

## II. Gruppe.

ANTIPYRETICA<sup>1)</sup>.

Die Antipyretica sind im Stande, die fieberhaft erhöhte Körpertemperatur zu erniedrigen. Sie scheinen auch jede nicht fieberhafte Steigerung der Eigenwärme, wie sie z. B. nach heissen Bädern, bei Sommermärschen der Infanterie, bei starkem Tetanus u. s. w. vorkommt, schneller zum Ausgleich zu bringen. Die normale Körpertemperatur wird erst durch sehr grosse, giftige Gaben erniedrigt.

Die Antipyretica beseitigen, indem sie die Körperwärme des Fiebernden verringern, indirect auch diejenigen Fiebererscheinungen, welche (und soweit sie) directe Folgen der Körperüberhitzung sind: die Pulsbeschleunigung, die Respirationsbeschleunigung u. s. w. Sind diese theilweise von anderen Umständen abhängig, z. B. die Athemnoth von pneumonischer Infiltration, die grosse Pulsfrequenz von Blutverlusten, Circulationsstörungen u. dergl. m., so bleibt dieser Antheil bestehen. Desgleichen schwindet oft die Pulsbeschleunigung nicht oder nicht ganz, wenn das Mittel an und für sich pulsbeschleunigend wirkt, was in den Kauf genommen werden darf, wenn die sonstige Qualität des Pulses, insbesondere die Spannung, durch das Mittel an sich nicht schlechter, sondern besser wird.

Die Temperaturerhöhung ist aber nicht das innere Wesen des Fiebers. Das „Fieber“ beginnt mit dem Eindringen eines den Stoffwechsel fermentartig beeinflussenden Krankheitsstoffes. Meistens ist dies Ferment ein organisirtes (Mikroorganismus); zuweilen, so beim „aseptischen“ Fieber, dürfte, ebenso wie es in einigen experimentell — z. B. durch sterilisirte Heujauche, ungeformte Fermente — erzeugten Temperatursteigerungen der Fall ist, entweder ein chemischer Körper (z. B. Stoffwechselproducte von Mikroorganismen) oder ein ungeformtes Ferment die Fieberursache sein. Es bleibe übrigens unerörtert, ob im ersteren Fall die Bakterien als solche oder die von ihnen producirt (ungeformten) Stoffe das chemisch Wirkende sind. Mit dem Eindringen des „Ferments“, „Krankheitsstoffes“, oder wie man es auch nennen will, beginnt ein neuer Chemismus, eine qualitative Aenderung des Stoffwechsels, die in einem gesteigerten Zugrundegehen von Organ-eiweiss und rothen Blutkörperchen sich äusserlich manifestirt; in Folge hiervon: Harnstoffausscheidung grösser als sie derselbe Mensch im gleichen Ernährungs- (resp. Hunger-)Zustande ohne Fieber gehabt

<sup>1)</sup> Fieberbekämpfende Mittel.

haben würde; dunklerer, rother Urin (umgewandelter Blutfarbstoff), Abmagerung der Muskeln u. s. w., Bleicherwerden der Hautfarbe u. s. w. In welcher Weise diese qualitative Aenderung des Stoffumsatzes zu einer Erhöhung der Körperwärme führt, ist nicht klar; Folgendes dürfte in dieser Beziehung zu sagen sein:

Im gesunden Zustande haben wir Menschen innerhalb der Grenzen der von uns innegehaltenen Lebensbedingungen eine Eigenwärme, die sich zähe ungefähr zwischen 36,8 und 37,5° C. erhält, wie immer die Nahrungsweise, die äusseren Bedingungen der Wärmeabgabe, die Production der Wärme in mässiger Arbeit oder in der Ruhe sei: wir nennen dies die „Regulirung“ — wir sagen wohl auch „die Regulirung“ sei „auf 37,5° C. eingestellt“. Alle Thatsachen sprechen dafür, dass es das zum kleinsten Theile bewusste, grösstentheils gänzlich unbewusste Behagen der Ganglienzellen ist, welches diese „Einstellung der Regulirung“ veranlasst.

Wie aber die Norm consequent eine fast horizontal laufende zwischen 36,8 und 37,5° C. sich bewegende Curve zeigt, so halten mit fast gleich zähem Eigensinne die einzelnen Krankheiten, wie Pneumonie, Abdominaltyphus u. s. w. ihre besonderen Curven fest, gleichviel ob im Sommer oder Winter, im Norden oder Süden, bei bester oder minder guter Ernährung —, kurz, gleichviel wie die Wärmeproduction und Wärmeabgabe — innerhalb gewisser Grenzen — sind. Dies scheint eine neue Regulirungsweise, eine neue „Einstellung“ zu bedeuten. Indess könnte es erstens auch an übergrosser (periodisch wechselnder) Wärmeproduction bei relativer Insufficienz der Wärmeabgabe liegen; hier wäre dann das Bestreben, zu reguliren, das gleiche geblieben, — aber der Körper könnte die überreichen Wärmemengen nicht expediren. Zweitens könnte ohne Aenderung der „Einstellung“ — gleichviel, ob bei vermehrter oder verminderter Wärmeproduction — der Wärmeabgabemechanismus durch die Krankheit geschwächt sein. Auch hier wäre das Regulirungsbestreben normal geblieben, aber insufficient. Nun ist nachgewiesenermaassen die Wärmeproduction des hungernden Fiebernden vermehrt im Vergleiche zu dem ebenfalls hungernden Gesunden. Aber sie ist doch lange nicht so gross wie die Wärmeproduction des normal ernährten und mässig arbeitenden Gesunden. Da dieser trotzdem nur 37,5° C. hat, trotz beispielsweise doppelter Wärmeerzeugung, so muss es an den Wärmeabgabeapparaten oder an der „Einstellung“ liegen, dass der Fiebernde z. B. 40° C. hat. Bei manchen Fiebernden ist thatsächlich die Wärmeabgabe insufficient geworden — es bleibe unerörtert, ob absolut oder relativ: solche Patienten streben nach Abkühlung, dulden

die Bettdecke nicht u. s. w.; in ein abkühlendes Bad gebracht, gibt der Körper schnell und ohne Gegenregulirung grosse Wärmemengen ab und kühlt z. B. von  $41^{\circ}$  C. auf  $40^{\circ}$  ab. Dann aber beginnt — also noch bei erhöhter Temperatur — die Gegenregulirung: die Haut wird blass, die Hautarterien verengern sich: der Patient fängt zu zittern an, klappert mit den Zähnen — mit anderen Worten: er spart und producirt Wärme; er regulirt auf  $40^{\circ}$ . Die Einstellung hat sich thatsächlich geändert. Und bei den meisten continuirlich Fiebernden und immer bei steigendem Fieber regulirt der Organismus von vornherein — allerdings weniger kräftig und erfolgreich als ein gesunder — gegen die Abkühlung, während er gegen Erwärmung erst bei einer höheren Temperatur als ein normaler in der bekannten Weise ankämpft (beides ist auch in Thierversuchen sichergestellt). Die Regulirung ist also auf einen höheren Grad eingestellt. Da dies bei jeder Mikroorganismen-Invasion, d. h. bei allen Infectionskrankheiten auftritt, so liegt es nahe (ist aber nicht bewiesen), dass diese spontane Erhöhung der Temperatur eine ererbte Abwehrmaassregel des Organismus sei, der demnach diejenige Brüttemperatur verlässt, aufgibt, welche der Ansiedlung der pathogenen Bacterien so günstig und einladend war, und dafür Temperaturen erstrebt und annimmt, die der Schmarotzer nicht verträgt, oder die geeignet sind (was für viele Krankheiten neuerdings wahrscheinlicher geworden ist) die bactericiden Kräfte des Organismus zu steigern. Wer dieser Vorstellung zuneigt, wird das „Fieber“ an sich nie bekämpfen mögen. In der That scheint die Empirie zu ergeben, dass die systematische, consequente Bekämpfung der Temperaturerhöhung nicht zuträglich für die Kranken ist — zum mindesten meistens nicht. Doch aber gibt es viele Fälle und fast bei jedem Fiebernden Zeitmomente, in denen ein antipyretischer Eingriff erwünscht, nützlich oder sogar unerlässlich nothwendig ist, wo die Ueberhitzung sicherlich mehr Schaden als Nutzen stiftet. Temperaturen von weit über  $41^{\circ}$  (sog. Hyperpyrexien) sind mit dem Leben für die Dauer unvereinbar — und müssen als selbstmörderisches Beginnen des Organismus unterdrückt werden. Bei langdauernden fieberhaften Krankheiten kann Consumption dadurch eintreten, dass Appetit, Secretionen, Verdauung, Assimilation in Folge des Fiebers an sich, darnieder liegen. Gibt man ein Antipyreticum, so zeigt sich relative Euphorie, Appetit und Assimilation des Genossenen. Hier kann es nützlich sein, täglich auf einige Stunden antipyretisch vorzugehen. Auch zur Ermöglichung des Schlafes und zur Verhütung nervöser Erschöpfung kann ein antipyretischer Eingriff nützlich und nöthig sein: in der Apyrexie schlafen die Patienten vortreff-

lich. Schon die Euphorie — nicht immer, aber oft sich zeigendes Gefühl scheinbarer Gesundheit — ist für Patienten und Angehörige eine erfreuliche und wohlthätige Abwechslung.

