

gelangende, Sugillationen der Schleimhaut dazu zählen will, die sich in der Umgebung der Stichöffnung zuweilen ausbilden.

Ich stimme Hering darin bei, dass die submucöse Injection die Pinselung nicht verdrängen wird. Sie wird nicht allgemein, sondern nur für gewisse Fälle in Anwendung kommen, schon weil sie schwieriger auszuführen ist. Für die betreffenden Fälle aber leistet sie Erhebliches. Als Indication für die submucöse Einspritzung möchte ich ausser den oben Genannten noch die Operation des Wolfsrachsens bezeichnen. Ich habe darüber keine Erfahrung, nehme aber, nach dem, was ich sonst gesehen habe, an, dass dieselbe unter durch submucöse Cocain-Injection bewirkter Local-Anästhesie schmerzlos ausgeführt werden kann. Auch für die Anästhesie der hinteren Pharynxwand zum Zwecke der Entfernung adenoider Vegetationen empfiehlt sich die submucöse Injection. Es lassen sich leicht noch weitere Indicationen für die Injection aufstellen. Doch glaube ich, dass vorstehende Bemerkungen genügen, um im einzelnen Falle zu entscheiden, ob man Cocain einpinseln oder injiciren soll.

Zur therapeutischen Bedeutung der substituierenden Schwefelsäuregruppe.

Von

Prof. Dr. P. Ehrlich (Berlin).

Schon immer ist es den pathologischen Anatomen aufgefallen, dass auch bei den intensivsten Graden von Icterus das Centralnervensystem frei von jeder Färbung befunden wird. Da ich ähnliche Erfahrungen im Laufe von Infusionsversuchen vielfach zu machen Gelegenheit hatte, schien es geboten, an der Hand einer systematischen Prüfung festzustellen, welche Farbstoffe von dem Centralnervensystem überhaupt aufgenommen würden. Zweck und Richtung derartiger Versuche habe ich in der Arbeit über Methylblaureaction der lebenden Nervensubstanz in folgender Weise präcisirt: „Es ist in hohem Grade wahrscheinlich, dass eine bestimmt toxische Substanz primär und an erster Stelle nur die Elemente afficiren kann, zu denen sie thatsächlich gelangt und von denen sie in hervorragender Weise aufgenommen wird. Es ergibt sich hieraus die Forderung, zunächst die Vertheilungsgesetze eines Körpers festzustellen und dann mit diesen Ergebnissen die physiologische Wirkung in Beziehung zu setzen. Für die Alka-

loide, die ja in erster Reihe in Betracht kommen, wäre ein solches Unternehmen bei der Kleinheit der wirksamen Dosis und dem Mangel geeigneter mikrochemischer Reaction ganz aussichtslos. Bei den Farbstoffen bietet dagegen eine solche Untersuchung weit geringere Schwierigkeiten dar, indem der topische Nachweis sich ohne weiteres aus ihren sinnfälligen Eigenschaften ergibt. Nun besitzen wir zur Zeit eine ausserordentliche Fülle synthetischer Farbstoffe, deren Structur bis in das kleinste Detail erkannt ist, und scheint das vorliegende Material schon auszureichen, um wichtige Beziehungen, die zwischen Constitution und Vertheilung bestehen, mit Klarheit erkennen zu lassen.“

Natürlich kamen in dieser Untersuchungsreihe, welche zeigen sollte, ob das Nervensystem auf bestimmte Körper eine spezifische Anziehung ausübe, nur solche Farbstoffe zur Verwendung, die im Blute in gelöster Form kreisen können, während die hierin unlöslichen selbstverständlich von der Betrachtung ausgeschlossen werden mussten¹⁾. Die Experimente wurden insgesamt mit Kaninchen angestellt. Als Injectionsflüssigkeit diente die physiologische Kochsalzlösung, welcher bei alkalilöslichen Stoffen etwas Soda zugesetzt wurde. In den Fällen, in denen Hirnfärbung zur Beobachtung gelangte, betraf diese insbesondere die graue Substanz, während die weissen Partien zumeist vollkommen ungefärbt blieben. Auf eine ausführliche Wiedergabe der Versuchsergebnisse glaube ich Verzicht leisten zu können und mich darauf beschränken zu dürfen, die nervenfärbenden Pigmente, die ich als neurotrope bezeichne, durch gesperrten Druck hervorzuheben:

A. Farbbasen.

Fuchsin, Malachitgrün, Methylgrün, Pentamethylrosanilin, Hexamethylrosanilin, Hexaethylrosanilin, Victoriablau, Nachtblau, Thiodiphenylaminblau; Auramin; Chrysoidin,

¹⁾ In der Monographie über das Sauerstoffbedürfniss des Organismus habe ich gezeigt, dass unlösliche Farbpartikelchen, wie die des Alizarinblau, des Indophenol, dann die Hirnrinde färben, wenn sie im Blute in einer allerfeinsten, ich möchte sagen, molekulären Zerstäubung kreisen. Ich habe diese Beobachtung seitdem aus einer Reihe von anderen Farbstoffen bestätigen können, z. B. mit dem Cyanin. Injicirt man einem Kaninchen ein frischbereitetes Gemenge physiologischer Kochsalzlösung und alkoholischer Cyaninlösung, so gelingt es nie, Hirnfärbung zu erzielen, da der bei der Mischung entstehende Niederschlag ein relativ grober ist. Ersetzt man dagegen das Wasser durch sterilisirtes Blutserum, das nach früheren Beobachtungen die Grösse des ausgeschiedenen Korns beträchtlich herabmindert, so erhält man leicht prachtvolle Blaufärbung der Hirnrinde.

Bismarckbraun; Phenosaffranin, Tetramethylphenosaffranin, Saffranin, Toluylenblau, Neutralroth; Phosphin, Flavanilin, Chinolinroth; Methylenblau, Aethylenblau und andere Thioninderivate.

B. Primäre Farbsäuren und Nitro-körper.

Fluorescein, Eosin, Methyleosin, Thionol, Gallëin, Gallocyanin, Bromnitrosalicylsäure, Martiusgelb, Aurantia, Alizarin, Nitroalizarin(?), Purpurin (Spur), Galloflavin, Rufigallussäure, Hämatoxylin, Hämäteïn, Aloëpurpur, Azolithmin, Aescorcin u. a.

C. Sulfosäuren.

Säurefuchsin, Säureviolett, Säuregrün, Alkaliblau, Wasserblau, Dinitronaphtholsulfosäure, Flavanilinsulfosäure, Alizarinblausulfosäure, Alizarinsulfosäure, Naphtholgrün, wasserlösliche Induline und Nigrosine, Azarin S und eine grosse Anzahl sulfonirter Azoverbindungen (wie Orange, Tropaeoline, Scharlach, Bordeaux, Congo etc.).

Betrachten wir die erste Reihe, welche die basischen Farbkörper enthält, so finden wir in ihr eine nicht unbeträchtliche Anzahl neurotroper Farbstoffe. Die Fähigkeit, solche zu erzeugen, scheint nur einer, allerdings zahlreichen Gruppe, nämlich der vom Triphenylmethan sich ableitenden zu ermangeln, während die andern Abtheilungen diese in mehr weniger ausgesprochenem Masse besitzen, indem die Azokörper im Chrysoïdin und Bismarck, die Saffraninreihe im Neutralroth, die Chinolin und Akridin farben im Flavanilin und Phosphin, die der Thiodiphenylamgruppe im Methylenblau und seinen Homologen neurotrope Körper aufweisen.

Weit weniger ausgiebig erweist sich die Reihe der primären Farbsäuren, indem hier nur ein einziges Pigment, das Alizarin, das Hirngraue in intensiver Weise zu tingiren vermag. Ganz negativ waren trotz der grossen Zahl der geprüften Verbindungen die Resultate in der Reihe der Sulfosäuren.

Am einfachsten lassen sich die angeführten Ergebnisse durch die Annahme erklären, dass das Hirn-Graue im Gegensatz zu andern Parenchymen befähigt ist, nur solche Substanzen anzuziehen und aufzuspeichern, die im Blute resp. den Säften nur locker gebunden sind. Von den hier in Frage stehenden Qualitäten des Blutes kommt besonders eine, nämlich die alkalische Beschaffenheit in Betracht, da sie es gestattet, einen grossen Theil des Beobachteten von einem einheitlichen Standpunkt zu erklären.

