XVIII.

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Abführmitteln bei Galleabwesenheit im Darne.

Von

E. Stadelmann.

Die Pharmakologie ist uns eine genügende Erklärung für die Wirkung der einzelnen Abführmittel bisher noch immer schuldig geblieben. Die verschiedenen Theorien, die hierüber aufgestellt sind, und die Experimente, auf welche sie sich stützen, sind, als nicht einwandfrei, nicht unbekämpft geblieben, keine derselben hat bisher sich absolute Anerkennung sichern können. Unter die Zahl dieser Theorien, die ich weder hier aufzählen, noch auf ihren Werth prüfen möchte, ist eine, die von Buchheim und seinen Schülern aufgestellt, resp. auch in Experimenten geprüft worden ist, und die auch das Interesse des praktischen Mediziners in hohem Maasse verdient, und die dahin geht, dass bei vielen Abführmitteln die Gegenwart von Galle im Darne zu ihrer Wirkung nothwendig ist. Wir haben bei verschiedenen Formen von Icterus, besonders beim Icterus catarrhalis, mit lebhaften Verdauungsstörungen zu thun, Obstipation ist da durchaus nicht selten, und die Frage, welche Abführmittel unter diesen Umständen wirksam sind, hat lebhaftes practisches Interesse. In der neueren Zeit sind, soweit ich die Litteratur übersehe, experimentelle Untersuchungen hierüber nicht angestellt, und die Frage, ob die Galle wirklich die ihr von Buchheim und H. Köhler zugeschriebene Wichtigkeit für die Wirksamkeit der Abführmittel, oder wenigstens einige derselben, hat, erscheint noch eine offene. Ich habe daher bei meinen Studien über die Pathologie des Icterus auch diesen Punkt berücksichtigt und mit einigen meiner Schüler besonders den Herren DDr. A. Loewenton¹⁾ und J. Dombrowski²⁾ Experimente nach dieser Richtung hin angestellt, auch die Herren O. Müller³⁾ und L. Winteler⁴⁾ haben einige Untersuchungen, die hier in Be-

1) Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss einiger Abführmittel u. s. w. Dissert. Dorpat 1891.

2) Experimentelle Untersuchungen u. s. w. Dissert. Dorpat 1891.

3) Ueber den Einfluss einiger pharmakolog. Mittel auf Secretion und Zusammensetzung der Galle. Dissert. Dorpat 1890.

4) Experimentelle Beiträge zur Frage des Kreislaufes der Galle. Dissert. Dorpat 1891.

tracht kommen, geliefert. Ich möchte über die Resultate derselben hier im Zusammenhange kurz berichten.

Vorausschickend bemerke ich, dass bei diesen Studien auch noch einige andere Fragen daneben experimentell geprüft wurden, über die ich mich aber hier nicht weiter auslassen möchte. Die Untersuchungen wurden an Hunden mit completer und permanenter Gallenfistel (Unterbindung und Resection eines möglichst grossen Stückes des Ductus choledochus) angestellt, die bei gleichmässiger Ernährung annähernd constantes Gewicht bewahrten. Da wir die Thiere fast stets nur des Tages untersuchten, und die Galle nur während 12 Stunden aufgefangen und nach aussen abgeleitet wurde, während die Hunde des Nachts ihre aus der Fistel abfliessende Galle aufleckten konnten, was sie auch unzweifelhaft thaten, so handelt es sich streng genommen bei unseren Experimenten nicht um absolute Gallenabwesenheit, sondern nur um Gallenarmuth des Darmes, doch auch so dürfte das practische Interesse für diese Untersuchungen gewahrt sein, denn absoluter Gallenmangel des Darmes besteht auch bei unseren Kranken selten, ausserdem waren die Faeces der Versuchsthiere meistens sehr hell, fast thonfarben, so dass daraus ebenso wie aus anderen Untersuchungen der Schluss gezogen werden konnte, dass die auf diesem unphysiologischen Wege eingeführte Galle — und bei ihr werden als wirksame und wichtige Bestandtheile derselben für unsere Frage wohl nur die Gallensäuren in Betracht kommen — rasch vom Magen aus resorbirt wird und nur zum allerkleinsten Theile, denselben passirend, in den Darm gelangt. Die Experimente, auf welche ich nun gleich eingehen werde, wurden in der Weise angestellt, dass die Wirkung der zu untersuchenden Stoffe zuerst an einem Controlthiere (eine ca. 13,5 Kilo schwere Hündin) ausprobirt und dann dem ca. 20,8 Kilo schweren Gallenfistelhunde die entsprechende, auf sein Gewicht ausgerechnete Dosis des fraglichen Medicamentes beigebracht wurde. Bald erhielten die Thiere die Mittel in Fleisch, resp. Brod eingepackt, bald in Lösungen, die entweder mit der Schlundsonde eingeführt oder in eine aus der Backe emporgezogene Tasche eingegossen wurden, aus der sie der Hund herunterschluckte. Selbstverständlich wurden zwischen den einzelnen Versuchen, die auf diese Weise recht zeitraubend waren, die nöthigen Pausen eingeschaltet, auch wurden die einzelnen Mittel nur gegeben, wenn wir uns bei den Versuchsthiere von ihrer normalen Verdauung überzeugt hatten (der letzte Stuhlgang musste fest gewesen, das vorgesetzte Futter mit gutem Appetit verzehrt sein).

Die Versuchsthiere wurden Morgens und Abends genau um dieselbe Stunde gefüttert (theils um 8, theils um 9 Uhr), die Medi-

camente wurden regelmässig mindestens 2 Stunden nach der Mahlzeit eingegeben.

Den eigentlichen Versuchen möchte ich mit Rücksicht auf die Angaben von Buchheim und seinen Schülern, welche einen Theil der Abführmittel in der Weise prüften, dass sie sie als Emulsionen mit Oel bald ohne, bald mit Zusatz von Ochsen-galle oder taurocholsaurem Na als Klysmata sich selbst applicirten, einige Experimente mittheilen, bei welchen dem Gallenfistelhunde eine Lösung von gallensauren Salzen in Wasser als Klystier beigebracht wurde. Beim Menschen sollen Klystiere von Ochsen-galle nach Daraszkievicz¹⁾ ohne Einfluss bleiben. Beim Hunde konnte Dr. Winteler bei seinen folgenden Versuchen etwas Aehnliches nicht finden.

Versuch 1 den 4. Mai 1892. Um 9 h. 45 m. werden dem Gallenfistelhunde 100 ccm einer 2proc. Lösung von taurocholsaurem Na als Klysmata beigebracht. — Um 3 h. Nachm. breiiger Stuhl.

Versuch 2 den 6. Mai. Morgens 7 h. 100 ccm einer 3proc. Lösung von taurocholsaurem Na als Klysmata. Bald nachher starke Unruhe. Um $\frac{1}{2}$ 11 h. flüssiger Stuhl.

Versuch 3 den 8. Mai. 7 h. Morgens 100 ccm einer 3proc. Lösung taurocholsaurem Na als Klysmata. Danach kein Stuhl, aber starke Unruhe des Thieres.

Wir haben diese Frage, die für uns unwesentlich insofern war, als wir unsere Medicamente fast stets per os nie als Klysmata gaben, nicht weiter verfolgt, indessen dürfen wir aus denselben doch den Schluss ziehen, dass wenigstens die gallensauren Alkalien, um nicht von der Galle selbst zu sprechen, in irgendwie concentrirteren Lösungen beim Hunde eine beträchtliche Reizung der Mastdarmschleimhaut ausüben, dass daher die Angaben von Daraszkievicz eine genauere Nachprüfung verdienen.

I. *Podophyllin* (Dr. Müller).

Rutherford und Vignal²⁾ geben an, dass die Wirksamkeit von *Podophyllin* bei Abwesenheit von Galle im Darne bedeutend geringer sei und langsamer eintrete.

Versuch 1 den 11. October 1890. Um 10 h. 0,02 *Podophyllin* in Alkohol gelöst pro Schlundsonde. Danach kein Stuhl.

Versuch 2 den 15. October. Um 10 h. 0,05 *Podophyllin* in Fleisch. Abends 8 h. fester, farbloser Stuhl nach 3 tägiger Verstopfung.

Versuch 3 den 17. October. Um 10 h. 0,1 *Podophyllin* in Fleisch. Abends 8 h. fester, farbloser Stuhl.

1) Meletemata de Resinarum praesertim Resinae Guttii in tractu intestinali rationibus. Dissert. Dorpat 1858.

2) Brit. med. Journ. 1875 October, November, December. Refer. in Schmidt's Jahrbüchern. Bd. CLXX. 1876.