Zum antipyretischen Eingreifen eignen sich in erster Linie abkühlende Bäder, nasse Einwicklungen und Aehnliches. Obschon der Organismus sich regulirend hiergegen wehrt, so gelingt es doch, die Abkühlung zu erzwingen, gerade wie ein Gesunder, z. B. in eine Gletscherspalte eingeklemmt, trotz aller Gegenregulirung seine Eigenwärme nicht auf  $37^{\circ}$  C. erhalten kann. Der Fiebernde ist aber lange nicht so widerstandskräftig wie ein Gesunder und ist daher ziemlich leicht abzukühlen. Die abkühlenden Bäder sind um so mehr nützlich, als sie nicht bloss die Temperatur erniedrigen, sondern als kräftige Reizmittel für das ganze Nervensystem, einschliesslich des Sensoriums, dem nervösen Verfall entgegenwirken, insbesondere auch der Blutcirculation und dem Herzen eine heilsame Auffrischung geben; als inspiratorischer Reiz verbessern sie die Arterialisirung des Blutes und wirken drohenden Hypostasen in den Lungen und Aehnlichem entgegen; durch Bethätigung der Hautcirculation verhüten sie Decubitus und Derartiges mehr. — Ausser den Bädern und Dergleichen (nasse Einwicklungen u. s. w.) haben wir — bequemer in der Anwendung und anhaltender in der Wirkung als diese — eine Reihe von antipyretischen Arzneimitteln. Der Ablauf der Wirkung ist principiell bei allen der gleiche, nur die Zeitverhältnisse, Dauer und namentlich die Geschwindigkeit der Entwicklung und des Verschwindens der Wirkung ist sehr verschieden. Gerade diejenigen Substanzen, welche wie die drei Dihydroxybenzole (Brenzcatechin, Resorcin und Hydrochinon) oder wie das ebenfalls als Antipyreticum nicht mehr angewandte Kairin ungemein brüsk die Wirkung sowohl entstehen als verklingen lassen, haben sich eben deshalb als praktisch unbrauchbar erwiesen, aber sie haben die Erkenntniss des Mechanismus der antipyretischen Wirkung gefördert: Beim Chinin sieht man kaum, wo die Wärmemengen bleiben, wenn die Temperatur sinkt; und ganz allmählich steigt sie später, ohne dass man es merkt, ob und wo die Wärme erspart oder producirt wird; jäh dagegen stürzt die Temperatur beim Kairin, und steil steigt sie beim Nachlass der Wirkung: hier erkennt man deshalb auch leicht den Mechanismus zuerst der Wärmeentäusserung und dann der Wiedergewinnung der zum Temperaturanstieg nöthigen Wärmemengen.

Sobald am Fiebernden die Wirkung des Kairins beginnt (und in weniger schroffer Weise findet dies bei allen Antipyreticis statt), öffnet der Organismus alle Schleusen der Wärmeabgabe und entlässt ungeheure Wärmemengen: starke Schweissecretion, noch weiter be-

schleuniger Puls mit zunehmender arterieller Spannung und Erweiterung der Hautarterien und hierdurch reichlich blutdurchströmte, heisse rothe Haut u. s. w. Dabei hat der Patient auch subjectives Hitzegefühl (trotz sinkender Temperatur). Im Thierversuche erweist sich bei den meisten Antipyreticis die Wärmeabgabe in dieser Zeit als ungemein vermehrt, die Wärmeproduction als nur wenig vermindert im Vergleich zu der unbehandelten Fieberzeit; nur beim Chinin überwiegt, wie es scheint, die Verminderung der Wärmeproduction.

Diese Mittel erniedrigen also die Temperatur hauptsächlich durch Steigerung der Wärmeabgabe. Aber ein Irrthum ist es, zu glauben, dass sie antipyretisch sind, weil sie die Hautgefässe erweitern, Schweiss erzeugen u. s. w. Denn wenn die Wirkung ihren Höhepunkt und der Patient z. B.  $38^{\circ}$  oder  $36^{\circ}$  erreicht hat, so hört die grosse Wärmeabgabe ganz auf, und man kann von jetzt an durch weitere Darreichung des Mittels (in bescheidenen Gaben) diese Wirkung ganz beliebig verlängern, Stunden, Tage, selbst Wochen lang, und der Patient oder das Versuchsthier geben nicht mehr, sondern im Gegentheile weniger Wärme ab, als in der Norm: die Haut ist kühl, blutarm, keine stärkere Schweisssecretion findet statt. Nur um die Temperatur von ihrer Höhe herunterzubringen, setzte der Wärmeabgabeapparat so hitzig ein; zur Festhaltung der Apyrexie bedarf es seiner Thätigkeit nicht mehr. Und da der Körper diese niedrigere Temperatur ohne jede sichtbare Gegenregulation sich gefallen lässt, da er ferner nachgewiesenermaassen beim Versuche, seine Temperatur künstlich zu erhöhen (oder zu erniedrigen), wie ein normaler regulirt, so ist dargethan, dass bei ihm die Regulation auf diesen neuen Grad sich eingestellt hat; und so erklärt sich die hitzige Wärmeabgabe von vorher: der z. B. bis dahin mit  $40^{\circ}$  fiebernde und plötzlich auf  $37^{\circ}$  „eingestellte“ Organismus war sich zu warm, empfand sich selbst als überhitzt: daher das rothe Gesicht, der noch mehr beschleunigte Puls, der Schweiss u. s. w. — jetzt, wo er seine erstrebten  $37^{\circ}$  endlich erreicht hat, ist gar kein Grund zu besonderen Maassnahmen; und so lange wir durch unsere Medication diese neue Einstellung der Regulirung aufrecht erhalten, regulirt er wie ein normaler. Wenn wir aber das Hydrochinon oder das Kairin ihm nicht weiter reichen, so kommt eine Zeit, da dessen Wirkung in etwa  $\frac{1}{2}$  bis 1 Stunde von ihrer Höhe zu Null absinkt; hier zeigt sich Folgendes: ein Frösteln, Krampf der Hautarterien, bleiche Farbe des Gesichts, Gänsehaut, Schüttelfrost: kurz alle Zeichen des Sparens und der Production von Wärme. Calorimetrisch findet sich im Vergleich zu vorher in diesem Stadium (bei Versuchsthieren)

wesentliche Verminderung der Wärmeabgabe bei erheblicher Steigerung der Wärmeproduction. Und hierbei steigt die Innentemperatur denn auch schnell zur fieberhaften Höhe: die Regulirung kehrte zu ihrer fieberhaften Einstellung zurück, und deshalb empfand der auf 40° eingestellte, aber nur 37° warme Körper sich als kalt und fror, sparte und heizte so lange, bis er die erstrebte Temperatur von 40° factisch erreicht hatte.

Diese Schüttelfröste beim Aufhören der Wirkung waren es besonders, was die hastig wirkenden Körper schnell ausser Gebrauch brachte. Bei den anderen Substanzen schwindet die Wirkung ohne Frost ganz allmählich. Das mildeste Mittel ist in dieser Beziehung das Chinin, dann kommt, noch sehr mild, Pyramidon, ferner Salicylsäure, Antipyrin, Phenacetin und Acetanilid. Ziemlich brüsk ist schon das (noch in Ph. G. III offic.) Thallin, ferner die (nicht mehr hierfür benutzte) Carbol-säure; dann kommen zum Schlusse die erwähnten Körper: Kairin und die Dihydroxybenzole.

Was im Centralnervensysteme chemisch oder molecular vorgeht, wenn es beim Erkranken die Regulirung höher einstellt, und was die genannten Mittel an diesen chemischen und molecularen Aenderungen ihrerseits zurückändern, wenn sie die Regulirung wieder niedriger einstellen: — darüber weiss man nichts.

Was man sonst als Ursache der antipyretischen Wirkung dieser Stoffe — zumal des Chinins — glaubte beargwöhnen zu sollen, wie: Verminderung der Oxydationen, der Wärmebildung und des Stoffwechsels in den Geweben überhaupt, Verminderung der O-Uebertragung durch das Hämoglobin, — kann nicht in Betracht kommen, denn es sind Wirkungen, die am Gesunden constatirt sind, — und bei diesem sinkt ja die Eigenwärme nach Darreichung antipyretischer Gaben nicht; offenbar regulirt er hier, bei Verminderung der Wärmeproduction (indem er die Wärmeabgabe einschränkt) ebenso, wie er z. B. auch bei Verdoppelung seiner Wärmeproduction, durch Nahrung und Arbeit, regulirend (durch Steigerung der Wärmeabgabe) doch Normaltemperatur behält; würde beim Fiebernden die Regulirung nicht geändert, so würden jene geringen Aenderungen seiner Wärmeproduction die Körperwärme auch bei ihm nicht erniedrigen. Ob dagegen nicht die antifermmentativen und antiseptischen Eigenschaften, welche sämmtlichen antipyretischen Körpern, oder doch ihren möglichen Zersetzungsproducten, zukommen, auch dasjenige ausmachen, was die Aenderung der Regulirung bewirkt — also z. B. durch Beschränkung von Processen, die den fermentativen analog sind, verdient als Frage aufgeworfen zu werden. Dabei ist aber keineswegs etwa an

directe Tödtung oder Lähmung der pathogenen Bacterien selber zu denken (denn auch der gesunde Regulationsapparat ist, wenn auch weniger, diesen Mitteln zugänglich). Die antibacterielle Wirkung kommt erst bei den specifischen Heilkräften in Frage, wie solche einigen dieser Mittel eigen sind: diejenige des Chinins gegen die Malaria-krankheiten, der Salicylsäure, des Antipyrins und des Acetanilids gegen Gelenkrheumatismus.

