich reflectorisch erregbarer macht (auf leise Berührung steigt dieser erhöhte Blutdruck schnell noch weiter); sind die Thiere vorher nicht curarisirt worden, so ist ein Theil der alsdann in erhöhtem Maasse sich zeigenden Blutdrucksteigerung von den Krämpfen (also nur indirect durch das Strychnin) verursacht: bei heftigen Muskelactionen wird wie das respiratorische Centrum auch das vasomotorische von den sensiblen Muskelnerve her erregt. Bei fortgesetzter Darreichung grösserer Dosen sinkt dann der Druck, — sehr grosse Gaben lassen ihn fast von vornherein schnell fallen: directe Lähmung. Die Eigenwärme steigt am (nichtcurarisirten) strychninisirten Thiere zuerst (wegen der Wärmeproductionssteigerung durch die Krämpfe), später sinkt sie trotz der Krämpfe wegen vermehrter Wärmeabgabe (s. weiter unten). — Die Temperatur des curarisirten (also krampffrei bleibenden) Wärmeblüters sinkt nach Strychnin aus den gleichen Gründen, wie nach Digitalis (siehe diese) unter bedeutender Wärmeabgabe. — Der anfängliche allgemeine Gefässkrampf macht sich auch in der Niere geltend; trotz der gesteigerten Triebkraft, welche zwar durch den Gesamtquerschnitt des Gefässsystems zu vörderst mehr Blut als in der Norm treibt (s. unter Digitalis), treten hier in der Niere wegen der doppelten Verzweigung der Nierenarterie, sofort so grosse locale Widerstände auf, dass die Blutdurchströmung der Niere, und in Folge dessen auch die Harnabsonderung erheblich verringert oder selbst völlig aufgehoben wird. — Künstliche Respiration schwächt bei Warmblütern die Krämpfe und kann lebensrettend wirken.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass die Wirkung des Strychnins keine die Centralapparate etwa stärkende, spannkraftvermehrende ist; vielmehr werden jetzt die aufgespeicherten Spannkraften nur leichter in lebendige Kraft, d. h. in Erregung umgesetzt; man hat dies wohl auch so ausgedrückt: „Verkleinerung der sog. physiologischen Widerstände“ (vergl. S. 9). Die directe elektrische Erregbarkeit der Grosshirnrinde wird durch Strychnin in kleinen Gaben gesteigert, durch grössere Dosen zuerst gesteigert, dann wesentlich vermindert. Die motorischen Nervenendigungen der Frösche (beim Wasserfrosche mehr als bei den Landfröschen) werden durch Strychnin, wenn auch weniger stark und nicht so frühzeitig, so doch qualitativ in gleicher Weise wie durch Curarin gelähmt (s. dies.).

Bei Fröschen tritt unabhängig von den Krämpfen Melliturie auf; sehr grosse Dosen geben keine Krämpfe, sondern sofort peripherisch (curareartig) — und bald auch central (s. oben) — bedingte Lähmung, erzeugen aber auch Melliturie. Auch von der Blutcirculation ist diese unabhängig. Nach Leberextirpation fehlt sie, — die Leber ist ihr Entstehungsort, proportional schwindet deren Glykogengehalt.

Der Mensch zeigt einige Gewöhnung an das Gift; daneben aber findet Summation (Cumulirung) von Dosen statt, die um weniger als 2—3 Tage auseinander liegen (s. S. 12).

Kleinere medicamentöse Gaben, z. B. 0,005, erhöhen beim Menschen die Empfänglichkeit für alle Sinneseindrücke: z. B. das Gesichtsfeld für (excentrische) Licht- und Farbenwahrnehmung erweitert sich; im Centrum erscheinen die Farben leuchtender, gesättigter u. s. w. Bei manchen Menschen bessert sich die Gemüthsstimmung unter dieser grösseren Lebhaftigkeit der Sinnlichkeit; auch Zunahme des Appetits sah ich nach subcutanen Injectionen bei Einzelnen. Angegeben wird auch, dass die Fähigkeit einzuschlafen durch Strychnin zuweilen wesentlich gesteigert werde. Die verschönerte Wahrnehmung der Farben und die Vergrösserung des Farbenfeldes ist der Reflexerregbarkeitssteigerung wesensgleich. An den Stellen des (excentrischen) Gesichtsfeldes, an denen erst nach Strychnin eine Farbe „erkannt“ wird, wird sie auch normal erkennbar, sobald man sie dort plötzlich aufleuchten lässt. Und im centralen Sehen kann man unter Benutzung des successiven und simultanen Contrastes ohne Strychnin dieselbe Farbenschöne erzielen, wie mit Strychnin ohne Contrast. Strychnin begünstigt also auch hier wie am Reflexbogen nur die Umsetzung vorhandener Spannkkräfte in Erregung. Die Netzhaut selber ist Angriffspunkt des Strychnins: Aufträufeln von Strychninlösung auf die eine Cornea lässt den Stoff zur äussersten Peripherie der Netzhaut — vom Ciliarkörper her — gelangen und erweitert das Gesichtsfeld für gewöhnliches Sehen (ohne den Kunstgriff des Aufleuchtenlassens).

Bei grösseren Dosen (von 0,01 an) entwickelt sich am Menschen meist bald (nach subcutaner Injection nach 5—10 Minuten) zuerst ein Gefühl von Beengung; der Puls hart, das Athmen erschwert, eigenthümliche Steifigkeit in den Gliedmaassen und Kaumuskeln; bei toxischen Dosen bricht Tetanus aus mit vorwiegender Streckung des Körpers. Ein solcher Anfall tritt spontan ein oder wird durch selbst unbedeutende sensible Reize hervorgerufen; während des Paroxysmus entsteht Cyanose; ein solcher währt  $\frac{1}{2}$ —2 Minuten. Derartiger Anfälle können innerhalb kurzer Zeit mehrere aufeinander folgen; in den ersten Anfällen und den Zwischenzeiten ist das Bewusstsein ungetrübt. Der Tod

tritt zuweilen schon in einem der ersten heftigen Anfälle ein und muss dann wohl als Erstickungstod aufgefasst werden. Oft tritt der Tod erst einige Zeit nach einem Anfalle, z. B. 1—6 Stunden nach der Vergiftung ein; der Patient macht nach dem Verhalten des Pulses und dem Arterialisationsgrade seines Blutes (Hautfarbe, Schleimhäute) den Eindruck, dass er an Lähmung und Erschöpfung des Athmungs- und namentlich des Vasomotionscentrums zu Grunde gehe, welches letztere einerseits (s. oben) nicht bloss unmittelbar in heftige Erregung versetzt, sondern namentlich in Folge der Körpermuskelkrämpfe überangestrengt und erschöpft, andererseits durch grosse Gaben vielleicht auch direct gelähmt wird.