Controlversuche am normalen Hunde wurden mit diesem Medicament nicht gemacht. Ziemlich bedeutende Dosen erzeugten beim Gallenfistelhunde keine deutlich abführende Wirkung, hatten aber auch keine Nebenerscheinungen hervorgerufen.

II. *Podophyllotoxin* (Dr. Loewenton).

Podophyllotoxin wurde zuerst von Podwyssotzki¹⁾ sen. dargestellt, ein reineres, gut krystallinisches Präparat erst kürzlich von Neuberger.²⁾ Beide Autoren untersuchten auch näher seine physiologische Wirkung und kommen zu der Ueberzeugung, dass es die Darmschleimhaut stark reizt und in Entzündungszustand versetzt.

Ueber die Wirkungsweise der Podophyllotoxins gehen aber die Meinungen der beiden oben genannten Autoren vollkommen auseinander. Während Podwyssotzki behauptet, die Wirkung sei unzweifelhaft keine locale, sondern eine vom centralen Nervensysteme ausgehende, kommt Neuberger auf Grundlage seiner Versuche zu der Ueberzeugung, dass das Podophyllotoxin ein Körper ist, der vorwiegend local, nach Analogie der scharfen Stoffe, wirkt. Die bei subcutaner Einverleibung eintretenden Veränderungen im Darmcanale wären sonach als eliminative Wirkungen aufzufassen. Ich kann zwar aus meinen Versuchen keinen Schluss in dieser Hinsicht ziehen, möchte aber bemerken, dass sowohl das ganze Bild der Vergiftungserscheinungen, welches beide Autoren vollkommen übereinstimmend schildern, als besonders der Umstand, dass zur deutlichen Wirkung die subcutane Dosis immer viel kleiner gegeben werden muss, als die innerliche, selbst wenn bei letzterer kein Erbrechen eintritt, mehr für die Ansicht von Podwyssotzki zu sprechen scheint, die Wirkung des Podophyllotoxins sei keine locale.³⁾

Die Experimente von Neuberger scheinen nicht darauf zu deuten, dass zur Wirkung des Podophyllotoxins die Gegenwart von Galle im Darme nothwendig ist, die natürlich garnicht in Betracht kommen kann, wenn die Wirkung des Medicamentes nach Podwys-

1) Pharmakologische Studien über *Podophyllum peltatum*. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIII. 1881.

2) Ueber die Wirkung des krystallisirten Podophyllotoxins. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVII. 1890.

3) Nebenbei möchte ich bemerken, dass Neuberger bei seinen Injectionen, selbst unter den sorgfältigsten antiseptischen Cautelen, regelmässig grosse Abscessbildungen bekam, so dass er diese Versuche als einen Beitrag zur Entscheidung der Frage, ob Eiterungen auch ohne Mitwirkung von Mikroorganismen entstehen können, betrachtet. Ich habe in 6 Fällen, wo ich Injectionen mit amorphem Podophyllotoxin vornahm, keine Spur von Abscessen gesehen, allerdings waren meine injicirten Lösungen erheblich weniger concentrirt, als die von Neuberger.

sotzki eine centrale ist. Neuberger unterbindet, um die Ueberflüssigkeit der Galle im Darne zum Zustandekommen der abführenden Wirkung des Podophyllotoxins nachzuweisen, den Duct. choledochus bei kleinen Hunden und giebt nun 2—4 Tage nach der Operation subcutan dem einen 0,03 g Podophyllotoxin, dem zweiten 0,025 g, dem dritten wieder 0,03 g. Das Gewicht der Hunde war 3,05; 3,54 und 4,2 Kilo. In allen 3 Fällen wirkt das Mittel stark drastisch, die Thiere sterben nach kurzer Zeit, wobei die Section zeigt, dass die Unterbindung des Duct. choledochus eine perfecte ist.

Indessen scheinen mir seine Experimente aus dem Grunde, weil er das Mittel in diesen Fällen subcutan anwandte, und die Ansicht von Podwyssotzki über die centrale Wirksamkeit des Medicamentes noch keineswegs genügend widerlegt ist, nicht vollkommen beweisend.

Das von uns verwandte Podophyllotoxin war amorph und von E. Merck bezogen. Nur in einem Versuche wurde das Medicament dem Gallenfistelhunde subcutan, in den übrigen per os beigebracht.

A) innerliche Verabreichung.

Die wirksame Dosis beträgt bei dem Controlhunde 0,012 g. Danach erfolgt 7 Stunden später flüssiger Stuhl. Die entsprechend wirksame Dosis beim Gallenfistelhunde wäre 0,018 g.

Versuch 1 den 7. März 1891. Um 9 $\frac{1}{2}$ h. werden 0,01 Podophyllotoxin in alkalischer Lösung dem Gallenfistelhunde per Schlundsonde eingegeben. Abends fester Stuhl.

Versuch 2 den 8. März. Um 9 h. 0,018 Podophyllotoxin in alkoholischer Lösung per Schlundsonde. Abends wiederum fester Stuhl.

Versuch 3 den 10. März. Um 9 $\frac{1}{2}$ h. 0,025 Podophyllotoxin in alkoholischer Lösung per Schlundsonde. Morgens war fester Stuhl. Um 3 h. und Abends 8 h. je etwas breiigerer Stuhlgang.

Versuch 4 den 16. März. Um 9 h. 0,035 Podoph. in gleicher Weise. Nach 3 Stunden Erbrechen, welches sich im Laufe des Tages noch 2mal wiederholt. Stuhl des Abends eher breiig.

Versuch 5 den 5. März. Um 9 h. 0,048 Podophyllotoxin. Zwei Stunden später starkes Erbrechen, das sich im Verlaufe des Tages noch mehrfach wiederholt. Drei Stunden nach der Application ein breiiger, späterhin an demselben Tage noch zwei flüssige Stühle, ja noch am Abende des 6. ist der Stuhl noch breiig.

B) subcutane Verabreichung.

Der Controlhund hatte nach 2 mg breiigen Stuhl, nach 4 mg erfolgte starke Wirkung 4 Stunden später. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde wäre 0,0062.

Versuch 1 den 9. März. Um 9 h. 0,0035 Podophyllotoxin in alkoholischer Lösung subcutan. Abends fester Stuhl.

Nach diesen Versuchen ist vielleicht bei Gallenabwesenheit im Darme nach innerlicher Verabreichung von Podophyllotoxin die Wirkung abgeschwächt, denn erst erheblich höhere Dosen erzeugen bei dem Gallenfistelhunde starke Wirkung, doch reichen meines Erachtens die angestellten Experimente nicht aus, um diesen Schluss als einen absolut sicheren hinzustellen. Hervorzuheben sind die starken gastrischen Symptome nach den grösseren Dosen.

C) Podophyllotoxin mit Sapo medicat.
(Dr. J. Dombrowski).

Verschiedene der von uns untersuchten Medicamente wurden auch noch in Verbindung mit med. Seife, die ja so häufig mit Abführmitteln combinirt wird, studirt. Der Gedanke, dass diese Zusammensetzung ihre Wirksamkeit erhöhen könne, lag auch durchaus nahe. Betrachten wir es doch als practisch sichergestellt, dass z. B. Jalapenseife stärker abführend wirkt als die reine Jalapa selbst. Sapo medicatus allein hat bei den Hunden augenscheinlich nur sehr geringe abführende Wirkung. Der Controlhund zeigte nach 3,5 g einen breiigen, nach 4,5 g zwei breiige Stühle, kleinere Dosen blieben einflusslos. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde beträgt circa 5,5 g Seife. Ich möchte die einzelnen Versuche nicht in Extenso mittheilen, es wurden Dosen 1,0; 2,0; 3,5; 5,5 Sapon. medicat. ohne jede abführende Wirkung gegeben. Da nun bei den meisten Mitteln dem Versuchsthiere nie mehr als 1—2 g Sapon. medic. verabreicht wurde, so lässt sich wohl annehmen, dass die Seife allein bei den Thieren in diesen kleinen Dosen einflusslos ist.

Was nun die Podophyllotoxinseife anlangt, so wurde diese für jeden einzelnen Versuch besonders, und zwar in der Weise hergestellt, dass zu der entsprechenden Dosis Podophyllotoxin 1,0 Sapon. med. genommen wurde, beide Medicamente wurden zusammen in Alkohol gelöst, der Alkohol selbst dann wieder abgedampft. Es ist durchaus wahrscheinlich, dass sich dabei das Podophyllotoxin mehr oder weniger zersetzt, doch sollen die Zersetzungsproducte gleichfalls wirksam sein, wie ich dies einer freundlichen Mittheilung von Collegen Kobert in Dorpat entnehme.

Jedenfalls zeigte sich beim Controlhund nach 0,02 Podophyllotoxin mit 1,0 Sapon. med. sehr deutliche Wirkung. Das Thier hatte danach 2 flüssige und einen breiigen Stuhlgang. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde wäre 0,03 Podophyllotoxin mit 1,0 Sapon. med.

