

VIII.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität.)

Das Verhalten des Chrysarobins bei äusserlicher und innerlicher Anwendung.

Von

Dr. L. Lewin,

Assistenten am pharmakologischen Institut der Universität zu Berlin.

und

Dr. O. Rosenthal,

pract. Arzt in Berlin.

Das Ararobapulver gehört zu denjenigen Mitteln, welche während der letzten Jahre in den Arzneischatz eingefügt worden sind. In Folge des anerkannten Mangels an zuverlässigen Heilmitteln für gewisse Affectionen der Haut hat die genannte Substanz vorzüglich durch ihre schnelle und sichere Wirksamkeit gegen ein bisher mitunter äusserst schwer zu bekämpfendes Hautleiden — die Psoriasis — nicht nur baldige Anerkennung gefunden, sondern sich auch das Bürgerrecht in der Pharmakologie erworben. Von klinischen Beobachtungen über den Einfluss des Mittels auf normale und krankhaft veränderte Haut weist die dermatologische Literatur eine nicht geringe Anzahl auf. Es fehlen jedoch fast vollständig Versuche darüber, welche Wirkungen das Mittel bei interner Darreichung hervorruft und welche Schicksale es nach innerlicher und äusserlicher Verabfolgung erleidet. Nur Ashburton Thompson¹⁾ stellte an sich und Anderen Versuche mit einzelnen Bestandtheilen des Ararobapulvers an. Aus denselben ging hervor, dass die betreffenden Substanzen sämmtlich Brechen und Durchfall bewirken. Diese Experimente sind aus verschiedenen Gründen anfechtbar und unvollständig, insofern einerseits zu jener Zeit die Chemie des Ararobapulvers nicht genügend bekannt war und dieselben andererseits das weitere Verhalten des Mittels vermissen lassen. Diese Gründe und einige später zu erwähnende theoretische Reflexionen be-

¹⁾ Brit. med. Journ. 19. Mai 1877. p. 607.

stimmten uns, die wirksame Substanz des Ararobapulvers einer genaueren experimentellen Untersuchung zu unterwerfen.

In Anbetracht des Umstandes, dass die einzelnen Daten über die Zusammensetzung der Araroba und ihr Verhalten gegen Reagentien schwer zugänglich sind und die Angaben über die therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen an vielen Orten zerstreut sind, sei es uns gestattet, in zusammenhängender Weise über diese Verhältnisse einen Ueberblick zu geben.

Das chemische Verhalten des Chrysarobins.

Das Araroba- (Arariba-) Pulver führt in Indien den Namen Goa-Powder nach dem Hafen Goa, einer portugiesischen Colonie an der Westküste Vorderindiens; in Südamerika ist dasselbe als Bahiapulver (*Po' di Bahia*) bekannt, während es in der brasiliensischen Provinz Bahia selbst den Namen Aroba (lohfärben) führt. Die Drogue trug, wie Thompson (l. c.) angiebt, auch die Bezeichnung Chrysarobin. Sie wird aus einer in den Wäldern von Bahia, Britisch-Indien sowie der Ostküste Asiens wachsenden, von den Eingeborenen Angelim amargose (Angelim margoso) genannten Leguminose (*Andira Araroba Aguiar*) durch Ausschaben gewonnen. Dieser Baum kann nach neueren Berichten¹⁾ die beträchtliche Höhe von 24—30 M., einen Dickendurchmesser von 1—2 M. und einen Umfang von 5—6 M. erreichen. In den Spalten und Höhlen, welche ihn durchsetzen, findet sich wahrscheinlich als Umwandlungsproduct des Holzes das Ararobapulver vor. Es stellt eine mattgelb-bräunliche, sehr fein zertheilte und deswegen leicht stäubende, geruch- und geschmacklose Masse dar. Nach der Analyse von Atfield²⁾ sind in demselben folgende Bestandtheile procentisch enthalten:

Chrysophansäure	80—84 pCt.
Harzartige Substanz	2 "
Glycoside und Extractivstoffe	7 "
Holzfaser	5,5 "
Wasser	1 "
Asche	0,5 "

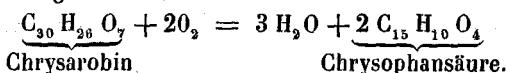
Der allgemein verbreiteten Annahme von dem wesentlichen, auch die Wirkungsweise bedingenden, Gehalte des Ararobapulvers

¹⁾ Rundschau Februar 1879. Ref. in Vierteljahrsschr. f. Derm. u. Syph. 1879. S. 385.