Die Obduction ergibt venöse Blutüberfüllung der inneren Organe, speciell Gehirn, Rückenmark und deren Häute. Erholt sich der Vergiftete, so werden die Anfälle schwächer und hören allmählich auf. Die Vergiftungsscene mit abwechselnd auftretenden stärkeren und schwächeren Paroxysmen kann sich auf diese Weise über einen Zeitraum von einem und selbst mehreren Tagen ausdehnen.

**THERAPIE DER VERGIFTUNG.** Entfernung des noch nicht resorbirten Giftes; Antidot gegen dieses: Tannin, verdünnte Jodtinctur (?); gegen die resorptiven Erscheinungen: das ambulatory treatment (fortwährendes Herumführen, der Patient soll nicht ruhen); künstliche Athmung (?); Narcotica, besonders: Chloralhydrat und Chloroform; vielleicht auch Morphin; Galvanisiren des Rückenmarks (?); Curare und Coniin zur Abschwächung der Krämpfe, vorsichtig!

**THERAPEUTISCHE ANWENDUNG.** Strychnos-Präparate werden angewendet: 1) bei motorischen Lähmungen aller Art, sofern die Leitungsfähigkeit der Nerven und die Irritabilität der Muskelsubstanz noch erhalten sind; 2) gegen Lähmungen sensorischer Nerven, speciell bei Amblyopien; 3) als Antrieb für die Circulation; vorübergehende Wirkung, — oft aber, z. B. bei Chloralvergiftung und Aehnlichem, sehr wichtig; — für 1—3 stets das Alkaloëdsalz; Extract und Tinctur dagegen bei chronischen (und manchen acuten, z. B. Cholera asiatica) Störungen des Verdauungsapparates, welche namentlich mit Atonie der Darmmuskulatur verbunden sind, daher gegen Meteorismus, Magenerweiterung, chronische Diarrhö oder habituelle Verstopfung.

**PRÄPARATE UND DOSEN:**

1) *Strychninum nitricum* (und [Ph. Helv.] *sulfuricum*). Innerlich in Pillen, Pulver oder Solution, bei Erwachsenen zu 0,001—0,01! *pro dosi* (*pro die ad 0,02!*) (Ph. Helv.: ad inject. subc. 0,005 g *pro dosi*! *pro die 0,01 g!*) Bei Kindern 2—3fach geringere Dosen.

2) *Extractum Strychni*. Braun, trocken. Zu 0,01—0,05! (*ad 0,1 pro die!*)

3) *Tinctura Strychni*. Eine gelbbraune Flüssigkeit aus 1 Semen : 10 Weingeist bereitet. *Ad 1,0 pro dosi!* 2,0 *pro die!* (Ph. Helv. d. m. s. 0,5, d. m. *pro die 2,0.*)

Das Brucin wird therapeutisch nicht verwendet.

## Curare, Urari, Woorara u. s. w.

Das Pfeilgift der südamerikanischen Indianerstämme; braune harzige Masse durch Abkochungen der Rinde verschiedener Lianen der Familie der Strychnen gewonnen, wobei jedoch noch einzelne Pflanzen anderer Familien beigezogen werden. Die beste Sorte kommt in Calebassen und Töpfen zu uns. Die in Bambusröhren eingeschlossene Art (sog. Para- oder Tubocurare) weicht in der Wirkung von den anderen Arten ab. Sie ist an eingeschlossenen Quercitkrystallen zu erkennen.

Wirksamer Bestandtheil ist das amorphe Alkaloïd Curarin  $C_{19}H_{26}N_2O$ , gut wasserlöslich, bildet keine Salze (in manchen Curaresorten ist das noch wirksamere „Protocurarin“); auch ein drittes Alkaloïd „Curin“  $C_{18}H_{19}NO_3$  ist extrahirt worden, das nicht auf die motorischen Nervenendigungen, aber auf das Herz u. s. w. lähmend wirkt; das Methylcurin dagegen und sein Methyläther sind exquisite Nervenendengifte). Für physiologische und pharmakologische Untersuchungen ist Curare resp. Curarin ein wichtiger Stoff; subcutan oder intravenös beigebracht, lähmt er die Enden der motorischen Nerven und macht somit die Thiere unbeweglich. Bei Fröschen bleiben Extremitäten, deren Arterien unterbunden sind, zur Verfügung des sonst gelähmten Thieres und zeigen Bewegungen, auch wenn die Haut anderer, gelähmter Theile gereizt wird, — die Sensibilität der gelähmten Glieder bleibt also (ziemlich) unversehrt. Die Lähmung, von centraler Innervation unabhängig, trifft auch die Muskeln der Athmung; curaresirte warmblütige Thiere können daher nur durch künstliche Respiration am Leben erhalten werden. (Das Curarin wird bei internem Gebrauche schwer resorbirt und z. Th. durch die Säure des Magens zerstört, so dass dann bei kleinen, subcutan bereits wirksamen Gaben keine Wirkung zu Stande kommt, es sei denn, dass vorher die Nierenarterien unterbunden wurden. Sehr grosse Gaben, d. h. das 100fache jener, wirken auch vom Magen und leichter noch vom Rectum aus.) Bei grossen, subcutan gereichten Dosen kommt es auch zu Lähmung zuerst der Vagusendigungen, dann der vasomotorischen Sphäre und des Herzens. Vorher zeigt sich bei Kaltblütern Melliturie.

Wie Curare wirken noch lähmend auf die genannten Nerven (ausser Strychnin): Coniin, viele Ptomaine (Leichengifte), alle Ammoniumbasen, Cotarnin (ein Derivat des Narcotins s. S. 33 u. 91), und viele in der Pflanzenwelt vorkommenden Stoffe.