Weder 0,03, noch 0,045 Podophyllotoxin mit 1,0 Seife gemischt, hatten aber Abführwirkung, der Stuhl blieb fest. Erst nach 0,06 Podoph.

mit derselben Menge Seife erfolgt 10 Stunden später halbfester, halbflüssiger Stuhl.

Die Wirkung erscheint also auch nach diesen Versuchen beim Gallenfistelhund stark herabgesetzt. Erst die doppelte Dosis der ausgerechneten hat schwachen Erfolg. Die Dosis musste noch höher gegriffen werden als ohne Seife, doch blieben hier die gastrischen Symptome fort. Demnach würden diese Versuche übereinstimmendes Resultat nach der Richtung hin zeigen, dass die Wirkung von Podophyllotoxin bei Galleabwesenheit im Darne erheblich herabgesetzt ist, und dass die Mischung mit Seife die Wirkung noch weiter hindert (Zersetzung).

D) Podophyllotoxin mit gallensauren Salzen (Dr. J. Dombrowski).

Es wurden weiterhin einige Versuche darüber angestellt, ob die gleichzeitige Zufuhr von gallensauren Salzen (der einzelnen Dosis von Podophyllotoxin wurden jedesmal 3,0 gallensaure Salze zugesetzt) per os die Wirkung des Medicamentes zu verstärken im Stande sei. Da aber Dosen von 0,018 und 0,025 keinen deutlichen Erfolg zeigten, so ist wohl der Schluss gerechtfertigt, dass die Combination mit gallensauren Salzen per os die Wirkung des Podophyllotoxins zu verstärken nicht im Stande ist (die deutlich wirksame Dosis wäre 0,018 gewesen). Wir werden später sehen, dass bei anderen Mitteln diese Versuche ein positives Ergebniss hatten.

III. Calomel (Dr. Dombrowski).

Der Controlhund bekam um 11, 1 und 3 h. je 0,3 Calomel und hatte danach um 7 h. breiigen, in der Nacht noch einen flüssigen Stuhl. Die entsprechende Dosis für den Gallenfistelhund wäre je 0,4. Zuerst wurden einige Experimente mit wesentlich kleineren Dosen angestellt, denen andere mit grossen Dosen folgen.

Versuch 1 den 27. Mai 1891. Der Hund bekommt um 9, 11 und 1 h. je 0,1 Calomel. Abends fester Stuhl.

Versuch 2 den 28. Mai. Um 9, 12 und 3 h. je 0,1 Calomel. Abends kein Stuhl.

Versuch 3 den 29. Mai. Um 9, 12 und 3 h. je 0,1 Calomel. Abends kein, am nächsten Morgen fester Stuhl.

Versuch 4 den 21. Mai. Morgens kein Stuhl. Um 9, 11 und 1 h. je 0,4 Calomel. Um 11³/₄, 12³/₄, 4¹/₂ h. starkes Erbrechen. Um 12¹/₂ h. (d. h. also schon nach 2 Dosen) breiiger Stuhl, um 1, 4¹/₂, 7 h. und in der Nacht flüssiger Stuhl. Abends verminderte Appetenz.

Versuch 5 den 23. Mai. Morgens fester Stuhl, guter Appetit. Um 9, 11 und 1 h. je 0,2 Calomel. Um 2 h. starkes Erbrechen, ebenso in

der Nacht. Um 5 und 7 h., sogar in der Nacht, flüssiger Stuhl. Abends verminderte Appetenz, ebenso den 24. Morgens.

Demnach ist für Calomel jedenfalls keine verminderte Wirkung infolge der Gallenabwesenheit im Darne festzustellen.

IV. Aloë (Dr. Loewenton).

Wedekind¹⁾ war der Erste, der auf Grundlage von Beobachtungen am Krankenbette behauptete, dass die Absonderung der Galle und deren Ergiessung in den Darmkanal eine zur purgirenden Wirkung der Aloë nothwendige Bedingung sei. Er konnte nämlich Ikterischen, solange sie farblose Stühle hatten, bis über eine Unze (30,0 g) ohne Erfolg eingeben. Ausserdem fand er, dass Klystiere aus 2 Drachmen bis $\frac{1}{2}$ Unze (7,5—15,0 g) — Aloëextract in lauem Wasser nicht mehr reizten als Klystiere von lauem Wasser allein. Zwar erfolgte in einigen Fällen, wo diese Klystiere längere Zeit zurückblieben, starkes Purgiren nach ca. 8 Stunden, aber Wedekind meint, dass die Aloë zuerst resorbirt und dann aus dem Blute in die Leber abgesondert, somit mit der Galle wieder vermischt wurde und nur darum abführend wirkte. Die Erklärungsweise ist, wie man leicht einsieht, eine gesuchte. Es besteht, nach Wedekind, die primäre und allgemeine Wirkung der Aloë in vermehrter Reizung der Leber und dadurch verstärkter Absonderung der Galle, welche letztere das Purgiren hervorbringt. Als ausgezeichnetes Cholagogum wurde die Aloë nach Wedekind's Aussage schon vom „alten“ Wolfgang Wedel erkannt, ihm aber gehört die Entdeckung, dass sie als Cholagogum wirken muss, wenn sie purgiren soll.

M. de Cube²⁾ experimentirte an Katzen, denen er 20 Gran (1,25 g) Aloë in Wasser gelöst mit 5 Gran (0,3 g) trockener Galle ins Rectum injicirte. Es erfolgte darauf Durchfall, während die wässrige Lösung des Aloëextractes an und für sich, ebenso die entsprechende Menge Galle allein, keinen Effect hatten. Darauf machte de Cube an drei Katzen folgenden Versuch: er eröffnet die Bauchhöhle, zieht den Dünndarm hervor, unterbindet ihn unterhalb der Einmündungsstelle des Duct. choledochus und legt nun in den an einer Stelle aufgespaltenen Darm 25 Gran (1,55 g) Aloë in Form eines Bolus hinein. Darauf tödtet er die eine Katze nach 24, die zweite nach 2 mal 24, die dritte nach 3 mal 24 Stunden. In allen 3 Fällen war kein Stuhl erfolgt, die Faeces in den Därmen waren fest. Ein Controlversuch mit Senna, in derselben Weise vorgenommen, ergab dasselbe Resultat. (!).

1) Ueber die Wirkungsart und die Anwendung des wässrigen Extractes der Aloë als Purgirmittel. Rust's Magazin für die ges. Heilkunde. Bd. XXVII. Berlin 1827.

2) Disquisitiones pharmacologicae de Aloë. Diss. Dorpat 1853.

C. Sokolowski¹⁾ machte sich selbst Klysmata aus Aloë 6 Gran (0,36 g) mit trockener Galle 5 Gran (0,3 g) gemengt. Die Wirkung trat sehr bald ein. Aloë allein in wässriger Lösung, ebenso Aloë in Combination mit den einzelnen Bestandtheilen der Galle (taurocholsaures Na, glykocholsaures Na, Schleim) waren, als Klyσμα applicirt, wirkungslos.

Hiller²⁾ dagegen fand, dass 0,1—0,2 Aloini in wässriger Glycerinlösung als Mastdarminfusion abführend wirkt.

Im Handbuche der Arzneimittellehre von Nothnagel und Rossbach, Berlin 1884, S. 581, ist erwähnt, dass Mitscherlich³⁾ die Angaben von Wedekind ebenfalls nicht bestätigen konnte.

Kleine Dosen von Aloë, d. h. 0,1, 0,2, 0,5 (Dr. Müller), hatten nur undeutlichen Einfluss, die Lehrbücher der thierärztlichen Arzneimittellehre⁴⁾ geben auch an, dass bei Hunden sehr grosse Dosen von Aloë zur abführenden Wirkung nothwendig sind. Der Controlhund zeigte nach 6,0 Extract. Aloës starke Wirkung. Zwei Stunden nach der Eingabe des Mittels breiiger und im Laufe der nächsten 2 Tage flüssiger Stuhl. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde wäre 9,2 g.

Versuch 1 den 14. Januar 1891. Um 10 h. werden 3,0 Extract. Aloës in 60 ccm Wasser per Schlundsonde eingegeben. Abends fester, am nächsten Morgen breiiger Stuhl.

Versuch 2 den 16. Januar. Um 10 h. 5,0 Extract. Aloës in Fleisch. Am Abend fester, im Laufe der Nacht breiiger Stuhl.

Versuch 3 den 17. Januar. Um 9 h. 4,0 Extract. Aloës, um 10 h. noch weitere 3,0 in Fleisch. Abends mangelhafter Appetit, breiiger Stuhl. Am 18. Morgens mangelhafter Appetit, flüssiger Stuhl, Abends fester Stuhl und guter Appetit.