Bemerkenswerth ist übrigens, dass Chinin, Salicylsäure, Acetanilid u. s. w. am Nichtfiebernden zuweilen, allerdings verschwindend selten, unter Schüttelfrost ansteigende und mit kritischem Schweiße endende Fieberanfälle erzeugen, — was wohl als ein weiteres Zeichen dafür gelten darf, dass diese Mittel (in freilich nicht ganz einfacher und ein-sinniger Weise) die Regulationsmechanismen auch des Gesunden angreifen.

(Der grundlegende Gewaltschluss der „Homöopathen“, das Chinin heile Fieberanfälle der Malaria, weil es Fieberanfälle erzeuge, erweist sich als grundstürzender Irrthum: Antipyrin und Salicylsäure verursachen noch öfter Fieberanfälle als Chinin, heilen aber das Wechselfieber nicht.)

Die Beeinflussung des Stoffwechsels (Gesunder und Fiebernder) ist nicht bei allen Antipyreticis dieselbe. Sofern die Temperatur erniedrigt wird, wird, hiervon abhängig, wohl von allen eine gleichartige, übrigens noch nicht sicher genug erforschte Stoffwechseländerung bedingt (vermuthlich eine geringe Verminderung des Zerfalls von Organeiwiss und eine Steigerung des Umsatzes von disponiblen [„circulirendem“] Eiweiss); sofern die Entfieberung Appetit, Nahrungsaufnahme und Assimilation herbeiführt, zeigen sich allenthalben die entsprechenden Stoffwechseländerungen in gleicher Weise. Unabhängig aber von diesen Aenderungen bedingen die verschiedenen sog. Antipyretica, gewissermaassen als directe Giftwirkung, verschiedenartige Stoffwechseländerungen: so vermindern Chinin und (wenigstens nach den meisten Autoren) Antipyrin die N-Ausfuhr (vermuthlich durch Lähmung einer specifisch mit Eiweissverbrauch verbundenen Function), während fast alle übrigen (welche sämmtlich im Gegensatze zu jenen in toxischen Gaben sich als Blutgifte erweisen) die N-Ausfuhr steigern.

Sämmtliche wirklichen Antipyretica haben auch eine schmerzstillende Wirkung, insbesondere bei Kopfschmerzen, Gelenkerkrankungen, Neuralgien u. s. w. Manche Menschen zeigen auf verhältnissmässig sehr kleine Gaben dieser Antipyretica leichte, bisweilen auch sehr schwere Intoxicationserscheinungen. Man prüfe daher das erste Mal mit vorsichtig niedriger Gabe, wenn man in dieser Hinsicht den Patienten noch nicht kennt.

**Cortex Chinae.** (Ph. Helv.: Cortex Cinchonae.)

Die als Chinarinde bezeichnete Droge stammt von verschiedenen Species der Rubiaceen angehörenden Cinchonagattung her, welche in gebirgigen Gegenden der westlichen Küste Südamerikas, in Venezuela, Ecuador, Peru und Bolivia gefunden wurden. Es sind namentlich die *Cinchona officinalis* Hooker, *C. Calisaya* Wedell, *C. succirubra* Pavon. Ob die heilbringende Kraft der Rinde dieser Bäume im Lande schon bekannt war, als Peru im Jahre 1513 durch die Spanier entdeckt wurde, ist zweifelhaft. Die Angaben darüber sind widersprechend. JOSEF DE JUSSIEU, welcher Loxa im Jahre 1739 bereiste, bemerkt, dass zuerst ein jesuitischer Missionar im Jahre 1630 durch einen Kaziken mittels der Rinde vom Sumpffieber geheilt wurde. Acht Jahre später wurde die Gemahlin des Vicekönigs von Peru, die Gräfin Ana (Anna) Chinchon (sprich: Tschintschon), durch sie von der Tertiana geheilt. Daher stammt die Namengebung der Bäume (*Cinchona*) durch Linné (1740), und von jener Zeit an wurde das „Polvo de la Condesa“ als Febrifugum nach Spanien gebracht. Ziemlich rasch verbreitete sich der Gebrauch der gepulverten Rinde durch Geistliche und Fürsten — und anfangs gegen den Widerspruch der Aerzte — in Europa. Dieses Pulver wurde gleichsam als Geheimmittel unter verschiedenen Namen und zu sehr hohen Preisen verkauft: Pulvis peruvianus, P. febrifugus, Quina (Quina, — ausgesprochen: Kina, — ist in der Sprache der peruanischen Eingeborenen „Rinde“; in dieser Aussprache von den Italienern übernommen, wurde es italienisch: China geschrieben; von den Italienern übernahmen die Deutschen die Schreibweise des Wortes, behielten aber die Aussprache Kina nicht bei; mit dem Reiche der Chinesen hat der Name keinen Zusammenhang). Die Aerzte, welche ihr erst in der zweiten Hälfte des 17. Jahrhunderts in Europa Eingang verschafften, waren namentlich CHIFFLET, der Arzt Leopold's von Oesterreich in Brüssel, WILLIS, TALBOR und SYDENHAM in England.

Die Kultur dieser Bäume wurde im Beginne der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts mit Erfolg von den Holländern und Engländern in ihren indischen Besitzungen betrieben. Sie gedeihen in gebirgigen Gegenden (1500—2500 m über dem Meere) heisser Klimate am besten. Seit einigen Jahren finden sich auch die Rinden einer verwandten Gattung: *Remijia*, in Columbien und Brasilien einheimisch, im Handel vor und dienen mit anderen älteren Rinden zur Bereitung des Chinins, welches in diesen Rinden (unter dem commerciellen Namen China cuprea bekannt) zu 1—2% vorkommt. Diese Facta widerlegen die früher streng festgehaltene Ansicht, dass nur Rinden des Genus *Cinchona* das Chinin und seine nächst verwandten Alkaloïde führen.

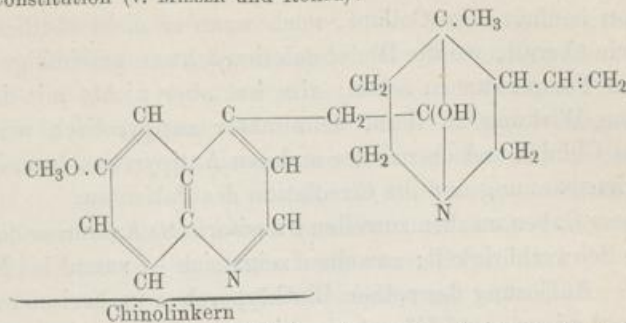
Die frischen Rinden sind blassgelblich und erhalten eine dunklere Färbung durch Trocknung und Lagerung. Die bisher im pharmaceutischen Handel gebräuchlichen sind: 1) *Cortex regius* oder *Cortex Chinae Calisayae*. Die erste dieser Bezeichnung stammt daher, dass sie, als die beste Species erkannt, für den spanischen Hof bestimmt war. Sie hat eine intensiv gelbe Farbe, besteht aus flachen, korkfreien Stücken, ist 2—5 mm dick, auf der inneren Fläche eng gestreift, schmeckt beim Kauen sehr bitter, nachher adstringirend. 2) *Cortex Chinae fuscus* (auch wohl *Cort. chin. gris. peruvianus* genannt), hauptsächlich von *C. officinalis* und *peruviana* stammend, in röhriigen Stücken, aussen von graubrauner, innen von gelbgrüner Farbe. 3) *Cortex ruber*, von *C. succirubra* von röthlicher Farbe mit graubräunlichem Korke. 4) *Cortex flavus*, aus Rinden verschiedener Abkunft, namentlich von *C. lancifolia*, *C. pitayensis* u. A. bestehend, früher neben *China regia* gebräuchlich, jetzt Fabrikrinde zur Alkaloïdbereitung.

In dem jetzigen Arzneib. f. d. D. R. und der Ph. Helv. ist nicht mehr amerikanische Chinarinde, sondern solche aus den asiatischen Kulturen, insbesondere diejenige der *Cinchona succirubra*, vorgeschrieben (Ph. Helv.: *C. succirubra*, *C. Ledgeriana* und *C. Calisaya*).



CHEMISCHE BESTANDTHEILE. GOMEZ von Lissabon stellte zuerst im Jahre 1810 aus den Rinden als wirksamem Bestandtheil eine amorphe Masse dar, in welcher PELLETIER und CAVENTOU im Jahre 1820 die zwei Alkaloïde Chinin und Cinchonin nachwiesen. Seit dieser Zeit wurden aus den Chinarinden verschiedene andere Substanzen dargestellt, theils Alkaloïde, wie Cinchonidin, theils Säuren, wie Chinasäure  $C_7H_{12}O_6$  und Chinagerbsäure.

Der wesentliche Bestandtheil ist das Alkaloïd Chinin  $C_{20}H_{24}N_2O_2$  von folgender Constitution (v. MILLER und ROHDE):



Diese Substanz kann krystallinisch und amorph erhalten werden, löst sich in 400 Thln. kalten, 250 Thln. heißen Wassers auf, ist leichter löslich in Alkohol und Aether, schmeckt intensiv bitter und bildet mit Säuren wasserlösliche krystallinische Salze.