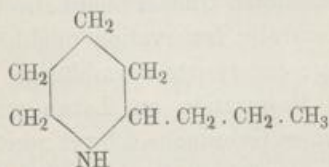
Auf das Centralnervensystem wirkt Curare — entsprechend seiner Herkunft aus einer Strychnea: Nach einer kurzen (ca. 1 Stunde) Periode einer durch „Erregungs“-Zustände des Grosshirns veranlassten (bei abgetrenntem Hirne fehlenden) Reflexhemmung zeigt sich an dem durch Gefässunterbindung vor Lähmung bewahrten Froschbeine eine deutliche Reflexübererregbarkeit mit Irradiation der Reflexe, auf die eine

Paralyse folgt. (Bei subcutaner Injection ist meist die „Reflexübererregbarkeit“ nicht zu sehen, weil die Circulationsstörung [s. oben] schwächend wirkt und nicht genug Curare zum Rückenmark gelangen lässt; — Einspritzung in die Aorta oder directe Aufträufung auf das Mark ist meist zur Demonstration nothwendig.)

**THERAPEUTISCH** kann von dieser Substanz noch kein rechter Gebrauch gemacht werden, da für deren Anwendung bestimmte Indicationen fehlen. Muskelkrämpfe, welche von pathologisch gesteigerter Erregbarkeit motorischer Nervenenden herrühren, sind kaum je zu bekämpfen. Andere Krämpfe (Strychninvergiftung, Wasserscheu u. s. w.) schweigen zwar äusserlich bei Curarevergiftung wegen der Lähmung; jedoch ist Curaresirung hier nur ein palliatives und wegen der drohenden Vasomotionslähmung und der Nothwendigkeit künstlicher Respiration ein doch zu gefährliches Mittel.

**DOSIRUNG.** Curare (nicht officinell) in 1—5%iger Lösung (notabene: filtra diligenter!), von 0,03 beginnend in vorsichtig steigender Gabe; subcutan.

**Herba Conii**, Schierling. Die Blätter von *Conium maculatum* L. (Umbellifere). Ein Extract dieser Pflanze war im alten Griechenland der Hauptbestandtheil einer Giftmischung, welche als Hinrichtungsmittel benutzt wurde. Wirksamer Bestandtheil (GEIGER 1831, WERTHEIM 1856) ist ein Alkaloid Coniin ( $C_8H_{17}N$ )  $\alpha$ -Propylpiperidin),



daneben Conhydrin und Methylconiin; Coniin wurde auch von LADENBURG synthetisch dargestellt. Es ist eine ölarartige, helle Flüssigkeit, leichter als Wasser, von durchdringendem widerlichen Geruche, welche sich beim Aufbewahren bräunt, zersetzt und stark ammoniakalisch wird. Die Blätter enthalten sehr wenig von ihm, die Samen ungefähr  $\frac{1}{10}$  %.

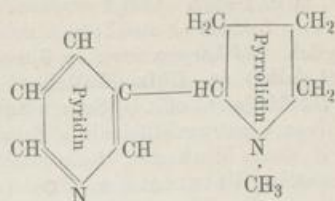
Die physiologischen Wirkungen sind am Kaltblüter so ziemlich die des Curare; ausserdem wird am Warmblüter resp. Menschen — neben einiger narkotischen Wirkung auf die Psyche (Schläfrigkeit, Denkfähigkeit, Schwerhörigkeit) — die Reflexerregbarkeit vermindert. (Therapeutisches s. unter „Curare“.) Als Coniinsalz ist das (nicht officinelle) krystallisirende Coniinhydrobromat zu nennen, das milligrammweise versucht werden könnte. Officinell: *Herba Conii*, *ad 0,2!* (*pro die ad 0,6!*). (Ph. Helv.: *Fructus Conii*, *d. m. s. 0,2 d. m. pro die 1 g*; ferner *Extr. Conii duplex*<sup>1)</sup>, *d. m. s. 0,05, d. m. pro die 0,25 g*; *Extr. Con. fluidum*, *d. m. s. 0,1, d. m. pro die 0,5 g*.)

**Folia Nicotianae**, Tabak. Die getrockneten Blätter von *Nicotiana Tabacum* L. (Solaneae) sind in Europa seit der Landung der Spanier auf Cuba im Jahre 1492 als Genussmittel (Rauchen, Schnupfen, Kauen) benutzt und vielfach medicinisch gebraucht. Der Geruch der frischen Tabaksblätter ist narkotisch, der Geschmack scharf und bitter.

Der wirksame Bestandtheil, das Nicotin ( $C_{10}H_{14}N_2$ ), ist im Jahre 1828 zuerst

<sup>1)</sup> S. Anm. S. 72.

von POSSELT und REIMANN dargestellt worden. Es ist eine farblose, öartige Flüssigkeit von 1,027 spec. Gew., reagirt alkalisch, hat einen unangenehmen, stechenden Geruch und scharfen Geschmack. Es ist ein  $\beta$ -Pyridin-N-Methyl- $\alpha$ -Pyrrolidin.



An der Luft wird es gelblich, dann braun und zersetzt sich theilweise. Die getrockneten Blätter enthalten durchschnittlich 1—8%. Im Rauch der Blätter wurden theils Nicotin, theils Zersetzungsproducte, Pyridinbasen u. s. w. nachgewiesen. Bekanntlich enthalten die Blätter viel anorganische Substanz (Asche), zumal Kali- und auch Lithiumsalze.

**PHYSIOLOGISCH-TOXISCHE WIRKUNGEN.** Das Nicotin gehört zu den starken gewöhnbaren Giften. Local erzeugt es Reizerscheinungen (im Munde, Schlunde, Magen); resorbirt veranlasst es Uebelkeit und Erbrechen, Kühle und Blässe der Haut, Benommenheit des Sensoriums. Der Puls, anfangs verlangsamt, wird später beschleunigt und klein; tonische und klonische Krämpfe werden bei starker Intoxication zuweilen beobachtet, und der Tod tritt in Folge der Lähmung der Nervencentren ein.