IV. A) *Versuch mit Aloin* (Dr. Loewenton).

Das Präparat war von E. Merck bezogen. Die Wirkung desselben beim Controlhund war folgende: Nach 0,6 Aloin ein breiiger Stuhl; nach 1,0 6 Stunden später ein flüssiger Stuhl; nach 2,0 4 Stunden später wiederholte flüssige Entleerungen. Dieser letzteren Dosis würden 3,0 beim Gallenfistelhunde entsprechen.

Wir können demnach von der Aloë und dem Aloin keine abgeschwächte Wirkung bei Galleabwesenheit im Darne feststellen. Die

Versuch 1 den 26. Januar. Um 4 h. 3,0 Aloin in Fleisch. Abends fester, in der Nacht und am nächsten Morgen flüssiger Stuhl.

1) Disquisitiones pharmacologicae de Aloë et Coloquithidum fructu. Diss. Dorpat 1859.

2) Ueber die subcutane Anwendung von Abführmitteln. Zeitschrift f. klin. Med. 1882. Bd. IV.

3) Wahrscheinlich in dessen Lehrb. d. Arzneimittell. Nähere Angaben fehlen.

3) Fröhner, Stuttgart 1889.

wirksamen Dosen entsprachen ungefähr der beim Controlthiere erprobten und ausgerechneten.

V. A) *Gummi-Gutti* (Dr. Loewenton).

Das Gummi-Gutti wurde von Buchheim und seinen Schülern genauer untersucht, wobei Daraszkievicz¹⁾ constatiren konnte, dass Clysmata von Gummi-Gutti in Oelemulsion wirkungslos blieben, wurde aber Ochsen-galle hinzugesetzt, so trat die abführende Wirkung ein, während Ochsen-galle an und für sich, als Klysma beigebracht, wiederum ohne Einfluss blieb. Daraszkievicz, wie auch die übrigen, weiter unten von mir erwähnten Schüler Buchheim's experimentirten an sich selbst und Buchheim. Untiedt²⁾ fand, dass die Clysmata am stärksten wirken, wenn man dem Gummi-Gutti taurocholsaures Na hinzusetzt. Schaur³⁾, der auch unter Buchheim, aber an einem Hunde mit constanter, permanenter Gallenfistel seine Versuche anstellte, gab das Gummi-Gutti in Oelemulsion per os ein. Von 2 Dosen des reinen Harzes zu je 20 Gran (1,25 g) wurde nur eine nicht erbrochen, bewirkte aber keinen Stuhl. Eine Dosis von 30 Gran (2,0 g) hatte bei Fleischnahrung zwei flüssige, braun gefärbte Stühle zur Folge. Alle noch ferner beigebrachten Dosen von 30 Gran (2,0 g) wurden erbrochen.

Will man Gummi-Gutti Hunden eingeben, so stösst man auf den unangenehmen Umstand, dass dieses Laxans bei ihnen sehr bald Erbrechen erregt, so dass beim Controlhund nicht genau die wirksame Dosis zu ermitteln war. Er bekam zuerst 0,7 Gummi-Gutti mit Brod, und zwar in 2 Theilen (um 12 h. und um 3 h.), worauf ein breiiger Stuhl am nächsten Tage erfolgte. Ein anderes Mal erhielt er im Laufe eines Tages 4 mal zu 0,5 Gummi-Gutti. Nach den ersten 2 Dosen erfolgte Erbrechen, wobei das erste Mal alles Erbrochene wieder aufgefressen wurde. Am nächsten Tage hatte der Hund 2 mal dünnflüssigen, darauf noch im Laufe der folgenden 2 Tage einige Male breiigen Stuhl. Beim Gallenfistelhunde wurde mit kleinen Dosen begonnen. Das Präparat war von E. Merck bezogen.

Versuch 1 den 19. December 1890. Um 10 h. 0,2 Gummi-Gutti in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 2 den 20. December. Um 10 und 12 h. je 0,2 Gummi-Gutti in Fleisch. Abends fester Stuhl.

1) Meletemata de Resinarum praesertim Resinae Gutti in tractu intestinali rationibus. Diss. Dorpat 1858.

2) De bilis vi in effectu quorundam remediorum purgantium. Diss. Dorpat 1858.

3) Beitrag zur Ermittlung der Ursachen des verschiedenen Verhaltens einiger Harze gegen den Darm. Diss. Dorpat 1866.

Versuch 3 den 21. December. Um 10 und 12 h. je 0,3 Gummi-Gutti in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 4 den 22. December. Um 10 und 12 h. je 0,5 Gummi-Gutti in Fleisch. Abends nicht ganz fester Stuhl.

Versuch 5 den 24. December. Um 8, 10 und 12 h. je 0,5 Gummi-Gutti in Fleisch. Hund danach sehr unruhig. Abends breiiger Stuhl.

Versuch 6 den 9. Februar 1891. Um 10 h. 1,0 Gummi-Gutti mit Fleisch, um 11 h. 1,5 als Wasseremulsion per Schlundsonde. Bald nachher starkes Erbrechen; Brechen und Würgen dauern den ganzen Tag fort. Abends fehlt der Appetit. Stuhl flüssig, in der Nacht gleichfalls flüssiger Stuhl.

Die abführende Wirkung des Gummi-Gutti ist demnach beim Gallenfistelhunde kaum abgeschwächt, denn schon nach 1,0 erfolgt ein nicht ganz fester Stuhl. Nach 1,5 Gummi-Gutti wird der Stuhl breiig, nach 2,5 folgen sogar zwei flüssige Stühle aufeinander. Diese letzte Dosis hatte aber ausserdem eine starke allgemeine Wirkung. Das Erbrechen und die Würgebewegungen dauerten noch eine ganze Woche fort, die ersten 3 Tage wollte der Hund nichts zu sich nehmen und magerte stark ab. Im Erbrochenen waren bei der mikroskopischen Untersuchung Muskelfasern, Schleim, zahlreiche Eiterkörperchen nebst einigen rothen Blutkörperchen zu erkennen. Es hatte sich eine heftige acute Gastritis entwickelt. Der Stuhl war aber schon am 3. Tage wieder normal.

V. B) *Gutti-Natron* (Dr. Dombrowski).

Auch die Wirkung des aus dem Gummi-Gutti dargestellten Gutti-Natron ist von Buchheim und seinen Schülern genau untersucht worden. Daraszkiewicz (l. c.) bekam nach einer Injection von 25 Gran (1,56 g) in den Mastdarm des Menschen keinen Stuhl, als er aber 5 Gran (0,31 g) trockener Galle hinzugesetzt hatte, erzielte er Kolikschmerzen und flüssigen Stuhlgang. Dasselbe erreichte Buchheim mit 20 Gran (1,25 g) Gutti-Natron zusammen mit derselben Quantität Galle. Schaur (l. c.) hat in seinen Versuchen dargelegt, dass bei Gallenfistelhunden erst 8,0 g Gutti-Natron im Stande sind, flüssigen Stuhl zu bewirken, während dies beim Menschen schon 5 Gran (0,31 g) fertig brachten.

Das von uns verwendete Präparat stellte uns Herr College Kobert freundlichst zur Verfügung. Mit ihm erzielten wir beim Controlhunde nach 1,0 g in 10 Stunden flüssigen Stuhl. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde wäre ca. 1,4 g.

Versuch 1 den 14. März 1891. Morgens fester Stuhl, um 9 h. 1,4 Gutti-Natron in Wasser. Abends fester Stuhl.

Versuch 2 den 15. März. Morgens fester Stuhl, um 9 h. 2,2 Gutti-Natron in Wasser. Abends fester Stuhl.

Versuch 3 den 18. März. Morgens kein Stuhl, um 9 h. 3,0 Gutti-Natron in Wasser. Abends 7 h. flüssiger Stuhl.

Auffallend bei diesen Versuchen ist, dass das beim Gummi-Gutti so sehr hervortretende Erbrechen beim Gutti-Natron fehlt. Es müssen demnach doch in dem reinen Harze, resp. Saften noch reizende Stoffe enthalten sein, die dem daraus dargestellten Gutti-Natron nicht beigemischt sind. Die Wirkung des Medicamentes beim Gallenfistelhunde erscheint abgeschwächt, es war das Doppelte der ausgerechneten Dosis zur Erzeugung eines flüssigen Stuhles nothwendig. Bei der verhältnissmässigen Unwichtigkeit dieses Medicamentes in praktischer Hinsicht haben wir uns auf diese wenigen Experimente beschränkt. Die Differenz in der Wirkung des Gummi-Gutti und des Gutti-Natron beim Gallenfistelhunde ist aber auffallend und nicht aufgeklärt.