Die Menge Chinin, welche aus guten Rinden erhalten werden kann, ist sehr wechselnd, je nach der Species der Cinchonabäume, Standort (Boden, Klima), dem Alter der Bäume und der Zeit der Abschälung; im Durchschnitt 2–5%; doch gibt es Rinden, welche eine weit höhere Ausbeute liefern, bis über 11% Chinin, so insbesondere einzelne auf asiatischem Gebiete kultivirte Rinden (Cort. Cinchon. Calisayae, Ledgerianae).

PHYSIOLOGISCHE WIRKUNGEN. Das Chinin ist, auch in Form neutraler Salze, ein ziemlich energisches Antisepticum und ein Gift für geformte, und wohl auch für einzelne ungeformte, Fermente und alle niederen Organismen, nicht nur Bacterien, sondern auch Infusorien (wie Paramecium, Actinophrys u. s. w.). 0,05–0,5%ige Lösungen sind stark wirksam. Chininsalze wirken beim Menschen örtlich in geringem Grade reizend. Chinin, namentlich die löslichen Salze, schmecken intensiv bitter. Einzelne besonders empfindliche Menschen bekommen nach Chinin Urticaria und scharlachähnlichen Ausschlag (was nach vielen Arzneistoffen beobachtet wird).

In kleinen Gaben macht Chinin den Herzschlag zuweilen häufiger, meist seltener, aber eher kräftiger. Auch in Thierversuchen (s. u.) sieht man das Gleiche.

Mittlere Gaben (0,5–1,0) erzeugen Ohrensausen und Schwerhörigkeit, dabei leichte Benommenheit des Sensoriums. Puls um ein wenig verlangsamt, Temperatur nicht erniedrigt, aber ohne die sonstigen Tagesschwankungen. Milz verkleinert (contrahirt).

Stärkere Dosen (1,0–2,0) ergeben oft schon eine Art Vergiftung; es

tritt Kopfschmerz ein, Schwindel, Gesichtsverdunkelung, Erweiterung der Pupillen, vermehrte Schwerhörigkeit, Cardialgie, Erbrechen. Noch stärkere Dosen (2,0—6,0) können Delirien, Muskelschwäche, Zittern, Coma, Convulsionen und sogar einen schnell tödtlich endenden Collaps erzeugen, ein Ausgang, welcher beim Menschen übrigens selten vorkommt. Der Tod ist offenbar hauptsächlich durch das Erlöschen der Circulation bedingt. Im Collaps, auch wenn er nicht tödtlich endet, ist hier wie überall, wo die Blutcirculation schwer geschädigt ist, ein Sinken der Temperatur zu sehen; dies hat aber nichts mit der antipyretischen Wirkung zu thun, denn unter antipyretisch wirksamen Gaben des Chinins und ebenso der anderen Antipyretica bessert sich die Arterienspannung und die Circulation des Patienten.

Grössere Gaben machen zuweilen transitorische Amaurose oder auch bleibende Schwerhörigkeit; zuweilen zeigt sich — zumal bei Malariakranken — Auflösung der rothen Blutkörperchen im kreisenden Blute mit Hämoglobinurie und Hämaturie, hin und wieder auch Koliken mit blutigen Stühlen; auch Icterus entsteht unter diesen Umständen. Im Allgemeinen vertragen sonst Malariakranke gerade das Chinin besser als andere Kranke und als Gesunde.

Die Ausscheidung des eingeführten Chinins findet zu einem Theile durch den Harn statt, indess wohl nur zum geringsten Theile unverändert; das Auftreten einer amorphen Modification und eines doppelt-hydroxylierten Derivats wird behauptet (ätherartige Paarungen mit Schwefelsäure sind nicht unwahrscheinlich). Ein grosser Theil scheint gänzlich zerstört zu werden. Die Ausscheidung beginnt nach 15 Minuten und ist in 1 bis höchstens 3 Tagen beendet.

In kleinen Gaben steigert Chinin ähnlich wie Coffein (aber in geringerem Grade) die Leistungsfähigkeit und die „absolute Kraft“ der Muskeln, so vermuthlich wohl auch am Herzen.

Während das Chinin in grösseren Gaben bei Thieren fast nur Lähmungserscheinungen (am Hirn, Rückenmark, Herz, Vasomotion) hervorruft, ist das Cinchonin (= Chinin minus der Methoxylgruppe, die in Parastellung zum N-benachbarten C-Atom des Benzolrings) exquisit krampferzeugend, und ein Theil der übrigen Chinaalkaloide reiht sich hierin dem Chinin, die anderen dem Cinchonin an.

Das Chinin vermindert die absolute Zahl der weissen Blutkörperchen, lähmt ihre Fähigkeit, amöboide Bewegungen auszuführen, und beschränkt ihre Diapedesis aus den Gefässen entzündeter Gewebe. Die Milz verkleinert sich, contrahirt sich unter seinem Gebrauche (ebenso der Uterus, — beide auch nach Durchschneidung ihrer Nerven). In frisch entleertem Blute verringert es die mit Säurebildung einhergehen-

den Prozesse, die Blutkörperchen binden den Sauerstoff fester an das Hämoglobin, und frischer Eiter, welcher sonst mit Guajaktinctur die Reaction des nascirenden Sauerstoffs darbietet, verliert durch Chinin die Fähigkeit dazu.

THERAPIE DER CHININVERGIFTUNG: Symptomatisch; eventuell alkoholische Excitantien.

THERAPEUTISCHE ANWENDUNG. I. Chinin und seine Salze:

1) Als Antipyreticum: Diese Anwendung ist neueren Datums; 1863 von WACHSMUTH, 1867 methodisch durch LIEBERMEISTER eingeführt: der günstige Einfluss des Chinins auf Wechselfieber veranlasste den Versuch, das Symptom „Fieber“ durch Chinin angreifen zu lassen. Am meisten bei Typhus, zumal von der zweiten Woche an recht wirksam; am besten, wenn gegen Abend gereicht (beim Absteigen des Fiebers), wo alsdann die Wirkung sich nach grösseren Gaben über etwa 18 Stunden hin erstreckt; häufig jetzt durch Antipyrin, Phenacetin, Pyramidon u. s. w. ersetzt.

2) Specificisch gegen die Fieberformen, welche auf Malaria beruhen, speciell das Wechselfieber; hierin noch von keinem anderen Stoffe erreicht. Bei ausgebildeter Intermittens wirkt das Mittel (1,0) nur dann heilend, wenn wenigstens 3 Stunden (vor dem Ausschwärmen der jungen Plasmodiumgeneration) und nicht mehr als 24 Stunden (womöglich 4—8 Stunden) vor dem Eintritt des Anfalls (also vor der „Segmentation“ des Parasiten) gereicht. Es lässt dies einen naheliegenden Schluss zu bezüglich der Empfindlichkeit des Parasiten in seinen verschiedenen Entwicklungsstadien gegen die Wirkung des Chinins. Ob das Chinin — wie ausserhalb unseres Körpers auf andere niedere Organismen so auch hier direct vergiftend wirkt, oder nur den Nährboden verändernd, oder die Kampfmittel des Organismus vermehrend, z. B. durch Beeinflussung fermentativer Vorgänge, ist noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden (s. S. 4). — Am wirksamsten bei Tertiana, heilt Chinin auch jede andere Form von Malariafieber, ja jeden von Malaria abhängigen Krankheitszustand (sog. Larven), selbst wenn er, wie Neuralgien, Magenkatarrhe u. s. w. fieberlos ist. — Auch prophylaktisch leistet das Mittel Gutes. — Bemerkenswerth ist, dass das Chinin mitten im Malariafieberanfälle gereicht hier viel weniger (symptomatisch) antipyretisch wirksam ist, als das specificisch gegen die Malaria ganz unwirksame Antipyrin; man ersieht hieraus, dass symptomatisch-antipyretische und specificische Antimalariawirkung nicht identisch sind. — Bei schwersten (perniciösen) Malariaformen, zumal wenn die Resorption darniederliegt, ist auch intravenöse Injection von Chininsalzlösungen (0,4—0,6 Chinin *pro dosi*) mit Erfolg

versucht worden: es verschwand das Plasmodium aus dem Blute; jedoch sind hierbei mehrfach schwere Ohnmachten u. Aehnl. beobachtet worden.

Das Chinin ist nach den Forschungen R. Koch's auch berufen, nicht bloss am Einzelnen die Krankheit zu heilen, sondern auch ganze Gegenden und Bevölkerungsgruppen definitiv von der Malaria zu befreien. Da die geschlechtliche Paarung des Parasiten im Darne einer Stechfliege vor sich geht, die das Material hierzu aus dem Blute erkrankter Menschen saugt, so ist durch eine rigoros durchgeführte Behandlung sämtlicher Erkrankten einer bestimmten Gegend (Anzeigepflicht, Sanitätscontrolle, unentgeltliche Behandlung mittels Chinin) die Malaria ausrottbar und an einigen Orten bereits (in Afrika u. s. w.) ausgerottet.