Im Einzelnen ist aus Thierversuchen noch Folgendes hervorzuheben: das Nicotin erzeugt (in toxischer Dosis) 1) Krämpfe (bei Fröschen eine Zeit lang eigenartige tetanische Beinhaltung: die Fersen übers Becken angezogen) in Folge von Erregung motorischer Centren; 2) depressorische Wirkung auf die Empfindungscentren; 3) erst heftige Erregung, dann Lähmung der Peripherie des Vagus, Splanchnicus (die Vaguslähmung gleicht nicht der durch Atropin bedingten: Muscarin- oder Sinusreizung bleiben beim Frosche nach Atropin wirkungslos, während sie nach Nicotin noch Herzstillstand erzeugen; Nicotin greift also weniger peripherisch ein als Atropin); 4) Lähmung der sympathischen grossen Ganglien (LANGLEY) und des Ganglion ciliare, so dass die faradische Reizung des Sympathicus u. s. w. jenseits des betreffenden letzten Ganglions (Ganglion cervicale supremum, Plexus solaris oder Ganglion ciliare) das betreffende Erfolgsorgan (Dilatator, Gefäss, Drüse, Pilomotoren [Haarsträuber] u. s. w.) in Erregung versetzt, diesseits des Ganglions aber erfolglos bleibt. Auch dieser Lähmung geht oft ein Erregungsstadium voraus; 5) heftige Erregung der Darmganglien und der die Darmbewegung antreibenden Abschnitte des Centralnervensystems; 6) Lähmung der motorischen Endigungen der Nerven in den animalen Muskeln nach kurzer Erregung (fibrillären Zuckungen). Schliesslich lähmt es Herz und Vasomotion, welche letztere vorher wie der Darm krampfhaftige Erregung zeigte. Als Folgen chronischer Nicotinvergiftung sieht man nervöse Herzschwäche, aussetzenden, unregelmässigen Puls, Verdauungsstörungen, Schlaflosigkeit, paracentrische und centrische Skotome, innerhalb deren sich namentlich Unempfindlichkeit für Farben ergibt.

**THERAPEUTISCHE ANWENDUNG.** Bei Incarcerationen des Darmes ein Infusum der Blätter in Form von Klystieren in der Stärke von 0,5—1,0 auf 100,0 Colatur.

**Herba Lobeliae**, Lobelienkraut. Von der *Lobelia inflata* L. (Fam. Lobeliaceae), Indischer Tabak. Die Blätter haben einen scharfen, kratzenden, säuerlichen Geschmack, erregen in grösseren Dosen Nausea und Erbrechen und etwas Betäubung. Sie werden als sedatives Mittel gegen asthmatische Beschwerden verwendet. Sie enthalten als wirksamen Bestandtheil das Lobelin, ein glykosidisches Alkaloïd, welches schon in kleinen Dosen Vaguslähmung (wie Nicotin) verursacht. Den motorischen Einfluss des Vagus auf die Bronchialmuskulatur sah man nach



Lobelin beseitigt, was die nützliche Wirkung des Mittels bei Bronchialasthma erklären würde (s. S. 47).

Officinell ist:

1) *Herba Lobeliae*, zu 0,01—0,1. *Ad 0,1 pro dosi! ad 0,3 pro die!* In Infus., Pulver, Pillen. 2) *Tinctura Lobeliae* aus 1:10 Alkohol bereitet. Dosis 15 bis 30 Tropfen mehrmals täglich. *Ad 1,0 pro dosi! ad 3,0 pro die!*

1) **Rhizoma Veratri (albi)** (s. Rhiz. Hellebori albi), Weisse Nieswurz (off.). 2) **Radix Veratri viridis** (nicht off.). 3) **Semen Sabadillae** (Ph. Helv.). Sabadill- oder Läusesamen (von *Veratrum officinale* s. Sabadill. off.). Diese Drogen gehören zusammen, da sie theils identische, theils analog wirksame Stoffe enthalten: Veratrin, Cevadin, Veratroidin, Protoveratrin, Sabatrin, Sabadillin, Jervin; ausserdem Harze und mehrere eigenthümliche Pflanzensäuren. Officinell ist von diesen nur das Veratrinum, welches aus den Sabadillasamen dargestellt wird und je nach der Gewinnungsmethode ein Gemenge zweier (des krystallisirten „Veratrin“, auch Cevadin genannt, und des amorphen Veratroidin) oder mehrerer Substanzen ist. Die Sabadillasamen enthalten ungefähr 3%<sup>0</sup> eigentliches Veratrin. Das in dem pharmaceutischen Handel cursirende Veratrinum ist ein weisses, amorphes Pulver von bitterem und scharfem Geschmack, unlöslich in Wasser, löslich in Weingeist und Aether. Es erzeugt, örtlich angewendet, stark reizende Wirkungen, auf der Nasenschleimhaut starkes Niesen mit Absonderung, im Munde starken Speichelfluss und einen scharfen brennenden Geschmack; es dringt durch die Epidermis (löslich im Cholesterinfett der Epidermiszelle) und veranlasst ein Gefühl von Prickeln, Wärme und Brennen; bei subcutaner Anwendung steigern sich die örtlichen Erscheinungen in hohem Grade. Innerlich in kleineren Dosen genommen reizt es die Magenschleimhaut, erzeugt Brennen und Wärme in der Magengegend, Brechreiz, vermehrte Darmentleerungen. Nach Resorption sehen wir Motilitäts- und Sensibilitätsstörungen (Muskelzuckungen und partielle Gefühlosigkeit der Haut), vermehrte Schweiss- und Harnabsonderung, jedoch letztere Erscheinungen nicht constant, auftreten. Nach toxischen Dosen (0,01—0,05) beobachtet man ausser Erbrechen und Durchfall Seltnerwerden der Herzbewegungen (Puls sinkt auf 40—36) und der Athembewegungen, profusen, kalten Schweiss, Kältegefühl und Eingeschlafensein der Extremitäten, tetanische Zustände, Tod durch Collaps und Herzlähmung. Die animalen Muskeln (und ähnlich das Herz) werden direct sehr eigenthümlich beeinflusst: die sonst schnell ablaufende Contraction auf einmaligen Reiz wird träge, langsam sich abgleichend.

—THERAPEUTISCHE ANWENDUNG. Man hat das Veratrin zu gewissen Zeiten als Antipyreticum empfohlen, speciell bei Pneumonie und Rheum. artic. acut., wobei man sogar eine specifisch günstige Wirkung bei diesen pathologischen Vorgängen gesehen zu haben glaubte; man ist jedoch von ihm, wie von allen durch Collaps die Fiebertemperatur erniedrigenden Mitteln, zurückgekommen. Aeusserlich wird es wie die „Rube-facientia“ (s. diese), zumal bei Neuralgien, in Salbenform angewendet.

—PRÄPARATE UND DOSEN. *Veratrinum*. Innerlich in Dosen von 1mg an, *ad 0,005!* (*pro die 0,015!*) am besten in Pillenform. Aeusserlich in Salbenform zu Einreibungen bei Neuralgien in wechselnden Verhältnissen, 1—5:100. 2) *Tinctura Veratri* (Ph. Germ.) oder *Tinctura Sabadillae* (Ph. Helv.) zu Einreibungen, namentlich gegen Hautparasiten benutzt; aus 1 Thl. Rhiz. resp. Semen auf 10 Thl. Weingeist bereitet. 3) *Rhizoma Veratri*, kaum benutzt.