VI. *Jalapa*.

Es waren wiederum Buchheim und seine Schüler, die sich mit der Untersuchung der Jalapa eingehend beschäftigt haben. Buchheim¹⁾ behauptet, dass das Jalapenharz in unverändertem Zustande keine Diarrhoe hervorruft, und, da es weder vom Magen-, noch vom Darmsafte angegriffen wird, so muss es die Galle sein, welche dessen abführende Wirkung bedingt. Er folgert diese Thatsache aus den Versuchen von Hagentorn²⁾, die in der Weise geführt wurden, dass man zuerst die Einwirkung verschiedener chemischer Agentien, darauf die des künstlichen Magensaftes auf das Jalapen- und Scammoniumharz prüfte. Dieser letztere erwies sich, ebenso wie Darmsaft, einflusslos. Endlich machte Hagentorn eine Reihe von Thierversuchen. Er eröffnete Katzen die Bauchhöhle, zog eine Dünndarmschlinge vor, entleerte den Inhalt durch Streichen und unterband sie darauf doppelt. Die unterbundene Schlinge wurde nun eröffnet und ein Bolus von 16 Gran (1,0 Grm.) Convolvulin hineingebracht. Es erfolgte kein Stuhl. Bei der Section fand man im Rectum feste Kothmassen. Dieser Versuch wird mit demselben Resultate mit 16 Gran (1,0 g) Scammoninsäure wiederholt. Daraus ersehen Buchheim und Hagentorn, dass das Jalapen-, resp. Scammoniumharz nicht etwa dadurch wirkt, dass es vom Darne resorbirt wird und nun vom Blute aus auf die Darmnerven wirkt. Ausserdem injicirte Hagentorn die Res. Jal. direct ins Blut und konnte dabei keine abführende Wirkung constatiren. Bei einem anderen Versuche wurde eine weiter oben ge-

1) Ueber einige Abführmittel aus der Familie der Convolvulaceen. Archiv f. physiol. Heilk. 1857.

2) Disquisitiones pharmacologicae de quorundum convolvulacarum institutae. Diss. Dorpat 1857.

legene Darmschlinge nur oberhalb unterbunden und nun 16 Gran (1,0 g) Convolvulin hineingebracht. Es erfolgte kein Durchfall. Ebendasselbe Resultat ergaben 10 Gran (0,6 g) Scammonin, während nach 16 Gran (1,0 g) Scammoninsäure bei der gleichen Versuchsanordnung starker Durchfall eintrat. Hagentorn ist aber geneigt, diesen letzteren Versuch als ungenau zu bezeichnen, da bei Wiederholung desselben das Resultat negativ ausfiel. Untiedt (l. c.) zeigte, dass weder Speichel, noch Magensaft einen Einfluss auf das Convolvulin ausüben. Wurde Convolvulin per clyisma gegeben, so erfolgte kein Stuhl, die Hälfte der Dosis aber mit Galle zusammen bewirkte reichlichen Durchfall. Galle allein hatte als Klyisma keine Wirkung. Bastgen¹⁾ kommt auf Grundlage seiner Versuche zu dem Schlusse, dass Jalapen- und Scammoniumharz durch Galle und cholsaures Na gelöst, in ihrer Constitution aber nicht verändert werden. Schaur (l. c.) fand am Gallenfistelhunde, dass 10 Gran (0,6 g) Resinae Jalapae keine Abführung bewirkten, während von 2 Dosen von 20 Gran (1,25 g) nur einen Durchfall hervorrief; 30 Gran (2,0 g) blieben wieder ohne Erfolg, während 40 Gran (2,5 g) 2 mal dünnbreiigen Stuhl zur Folge hatten, 1 mal ohne Wirkung blieben. Daraszkievicz (l. c.) machte sich selbst ein Klyisma aus 5 Gran (0,3 g) Resinae Jalapae in Alkohol gelöst und hatte dabei keinen Stuhl. Dieselbe Dosis, mit Ochsen-galle gemischt, ruft bald Durchfall hervor. Gallenklystiere an und für sich blieben ohne Wirkung.

Zwicke²⁾, unter H. Köhler, legt eine complete Gallenfistel einem Hunde an und bringt ihm gleich darauf 1,0 Convolvulini bei. Nach 10 Stunden stirbt das Thier, ohne dass eine Stuhlausleerung erfolgt wäre. Bei einem zweiten in derselben Weise angestellten Versuche wurde 2,0 Convolvulin gegeben. 24 Stunden nach der Operation — Tod, wieder keine abführende Wirkung. Im Dickdarme feste Fäcalmassen. Beide Male wurde das Convolvulin per os gegeben.

VI. A) *Tubera Jalapae*³⁾ (Dr. Loewenton).

Wirksame Dosis beim Controlhunde 5,0, danach 1 mal flüssiger Stuhl nach 12 Stunden. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde wären 7,7 g.

1) De bilis ad Jalapae et Scammonii resinae vi et effectu. Diss. Dorpat 1859.

2) Die wirksamen Bestandtheile der Convolvulaceen: Convolvulin und Jalapin in historischer, chemischer und physiologischer Hinsicht. Dissert. Halle 1869.

3) Bei der *Tubera Jalapae* begnügten wir uns mit den kleineren Dosen, da die *Tubera* sehr wenig wirksam sind und für stärkere Wirkung zu grosse Mengen hätten in Anwendung kommen müssen, bei der *Resina Jalapae* erreicht man dasselbe mit geringeren Quantitäten.

Versuch 1 den 1. Januar 1891. Um 9 und 11 h. je 0,75 Pulver. tub. Jalap. in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 2 den 2. Januar. Um 10 und 11 h. je 1,0 um 12 h. 0,5 in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 3 den 3. Januar. Um 7, 9, 10 je 1,0, um 11 h. 0,5 in Fleisch. Abends kein Stuhl, am nächsten Morgen fester Stuhl.

VI. B) *Resina Jalapae* (Dr. Loewenton).

Die wirksame Dosis betrug beim Controlhunde 0,5. Danach 1½ Stunden später breiiger Stuhl. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde ist auf 0,77 g zu berechnen.

Versuch 1 den 11. Januar 1891. Um 9 h. 0,8 Resin. Jalap. in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 2 den 12. Januar. Um 9 h. 1,0 Resin. Jalap. in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 3 den 14. Januar. Um 9 h. 1,5 Resin. Jalap. in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Die Wirkung ist demnach beim Gallenfistelhunde deutlich abgeschwächt.

VI. C) *Jalapenseife* (Dr. Dombrowski).

Der wirksame Bestandtheil der Jalapa ist nach Buchheim's Untersuchungen das Convolvulin, eine harzartige, glykosidische Substanz, die sich bei Behandlung mit Alkalien leicht zersetzen und besonders in der Wärme in die unwirksame Convolvulinsäure übergeben soll. Demnach wäre ja die Verwendung der Jalapenseife, die praktisch häufig verordnet wird, irrationell (4 Theile Harz und 4 Theile Sapon. medicat. in 8 Theilen verdünnten Weingeistes gelöst, auf dem Dampfbade zu 9 Theilen eingedampft). Trotzdem haben wir einige Versuche gerade mit Rücksicht auf die Praxis angestellt, deren Ergebniss einigermaassen überraschend ist. Die Jalapenseife wurde für diese Versuche frisch hergestellt.

Eine Gabe von 0,5 erzielte nach 8 Stunden beim Controlhunde flüssigen Stuhl. Die entsprechende Dosis für den Gallenfistelhund wäre 0,7 g.

Versuch 1 den 1. April. Morgens kein Stuhl, um 9 h. 0,7 Jalapenseife in Wasser gelöst. Nachmittags starke Unruhe, Abends flüssiger Stuhl.

Versuch 2 den 3. April. Morgens fester Stuhl. Um 9 h. 0,7 Jalapenseife in Wasser. Abends breiiger Stuhl.

Versuch 3 den 29. April. Um 9 h. 0,7 Jalapenseife. Abends flüssiger Stuhl.

Es ist unverkennbar, dass die Jalapenseife, entgegen den theoretischen Erwägungen und vollkommen unseren bisherigen praktischen Erfahrungen entsprechend, erheblich wirksamer ist als *Resina Jalapae*

in reinem Zustande. Die Dosis von 0,5 entspricht 0,25 Resina Jalapae und hat stärkere Wirkung beim Controlhund als 0,5 des reinen Harzes. Noch auffallender ist das Resultat der Experimente beim Gallenfistelhund, bei welchen sogar 1,5 Resina Jalapae einflusslos blieben, während 0,7 Jalapenseife mit 0,35 Harz, und zwar genau der berechneten Dosis entsprechend, stets deutlichen sicheren Erfolg hatten. Es muss demnach beim Anfertigen der Jalapenseife die vorausgesetzte Zersetzung des Convolvulins gering sein, während die Löslichkeit des Harzes und damit die Wirksamkeit der Substanz erheblich erhöht wurde.

