XIX. Therapeutische Mittheilungen.

Coffeinsulfosäure, ein neues Diureticum.¹⁾

Von Dr. R. Heinz.

Der Bestand unseres Arzneischatzes an echten Diureticis ist ein ziemlich dürftiger zu nennen. Als echte Diuretica sind solche Mittel zu bezeichnen, die die Nierenepithelien zu gesteigerter Thätigkeit anregen. Hierher gehören nicht die Digitalispräparate. Denn, wenn auch durch sie in gewissen Fällen von Wassersucht eine starke Entwässerung des Körpers herbeigeführt wird, so geschieht dies einzig durch die Steigerung der Herzkraft und Hebung des Blutumlaufts. — Von echten Diureticis besitzen wir, wenn wir absehen von gewissen pflanzlichen Producten (*Species diureticae*, *Fructus Juniperi*), von den Salzen der Alkalien (*Kalium aceticum*) und des Quecksilbers (*Calomel*), nur noch die Xanthinderivate: Dimethylxanthin o. Theobromin, und Trimethylxanthin o. Coffein. Nun lehrt aber die praktische Erfahrung, dass die letztgenannten Körper keineswegs zuverlässige, regelmässig und prompt wirkende Diuretica darstellen. Dies erklärt sich aus folgendem: Die Harnsecretion ist bekanntlich abhängig einmal von der Blutmenge, die in der Zeiteinheit die Niere durchströmt, und zweitens von dem Thätigkeitszustand der Nierenepithelien. Die Menge des die Nieren durchströmenden Blutes vermindert sich aber sofort, wenn die zuführenden Arterien sich verengern. Daher verringern gefässverengernde und dadurch blutdrucksteigernde Mittel (wie z. B. *Digitalis*) beim gesunden Menschen, unter normalen Verhältnissen, regelmässig die Harnsecretion. Nun wirken auch die Xanthinderivate Theobromin und Coffein gefässverengernd, ebenso auch das salicylsaure Theobromin-Natrium (das sog. Diuretin), wenn auch von letzterem ungefähr fünf mal so grosse Mengen erforderlich sind, um die gleiche Blutdruckwirkung hervorzubringen, als von Coffein. Diese Sorte der Coffeinwirkung beeinträchtigt bezw. compensirt die erregende Wirkung auf die secernirenden Nierenepithelien, so dass die letztere Wirkung im allgemeinen verdeckt bleibt. Dass sie überhaupt vorhanden ist, wies v. Schröder in folgender Weise nach: Er verabreichte den Versuchsthiereu gleichzeitig Chloralhydrat; durch dieses wurde die Gefässverengung aufgehoben, und nun erfolgte eine mächtige Harnausscheidung.

Nun kann aber der praktische Arzt einem Herz- oder Nierenkranken unmöglich zur Herbeiführung einer diuretischen Wirkung regelmässig als Hilfsmittel Chloralhydrat verabreichen. Es war daher dem Pharmakologen die Aufgabe gestellt, in das Coffein ein Atom oder eine Atomgruppe einzuführen, bezw. eine Paarung vorzunehmen, derart, dass die blutdrucksteigernde Wirkung des Coffeins hierdurch aufgehoben würde. Es war da zunächst zu denken an

¹⁾ Vortrag, gehalten in der Abtheilung für innere Medicin der 65. Versammlung der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte in Nürnberg.