**Semen Colchici**. Besonders die Samen der Herbstzeitlose, *Colchicum autumnale* (Colchicaceae), aber auch die anderen Theile der Pflanze enthalten zwei Alkaloide, das Colchicin  $C_{22}H_{25}NO_6$  und das Colchicein  $C_{21}H_{23}NO_6 + \frac{1}{2} H_2O$ , von denen das erstere den Methylester des zweiten darstellt; sie leiten sich von einem N-freien Kerne ab; beide schmecken intensiv bitter, lösen sich in Alkohol und Chloroform, ebenso in Wasser, besser in warmem. Sie wirken giftig, am meisten bei Fleischfressern, am schwächsten bei Kaltblütern. Im Warmblüter findet sich nach Darreichung von Colchicin ein Oxydcolchicin, welches für sich dargereicht

auf Kaltblüter und Warmblüter gleich giftig und ebenso wie Colchicin wirkt (welch letzteres, um wirksam zu werden, wahrscheinlich erst in jenes umgewandelt sein muss, — woraus sich seine relative Unwirksamkeit beim Frosche erklärt). In toxischen Dosen lähmen sie das Centralnervensystem (Empfindung und Bewusstsein) und schliesslich das Athmungscentrum; bei Fröschen gehen dem (nach Oxydic.) Krämpfe voraus. Beim Warmblüter bewirkt Colchicin Erbrechen und Diarrhöen, mit Schwellung der Schleimhäute des Magens und Dünndarms, und beim Menschen heftige Koliken mit Collaps. Wenn Herbivore grössere Quantitäten von Colchicum in dem Futter bekommen, kann ihre Milch, von Menschen genossen, Vergiftungserscheinungen verursachen.

THERAPEUTISCHE ANWENDUNG. Gegen Gicht und Rheumatismus. Wirkung zweifelhaft. Als Diureticum(?).

PRÄPARATE UND DOSEN. 1) *Tinctura Colchici*, im Verhältniss von 1:10 (nach Ph. Helv. von 1:5) Weingeist bereitet; zu 10—15 Tropfen *pro dos. ad 2,0!* (*pro die 6,0!*) (Ph. Helv. 1 g! resp. 3 g!) — 2) *Vinum Colchici*, ebenso (Ph. Helv. gleichfalls). — 3) Samen Colchici, in Deutschland kaum benutzt, in Pulver, Pillen oder Infus. zu 0,05—0,2 (Ph. Helv.: *d. m. s. 0,2 g, d. m. pro die 1 g*).

*Ephedrinum* (MERCK) und *Pseudoephedrinum* (hydrochloricum) (nicht offic.).

aus der *Ephedra vulgaris* und anderen *Ephedra*arten,  $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot C \begin{array}{l} \nearrow CH_3 \\ | NH \\ | H \\ \searrow CH_3 \end{array}$ ,

führen, wie mehr oder weniger fast alle in  $\beta$ -Stellung die Gruppe  $C \begin{array}{l} \nearrow N= \\ | H \end{array}$  führenden aromatischen Körper sowohl resorptiv als local (in 10%iger Lösung instillirt) Mydriasis herbei, welche auf einer theils peripheren, bei allgemeiner Vergiftung auch central veranlassten — Erregung des Dilatators beruht, und nicht wie bei Atropin auf Nachlass des Sphinctertonus. (Bemerkenswerth ist auch die durch derartige Körper mehr oder weniger deutlich herbeigeführte Temperatursteigerung, welche auf verminderter Wärmeabgabe in Folge Hautgefässkrampfes [analog dem Pupillendilatatorcrampfe] bei oft, durch vermehrte Muskelaction, gesteigerter Wärmeproduction beruht. Gerade bei Ephedrin ist diese Temperatursteigerung undeutlich.)

### Secale cornutum (Ergota). Mutterkorn.

Auf verschiedenen Gramineen, namentlich auf *Secale cereale* (Roggen) zeigt sich öfters krankhafter Auswuchs des Samens durch eine Pilzart, *Claviceps purpurea*. Im ausgewachsenen Zustande bildet dieses *Secale cornutum*, das Dauermycelium jener *Pyrenomycete*, ca. 2 cm lange, stenglige, hornartige Körper, äusserlich von brauner bis schwarzer Farbe, inwendig hell. In der Medicin, und zwar speciell in der Geburtshilfe war der Gebrauch dieser Droge schon seit Langem bekannt. A. LONICERUS von Frankfurt erwähnt ihrer schon in der Mitte des 16. Jahrhunderts; THALIS, im 16. Jahrhundert, benutzte sie „ad sistendum sanguinem“ nach Geburten, und im 17. und 18. Jahrhundert wurde sie namentlich als wehentreibendes Mittel gebraucht. Ebenso war schon im 16. Jahrhundert bekannt, dass durch fortwährenden Genuss von Brot, welches aus *Secale cornutum* enthaltendem Mehle bereitet ist, ein epidemieartig sich ausbreitender Krankheitszustand entstehen kann, welcher verschiedene Namen erhalten hat: Ergotismus, Morbus spasmodicus malignus cerealis, Kriebelkrankheit, Ignis St. Ignatii, Schwere-Noths-Krankheit; Gefühl von Kriebeln in den Extremitäten, Anästhesien, krampfhaft Contracturen, Polyneuritis mit Neuralgien, Ataxie (wie bei Tabes) mit secundärer Degeneration der Hinterstränge, Stupor, Geisteskrankheit und epileptiforme Anfälle; — Störungen des Sehens u. s. w., — Lähmungen; mumi-ficirende Gangrän der Zehen, Finger, Nasenspitze u. s. w.