VI. D) *Convolvulin* (Dr. Loewenton).

Das Convolvulin, nach Buchheim der hauptsächlich wirksame Bestandtheil des Jalapenharzes, ist als das Anhydrid der sehr viel unwirksameren Convolvulinsäure anzusehen. Unser Präparat wurde von E. Merck bezogen und zeigte sich recht wirksam. Beim Controlhund führten 0,3 g nach 5 Stunden wiederholte flüssige Stuhlgänge herbei. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhund ist 0,46.

Versuch 1 den 24. Januar 1891. Um 9 h. 0,6 Convolvulin in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 2 den 25. Januar. Um 9 h. 1,0 Convolvulin in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 3 den 2. März. Um 10 h. 1,5 Convolvulin theils im Fleisch, theils in schwach alkoholischer Lösung per Schlundsonde. Abends kein Stuhl, am nächsten Morgen fester Stuhl.

Die Wirkung des Convolvulins ist demnach gleich der der Resina Jalapae beim Gallenfistelhund vollkommen aufgehoben. Das Dreifache der ausgerechneten wirksamen Dosis bleibt gänzlich ohne Erfolg.

VI. E) *Convolvulinseife* (Dr. Dombrowski).

Die wirksame Dosis beim Controlhund beträgt 0,3, wodurch nach 8 Stunden flüssiger Stuhl bewirkt wird. Die entsprechende Dosis berechnet sich demnach beim Gallenfistelhund auf 0,46 g.

Versuch 1 den 5. April. Morgens kein Stuhl. Um 9 h. 0,4 Convolvulinseife in Wasser. Abends fester Stuhl.

Versuch 2 den 6. April. Morgens fester Stuhl, um 9 h. 0,7 Convolvulinseife, Abends flüssiger Stuhl.

Versuch 3 den 8. April. Um 9 h. 0,7 Convolvulinseife in Wasser. Abends fester, am nächsten Morgen kein Stuhl.

Versuch 4 den 12. April. Um 9 h. 1,0 Convolvulinseife. Abends kein Stuhl, am nächsten Morgen fester Stuhl.

Versuch 5 den 19. April. Um 9 h. 1,5 Convolvulinseife. Abends Stuhl flüssig.

Demnach ist die abführende Wirkung der Convolvulinseife zwar vorhanden, aber abgeschwächt. Dem positiven Erfolge bei 0,7 g stehen negative mit 0,7 und 1,0 gegenüber, und erst nach 1,5 ist deutlicher Erfolg sichtbar. Die Zersetzlichkeit des reinen Convolvulins mit Alkalien (Seifen) ist augenscheinlich grösser als in dem Harze selbst, daher vielleicht der Unterschied in der Wirkung der beiden Seifen.

VI. F) *Convolvulin mit Gallensäuren* (Dr. Dombrowski).

Versuch 1 den 1. Juni (Gallenfistelhund). Um 9 h. 0,46 Convolvulin mit 3,0 gallensauren Salzen in Wasser gelöst. Abends fester, in der Nacht flüssiger und am nächsten Morgen breiiger Stuhl.

Versuch 2 den 3. Juni. Um 9 h. Morgens 0,46 Convolvulin mit 3,0 gallensauren Salzen in Wasser. Abends ein Stuhl, der theils breiig, theils flüssig ist.

Demnach ergibt es sich, dass Convolvulin, das rein und mit medicinischer Seife keine, resp. stark herabgesetzte Wirkung hatte, zusammen mit gallensauren Salzen, welche den Magen passirt haben, denselben Effect hervorzubringen im Stande ist, wie bei Hunden mit normalem Gallengehalte des Darmes. Ich möchte noch ausdrücklich hervorheben, dass gallensaure Salze allein, selbst in der dreifachen Dosis und Wochen lang fortgegeben, bei den Gallenfistelhunden nie abführende Wirkung hatten.

VI. G) *Jalapin* (Dr. Loewenton).

Von den meisten der früher erwähnten Autoren ist nur Convolvulin geprüft worden, das ja den Hauptbestandtheil des Jalapenharzes bildet, während das in demselben nur in geringer Menge (10—12 Proc.) enthaltene Jalapin, welches identisch mit Scammonin sein soll, nur von Hagentorn (l. c.) genauer geprüft wurde. Bastgen (l. c.) z. B. nimmt an, dass Alles, was Untied (l. c.) über Convolvulin gefunden hatte, sich direct auf Scammonin, demnach auch auf Jalapin übertragen lasse. Das Jalapin ist das Anhydrid der Jalapinsäure. Im Gegensatze zu Buchheim und seinen Schülern, die als den hauptsächlich wirksamen Bestandtheil des Jalapenharzes das Convolvulin ansehen, sprechen andere Autoren, z. B. Binz¹⁾, dem Jalapin die Hauptwirkung zu.

Unser Jalapin wurde von E. Merck bezogen und zeigte sich gleich dem Convolvulin wirksam. Beim Controlhund trat bei 0,3 nach 7 Stunden dünnflüssiger Stuhl auf. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhund ist 0,46.

Versuch 1 den 29. Januar. Um 9 h. 0,6 Jalapin in Fleisch. Abends fester Stuhl.

1) Vorlesungen über Pharmakologie 1886. S. 825.

Versuch 2 den 30. Januar. Um 9 h. 1,0 in Fleisch. Abends breiiger Stuhl.

Versuch 3 den 6. Februar. Um 9 h. 1,0 in Fleisch. Am Abende breiiger Stuhl, Appetit mangelhaft, am 7. Februar Morgens breiiger, um 11 h. flüssiger, am Abende wieder breiiger Stuhl.

Demnach ist bei Gallenabwesenheit im Darne die Wirkung von Jalapin erheblich abgeschwächt, wenn sie auch scheinbar stärker als von Resina Jalapae und Convolvulin ist.

VI. H) *Convolvulinsaures Natron* (Dr. Dombrowski).

Hagentorn (l. c.) hat gezeigt, dass das Zersetzungsproduct des Convolvulins mit Alkalien, d. h. das convolvulinsäure Natron, viel weniger wirksam ist als die Muttersubstanz. Hagentorn experimentirte an sich selbst und bekam nach 4 Gran (0,25 g) Convolvulin vier flüssige Entleerungen, während nach 7 Gran (0,437 g) des Natronsalzes nur ein flüssiger Stuhl erfolgte. Unser Präparat von convolvulinsäurem Natron verdanken wir der Güte von Prof. Dragendorff, der dasselbe für uns frisch herstellen liess.

Eine Dosis von 0,8 convolvulinsäurem Natron bewirkte beim Controlhund schon nach 5 Stunden einen flüssigen Stuhl und im Laufe desselben, sowie des nächsten Tages noch drei breiige Entleerungen. Dies entspricht einer Dosis von 1,0 g beim Gallenfistelhunde.

Versuch 1 den 20. März. Morgens fester Stuhl, um 9 h. 1,0 convolvulinsäures Natron in Wasser. Das Thier ist den ganzen Tag unruhig. Um 5 h. Nachmittags flüssiger Stuhl.

Versuch 2 den 22. März. Morgens fester Stuhl; um 9 h. 1,0 convolvulinsäures Natron in Wasser. Den ganzen Tag ist das Thier unruhig, Abends flüssiger Stuhl, ein eben solcher am nächsten Morgen.

Also unverminderte Wirkung beim Gallenfistelhunde.

VI. I) *Jalapinsaures Natron* (Dr. Dombrowski).

Jalapinsaures Natron wirkt nach den Angaben, die sich in der Literatur finden, schwächer als Jalapin. Hagentorn nahm 4 Gran (0,25 g) Jalapin innerlich und hatte nach 3 Stunden flüssigen Stuhl, während nach 5 Gran (0,31 g) jalapinsauren Natrons keine abführende Wirkung erfolgte.

Auch dieses Präparat wurde uns in dem Institute des Herrn Prof. Dragendorff frisch hergestellt. Der Controlhund hatte bei 0,8 g 7 Stunden später flüssigen und im Laufe des nächsten Tages zwei breiige Stühle. Dieser Dosis entspricht beim Gallenfistelhunde eine solche von 1,0.

Versuch 1 den 25. März. Um 9 h. 1,0 jalapinsaures Natron in Wasser. Um 1 h. theils breiiger, theils flüssiger Stuhl. Abends kein Stuhl.

Versuch 2 den 26. März. Morgens fester Stuhl, um 9 h. 1,0 jalapinsaures Natron in Wasser. Abends fester Stuhl.