²⁾ Pharmac. Journ. 13. März 1875.

an Chrysophansäure, einer sich im Rheum und anderen Pflanzen aus der Familie der Polygoneen findenden organischen Säure traten im Jahre 1878 Liebermann und Seidler¹⁾ durch die auf genauere Untersuchungen sich stützende Angabe entgegen, dass der Hauptbestandtheil der Araroba nicht Chrysophansäure, sondern eine dieser nahestehende Substanz sei, für welche sie den Namen Chrysarobin in Anspruch nahmen. Sie gewannen dieselbe durch Extraction der Drogue mit kochendem Benzol. Aus dem Lösungsmittel schieden sich circa $\frac{2}{3}$ der angewandten Substanz als hellgelbes, krystallinisches Pulver aus, das durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus Eisessig gereinigt wurde. Das Chrysarobin krystallisiert in kleinen, gelben Täfelchen, ist unlöslich in Wasser und Ammoniak, löst sich in concentrirter Schwefelsäure und in starker Kalilauge mit gelber Farbe und in letzterem Mittel mit grüner Fluorescenz. Es löst sich ferner u. A. in Eisessig, Chloroform, Petroleumäther sowie leicht in geschmolzenem Fett und Vaseline.

Unter dem oxydirenden Einflusse der Luft sowie durch andere Oxydationsmittel gehen Chrysarobinlösungen in Chrysophansäure über, letztere dadurch erkennbar, dass sie sich in concentrirter Schwefelsäure und schon in sehr verdünnter Kalilauge mit kirschrother Farbe löst. Ein weiterer Unterschied zwischen Chrysophansäure und Chrysarobin ist der, dass die erstere, mit Kali geschmolzen, blau wird, das letztere aber in der gleichen Weise behandelt, eine braune Schmelze liefert. Der Uebergang von Chrysarobin in Chrysophansäure ist im Reagensglase deutlich zu verfolgen. Löst man z. B. das krystallinische Chrysarobin in Natronlauge, so nimmt beim Umschütteln die ursprünglich gelbliche Lösung unter dem Einflusse der Luft eine rothe Farbe an. Die sichtbare Umwandlung der einen in die andere Farbe ist am besten an der mit der Flüssigkeit in Berührung gekommenen Wandung zu erkennen. Die einmal begonnene Oxydation erreicht erst nach dem vollständig erfolgten Uebergange des Chrysarobins in Chrysophansäure ihr Ende. Die Absorption des Sauerstoffs seitens des Chrysarobins geht, wie Liebermann und Seidler angeben, nach folgender Gleichung vor sich:



¹⁾ Berichte der deutschen chem. Gesellsch. Jahrg. XI. S. 1603.

Geschichte der therapeutischen Anwendung.