Jedoch wird zur Sicherung bleibenden Erfolges die Behandlung, die Reinigung der Erdscholle und des Wassers, wie BACCELLI mit Recht fordert, nicht vernachlässigt werden dürfen, denn es liegen Beweise vor, dass, z. B. auf einem Transportschiffe, bei Ausschluss einer Uebertragung durch die Anophelesmücke, diejenigen an Malaria erkrankten, die von einem „ungesunden“ Wasservorrathe tranken, während die anderen gesund blieben, denen am selben Orte ein gutes Trinkwasser zur Verfügung stand.

3) Gegen Neurosen. Man hatte schon lange gewusst, dass das Chinin Neuralgien heilen kann, welche bei Malariakranken auftreten; später überzeugte man sich, dass es auch ein vortreffliches Mittel ist gegen solche Neuralgien, die unabhängig von dieser speciellen Ursache einigermaassen periodisch wiederkehren, diese Erfahrungen ermutigten dazu, es bei Neuralgien überhaupt anzuwenden, wobei sich mittlere Dosen als ausreichend erwiesen. Offenbar handelt es sich hier um die reine Nervenwirkung des Mittels (s. S. 101 u. 24).

4) Bei Milztumoren, namentlich solchen, welche nach Malaria-infectionen zurückbleiben; aber auch bei denjenigen, welche aus anderen Ursachen, z. B. Leukämie, entstehen, zeigen sich nach Chiningebrauch, meistens geringe, Reductionen des Volums.

5) Beim Keuchhusten hat man wechselnde Erfolge von der Anwendung des Chinins gesehen. Es ist theils innerlich, namentlich aber in Form von Einblasungen (in die Luftwege) empfohlen worden. Ebenso bei Heufieber, innerlich und local (Nasenhöhle).

6) Als Palliativmittel gegen Glaukomanfälle, — vielleicht durch vasomotorischen Einfluss.

7) Als wehenbeförderndes Mittel von mancher Seite gelobt.

8) Als Tonicum (s. unter II. Cortex Chinae).

Chinidin (nicht offic.) ist ebenso wirksam und zuverlässig wie Chinin; Cinchonin und Cinchonidin lassen dagegen sehr oft im Stich.

Euchinin (nicht offic.), synthetisch gewonnen, Chinincarbonsäureäthylester; schmeckt wesentlich weniger bitter; ob gleichwerthig dem Chinin, ist noch nicht sichergestellt.

II. Cortex Chinae. Die Rinde wird als Tonicum bei heruntergekommenen oder anämischen, auch chlorotischen Kranken benutzt; man combinirt in solchen Fällen die Chinapräparate gewöhnlich noch mit anderen Mitteln, wie Eisen, Amara u. s. w. Ob der Gerbsäuregehalt der Rinde, oder ihre Eigenschaft als Amarum, Antifermentativum u. s. w. als erklärendes Moment in die Wagschale fällt, wollen wir unentschieden lassen; vielleicht kommt hierbei die Wirkung kleiner Chinin-gaben auf die „absolute Kraft“ des Herzens u. s. w. und die pulsverlangsamende Wirkung in Betracht. Gern wählt man für diese Indicationen die wässrigen und weingeistigen Auszüge der Rinde.

PRÄPARATE UND DOSEN:

1) *Chininum sulfuricum*. Chininsulfat. Weisse (lichtempfindliche) Krystallnadeln von bitterem Geschmack, welche sich in 6 Thln. siedenden Weingeistes und in 25 Thln. siedenden Wassers lösen, in der Kälte sind 800 Thle. erforderlich. Will man dieses Salz in Lösung geben, so muss man etwas verdünnte Schwefelsäure zusetzen lassen, wodurch es in Ch. bisulfuricum übergeht. Als Fiebermittel; in Pulverform — am besten in Oblate gehüllt — bei Erwachsenen *pro dosi* 1—2,0; man kann innerhalb 6 Stunden 2—3,0 geben. Bei Kindern von 2—6 Jahren 0,1—0,5. Als Tonicum (?) 0,05—0,1.

(Ph. Helv.: *Chininum bisulfuricum*. Saures schwefels. Chinin. Weisse Prismen von bitterem Geschmacke, mit 11 Thln. Wasser und 32 Thln. Weingeist blau fluorescirende, saure Lösungen gebend. Dosen wie vom Chin. sulf. In Deutschland nicht mehr officinell.)

2) *Chininum hydrochloricum*. Salzsaures Chinin. Weisse Krystallnadeln von bitterem Geschmacke, in 3 Thln. Weingeist und 34 Thln. Wasser neutrale Lösungen gebend. Dieselben Dosen (etwas theurer). (Ph. Helv. hat auch Ch. hydrobromicum, ebenso.)

3) *Chininum tannicum*, *Chinintannat*. Amorphes, gelbliches, lichtempfindliches Pulver, sehr wenig in Wasser löslich, enthält nur circa 31% Chinin. (Ph. Helv. hat auch Ch. salicylicum, besonders als symptomatisches Antipyreticum.)

4) *Chininum ferro-citricum*, Eisenchinincitrat, durchscheinende, dunkelrothe Blättchen von bitterem, etwas tintenartigem Geschmack, in Wasser langsam, aber in jedem Verhältniss löslich; — als Tonicum in Lösung, Pulver- oder Pillenform zu 0,05—0,1 *pro dosi*. (In der Schweiz nicht offic.)

(*Chinioïdinum*. Braune harzartige Masse, leicht zerbrechlich, mit muschligem, glänzendem Bruche, bitter, in Wasser wenig löslich, leicht löslich in angesäuertem Wasser oder Weingeist; Abfall von der Chininfabrication; ist ein Gemenge von etwas Chinin, Cinchonin u. s. w. (billig); 2—4mal so grosse Dosen wie vom Chinin. Nicht mehr officinell.)

5) *Cortex Chinae* (Ph. Helv.: Cortex Cinchonae), *Chinarinde*. Zweig- oder Stammrinden kultivirter Cinchonon, vorzugsweise solche der Cinch. succirubra, welche häufig in Röhren oder Halbröhren von ungefähr 6 cm Länge und 1—4 cm Durchmesser und 2—5 mm Dicke vorkommen. Diese tragen einen dünnen graubräunlichen Kork mit groben Längsrundeln und kurzen Querrissen und besitzen eine braunrothe, faserige Innenfläche. — Die Chinarinde gibt ein braunrothes Pulver, welches mindestens 0,5% Alkaloïde enthalten muss. Man gebraucht sie zum

Infus oder Decoct (3—6,0 auf 150,0 Colatur), zu Macerationen, oder Pulv. cort. chin. zu 0,1—0,5 *pro dosi* als Tonicum.

6) *Extractum Chinae aquosum*, Chinarinde mit Wasser macerirt; die Flüssigkeit eingedampft; dünnflüssig, rothbraun und in Wasser löslich. Als Zusatz zu tonisirenden Mixturen zu 4—8,0 *pro die*. (Ph. Helv. hat dafür das Fluidextract: Extr. Cinchon. fluidum.)

7) *Extr. Chinae spirituosum* (Ph. Helv.: Extr. Cinchon. spir.). Chinarinde mit Weingeist macerirt, zu einem trockenen Extracte eingedampft; in Pulver- oder Pillenform zu 0,1—0,2 *pro dosi* als Tonicum.

8) *Tinctura Chinae* (Ph. Helv.: Cinchonae). 1 Thl. Chinarinde mit 5 Thln. Weingeist digerirt. Rothbraun, stark bitter. 4—6,0 *pro die*, für sich oder als Zusatz zu tonisirenden Arzneien.

9) *Tinctura Chinae composita* (Ph. Helv.: T. Cinchonae c.) früher Elixir roborans Whytti genannt. Arzneib. f. d. D. R.: 6 Thle Chinarinde, 2 Thle. Pomeranzenschale, 2 Thle. Enzianwurzel, 1 Thl. Zimmt, 50 Thle. verdünnten Weingeist zusammen digerirt (Ph. Helv. resp. 10, 4, 4, 2:100); rothbraune Flüssigkeit, stark bitter, Geruch gewürzhaft; wie die vorige.

10) *Vinum Chinae* (resp. Cinchonae), Chinawein. Weisser Leim 1, gelöst in Wasser 10, Xereswein 1000, Chinarinde 40; acht Tage macerirt; zur Colatur Zucker 100; Pomeranzentinctur 2, vierzehn Tage kühl aufbewahrt, filtrirt. Klar, braunroth, angenehm bitter schmeckend. 1—3 Esslöffel täglich als Stomachicum tonicum. Ph. Helv.: 2 Fluidextract auf 98 Marsalawein.