Versuch 3 den 27. März. Morgens fester Stuhl. Um 9 h. 1,5 jalapinsaures Natron in Wasser. Um 5 h. dünnflüssiger Stuhl.

Jalapinsaures Natron wirkt augenscheinlich geringer als convolvulinsaures Natron. Seine Wirkung beim Gallen fistelhunde ist kaum abgeschwächt.

Zur besseren Uebersicht möchte ich folgende kleine Tabelle, über Jalapa und die einzelnen Präparate derselben anschliessen.

Resin. Jalap.	Wirkung stark abgeschwächt, resp. aufgehoben,
Jalapenseife	Wirkung nicht abgeschwächt,
Convolvulin	Wirkung stark abgeschwächt, resp. aufgehoben,
Convolvulinseife	Wirkung abgeschwächt aber deutlich vorhanden,
Convolvulin mit gallensauren Salzen . . .	Wirkung nicht abgeschwächt,
Jalapin	Wirkung stark abgeschwächt, wenn auch nicht ganz aufgehoben,
Convolvulins. Natron . .	Wirkung nicht abgeschwächt,
Jalapinsaures Natron .	Wirkung kaum abgeschwächt.

Die Resultate der einzelnen Experimente stimmen sehr gut überein und beweisen, meines Erachtens, zweifellos, dass Jalapa, resp. die in ihr vorhandenen wirksamen Bestandtheile, beim Gallen fistelhunde unwirksam bleiben, weil die sie in Lösung bringende Galle fehlt. Seifenmischungen erhöhen die Wirksamkeit trotz der dabei eintretenden mehr oder minder starken Zersetzung der wirksamen Bestandtheile in minder wirksame, weil sie die Löslichkeit erhöhen. Ja sogar die viel schwächeren Zersetzungsproducte der wirksamen Substanzen wirken für sich beim Gallen fistelhunde unverkennbar viel stärker als die kräftigen Muttersubstanzen, denn sie bedürfen nicht zu ihrer Lösung der Galle. Ganz besonderen Werth glaube ich aber auf die Experimente mit gleichzeitiger Zufuhr von gallensauren Salzen legen zu sollen, welche direct beweisen, dass die Gegenwart der Galle (denn bei ihr können doch wohl wesentlich nur die gallensauren Salze in Betracht kommen) zur Wirksamkeit dieser Substanzen nothwendig ist.

VII. *Resina Scammonii* (Dr. Dombrowski).

Nach Bastgen (l. c.) verhält sich das Scammonium in Betreff der abführenden Wirkung bei Gallenabwesenheit im Darme wie das Convolvulin. Buchheim¹⁾ behauptet, dass das Scammonium, wie auch das Jalapenharz, in unverändertem Zustande keine Diarrhoe

1) Archiv f. physiolog. Heilkunde 1857.

hervorrufen, und, da es weder vom Magen-, noch vom Darmsafte angegriffen wird, so muss es die Galle sein, welche die abführende Wirkung bedingt. Hagentorn prüfte die Wirkung sowohl chemischer Agentien, als auch des künstlichen Magensaftes auf das Scammonium, wobei er sich überzeigte, dass alle wirkungslos blieben. Darauf eröffnete er die Bauchhöhle bei Katzen, zog eine Dünndarmschlinge hervor und unterband sie doppelt. Dann eröffnete er sie und brachte 16 Gran (1,0 g) Scammoninsäure in dieselbe hinein, danach erfolgte kein Stuhl. Aus diesem Experimente schliesst Hagentorn, dass das Scammonium nicht vom Blute aus auf die Darmnerven wirkt.

Eine Dosis von 1,5 g des Scammoniumharzes bewirkte beim Controlhund erst nach 10 Stunden einen flüssigen Stuhl. Die entsprechende Gabe beim Gallenfistelhund betrug 2,0 g.

Die Versuche am Gallenfistelhund ergaben, dass sich weder mit 2,0, noch mit 3,5, noch mit 5,0 Resin. Scammonii irgend eine abführende Wirkung erzielen liess. Es muss demnach die Angabe, dass bei Galleabwesenheit dieselbe aufgehoben ist, bestätigt werden.

VII. A) *Scammoniumseife* (Dr. Dombrowski).

Die wirksame Dosis betrug beim Controlhund 1,5. Sieben Stunden danach ein flüssiger, nach drei weiteren Stunden wieder ein flüssiger, in der Nacht noch ein breiiger Stuhl. Die Wirkung ist also gegen die Theorie (durch die Einwirkung von Alkalien soll der wirksame Bestandtheil, den einige Autoren als Jalapin, andere als Convolvulin angeben, zersetzt und in die unwirksame Jalapin-, resp. Convolvulinsäure übergeführt werden) nicht abgeschwächt, sondern deutlich verstärkt. Denn der wirksamen Dosis von 1,5 bei reiner Resina Scammonii stehen hier mit noch stärkerer Wirkung 0,75 Resina Scammonii in Verbindung mit 0,75 Seife gegenüber.

Die entsprechende Gabe für den Gallenfistelhund ist 2,0 g.

Weder 2,0, noch 3,0, noch 5,0 der Scammoniumseife, die in Wasser gelöst eingegeben wurde, hatte aber irgend einen abführenden Erfolg, erst mit 7,0 wurde 10 Stunden später ein flüssiger Stuhl erzielt. Weitere Versuche wurden mit diesem praktisch unwichtigen Abführmittel nicht angestellt.

VIII. *Rheum* (Dr. Loewenton).

Als den wirksamen Bestandtheil des Rheums sieht man eine Substanz an, die nach Kubly¹⁾ der von ihm aus der Folia Sennae iso-

1) Ueber das wirksame Princip und einige andere Bestandtheile der Sennesblätter. Dissert. Dorpat 1865.

lirten Cathartinsäure identisch ist. Indessen ist diese Substanz noch durchaus nicht genügend rein isolirt und studirt. Die anderen in der Rhabarberwurzel sich findenden Stoffe¹⁾, wie Chrysophansäure und Chrysophan, Emodin, Phaeoretin, Aporetin und Erythroretin, gelten als nicht in Betracht kommend für die abführende Wirkung derselben.

Sachs²⁾ leitet die abführende Wirkung des Rheums allein von der vermehrten Ausscheidung der Galle und von der Einwirkung der letzteren auf den Darmkanal ab, wogegen aber Mitscherlich³⁾ anführt, dass grosse Gaben der Rhabarberwurzel in den Fällen von Gelbsucht, in welchen die Darmausleerungen eine ganz weisse Farbe haben und keine Galle enthalten, dennoch abführen, also auch bei Gallenabwesenheit wirken.

In der Praxis wird Rheum gerade bei Icterus herkömmlicher Weise viel verordnet. Was für eine Wirkung dabei beabsichtigt ist, ist unklar. Vielleicht soll gegen die Dyspepsie oder die häufig bestehende Obstipation vorgegangen werden, und nach diesen Richtungen geniessen ja die Rheumpräparate einen grossen Ruf. Vielleicht ist auch eine cholagoge Wirkung beabsichtigt, die jedoch dem Medicamente zweifellos abgeht. Auf einige weitere Literatur werde ich bei Besprechung der Cathartinsäure noch eingehen. Wir wandten das Extractum Rhei an. Die wirksame Dosis desselben beim Controlhund ist 3,0 und bewirkt nach 12 Stunden flüssigen, am nächsten Tage noch einige breiige Stuhlgänge. Dies entspricht einer Dosis von 4,6 g für den Gallen fistelhund.

Es wurde aber weder mit 3,0, noch mit 2 Dosen von je 2,5 im Zwischenraume von 1 Stunde eine abführende Wirkung erzielt. Erst 8,0 bewirkten 10 Stunden später einen breiigen Stuhl.

Die Wirkung muss also beim Gallen fistelhund entgegen der Voraussetzung, als eine erheblich abgeschwächte bezeichnet werden.

IX. *Folia Sennae* (Dr. Dombrowski).

Baumbach⁴⁾ giebt an, dass die *Folia Sennae* auch ohne Galle abführend wirke. Er verfuhr in folgender Weise: Zunächst werden 3 Unzen (90 g) warmen Wassers in den Mastdarm infundirt, welches, ohne Stuhlgang zu bewirken, resorbirt wird. Als er aber ein Infus

1) Vgl. Böhm, Lehrbuch der Arzneiverordnungslehre 1884.

2) Handwörterbuch der prakt. Arzneimittellehre. Königsberg 1837. Bd. III. S. 441.

3) Lehrb. der Arzneimittellehre. Berlin 1840. Bd. I. S. 287.

4) Quaedam de efficaci foliorum Sennae substantitia disquisitiones. Dissert. Dorpat 1858.

von 2 Drachmen (7,5 g) Folia Sennae auf dieselbe Menge Wasser per clyisma eingab, erfolgten 6 Stunden später 2 breiige Stühle.