Nachdem das Goapulver in seiner Heimath und in den genannten Orten schon lange als Volks- und Geheimmittel gegen verschiedene Hautaffectionen in Gebrauch war, empfahl Fayrer¹⁾ in Calcutta in einem an die Medical Times gerichteten Briefe dasselbe gegen Herpes circinatus, Chloasma und Intertrigo. Er wandte dasselbe local in Essig oder Citronensaft gelöst an und hatte bereits beobachtet, dass die Haut dadurch eine Braunfärbung erleidet. Genaue Kunde über die Provenienz und die Natur der Drogue sowie über die Identität der unter dem Namen Po' di Bahia, Goa Powder und Ararobapulver vorkommenden Mittel gab da Silva Lima²⁾ aus Bahia. Als ein weiteres Wirkungsgebiet des Goapulvers bezeichnete er die Mentagra. Das grösste Verdienst für die Verbreitung des Mittels ist Balmanno Squire³⁾ zuzuschreiben, der demselben erst zu dem Ansehen verhalf, welches es noch heute geniesst. Während es bis zu ihm vorzüglich gegen eine parasitäre Hautaffection — Herpes tonsurans — Verwendung fand, bezeichnete er die Psoriasis als das wichtigste Feld für die Wirksamkeit desselben. Seiner eigenen Erzählung nach machte ihn ein mit diesem Leiden Behaf-teter, der während seines Aufenthaltes in China empirisch das Goapulver an sich selbst angewandt hatte, auf den Heileffect desselben und die Methode seiner Anwendung aufmerksam. Seit dieser Zeit ist das Benzolextract und die Verwendung in Salbenform in Gebrauch. Diese Mittheilung brachte es zu Wege, dass das Chrysarobin schnell in verschiedenen Ländern zur klinischen Verwerthung kam. Besonders liegen aus England und Deutschland zahlreiche Veröffentlichungen vor, in denen das Mittel warm empfohlen wurde. So rechnet Neumann⁴⁾ „die Psoriasis seit der Einführung des Chrysarobins nicht mehr zu den Krankheiten, die den Patienten in so hohem Grade belästigen. Kein Mittel sei in den letzten De-

¹⁾ Med. Times and Gaz. 24. Oct. 1874. p. 470.

²⁾ Med. Times and Gaz. 6. März. 1875. p. 249.

³⁾ Pharmac. Journ. and Transact. 16. Dec. 1876. — Brit. med. Journ. 27. Jan. 1877. p. 103. — Ibidem 5. Mai 1877. p. 546. — Ibidem 3. Nov. 1877. p. 620. — On the treatment of psoriasis. London 1878. — On psoriasis. London 1878.

⁴⁾ Wien. med. Wochenschr. 1878. S. 418.

cennien in der Therapie der Hautkrankheiten von so eminentem Erfolge gewesen.“ Aehnlich günstig sprachen sich Kaposi¹⁾, Köbner²⁾ und viele Andere aus. Nur Hebra³⁾ stimmte „in den allgemeinen Hymnus“ unter gewissen Restrictionen ein, theils wegen nicht immer günstiger Erfolge theils wegen einiger Unzulänglichkeiten bei der Anwendung. Auf Grund aller dieser Arbeiten hat sich folgender, wohl allgemein in Gebrauch gezogener Modus der Anwendung herausgebildet. Nachdem die Schuppen der einzelnen Psoriasisplaques durch Seifenbäder, Benzol, Abschaben etc. sorgsam entfernt sind, wird eine 10prozentige Chrysarobinsalbe in ganz dünner Schicht mittelst Borstenpinsels zweimal täglich aufgetragen. Schon nach 3—6 maliger Anwendung tritt bei einzelnen Plaques die Wirkung deutlich zu Tage, während andere mehrere Wochen für ihre Heilung gebrauchen. Im Gesichte (nur Neumann verwendet es auch hier und zwar auf Leinwand aufgestrichen) und an den Geschlechtstheilen wird dasselbe wegen seiner unangenehmen Nebenwirkungen nicht in Gebrauch gezogen. Aus diesem Grunde empfiehlt sich auch bei Psoriasis universalis seine regionäre Verwendung. Die Einwirkung auf einen einzelnen Plaque stellt sich folgendermaassen dar. Die Abnahme des Infiltrats zeigt sich in einer Verminderung der Röthe, indem der Plaque vom Rande aus nach dem Centrum weisser (pigmentlos) wird, als die normale Haut. Die Schuppen werden dünner bis zu einem, einem Goldschlägerhäutchen ähnlichen, Ueberzug, der sich allmählich abblättert oder es bildet sich ein gelblicher Schorf, der sich später abstösst. Um jeden weissen Fleck befindet sich ein rothbrauner Halo, der öfters juekt — ein Zeichen, dass man mit der Anwendung der Chrysarobinsalbe Einhalt thun muss (Kaposi). Es bleibt schliesslich eine glatte, weisse Fläche entsprechend jedem ursprünglichen Plaque zurück. Misserfolge gehören zu den Seltenheiten und sind wahrscheinlich von der Individualität der betreffenden Personen abhängig. Jedenfalls steht es fest, dass an Schnelligkeit, Gleichmässigkeit und practischer Durchführbarkeit keine Heilmethode der Psoriasis der Wirkungsfähigkeit des Chrysarobins gleichkommt. Auch gegen Chloasma, Herpes tonsurans, Eczema marginatum, Pityriasis versi-