Neben diesen officinellen Präparaten sind noch einige andere zu erwähnen, welche unter Umständen ganz gute Dienste leisten können; namentlich führen wir in erster Linie die zu subcutanen Injectionen und in Klystierform sich eignenden Chininsalze an:

- a) *Chininum lacticum*. Milchsäures Chinin, weisses krystallinisches Pulver, in 2—3 Thln. kalten Wassers löslich. Bei subcutaner Anwendung bringt es sehr geringe örtliche Reizung hervor.
- b) *Chininum hydrochloricum amorphum*. Ein amorphes, gelblichweisses Pulver, an der Luft sich bräunend, hygroskopisch, ein Gemenge von salzsaurem Chinin, Chinidin, Chinicin u. a.; löslich in 2—3 Thln. Wasser; eignet sich ebenfalls zu subcutaner Anwendung, bedingt aber gewöhnlich stärkere örtliche Reizung als das Chinin. lact.
- c) *Chininum bimuriatico-carbamidatum* (saurer salzsaurem Chinin-Harnstoff), gut löslich; in 5—10%iger Lösung besonders als reizlos und zu subcutaner Injection sich eignend empfohlen.
- d) *Quinetum*. Die gepulverte Rinde wird mit salzsäurehaltigem Wasser ausgezogen; aus diesem werden sämtliche Chinaalkaloide durch Natronlauge gefällt; sie bilden ein Gemenge, welches getrocknet ein dunkelbraunes Pulver darstellt. Durch weitere Reinigung erhält man ein haltbares Pulver, welches sich in Säurehaltigem Wasser löst. Es enthält etwa 46% Cinchonidin, 26% Cinchonin, 14% Chinin, 6% amorphes Alkaloïd, 8% Farbstoff und Wasser (nach Anderen: 9% Chinin, 30% Cinchonidin, 4% amorphes Alkaloïd). Grössere Gaben als vom Chinin.

**Acidum salicylicum.** Salicylsäure  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{COOH (1)} \\ \text{OH (2)} \end{matrix}$ .

Diese, ursprünglich aus dem Salicin<sup>1)</sup> der Weiden- und Pappelrinden, aus den Blüten der Spiraea ulmaria und dem ätherischen Oele der Gaultheria procumbens

<sup>1)</sup> Das Salicin, ein Glycosid, zerfällt durch Einwirkung z. B. des Speichels, des Emulsins u. s. w. in Glycose und Saligenin  $C_6H_4.OH.CH_2OH$ , d. i. den Alkohol der Salicylsäure.

dargestellte aromatische Säure kann (KOLBE) durch Erhitzen von Phenolnatrium unter Zuleitung von Kohlensäure synthetisch (als Natronsalz) gewonnen werden. Die gereinigte Salicylsäure ist weiss, krystallinisch, schmilzt etwa bei 157 °C., in etwa 500 Thln. kalten, in 15 Thln. heissen Wassern, sehr leicht in Alkohol und Aether löslich; durch starkes Erhitzen zerfällt sie in Phenol und Kohlensäure. Salicylsäure ist Ortho-Oxybenzoësäure. Die Meta- und Parasäure sind viel schwächer wirksam, praktisch unbrauchbar.

Es ist das Verdienst des Chemikers KOLBE, zuerst auf diese Säure als Vernichterin der Fäulnis- und Gärungsvorgänge aufmerksam gemacht zu haben; da sie ihm beim Selbstversuch — im Vergleich zur Carbolsäure — als relativ ungiftig erschien, so empfahl er (1874), sie als (resorptives, Stoffwechsel-)Antisepticum bei Infections- und contagiösen Krankheiten zu versuchen. Die Frucht dieser Aufforderung ist die Entdeckung Buss's (1875), dass dies Mittel ein promptes Antipyreticum und von fast spezifischer Wirkung auf den acuten Gelenkrheumatismus ist, — während freilich der Gedanke der „inneren Antisepsis“ sich nach vielfachsten Bemühungen überhaupt als unrichtig herausgestellt hat.

PHYSIOLOGISCHE WIRKUNGEN. Salicylsäure als solche, nicht in Form eines Salicylats, ist, wenig ionisirt, in Lösungen von 1—2‰ gut antiseptisch und antifermentativ, die Salicylate dagegen, stark ionisirt, erst zu  $\frac{1}{2}$  — 1‰, da der nicht ionisirte Antheil das Wirksame darstellt (vergl. die Desinficientien zweiter Ordnung im n. Cap.). Meistens trifft die freie Salicylsäure in den zu conservirenden Flüssigkeiten Alkalisalze an, mit denen sie Salicylate bildet, und büsst so ihre starke Wirksamkeit ein, falls von ihr nicht grosse Mengen in Substanz zugefügt werden können. So ergibt sich daher für äusserliche antiseptische Anwendung u. s. w. ein wichtiger Unterschied zwischen der freien Säure und ihren Salzen. Dagegen sind die resorptiven Wirkungen dieselben, gleichviel ob freie Salicylsäure oder das Natriumsalicylat gegeben wird; denn auch bei Darreichung der freien Säure bildet sich bei der Resorption in den alkalisch reagirenden Körpersäften Natriumsalicylat, das vielleicht mit anderen Salzen Doppelsalze bildet. Bevor die Salicylate ausgeschieden werden, scheinen sie unter dem Einflusse des lebenden Protoplasmas (und der CO<sub>2</sub>) Umsetzungen zu erleiden. Während für gewöhnlich die Salicylsäure die CO<sub>2</sub> aus den Carbonaten austreibt, wird bei Einwirkung grosser CO<sub>2</sub>-Massen (sog. „Massenwirkung“) die Salicylsäure aus ihrem Natriumsalze in Freiheit gesetzt (Rückgang der Ionisation), zumal wenn ein Lösungsmittel für die nicht dissociirte „freie“ Säure vorhanden ist; so bleibt, wenn man eine CO<sub>2</sub>-imprägnirte wässrige Natriumsalicylatlösung mit Aether schüttelt, im Wasser Natriumcarbonat zurück, und in den Aether geht freie Salicylsäure; Aehnliches dürfte sich auch in unserem Organismus unter gewissen Umständen in der Weise vollziehen, dass hier lebendes Protoplasma oder gewisse Stoffe die Rolle des Aethers, des physikalischen Bindemittels, übernehmen und der freigemachten Salicylsäure Gelegenheit geben, als solche zu wirken.

Die freie Säure (nicht ihre Salze) wirkt auf Schleimhäute u. s. w. reizend (Niesen, Husten u. s. w.); sie hat einen herben, kratzenden Geschmack; im Magen kann sie bei grossen Dosen Druck, Empfindlichkeit, und bei noch grösseren Dosen, 1—2,0 auf einmal genommen, Nausea und Erbrechen hervorrufen; dieses Erbrechen kann aber auch resorptive Wirkung sein, kommt insoweit also auch nach den Salzen vor. Resorbirt erzeugt die Salicylsäure (gleichviel ob in Salzform oder frei eingeführt) beim normalen Menschen in Gaben von 2—3,0 Ohrensausen, Schwerhörigkeit, zuweilen Erbrechen, Urticaria (ähnlich wie Chinin), ferner leichten Kopfschmerz, Abnahme der Frequenz der Athemzüge und des Pulses, keine auffallende Verminderung der Körpertemperatur, sehr häufig stärkere Schweisssecretion. Bei noch grösseren Gaben oder individueller Empfindlichkeit: starke Gehörshallucinationen, namentlich bei Kindern zu ängstlicher Aufregung führend, Ohrensausen und (Schwerhörigkeit Tage lang fortdauernd), starker Kopfschmerz, Gesichtsstörungen, schwerfällige Sprache; bei einzelnen Menschen heftige dyspnoische Anfälle mit cyanotischer Färbung und profuser Schweisssecretion; maniakalische Anfälle, Bewusstlosigkeit, elender frequenter Puls u. s. w., und so kann bei Gaben über 15—20,0 der Tod eintreten. Bei genesenden Fällen findet man, wie zuweilen nach hohen Dosen von Chininsalzen, Amaurose. Die Salicylsäure wird verhältnissmässig rasch durch alle Secrete, namentlich Harn, wieder ausgeschieden, zum Theile als Salicylat, zum Theile als Salicylurat (analog dem Hippurat nach Benzoësäure, siehe diese). Zuweilen findet sich, wie nach vielen aromatischen Oxykörpern (Phenolen), etwas grünlicher Farbstoff im Urin. Im Harn ist die (angeblich diuretisch wirkende) Salicylsäure daran zu erkennen, dass er nach Zusatz von Eisenchloridlösung dunkel-violettroth wird. In Thierversuchen (Kalt- und Warmblüter) zeigt sich zuerst Stupor, dann Steigerung der Reflexerregbarkeit, Irradiation der Reflexe und Krämpfe; Blutdruck und Blutströmung nehmen zuerst zu, später ab. Die Salicylsäure (und ihr Natriumsalz) vermehren die Gallenabscheidung wesentlich. Sie scheinen auch etwas „erregend“ auf den Uterus zu wirken (daher Vorsicht bei Gravidität und Neigung zu Abort!).

Die antipyretische Wirkung grösserer Gaben beginnt in etwa 2 bis 3 Stunden, ist in 6 Stunden auf der Höhe und vergeht, wenn nicht eine neue Gabe rechtzeitig gereicht wird, in weiteren 3—4 Stunden.

Therapie der SALICYLSÄUREVERGIFTUNG: Symptomatisch; Analeptica.

Therapeutische Anwendung. 1) Antipyreticum. 2) Gegen acuten Gelenkrheumatismus, fast specifisch. 3) Gegen subacut oder chronisch verlaufende Arthritis, Muskelrheumatismen,



Urarthritis (Gicht, Podagra) in kleineren Dosen. 4) Gegen Neuralgien, zumal gegen sog. rheumatische Neuralgien. 5) Bei allen Entzündungen in und am Auge (incl. Iritis syphilitica) (causale und spezifische Behandlung daneben nicht zu vernachlässigen); palliativ bei Glaukom. 6) Bei Cystitis (s. oben den Uebergang der Säure in den Harn). 7) Gegen Diabetes mellitus in hohen Dosen vorübergehend wirksam. 8) Sehr empfohlen bei Gallensteinkolik (s. oben die cholagoge Wirkung; zumal als Natriumsalz; aber auch im Vergleich zu anderen Natriumsalzen soll das salicylsäure besonders im Stande sein, die Galle zu verflüssigen). 9) Aeusserlich in verschiedenen Formen als desinfectorisches Mittel (s. unter „Antiseptica“).