Ausser unwirksamen Farbstoffen (z. B. Ergochrysin u. a.) und unwirksamen, resp. wenig wirksamen Alkaloïden (z. B. Secalin) und anderen Basen, Ergotin, Ergotinin (aus dem unten genannten Ergotoxin entstehend), Cholin, ferner dem aus dem Cholin sich abspaltenden Trimethylamin u. s. w. sind aus *Secale cornutum* zwei Basen erhalten worden: das Alkaloïd Cornutin, leicht löslich in Alkohol und Essigäther, unlöslich in Wasser, und das Ergotoxin, leicht löslich in wasserverdünnten Säuren, ferner ist ein harziger, leicht zersetzlicher Stoff aus dem Mutterkorn dargestellt: das Sphacelotoxin (stickstofffrei), löslich in Alkohol, das mit mehreren der vorgenannten Stoffe gepaart ist und auch künstlich sich paaren lässt: z. B. mit Ergochrysin zusammen das haltbare „Chrysotoxin“, mit Secalin das Secalintoxin bildend (ersteres [?]  $C_{21}H_{22}O_9$ , letzteres [?]  $C_{13}H_{24}N_2O_2$ ). Endlich ist noch als wirksamer Stoff Ergotinsäure (in weniger reinem Zustande auch Sclerotinsäure genannt), glykosidisch, stickstoffhaltig (?  $C_{15}H_{23}N_2O_{10}$ ), sehr leicht z. B. durch Magensaft zersetzlich, hygroskopisch, gefunden worden.

PHYSIOLOGISCHE WIRKUNG. Das Cornutin erzeugt bei Kalt- und Warmblütern Krämpfe und Muskelsteifigkeit; Blutdruck, auch direct (unabhängig von den Krämpfen, an curarisirten Thieren) gesteigert, anscheinend durch Reizung des vasomotorischen Centrums; der Uterus, gravid und nichtgravid, verfällt zuletzt in peristaltische Contractionswellen, so lange er mit dem Rückenmarke in Nervenverbindung. Sphacelotoxin (und seine Paarlinge [s. oben]) und Ergotoxin erzeugen ebenfalls central bedingte Blutdrucksteigerung (Gefässcontractionen) und bei Hähnen und Schweinen Gangränescenzen; man findet hyaline Thromben in den Arterien. Bei Hunden, Katzen und Kaninchen zeigen sich, z. B. im Darm, allerlei Blutungen nach Art der hämorrhagischen Infarcte (mit Diarrhö). Es scheint also das Blut (vergl. Kalium chloricum, Sublimat, Arsenik) durch Mutterkorn verändert und zu Gefässverlegungen bzw. Gerinnungen geneigt zu werden, was auch die blutungstillende Wirkung des *Secale cornutum* ausschliesslich erklären dürfte. Sphacelotoxin und Ergotoxin sind zusammen mit dem Cornutin vermuthlich dasjenige, was dem Mutterkorn die Wehen erzeugende Wirkung verleiht. Die Ergotinsäure ist das das Centralnervensystem lähmende, anästhesirende, blutdruckerniedrigende Princip des Mutterkorns: der Uterus wird durch sie nicht beeinflusst.

Für den praktischen Gebrauch kommen vorläufig nur das *Secale cornutum* selber (nur gut bis etwa 3 Monate nach der Ernte) und gewisse Extracte in Betracht, die gegeneinander erst noch auf ihre Brauchbarkeit zu prüfen sind: das *Extractum Secalis cornuti*, das *Extr. Sec. cornut. fluidum* des Arzneib. f. d. D. R. und die nichtoffic. *Extr. Sec. corn. DENZEL*, *Extr. Sec. corn. cornutino-sphacelinicum*, *Extr. Sec. corn. WIGGERS* u. s. w. — Das Chrysotoxin dürfte eine Zukunft haben.

THERAPEUTISCHE ANWENDUNG. Das Mutterkorn und seine wirksamen Präparate werden 1) als Uteruscontractionen erregende Mittel gebraucht; doch ist das Mittel nur dann zur Geburtsbeschleu-

nigung anzuwenden, wenn der Muttermund vollständig erweitert ist, die Lage des Kindes keine Aenderung fordert und nur noch kräftige Wehen fehlen; doch auch hier erkennen viele Geburtshelfer den Nutzen nicht nur nicht an, sondern halten Mutterkorn, — weil angeblich Krampf, nicht periodisch Wehen erzeugend, — für schädlich. In der Nachgeburtsperiode, zumal gegen Blutverlust, gilt dieser „krampf-hafte Tonus“ allgemein für nützlich. Ebenso bei andern uterinen Blutungen. 2) Bei Blutungen nicht nur des Uterus, sondern auch überhaupt bei allen aus pathologischen Ursachen hervorgehenden, mehr innerlichen Hämorrhagien (s. oben). 3) Zur Verkleinerung und Atrophirung von Fibromyomen des Uterus, besonders in Form subcutaner Einspritzung der hierfür passenden Präparate. 4) Gegen Harnincontinenz. 5) Bei vasculären Strumen, in das Gewebe eingespritzt. 6) Gegen Polyurie. 7) Bei Aneurysmen (Anregung der Spontanheilung, — Ausfüllung der Ausbuchtung mit sich organisirendem Gerinnsel).

## PRÄPARATE UND DOSEN:

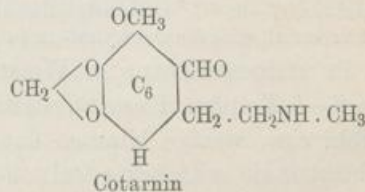
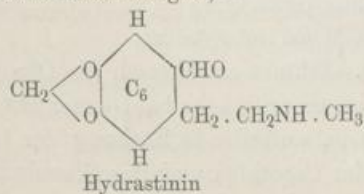
1) *Secale cornutum*. Innerlich in Pulverform, zu 0,3—1,0 (*pro die* 5,0) (Ph. Helv.: *dos. max. s. 1,0, dos. max. pro die 5,0*, dazu aber: *ad infusum: d. m. pro die 10,0*).

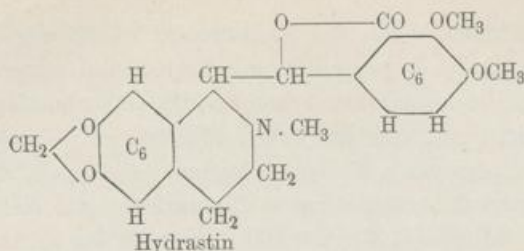
2) *Extractum Secalis cornuti*, durch wässrigen Auszug dargestellt, roth-braun, dick, in Wasser leicht löslich. 0,1—0,5 innerlich, subcutan. (Ph. Helv.: weingeistiges Extr., dünn, in Wasser klar löslich, *dos. m. s. 0,1 g, d. m. pro die 0,5 g*. Daneben: *Extr. Sec. c. solutum*, das vorige Präparat in Wasser und Glycerin gelöst [ad 0,5 g! resp. 2 g!] zu subcutaner Inj.)