¹⁾ Wien. med. Wochenschr. No. 44. S. 1157.

²⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1878. No. 42. S. 631.

³⁾ Wiener med. Presse. No. 43. 1879. S. 1367.

color wird das Mittel mit Erfolg angewandt, obgleich es feststeht, dass hier weniger heroisch wirkende Substanzen einen gleichen Heileffect erzielen. Gegen Psoriasis palmaris und Plantaris syphilitica verwendete es angeblich Reumont mit Erfolg, obgleich er nebenbei Schwefelbäder und allgemeine Quecksilbercuren für indicirt erachtete.

Wirkungsweise auf die gesunde Haut.

Der Einfluss des Chrysarobins auf gesunde Haut kennzeichnet sich vornehmlich durch Entzündungserregung derselben in verschiedener Intensität. Schon die Drogue ruft bei Arbeitern, die sich mit dem Ausschaben und Pulverisiren derselben beschäftigen, sobald sie mit den zugänglichen Schleimhäuten oder während längerer Zeit mit der äusseren Haut in Berührung kommt, Reizungen und Entzündungen hervor. Aus diesem Grunde schützen dieselben das Gesicht gegen die Berührung mit der Substanz. Verschiedene Personen und verschiedene Körperstellen ein und derselbe Person zeigen je nach der Vulnerabilität der Haut eine differirende Empfänglichkeit für diese Reizeinwirkung. Es entstehen nach übereinstimmendem Urtheil aller Untersucher bei Application des Mittels in Salbenform verschiedene Intensitätsgrade von Dermatitis. Dieselbe kann, wie jede Dermatitis sich von einfacher erythemaloser Entzündung bis zu tiefer gehenden Gewebsveränderungen steigern. Kaposi (l. c.) schilderte am genauesten die verschiedenen Formen der Entzündung nach Einwirkung von Chrysarobin:

Eine diffuse, entzündliche Röthung und Schwellung, welche bald früher, bald später auftritt. Dieselbe geht mit Jucken und Brennen einher und kann nach Aussetzen des Mittels ihr Ende gewöhnlich unter Abschuppung der vorher entzündeten Haut erreichen. Mitunter indessen schreitet die Entzündung trotz des Fortlassens an Intensität und Extensität fort.

Nicht selten bilden sich statt eines einfachen Erythems stecknadelkopfgrosse, derbe, den Haarfollikeln entsprechende Papeln, welche sich auch in Bläschen und Pusteln — entsprechend den verschiedenen Stadien eines Eczems — umwandeln können.

Als dritte Art der Einwirkung des Chrysarobins ist eine mehr oder minder ausgebreitete Furunkelbildung zu erwähnen.

Die Entzündungen pflanzen sich häufig per contigitatem auf

die mit dem Mittel nicht in Berührung gekommenen Hautpartien fort, so dass, wenn z. B. Brust und Rücken mit dem Mittel behandelt wurden, auch das Gesicht eine sogar dem Erysipelas ähnliche Entstellung zeigen kann. Zu gleicher Zeit nimmt die Haut eine rothbraune Färbung an, die Nägel sehen roth oder violettbraun aus und die Haare erlangen einen gelblichen, oft in das grünliche übergehenden Ton. Als Begleiterscheinungen der oben angeführten entzündlichen Veränderungen treten häufig subjective Beschwerden auf, die sich in einem Gefühle der Spannung, in Unheagen und sogar in heftigeren Schmerzen, Hitze, Frost und Schlaflosigkeit zeigen.