## PRÄPARATE UND DOSEN:

1) *Acidum salicylicum*. Innerlich als Pulver, nicht gern verordnet; häufig in Form improvisirter Salzlösungen, z. B. mit Natr. carbon. q. s. ad solut. (satur.). Borax oder Aehnlichem, *pro die* bis zu 8,0. Aeusserlich (s. Desinficientien) als Streupulver; officinell: Pulvis salicylicus cum talco (ac. salicyl. 3, Weizenstärke 10, Talk 87); ferner *Sebum salicylatum*, 2% Salicylsäure und 1% Benzoesäure enthaltender Hammeltalg.

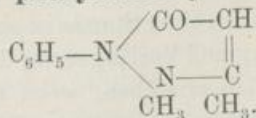
2) *Natrium salicylicum*, *Natriumsalicylat*. In Wasser leicht löslich, geruchlos, weiss, von süsslichem Geschmacke. Die einzelne Dosis beim Erwachsenen als Antipyreticum und bei acutem Gelenkrheumatismus ist 1,0, stündlich wiederholt bis auf 6—8 *pro die*; bei Kindern von 2—6 Jahren *pro dosi* 0,05—0,5. Als Pulver, in Solution, in Pastillen oder Pillen.

*Natrium benzoicum*. Kann als Antipyreticum zwar benutzt werden, ist aber nicht recht zuverlässig. Als Antisepticum wird es später zu nennen sein.

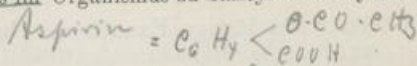
*Phenylum salicylicum*, Phenylsalicylat, allgemein bekannt als „Salol“ (officinell), der Phenyläther der Salicylsäure; unlöslich in Wasser und Säuren, passiert bei innerlicher Darreichung den Magen unverändert und wird im Duodenum durch Pankreassaft und Alkali in seine Componenten Phenol und Salicylsäure gespalten, — wirkt so der Salicylsäure analog und kann in Dosen von 3mal täglich 2,0—3,0 statt Salicylsäure gegeben werden; hat sich bewährt. Auch gegen Cystitis innerlich sehr empfohlen; es beseitigt die Putrescenz und Trübung des Harns und stellt die saure Reaction wieder her.

*Malakin* (p-Phenetidin-Salicylaldehyd) (s. unter Phenacetin w. unten), unlöslich in Wasser, krystallinisch, zerfällt die durch Säure des Magens in Phenetidin und Salicylaldehyd, welch letzteres im Organismus zu Salicylsäure oxydirt wird. (1,0—6,0 *pro die*.) Nicht offic.

*Pyrazolonum phenyldimethylicum*, Antipyrin.



Phenylhydrazin  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH.NH}_2$ , mit Acetessigester  $\text{CH}_3\text{CO.CH}_2\text{COO.C}_2\text{H}_5$  zusammengebracht und auf  $100^\circ\text{C}$ . einige Zeit erwärmt, lässt einen Körper entstehen, der hierauf (am N) methylirt wird und dann Antipyrin heisst, welcher chemisch (s. d. ob. Formel) sich als Phenyldimethylpyrazolon darstellt. Diese Base, farblos (weiss), krystallinisch, ist leicht in Wasser löslich, 3:2 Wasser.



Erepton + J. v.  
siehe Nachtrag  
0,5-1,0 pro die  
3,0 pro die

PHYSIOLOGISCHE WIRKUNG. Es wird leicht resorbirt und nach einmaliger Dosis in etwa 12—15 Stunden, nach längerer Darreichung in 24 Stunden ausgeschieden. Der Harn, zuweilen etwas roth gefärbt, enthält Glykuronsäure gepaart mit einem noch unbekanntem — vom Antipyrin stammendem — Alkohol: wird durch Eisenchlorid tief roth, durch salpetrige Säure grün gefärbt; Jod-Jodkaliumlösungen geben einen reichlichen rothen Niederschlag. — Nichtfiebernde zeigen nach selbst sehr grossen Gaben (bis 10,0) keine Intoxicationserscheinungen; der Puls wird gespannter und frequenter; etwas Hitzegefühl und Schweiß. Fiebernde dagegen reagiren auf allzu grosse Gaben mit Collaps, während bei Gaben bis zu 5 und 6,0 *pro die* neben der Apyrexie eine Zunahme der Arterienspannung und, wegen der Temperaturabnahme, auch meistens eine Abnahme der Pulsfrequenz sich zeigt, zuweilen wird dagegen der Puls trotz Temperaturabfall wegen der specifisch beschleunigenden Wirkung des Mittels nicht seltener (oder gar häufiger). Das Antipyrin geht (s. oben) schnell in den Harn über, aber nicht frei, sondern vermuthlich, nach einer partiellen Umwandlung, mit Glykuronsäure und mit  $\text{SO}_4\text{H}_2$  ätherartig gepaart: die „gebundene“  $\text{SO}_4\text{H}_2$  nimmt zu, die ungepaarte (sog. „freie“) ab. — In Thierversuchen ergibt sich eine der Salicylsäurewirkung (s. d.) ähnliche Beeinflussung der Functionen: die Blutdrucksteigerung ist sehr ausgesprochen, Pulsfrequenz nimmt bei Warmblütern (wie beim Menschen) zu. Die Sensibilität wird vermindert (centrale Wirkung). Antipyrin ist etwas antiseptisch.

Abkühlung  
Harn  
Pulsfrequenz

THERAPEUTISCHE WIRKUNG. In einigen Fällen erbrechen die fiebernden Patienten das Antipyrin sofort, wo dann keine antipyretische Wirkung zu Stande kommt; zuweilen tritt Erbrechen erst nach Eintritt der Wirkung auf. Meistens wird das Mittel in Gaben von 0,5—2,0 *pro dosi* und 3—6,0 *pro die* (für Erwachsene) gut vertragen (Kinder  $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{2}$  dieser Gaben). Einige Patienten bekommen vorübergehende, aber durch Jucken recht lästige Exantheme (bald wie Masern, bald Erytheme, Petechien u. a.).

15 Minuten nach mittleren Gaben beginnt die fieberhafte Temperatur allmählich zu sinken. In einer Stunde ist sie oft schon um 1—2° C. gefallen. Eine Verstärkung und Verlängerung dieser sonst wenig nachhaltigen Wirkung lässt sich erreichen, wenn nach einer Stunde eine zweite Gabe und nach Ablauf einer weiteren Stunde eine letzte, dritte (halbe oder ganze) Dosis gereicht wird. (Die Empfänglichkeit für dieses Mittel ist nicht bei allen Patienten gleich.) Alsdann pflegt diese Medication auf 15 Stunden (oft für 24 Stunden) auszureichen, und die Temperatur geht zeitweilig bis zur Norm oder selbst unter die Norm.

Meistens — aber nicht immer — besteht während der Apyrexie ausgesprochenes Wohlbefinden.

Der Krankheitsprocess des acuten Gelenkrheumatismus wird vom Antipyrin wie von der Salicylsäure fast specifisch beeinflusst; oft wirkt Salicylsäure noch, wo Antipyrin im Stiche lässt, — zuweilen gilt das Umgekehrte. — Kopfschmerzen, Hemikranien werden durch Antipyrin oft beseitigt; ebenso Neuralgien. Bei Chorea, ganz besonders bei Keuchhusten und Dysmenorrhö, ferner auch bei Polyurie empfohlen; bei Nephritis acuta soll es nützen und den Eiweissgehalt des Urins vermindern. — Granulationen, alte Unterschenkelgeschwüre mit Antipyrinlösungen als Verbandwasser, oder Antipyrinpulver im Trockenverbande behandelt, sollen günstig beeinflusst werden.

**DOSEN.** Als Antipyreticum am besten innerlich (auch per clysmata) in Lösungen z. B. 6,0 auf 120,0 oder als Pulver verordnet, in Wasser gelöst zu nehmen; 2–3 grössere (mit einstündigem Intervalle) Gaben sind zweckmässiger als Verzettelung kleinerer Gaben über den ganzen Tag. *Pro die* nicht gern mehr als 5–6,0 für den Erwachsenen und 0,75 für ein Kind im ersten Lebensjahre; bei älteren Kindern 1–3,0 *pro die*. Bei Phthisikern, Heruntergekommenen u. s. w. sind kleine Dosen zu nehmen. (Ph. Helv.: *d. m. spl.* 2 g, *d. m. pro die* 6 g.) — Als Anodynon innerlich 1,0 oder subcutan (in Lösung 1:2–1:1) zu 0,25–0,5.

**Pyrazolonum phenyldimethylicum salicylicum**, „Salipyryn“ (Antipyrinsalicylat). Aehnlich wie voriges, aber in 2–3mal so grossen Gaben.