3) *Extractum Secalis cornuti fluidum*. (In der Schweiz nicht offic.) Mit Wasser, Salzsäure und Alkohol extrahirt, 100 Thl. Extract entsprechen, wie bei allen Fluidextracten, 100 Thl. Droge; dieses Präparat ist daher in denselben Dosen wie *Sec. cornut.* zu geben; es erscheint als das zweckmässigste von allen *Secale-cornutum-Extracten*.

*Acidum sclerotinicum*, nicht officinell. Graues Pulver, im trockenen Zustande leicht haltbar, in Wasser leicht löslich, sehr zersetzlich in wässriger Lösung. Innerlich 0,05—0,2, subcutan 0,03—0,1. Gute Präparate bewirken in der Regel nur geringe örtliche Reaction an der Stichstelle.

Im Anschluss an *Secale cornutum* wollen wir einiger ähnlich wirkenden neuen Drogen Erwähnung thun: das Fluidextract der frischen Wurzelrinde von *Gossypium herbaceum* (L.) (Baumwollenstaude), zu 5,0—15,0; ferner *Hydrastis canadensis* (Ranunculacee), enthaltend Hydrastin, Canadin und Berberin; benutzt wird ein (officinelles) *Extractum fluidum*. Es scheint als Wehenmittel unbrauchbar, aber als „Tonicum“ für den Uterus bei mässigen Hämorrhagien, Endometritis chronica u. s. w. recht nützlich zu sein (4mal täglich 20 Tropfen). (Das Canadin ist ein Blutgift.) —





Das durch Oxydation aus dem Narcotin (s. Opium) neben Opiansäure dargestellte Cotarnin ist Methoxy-Hydrastinin und wird ebenfalls wie dieses neuerdings empfohlen (als salzs. C.: „Stypticin“). Aus dem Hydrastin ( $C_{21}H_{21}NO_6$ ), einem Isochinolinderivate, entsteht durch Einwirkung verdünnter warmer Salpetersäure das Hydrastinin ( $C_{11}H_{13}NO_3$ ). **Hydrastininum hydrochloricum** ist offic; (in 10%iger Lösung) zu 0,03—0,1 (subcutan) — ad 0,03 *pro dosi!* ad 0,1 *pro die!* — sehr empfohlen; es verdient den Vorzug vor dem Hydrastin. Während dieses nach kurzdauernder Beförderung der Circulation (im Thierexperimente) ähnlich wie Strychnin, neben Tetanus, sehr bald vasomotorische und Herz-Lähmung veranlasst, hat Hydrastinin fast wie Digitalis (s. diese) eine andauernde blutdrucksteigernde und pulsverlangsamende Wirkung. Wie bei Strychnin, Digitalis, Nebennierenextract führt die Gefäßcontraction in der Niere zu Anurie resp. Verminderung der Urinabsonderung. Die Uteruscontraction ist hier rein central bedingt: sie bleibt nach Durchschneidung der Uterusnerven aus. Wirkliche Wehen veranlasst das Mittel nicht, wohl aber eine, z. B. Blutungen stillende, concentrische Contraction. — Sodann: *Actaea racemosa* (Ranunculacee), gegen Dysmenorrhö als schmerzstillend, und als Tonicum, zumal bei Uterinblutungen empfohlen. — Auch die als Diureticum angesehene Crucifere: *Capsella bursa pastoris* ist in dieser Richtung genannt worden.

**Agaricinum** (Ph. Helv.: *Acidum agaricinicum*). *Agaricin*, richtiger: Agaricinsäure,  $C_{14}H_{27}OH \begin{matrix} < COOH \\ COOH \end{matrix}$ , aus dem *Boletus laricis* (Polyporus offic.), dem Lärchenschwamm; höheres Homologon der Aepfelsäure, amorph; schwer löslich in Wasser, ist als ein die Schweisssecretion lähmendes Mittel in Gebrauch. Am besten innerlich in Pulverform zu 5—10 mg mehrmals täglich (ad 0,1!) (Ph. Helv.: *d. m. s. 0,03*, *d. m. pro d. 0,1*). Subcutan (als Natronsalz) zu stark reizend, nicht anwendbar; lähmt nur die Schweisssecretion, nicht Speichelabsonderung u. s. w. Die Wirkung ist eine periphere, vielleicht direct die Drüsenzellen treffend. Herz und Pupille werden (im Gegensatz zu Atropin) nicht beeinflusst.

### **Amylium nitrosum** (Ph. Helv.: **Amylum nitrosum**) Salpetrigsäure- Amylester. Amylnitrit $C_5H_{11}O.NO$ .

Das käufliche Präparat, welches durch gemeinsame Destillation von Amylalkohol und salpetriger Säure erhalten wird, ist eine blassgelbe, eigenthümlich fruchtartig riechende und scharf schmeckende Flüssigkeit von neutraler Reaction, siedet bei 97—99° C., verdunstet also ziemlich leicht; es ist ein Gemisch von zwei isomeren Salpetrigsäure-Amylestern ( $\alpha$  und  $\beta$ ) und Isobutylnitrit.

**PHYSIOLOGISCH-TOXISCHE WIRKUNG.** Athmet ein Mensch die Dämpfe von 2—5 Tropfen dieser Substanz ein, so tritt sehr bald unter Hitzegefühl eine, wenige Minuten dauernde, auffallende Röthung der Gesichtshaut ein mit starker Pulsation der Carotiden und Beschleunigung

des Pulses. Im Thierexperimente, sowie in sphygmographischen Curven des Menschen zeigt sich in dieser Zeit eine erhebliche Erniedrigung des Blutdrucks, der eine ganz flüchtige Drucksteigerung vorangeht, die wohl nur von sensibler Reizung der Nasen- und Luftröhrenschleimhaut durch die Dämpfe bedingt ist. Die eigentliche Wirkung, nämlich die Drucksenkung, rührt von einer Erschlaffung der Arterien des Gesichtes und des Schädelinnern, sowie — nach unten allmählich abnehmend — der oberen Körperhälfte her. Diese Erschlaffung ist die Folge vorübergehender Lähmung des betreffenden Abschnittes des vasoconstrictorischen Centrums und hängt nicht ab von einer directen Lähmung der Peripherie. Beweis: Bei normalen Kaninchen erweitern sich 8 Secunden nach 1—3 Athemzügen amylnitrithaltiger Luft die Ohrlöffelerarterien maximal; hält man durch Arterienklemmung das amylnitritführende Blut vom Eintritt zum Hirn ab, lässt es aber durch die Ohrlöffelergefässe fliessen, so tritt selbst nach 20 Secunden die Wirkung nicht ein, obwohl das Gift die Gefässe berührt. Löst man dann die Klemmung, so ist in 8 Secunden die Ohrarterienlähmung wieder da, also wieder 8 Secunden nach Vergiftung des Centrums.