Das Princip der von Stas-Otto begründeten Methode der Ausmittelung der Gifte beruht darauf, dass im allgemeinen basische Körper z. B. Alkaloide etc. in sauren Lö-

sungen fest gebunden und daher schwer extrahirbar sind, während sie aus alkalischen Lösungen leicht ausgeschüttelt werden können. Saure Körper zeigen natürlich gerade das umgekehrte Verhalten, indem sie durch alkalische Medien zurückgehalten, von sauren leicht abgegeben werden. Uebertragen wir diese Erfahrungen auf die uns hier interessirenden Fragen, so können wir leicht verstehen, warum insbesondere basische Farbstoffe, welche im Blut durch keine chemischen Affinitäten zurückgehalten werden, vom Gehirn mit Vorliebe aufgenommen werden, während die Farbsäuren und die Sulfosäuren, die durch die Alkalien des Blutes in Form von Salzen gebunden und gewissermassen in ihm verankert werden, gerade das entgegengesetzte Verhalten zeigen. Die Ausnahmestellung, die scheinbar dem Alizarin zukommt, erklärt sich leicht dadurch, dass dieser Körper nur einen ausserordentlich schwach sauren Charakter zeigt, indem seine Salze schon durch Wasser dissociirt, durch schwache Säuren, ja sogar schon durch Kohlensäure, vollkommen zerlegt werden. Offenbar findet eine solche theilweise Zerlegung des Alizarinnatriums auch im Blute statt, und wird das freie Alizarin als solches von dem Gehirn aufgenommen werden müssen. Dementsprechend fällt auch die Hirnfärbung aus, indem wie Lieberkühn und Efinger gefunden haben und ich vielfach bestätigen konnte, nach Injection der rothen Alizarinnatriumverbindungen die Färbung des Hirn-Graus stets rein gelb, im Tone des freien Alizarins ausfällt.

Von diesem Gesichtspunkte aus lässt sich auch die auffallende pharmakologische Thatsache erklären, dass giftige Körper durch den Eintritt der Sulfosäuregruppe ihre toxischen Einflüsse einzubüssen pflegen. Während das Phenol ein starkes Gift darstellt, kann wie Rabuteau zeigt, die Phenolschwefelsäure in ganz kolossalen Gaben, 30—40 g, ohne Nachtheil gereicht werden. Aehnliche Beobachtungen können auch bei Anilin, Phenylhydrazin, Tetrahydroparaoxychinolin und einer grossen Reihe von anderen Stoffen gemacht werden. Ebenso wie neurotrope Farbstoffe, Alizarin, Flavanilin, basische Azokörper nach dem Eintritt der Schwefelsäuregruppe nicht mehr hirnfärbend wirken, ebenso werden auch andersartige farblose Verbindungen neurotrophen Charakters sich verhalten müssen. Da der rein centrale Theil der Giftwirkung, welcher am letzten Ort durch eine Speicherung des toxischen Agens im Centralnervensystem erklärt werden muss, nach dem Gesagten durch Einführung eines Schwefelsäurerestes aufgehoben werden muss,

so erklärt sich die Herabminderung der Toxicität, welche unter diesen Umständen eintritt, in ungezwungener Weise.

Um die Rolle des in das Radical tretenden Säurerestes kennen zu lernen, habe ich im Vorhergehenden nur den einfachsten Fall in Betracht gezogen, d. h. einen solchen, in dem ein indifferentes H durch die Sulfo-Gruppe ersetzt wurde. Andersartig und complicirter liegen die Verhältnisse bei den Aetherschweifelsäuren, indem die Schwefelsäuregruppe in das salzbildende Hydroxyl (OH) eintritt. Die bedeutende Rolle, welche dieser Aetherificirungsvorgang bei der Bearbeitung und Elimination der meisten aromatischen Körper spielt, ist durch die klassischen Untersuchungen Baumanns vollkommen aufgeklärt. Die von Baumann gefundene Thatsache, dass die Aetherschweifelsäuren der Phenole relativ ungiftige Stoffe bilden, begründet sich nach dem Vorhergesagten in der Concurrenz zweier sich unterstützender Factoren, deren einer die Ausschaltung der Hydroxylgruppe, deren anderer die Anwesenheit Schwefelsauerrestes ist. Es scheint daher nicht zulässig, wenn Stolnikow, um die Bedeutung der Hydroxylgruppe in einigen Giften aufzuklären, sich ausschliesslich auf die Prüfung der ätherschwefelsauren Salze beschränkt hat. Stolnikows Schlüsse wären eben nur dann zulässig, wenn die Schwefelsäuregruppe, wie er angiebt, wirklich indifferent wäre, während sie doch, wie oben nachgewiesen, an und für sich einen exquisit mitigirenden Einfluss ausübt²⁾.