**Kairin**, Oxychinolinäthylhydrür ( $C_{11}H_{13}NO$ ), hat nur ein historisches Interesse.

**Thallin**, (para-)Methoxychinolinhydrür genannt. Ebenso.

Wenn im Antipyrin (s. d. Formel S. 111) am Pyrazolonkerne (s. rechts) in der CH-Gruppe das H-Atom durch die Gruppe  $N \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$  (Dimethylamido-Gruppe) ersetzt wird, so entsteht das — nicht officinelle — „Pyramidon“, welches den Namen zu führen hätte: Pyrazolonum phenyl-dimethylamido-dimethylicum, und, da auch das Salicylat des Pyramidons benutzt wird, so könnte in der nächsten Ausgabe des Arzneibuchs, — falls die angenommene Nomenclatur beibehalten wird, dieses Pyramidonsalicylat figuriren als: Pyrazolonum phenyldimethylamido-dimethylicum salicylicum. Als schmerzstillende, lange in ihrer Wirkung vorhaltende Mittel, und ebenso als milde Antipyretica und Antirheumatica bewährt. Pyramidon zu  $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$  der Antipyringaben (zu 0,3–0,5, 2–3mal *pro die*).

#### Acetanilidum, Acetanilid (Antifebrin).

Das Acetanilid  $C_6H_5.NH.C_2H_3O$  entsteht durch mehrstündiges Erhitzen von Anilin mit Eisessig; blätterig-krystallinische, weisse Substanz; in kaltem Wasser sehr wenig löslich, ohne Geschmack, hat den Namen „Antifebrin“ erhalten.

In seiner physiologischen Wirkung sonst den Anilinsalzen ähnlich, wirkt es als Antipyreticum (und gegen Gelenkrheumatismus) etwa wie das Antipyrin; es genügen aber schon einmalige Gaben von 0,5 — in Wiederholungen wie Antipyrin gegeben. Die Wirkung scheint etwas kürzer anzuhalten, als bei diesem, — was sich durch die Dosirung ausgleichen lässt. Es treten indess leicht recht bedenkliche Intoxications-

erscheinungen auf: Stupor und Cyanose, letztere in Folge von Methämoglobinämie, zuweilen mit Leberschwellungen und Icterus; nach längerem Gebrauch zeigt sich Anämie, — ähnlich wie nach Anilin; wie dieses ist es als „Nervinum“ gegen Epilepsie u. s. w. angewendet worden und empfohlen, namentlich aber hat es sich analog dem Antipyrin als Anodynon bei Neuralgien u. s. w. bewährt. Es geht in den Harn mit Schwefelsäure und wohl auch Glykuronsäure gepaart, zum Theil als Acetylparaamidophenol, zum grössten Theile wie Anilin in Form einer mit Paraamidophenol gepaarten Aetherschwefelsäure über, — verliert also zum grossen Theil die Acetylgruppe.

Da bei dem Uebergange in das Paraamidophenol vorübergehend, ebenso wie im Reagenzglase, aller Wahrscheinlichkeit nach Phenylhydroxylamin  $C_6H_5NHOH$  (event. acetylirtes) entsteht, so ist dieses wohl für die Blutgiftigkeit des Acetanilid und der anderen Anilide verantwortlich zu machen.

**DOSEN:** Am besten in Pulverform, *pro dosi* zu 0,25—0,5. Bei Kindern im ersten Lebensjahre vorsichtig mit 0,01 beginnen. Notabene: Acetanilid hat etwas cumulirende Nerven- und namentlich Blutwirkung. *Ad 0,5! ad 1,5 pro die!* (Ph. Helv.: *pro die 1 g.*)

Das **Formanilid** scheint weniger bedenklich und als Antipyreticum und Anodynon mindestens ebenso nützlich zu sein, — muss indess erst noch weiter geprüft werden.

„**Exalginum**“  $C_6H_5.N \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_3\text{O} \end{matrix}$ , ein Acetanilid, in welchem das letzte H der  $NH_2$ -Gruppe durch  $CH_3$  ersetzt ist, ist nicht antipyretisch, aber brauchbares Nervinum. In Deutschland wenig in Gebrauch.

„**Phenocollum**“ unterscheidet sich chemisch vom Acetanilid dadurch, dass es statt des Radicals der Essigsäure das der Amidoessigsäure trägt; es hat die Wirkungen jenes, ohne die Blutkörperchenwirkung, ist aber nicht frei von herzwächender Einwirkung.

**Phenacetinum**, *Phenacetin*,  $C_2H_5O.C_6H_4.NH.C_2N_3O$ . Es ist dies die (para-) Aethoxyverbindung des Acetanilids, in Wasser beinahe unlöslich, geschmacklos; wirkt im Wesentlichen wie Antifebrin, bedingt aber seltener Intoxicationen: ist in etwas grösseren Dosen als Acetanilid zu geben; hat sich als Nervinum und gegen Gelenkrheumatismus seit seiner Einführung bewährt. Es verliert beim Durchgange durch den Organismus die Acetylgruppe und geht theils als Phenetidin (Aethyläther des Hydroxyanilins [Amidophenols]), theils als mit Schwefelsäure und Glykuronsäure gepaartes Paraamidophenol in den Harn über. *Ad 1,0! Ad 3,0 pro die!*

„**Methacetin**“, welches sich vom vorigen nur dadurch unterscheidet, dass es statt der Aethoxy- die Methoxygruppe ( $CH_3O$ ) trägt, ist wenig in Gebrauch gekommen.

**Lactopheninum**: ein Phenacetin, in welchem statt des Essigsäureradicals das der Milchsäure enthalten ist. Als Antipyreticum, Hypnoticum u. s. w. empfohlen. Zu 1,0. Gelegentlich Intoxicationen verursachend.

**Citrophen** und **Apolsin**, beide aus p-Phenetidin (s. oben) und Citronensäure, ersteres mit 3, letzteres mit 1 Molek. Citronensäure dargestellt. Empfohlen und zur Prüfung vorgelegt; wie das vorige.

**Neurodin** und **Thermodin**. Ersteres: Acetylparaoxyphenylurethan, letzteres: Paraäthoxyphenylurethan (vergl. Urethan und Euphorin S. 54) haben sich

zu 0,4 als antipyretisch, ersteres zu 0,75 als antineuralgisch u. s. w. gezeigt. Nicht in Gebrauch.

**Eucalyptus globulus** (Labill.). In Europa ist man zuerst im Jahre 1864 durch LABILLARDIÈRE auf diese in Vandiemensland vorgefundene Myrtacee aufmerksam gemacht worden. Die Kultur dieses rasch bis zu 20 m Höhe wachsenden Baumes hat sich im südlichen Europa sehr entwickelt. Die Blüten und namentlich die Blätter enthalten ätherische Stoffe, besonders das Eucalyptol, welchem man eine febrifuge Wirkung zugeschrieben hat. Das Eucalyptol soll im Thierexperimente Herabsetzung der Körpertemperatur, Verlangsamung der Herzaction und Verkleinerung der Milz hervorbringen. Ein Antipyreticum ist Eucalyptus nicht; ob das Eucalyptol, wie behauptet wird, die Malariakrankheiten heilen kann, ist auch noch nicht sicher.

Wenn die Gegenden, in welchen dieser Baum wächst, als mehr oder weniger fieberfrei befunden wurden, so muss dieser Einfluss wohl dadurch erklärt werden, dass diese Bäume einen sehr grossen Wasserverbrauch haben (auch schnell wachsen) und ihren Standort so entwässern und also auch in etwas sumpffrei machen. Vielleicht verscheucht das Aroma die Malaria-übertragenden Stechfliegen.

Am meisten gebraucht wurde die (in Deutschland nicht offic.) *Tinctura Eucalypti* (Ph. Helv.: 1 Thl. Folia auf 5 Thl. Spirit.), eine braungrüne Flüssigkeit von aromatischem Geruche. Man gibt sie in Dosen von 2—3 kleinen Esslöffeln täglich.

Ueber die anderen Präparate von Eucalyptus liegen keine genügenden Erfahrungen vor. Das ätherische Oel wird vielfach als antiseptisches und desinficirendes Mittel, sowie für stimulirende Inhalationen empfohlen.

### III. Gruppe.

## ANTIFERMENTATIVA. ANTISEPTICA. DESINFICIENTIA<sup>1)</sup>.

Die rationelle Antisepsis und Desinfection ist neu: unter den Augen des heutigen Geschlechts entstand sie. Ihre Entwicklung war erst möglich, seitdem man die Infectionserreger und ihre Biologie kennen gelernt. Noch vor wenigen Jahrzehnten begnügte man sich oft damit, einen üblen Geruch zu beseitigen, und vermeinte, hierdurch schon das „Miasma“ vernichtet zu haben; die Frage, ob zu erfolgreicher Desinfection es nicht eines bestimmten Massenverhältnisses zwischen Desinficiens und der zu bekämpfenden Schädlichkeit bedürfe, war noch nicht aufgeworfen. In allen diesen Dingen sehen wir jetzt klarer. Wir wissen, dass bei der Bekämpfung jener Vorgänge es sich meist um die Bekämpfung verschiedener Species niederer Organismen handelt: wir

<sup>1)</sup> Fermentwidrige, fäulniswidrige und Bacterien in ihrer Entwicklung hemmende, desinficirende, d. i. Infectionsstoffe und Bacterien überhaupt vernichtende, tödtende Mittel.