Die Pulsfrequenzsteigerung ist nur indirecte Wirkung des Mittels, ist die directe Folge des Abstürzens des Blutdrucks: man comprimire während der Wirkung die Bauchorta und treibe den Druck in den Hirnarterien zur normalen Höhe, und die Pulsfrequenz ist (sogar etwas unter die Norm) vermindert. Der mechanische Druck auf das Vaguscentrum war vorher fortgefallen, während jetzt die (erweiterten) Hirnarterien bei normalem Drucke wieder (sogar stärker) das Centrum drücken und reizen; nach Vagusdurchschneidung beiderseits ändert Amylnitrit die Frequenz nicht mehr.

Aus gleichem Grunde tritt auch Athmungsbeschleunigung und Melliturie auf, später auch Krämpfe; Aortencompression beseitigt zunächst auch diese. Bei grösseren, vergiftenden Gaben zeigt sich, wie nach Nitriten und Nitrokörpern überhaupt, sowie nach sehr vielen oxydirenden und reducirenden Agentien, eine Umwandlung des Oxyhämoglobins zu Methämoglobin, welches unfähig ist, den Sauerstofftransport im Blute zu vermitteln, was wiederum zu Dyspnö und Krämpfen führt. Die schliesslich vollständiger werdende allgemeine vasoconstrictorische Lähmung lässt (s. S. 59) allgemeines (passives) Engerwerden der Arterien entstehen. — Die Vasodilatoren sind bei dem nach Amylnitrit sich zeigenden Erröthen nicht betheilig.

TERAPEUTISCHE ANWENDUNG. Gegen Anfälle von Asthma, Angina pectoris (? Beseitigung von Spasmus der Coronararterien). Gegen solche Hemikranie, welche von spastischer Gehirnämie

herrührt. Zur Coupirung epileptischer Insulte: kurz überall, wo Gefässspasmus, namentlich am Kopfe, im Hirne, in der Brust, als causales Moment beargwöhnt wird. Ferner bei Synkope nach Chloroform, Cocaïn u. s. w. zur Hervorrufung vorübergehender (relativer) Hirnhyperämie. Das Mittel beseitigt auch in Anfällen von Bleikolik vorübergehend die Schmerzen, aber nicht durch Gefässerweiterung (im Splanchnicusgebiet findet nach meinen Versuchen keine solche statt), sondern wegen der Wirkung auf die Darmmuskulatur, welche verminderte Circulärcontraction bei sogar begünstigter Longitudinal-Peristaltik zeigt (s. auch d. Opiumwirkung S. 49).

Dosirung: s. oben. Ph. Helv.: Amyl. nitros. ad inhal.: *dos. max. spl.* 0,25 g (gutt. V.), *dos. max. pro die* 1 g (gutt. XX).

**Nitroglycerinum**, Salpetersäure-Glycerin-Aether, Nitroglycerin, auch Trinitrin genannt,  $C_3H_5(O.NO_2)_3$  (explodirbar), zu  $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{2}$ (—1) mg; von 1%oiger alkoholischer Lösung 1—10(—20) Tropfen im Wasser mehrm. tägl.; wirkt ebenso, aber nachhaltiger als das vorige.

**Amygdalae amarae und Aqua Amygdalarum amararum**. Bittere Mandeln und Bittermandelwasser.

Die bitteren Mandeln (und viele Samen anderer Kernfruchtpflanzen) enthalten u. A. Amygdalin und Emulsin, welches letzteres bei Anwesenheit von Wasser — also auch schon in dem feuchten Samen — aus dem Amygdalin Bittermandelöl = Benzaldehyd,  $C_6H_5CHO$ , Blausäure CNH und Zucker abspaltet. Das offic. Bittermandelwasser enthält  $\frac{1}{10}$  % Blausäure. Als gewürziges Corrigens und als Parfüm entbehrlich, als Mittel wenig brauchbar; bei Peritonitis und Aehnlichem soll sie schmerzstillend wirken. *Ad 2,0!* (*ad 6,0 pro die!*) (Ph. Helv.: Aq. Amygdalae, *d. m. s.* 2,0, *d. m. pro die* 8,0. Ph. Helv. hat auch die gleichfalls CNH enthaltende, ebenso zu dosirende Aqua Laurocerasi, Kirschchlorbeerwasser). Als Gift wirkt Blausäure in erster Linie den inneren Gaswechsel lähmend (der chemische Mechanismus ist nicht ganz aufgeklärt), also erstickend; obwohl das Blut Sauerstoff genügend reichlich in Folge der Dyspnö enthält, sind die Gewebe unfähig, diesen aufzunehmen (das aus der Ader gelassene Blut selber hat die Fähigkeit des normalen Blutes verloren, seinen Sauerstoff aufzuzehren); ausserdem wirkt die CNH auch etwas (direct) betäubend; 0,05 wasserfreie CNH ist eine tödtliche Gabe für den Menschen (vergl. die  $H_2S$ -Vergiftung unter „Sulfur“). In kleineren, nicht tödtlichen Gaben dargereicht, geht die Blausäure, soweit sie nicht expirirt wird, in die verhältnissmässig ungiftige Thiocyan-(Rhodan-)wasserstoffsäure über. Auch andere Nitrile (mit Gruppe CN) werden so vom Organismus ungiftig gemacht. Es entgiftet sich also der Organismus, indem er theils aus Eiweiss Schwefel hergibt, — theils und hauptsächlich indem er die Blausäure analog der  $CO_2$  und  $H_2S$  expirirt.

Therapie der Vergiftung. Symptomatisch; wahrscheinlich (abgesehen von der causalen Indication der Prophylaxe und der Entfernung des noch nicht resorbirten Giftes aus dem Magen) entweder erfolglos oder unnöthig. Da in Thierversuchen intravenöse Injection von Natriumthiosulfatlösung sich gegen Blausäure insofern nützlich erwiesen haben soll, als sie rechtzeitig (womöglich vorher applicirt) sonst tödtliche Gaben dieser (bis zum Mehrfachen der Dosis letalis) ungefährlich machen kann (was aber von anderer Seite bestritten wird), so dürfte man beim Menschen zu dieser Medication berechtigt sein (Natrium thiosulfuricum [officin.] 3—10:1000 einer wässrigen 0,6%oigen CINA-Lösung).