Zum Schluss möchte ich eine interessante Correlation, die zwischen Hirn-Grau und Fettgewebe besteht, hier erwähnen. Es hat sich nämlich gezeigt, dass ein grosser Theil von Farbstoffen, die vom Hirn-Grau aufgenommen werden, sich in gleicher Weise im Fettgewebe aufspeichern. Auch dieses Gewebe scheint ähnlich wie das Hirn-Grau nur solche

²⁾ Um die Bedeutung der Hydroxylgruppen in den Diphenolen aufzuklären, hat Brieger den Wasserstoff des OH durch einen Kohlenwasserstoffrest, Methyl, substituirt; er constatirte dabei, dass sowohl das Dimethylhydrochinon und das Dimethylresorcin vollkommen unschädlich seien, während die sauren Aether noch giftige Eigenschaften besaßen. Es scheint der von Brieger eingeschlagene Weg ein weit rationellerer zu sein, als der, welchen Stolnikow gewählt hat, indem die entstehenden Methoxylgruppen mehr den Charakter indifferenter Verbindungen tragen, als die durch die Alkalien des Blutes verankerten Aetherschweifelsäurereste. Dennoch ist auch dieser Weg kein ganz sicherer, da wie die vergleichende Untersuchung der methoxylirten Hydrochinoline beweist, das Methoxyl je nach seiner Stellung die chemischen und physiologischen Eigenschaften der Ausgangskörper in beträchtlichem Maasse modificirt.

Stoffe dem Blute entnehmen zu können, die in demselben nur relativ locker gebunden sind. Von der Beschaffenheit des eingeführten Körpers wird es abhängen, ob derselbe nur vom Hirn-Grau oder vom Fett oder, wie es am häufigsten ist, von beiden aufgenommen werde. Zu den Stoffen, die vom Fettgewebe in grossen, vom Gehirn in geringen Mengen aufgenommen werden, gehört nach meinen Beobachtungen ein Farbstoff, das Dimethylphenylengrün, und ein Antipyreticum, das Thallin.

Zur Therapie der habituellen Verstopfung.

Von
Dr. Leopold Ewer (Berlin).

Rationell behandeln ist die Devise der Aerzte unserer Zeit und soll es auch sein, allein trotzdem werden sie nicht anstehen, im gegebenen Falle ein Mittel anzuwenden, dessen Nutzen sie in ähnlichen Fällen wiederholt erprobt haben, von dessen Wirkung sie sich Rechenschaft aber nicht geben können. Und auch dem Patienten wird es lieber sein, irrationell von seinen Leiden befreit zu werden, als bei Anwendung der nach allen Regeln der Kunst verordneten Mittel in seinen Beschwerden und Schmerzen dahinzusiechen. Glücklicher Weise haben die Aerzte aller Zeiten sich solcher empirischer Mittel zum Wohle ihrer Kranken bedient, mochte das gerade in Mode stehende medicinische System denselben auch noch so sehr widersprechen.

Von der Behandlung der habituellen Verstopfung mittelst Massage und Gymnastik, die in den früheren Jahrhunderten rein empirisch geschah, kann man dies heute nicht mehr sagen. Wir bedürfen, wie Eulenburg (die Heilung der chron. Unterleibsbeschwerden durch schwed. Heilgymnastik. Berlin 1856) richtig bemerkt, keineswegs aus der Luft gegriffener Hypothesen, welche im Widerspruch stehen mit allgemein anerkannten Wahrheiten der Anatomie, Physiologie und Pathologie, um die Wirkung der Bewegung und Knetung auf den kranken Darm zu erklären. Denn auf diesen wird wohl in den meisten Fällen von habitueller Verstopfung die Hauptschuld geschoben werden müssen, wenn auch die andern Componenten der Bauchpresse nicht ganz ohne Antheil an derselben zu sein pflegen.

Wir wollen hier aber von den Ursachen abssehen, welche den Darm entweder in seiner ganzen Ausdehnung oder nur partiell in