Eine Dosis von 5,0 Folia Sennae bewirkte 7 Stunden später beim Controlhund einen flüssigen Stuhl. Die entsprechende Dosis für den Gallenfistelhund ist 7,5 g. Die Darreichung geschah in Pillenform mit Zuhülfenahme einer geringen Quantität Wassers.

Versuch 1 den 2. Mai. Morgens kein Stuhl, um 9 h. 7,5 Fol. Sennae. Abends fester Stuhl, in der Nacht zwei flüssige Stühle.

Versuch 2 den 4. Mai. Morgens fester Stuhl, um 9 h. 7,5 Fol. Sennae. Das Thier ist den ganzen Tag unruhig. Abends flüssiger, in der Nacht zwei flüssige Stühle.

Versuch 3 den 11. Mai. Morgens fester Stuhl, Um 9 h. 7,5 Fol. Sennae. Hund sehr unruhig. Abends flüssiger Stuhl.

Die Wirkung der Folia Sennae beim Gallenfistelhund ist sehr stark und keineswegs abgeschwächt.

X. *Cathartinsäure* (Dr. Loewenton).

Als das wirksame Princip nicht nur der Folia Sennae, sondern auch der Radix Rhei wird die Cathartinsäure angesehen. Dass das in Betreff der Radix Rhei noch sehr zweifelhaft ist, habe ich schon früher ausgeführt. Diejenigen Arbeiten, auf welche sich diese Angaben und Annahmen stützen, stammen von Kubly (l. c.) und Stockmann¹⁾, denen aber in der neuesten Untersuchung über diesen Gegenstand, die von A. Gensz²⁾ herrührt, sehr lebhaft widersprochen wird. Gensz, in dessen Arbeit sich auch die weitere Literatur über diesen Gegenstand findet, auf die einzugehen hier viel zu weit führen würde, gelang es nach der Methode von Kubly überhaupt nicht, aus der Radix Rhei einen wirksamen Bestandtheil zu isoliren, und was er nach dieser Methode aus der Fol. Sennae gewann, war ein unsicher wirkendes Präparat. Aus 2 Kilo guter Rhabarberwurzel erhielt Gensz nach der Methode von Kubly nur 0,5 g, aus 2 Kilo Fol. Sennae höchstens 2 g einer schwarzen, amorphen und unsicher wirkenden Substanz. Damit stimmen auch die Angaben der chemischen Fabriken überein. E. Merck³⁾ stellt die von ihm geführte Acid. cathartinic. pur. nicht mehr dar, weil das Präparat sehr unrein (20—25 Proc. Asche) und äusserst leicht zersetzlich ist. Gensz gelang es nach einer anderen Methode, ein schönes und zuverlässiges Präparat zu gewinnen, welches sicher wirkt und haltbar zu sein scheint; er nennt es vorläufig ebenfalls Cathartinsäure.

1) Ueber den wirksamen Bestandtheil d. Sennesblätter. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1885.

2) Ueber die Cathartinsäure der Senna. Dissert. Dorpat 1893.

3) Jahresbericht für 1891. Darmstadt.

Ich habe mit jenem Präparate einige Versuche am Menschen angestellt, über die Gensz¹⁾ in seiner Arbeit auch berichtet, und kann mich über dasselbe nur lobend aussprechen. Leider waren unsere Experimente, über die ich hier berichte, zu jener Zeit schon abgeschlossen, so dass mit jenem Präparate von uns Versuche am Gallenfistelhunde nicht mehr angestellt werden konnten. Wir experimentirten mit einer von Friedr. Witte (Rostock) bezogenen grünlich-braunen, undeutlich krystallinischen Cathartinsäure, die sehr wenig wirksam war, denn beim Controlhunde bewirkten 0,3 breiigen Stuhl, 0,5 wiederholt breiigen Stuhl und erst 0,8 nach 5 Stunden flüssigen Stuhl. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde wäre 1,23 g.

Versuch 1 den 25. Februar 1891. Um 9 h. 1.25 Ac. Cathartin. in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 2 den 26. Februar. Um 10¹/₂ h. 1,0 Acid. Cathartin. in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Versuch 3 den 27. Februar. Um 9 h. 3.0 Acid. cathartin. in Fleisch. Abends fester Stuhl.

Die Cathartinsäure zeigte sich demnach beim Gallenfistelhunde gänzlich unwirksam.

X. A) *Cathartinseife* (Dr. Dombrowski).

Wir versuchten es nun nach Analogie mit der Jalapa auch bei diesem Präparate mit der Seife, die genau in derselben Weise wie dort hergestellt wurde. Beim Controlhunde bewirkte 1,0 Cathartinseife nach 3 Stunden schon flüssigen und im Laufe des nächsten Tages noch zwei breiige Stuhlgänge. Die entsprechende Dosis beim Gallenfistelhunde ist 1,5.

Aber weder 1,5, noch 2,3, noch 3,0, noch 5,0 Cathartinsäure hatten irgend welchen Erfolg. Stets danach kein oder nur fester Stuhl.

X. B) *Cathartinsäure mit gallensauren Salzen* (Dr. Dombrowski).

Versuch 1 (am Gallenfistelhunde) den 4. Juni. Um 9 h. 1,2 g Cathartins. mit 3,0 gallensauren Salzen in Wasser. Abends, in der Nacht und am nächsten Morgen breiiger Stuhl.

Versuch 2 den 6. Juni. Um 9 h. 1,2 g Cathartins. mit 3,0 gallensauren Salzen in Wasser. Abends und am nächsten Morgen breiiger Stuhl.

Ich vermag aus den letzteren Versuchsreihen nur folgende Schlüsse zu ziehen. Die verwandte Cathartinsäure war ein wenig wirksames und wahrscheinlich unreines Präparat, das beim Gallenfistelhunde vollkommen unwirksam war und demnach zu seiner Wirkung, da

1) Dosen von 0,15 beim Erwachsenen und 0,1 beim Kinde führten prompt nach 4—6 Stunden, ohne jegliche Beschwerden, breiigen Stuhlgang herbei.

deutlicher Einfluss, wenn auch erst nach recht hohen Dosen, beim Controlthiere nicht ausblieb, der Gegenwart von Galle bedurfte. Diese Annahme findet auch eine Bestätigung in der positiven, wenn auch etwas abgeschwächten Wirkung der zugleich mit gallensauren Salzen verabreichten Cathartinsäure. Der Umstand, dass Fol. Sennae bei dem Gallenfistelbunde prompt wirkte, dagegen die von uns verabreichte Cathartinsäure gar nicht, lässt sich nur so erklären, dass diese die eigentlichen wirksamen Bestandtheile der Fol. Sennae gar nicht enthielt, was ja durchaus wahrscheinlich ist.

Nach unseren Experimenten wirken demnach bei Gallenabwesenheit im Darne gar nicht, resp. abgeschwächt Podophyllin, Podophyllotoxin, Gutti-Natron, Resina Jalapae, Convolvulin, Resina Scammonii, Extract. Rhei, Cathartinsäure.

Von Seifen: Podophyllotoxinseife, Convolvulinseife, Scammoniumseife, Cathartinseife.

Von Medicamenten mit gallensauren Salzen zusammen: Podophyllotoxin.

Dagegen zeigen bei Gallenabwesenheit im Darne ungeminderte oder nur leicht abgeschwächte Wirkung: Calomel, Extract. Aloes, Aloin, Gummi-Gutti, convolvulinsaures Natron, jalapinsaures Natron, Folia Sennae.

Von Seifen: Jalapenseife.

Von Medicamenten zusammen mit gallensauren Salzen: Convolvulin, Cathartinsäure.

Erklärungen für die erhaltenen experimentellen Resultate, soweit sie nicht schon bei der Besprechung der einzelnen Mittel gegeben wurden, wage ich bei der Unkenntniss und Unsicherheit über die physiologische Wirkung unserer Abführmittel nicht abzugeben. Jedenfalls spielt aber bei vielen derselben, das ergeben unsere Versuche mit unzweifelhafter Sicherheit, die Gegenwart der Galle im Darne eine bedeutende Rolle. In Bezug auf eine Reihe der geprüften Mittel befinden wir uns mit Buchheim und seinen Schülern im Einverständnisse und konnten die Zahl der Mittel, bei denen zur Wirkung die Anwesenheit von Galle nothwendig ist, erweitern, sowie weitere Beweise für die Richtigkeit der Ansicht obiger Autoren beibringen.

Inwieweit unsere praktischen Erfahrungen am Menschen mit den experimentell erworbenen Resultaten übereinstimmen, darüber will ich in einem zweiten Artikel später berichten, da diese Untersuchungen bisher noch keinen Abschluss gefunden haben.

Berlin, im April 1896.