Substitution durch Halogene, insbesondere durch Brom. Das (bereits bekannte) Bromcoffein erwies sich als dem Coffein noch innig verwandt; es zeigte die gleiche Wirkung auf den Blutdruck wie dieses, war also als Diureticum unbrauchbar. — Des weiteren war zu denken an Einführung der NO_2 -Gruppe, die ja bekanntlich in dem salpetrigsauren Natrium, dem Amylnitrit, dem Nitrobenzol, Nitroglycerin etc. die Blutdruck herabsetzende Wirkung bedingt; dieselbe erwies sich jedoch aus chemischen Gründen als undurchführbar. Ferner wurde das Paarungsproduct des Coffein mit Chloral, das Coffeinchloral, untersucht: Auch dieses zeigte, wie das Bromcoffein, noch zu viel von der Coffeinwirkung; von Chloralwirkung war nichts zu erkennen, daher auch dieser Körper sich als unbrauchbar erwies. Es wurden weiterhin noch eine Anzahl neuer Coffeinderivate dargestellt, die aber — in der angedeuteten Richtung wenigstens — sich ohne Interesse erwiesen. Die Darstellung aller dieser Körper wurde gemeinsam mit Herrn Dr. chem. A. Liebrecht durchgeführt. Wir erinnerten uns schliesslich einer schon öfters von uns gemachten Erfahrung, dass die Sulfosäuren ebenso wie die Carbonsäuren von Körpern mit intensiver Nervenwirkung diese letztere Wirkung vollständig verloren haben. Es war also zu erwarten, dass die Coffeinsulfosäure von der Nervenwirkung des Coffein auf das vasomotorische Centrum frei sein würde. Dies bestätigte sich vollkommen. Weder kleine, noch grosse Dosen führten eine Steigerung des Blutdrucks herbei; ebenso wenig aber wurde, selbst durch sehr grosse Dosen (1 g und mehr intravenös injicirt), der Blutdruck herabgesetzt oder die Herzkraft geschädigt. Dabei war die sozusagen somatische Wirkung des Coffein, die erregende Wirkung auf die Nierenepithelien, in der Coffeinsulfosäure bezw. deren Natriumsalze, in vollstem Maasse erhalten. Die weitere genaue pharmakologische Untersuchung des coffeinsulfosauren Natrium, die hier übergangen sei, ergab die vollständige Unschädlichkeit des Körpers, wie sein Freisein von irgendwelchen Nebenwirkungen. Es wurde hierauf zu Versuchen am (normalen) Menschen geschritten. Diese Versuche wurden unter Einhaltung aller Cautelen durchgeführt. Von den Einzelheiten derselben absehend, sei nur folgendes mitgetheilt:

Dr. Liebrecht secernirte bei einer Flüssigkeitsaufnahme von 2880 ccm täglich am ersten, zweiten und dritten Normaltage durchschnittlich 1600 ccm Harn; am vierten Tage, bei Aufnahme von vier Dosen à 1 g coffeinsulfosaures Natrium 3030 ccm; am fünften Tage 2200 ccm (wahrscheinlich Nachwirkung des Mittels vom vorhergehenden Tage her); am sechsten Tage 2000 ccm; am siebenten Tage 1600 ccm; am achten Tage, bei Aufnahme von wiederum viermal 1 g des Mittels 3100 ccm.

Dr. Heinz secernirte an Normaltagen bei Aufnahme von 2700 ccm Flüssigkeit durchschnittlich 1600 bis 1700 ccm. Bei Aufnahme von 4 g coffeinsulfosaurem Natrium 3120 ccm; bei Aufnahme von 4 g coffeinsulfosaurem Lithium 3200 ccm; bei Aufnahme von 4 g coffeinsulfosaurem Strontium 3080 ccm. Irgend welcher Einfluss auf Appetit, Verdauung, Darmthätigkeit, Allgemeinbefinden fehlte vollständig: das Mittel wurde ausgezeichnet vertragen. Regelmässige Untersuchung des Harns zeigte keinerlei pathologische Veränderungen. Der Geschmack des Mittels ist stark bitter, doch lässt sich diese kleine Unannehmlichkeit ja leicht durch Verabreichung in Kapseln oder ähnlichem umgehen. Das coffeinsulfosaure Natrium löst sich in der Kälte nur langsam, in der Wärme rascher; in 10% Lösungen erfolgt einige Stunden nach dem Erkalten Ausfallen von Krystallen; 5% Lösungen erhalten sich mehrere Tage lang. Am besten dürfte man das Mittel als Pulver, in Dosen à 1 g, vier bis sechs mal täglich (in Gelatinekapseln) verabreichen.

Das coffeinsulfosaure Natrium findet seine Anwendung in erster Linie bei den verschiedenen Formen von Wassersucht, sowie bei Nierenkrankheiten; des ferneren aber auch bei Fettherz, Fettsucht, zur Unterstützung der Oertel'schen Cur (zur Entwässerung des Organismus).

Neben dem Natriumsalz stellten wir auch das coffeinsulfosaure Lithium und Strontium dar. Die Lithiumsalze sind viel gebraucht gegen Gicht, Harnsteine, harnsaure Diathese etc. Die Wirkung des Lithium wird nun durch die Verbindung mit der Coffeinsulfosäure sicher eine Förderung erfahren. Denn bei der durch letztere gesteigerten Diurese wird nicht allein mehr Wasser secernirt, sondern mit diesem werden auch die specifischen Harnbestandtheile, also auch Harnsäure, in grösserer Menge hinausgeschafft. Ferner dürfte auch durch die gesteigerte Wasserausfuhr der Stoffwechsel gesteigert werden, was ebenfalls die Entlastung des Körpers von Harnsäure begünstigen würde.

Zu der Darstellung des Strontiumsalzes gaben Anlass die günstigen Berichte französischer Autoren über die Wirkung von Strontiumsalzen bei Nierenentzündung. Diese Wirkung wird ebenfalls durch die diuretisch wirkende Coffeinsulfosäure nur verstärkt werden.

— v. Oefele, **Nerium Oleander L., ein empfehlenswerthes Cardiotonicum** (Aerztliche Rundschau No. 38 u. 39). Nerium Oleander L. gehört der Familie der Apocynen an, aus der wir bereits Medicamente wie Strophanthus in den Arzneischatz aufgenommen haben. Oefele hat sich lange Zeit mit Nerium Oleander-Präparaten beschäftigt und bereits 1887 eine Beobachtungsreihe veröffentlicht. 1888 veröffentlichte Pouloux in den *Nouveaux remèdes* seine Erfahrungen. Nerium Oleander ist auch früher schon therapeutisch versucht worden, wie Schmiedeberg ausführlich im Archiv für experimentelle Pharmakologie und Pathologie mitgetheilt hat (Bd. XVI). Die ausführliche Litteratur giebt Oefele. Von Schmiedeberg, Lukowsky und anderen sind mehrfach Glykoside, wie Oleandrin, Psendocurarin, Neriin, Nerianthin etc. dargestellt worden. Keines dieser der Digitalisgruppe zugerechneten Präparate hat bis jetzt eingehende Prüfung erfahren. Neuerdings beschäftigt sich Bombelon mit der Sichtung, doch sind seine Arbeiten noch nicht abgeschlossen. Die Pouloux'schen Untersuchungen werden von v. Oefele theilweise widerlegt, namentlich was Nachwirkung und Cumulation betrifft, welche Pouloux leugnet. v. Oefele hat eine ganze Reihe von Präparaten untersucht; dieselben werden theils aus Rinde, theils aus Blättern resp. Früchten hergestellt; beim italienischen Volke gelten als der giftigste, jedenfalls aber auch wirksamste Theil die nicht vollständig gereiften Früchte. Nach v. Oefele's Untersuchungen haben Rinde, Blätter und Früchte vom Oleander cardiotonische Wirkung. Wenn auch die Oleanderpräparate digitalisähnlich wirken, so sind sie doch nicht gleichwerthig, denn Digitalis und Oleander cumuliren sich nicht. Die Bereitung der einzelnen Präparate und die Einsammlung und Behandlung der Rohdrogen ist von wesentlichem Einflusse. Auch der Standort der Pflanze ist zu berücksichtigen. Die Wirkung geeigneter Oleanderpräparate ist prompt und nachhaltig, indem der Puls langsam, regelmässig und kräftig, die Respirationsfrequenz verringert wird, Diurese und die festen Urinbestandtheile sich vermehren, der Stuhlgang bei vermehrten Entleerungen weich wird, und dabei Herzklopfen, Oedeme und Dyspnoe infolge von Klappenfehlern schwinden. Wenn auch Digitalis immer das Hauptmittel bei den meisten Herzfehlern bleiben wird, so bedarf man doch, da die Digitalis nur kurze Zeit gegeben werden kann, anderer Hilfsmittel. Man hat Adonis, Coffein, Strophanthus, Convallaria eingeschoben. Oleander regt gleich der Convallaria die Darmperistaltik mächtig an, ist daher contraindicirt, so lange Erbrechen end Durchfälle bestehen. Nach v. Oefele ist Oleander indicirt bei Erkrankungen von Herz und Nieren und deren Folgeerscheinungen, beschleunigtem, unregelmässigem und schwachem Pulse, Herzklopfen, Oedemen und Dyspnoe, bei jungen und alten Patienten, auch bei Erkrankungen des Herzmuskels und Atheromatose. Als grosse Dosis, die je ein bis zwei Tage zu nehmen ist, rechnet v. Oefele Präparate, die 0,5 Rohdroge entsprechen, z. B. 5 g der Merck'schen Tinctur, doch kann ohne Intoxicationsgefahr auch höher gegangen werden. Als kleine Tagesdosis sind 0,05—0,1 Rohdrogen zu rechnen. Manche Patienten nahmen das Medicament 14—16 Tage lang, darnach liess sich noch 10 bis 16 Tage Nachwirkung constatiren. Für extemporirte Präparate eignet sich nach v. Oefele's Empfehlungen das Infus aus den Blättern oder Früchten. Für längere Dauer sind Pillen oder Tincturen empfehlenswerther. Folgende Vorschriften giebt er:

- Rp. Tinctur. Nerii Oleandri Merck sec. Oefele 10,0
 Aqu. Laurocerasi 1,0
 MDS. Zwei- bis dreimal täglich 20 Tropfen in einem Esslöffel voll Zuckerwasser zu nehmen.
- Rp. Pulv. fol. Nerii Oleandri 1,0
 Pulv. flor. Sambuci 1,0
 Succ. Juniperi inspiss. q. s.
 ad pilul. 30.
 DS. Täglich 3—5 Pillen zu nehmen.
- Rp. Fruct. Nerii Oleandri exsicc. conc. 1,0
 Stipit. spartii Scoparii 5,0
 Aqu. fervid. 100,0
 Macera per hor. dimid., cola, filtra.
 adde Aq. Menth. piper. 10,0
 MDS. Stündlich ein Esslöffel.

Unter nöthiger Controlle ist das Mittel weiterer Versuche werth.
 Buchwald.

— Einblasungen von Europen empfiehlt Chapell (New York med. Record, 23. April) gegen Ozäna. Tyrmosky hat bei Laryngitis ulcerosa (Wiener med. Presse No. 52) mit Resorcin gute Erfolge erzielt. Robinson verwendet Pinselungen von Kreosot bei Larynx tuberculose (New York med. Record, 27. Febr.). Kahn verwendet Myrrholininsufflationen bei Larynx tuberculose und Unguentum Myrrholini bei Exzema narium (Münchener med. Wochenschr. No. 31). Baumgarten (Deutsche med. Wochenschr. No. 9) rath zur Vorsicht beim Gebrauch von Jodkali, weil er bei mit einer Idiosynkrasie gegen das Mittel behafteten Person Larynxödem beobachtet hat. Ziem (Monatsschr. f. Ohrenheilk. No. 6) empfiehlt die Anwendung von Cantharidenpflaster bei Hals- und Ohrenkrankheiten. Betz (Allgem. Wiener med. Ztg. No. 40) hat von Philocarpin bei Glottisödem gute Erfolge gesehen. Schulze (Münch. med. Wochenschr. No. 48) fand die cantharidinsäuren Salze bei Larynx tuberculose wirkungslos. Norlury (Therap. Gazette, 16. Mai) wendet bei Tonsillitis mit Vortheil Calciumsulfat an. Glayson (New York med. Journ., 29. Oct.) empfiehlt die locale Application von Antipyrin bei acuten Halsentzündungen.

— L. Estay (Thèse pour le doctorat en médecine, Paris 1893) sah gute Erfolge vom Europen bei der Behandlung der **Ulcera molliä**. Es ist dem Jodoform hierbei bedeutend vorzuziehen.