Schicksal des Chrysarobins im Körper.

Die bisher angeführten Thatsachen geben ein genaues Bild des in der Literatur vorhandenen Materials über die chemischen und therapeutischen Eigenschaften des Ararabapulvers resp. des Chrysarobins. Die bereits angedeuteten Lücken von Untersuchungen über das Schicksal des Chrysarobins haben wir, von folgenden Ueberlegungen ausgehend, auszufüllen gesucht. Aus den Angaben Liebermann's und Seidler's (l. c.) geht hervor, dass das Chrysarobin durch Oxydation in Chrysophansäure übergeht. Es ist ferner bekannt, dass nach Einführung von Chrysophansäure Rheum, Senna und anderer chrysophansäurehaltiger Substanzen der Harn gewisse Veränderungen erleidet. Er wird mit einer eigenthümlichen, grünlich-gelben Farbe entleert, die kirschroth wird, wenn der Harn spontan bei Fäulniss oder nach Zusatz von Reagentien alkalisch wird. An der Hand dieser Thatsachen musste es möglich sein, zu erkennen, ob nach innerlicher Verabreichung von Chrysarobin eine Oxydation desselben zu Chrysophansäure stattfindet. Ueber diese Umwandlung musste die Beschaffenheit des Harnes Aufschluss geben. Ferner lag zur Beantwortung die Frage vor, ob bei äusserer Application des Mittels eine Resorption desselben durch die Haut stattfinde — auch hierfür war die genannte Eigenthümlichkeit des Urins ev. zu verwerthen. Gleichzeitig konnte hierdurch die pharmakologische Wirksamkeit des Mittels klargestellt werden.

Wie bereits erwähnt, hatte Thompson (l. c.) das Goapulver und das Benzolextract desselben, von ihm fälschlich noch Chrysophansäure genannt, an einer Reihe von Personen innerlich ange-

wandt. Er verabfolgte es in Pillenform oder in Wasser vertheilt bei Kindern bis zu 12 Jahren bis zu 0,35 Grm., von 12 Jahren an zu 0,6 Grm., bei Erwachsenen bis zu 0,9 Grm. In den meisten Fällen liess er, um eine leichtere Löslichkeit des Mittels im Magen zu erzielen, stark alkalische Flüssigkeiten nachtrinken. Es trat Erbrechen und Abführwirkung ein, ersteres gewöhnlich früher. Schlaf und voller Magen sollen die Wirkung des Präparates modifiziren.

Trotz dieser Versuche hat das Mittel weder als Emeticum noch als Drasticum weitere Anwendung gefunden. Urinuntersuchungen liegen, soweit uns die Literatur zugänglich war, nicht vor. Nur Keith¹⁾ giebt an, dass nach Anwendung des Chrysarobins bei einem Psoriatiker der Urin die Farbe eines schwachen Sennainfuses zeigte. Fehr²⁾ dagegen behauptet, dass er trotz sorgfältiger Beobachtung eine Verfärbung des Urins, wie nach dem Gebrauche von Rheum oder Senna nicht constatiren konnte. Ebensowenig sah er eine Alteration des Appetits noch der Verdauung auftreten. Daher sei selbst bei ausgedehnterer, längerer Anwendung eine Resorption des Medicaments durch die Haut nicht anzunehmen.

Wir gaben Thieren das Mittel in Substanz mit Brodkrumen zu Pillen geformt. Das zu den Versuchen verwandte Präparat stellten wir uns selbst aus Ararobapulver dar, das von Gehe in Dresden bezogen war. Wir extrahirten dasselbe mehrmals mit heissem Benzol, destillirten das Benzol der vereinigten Extracte ab und erhielten so einen hellgelben Rückstand, der sich unter dem Mikroskop zum grössten Theil als krystallinisch erwies, aber auch noch amorphe Massen erkennen liess. Er wurde deswegen zweimal aus heissem Eisessig umkrystallisiert, mit Wasser bis zum Verschwinden der sauren Reaction gewaschen und auf Thonplatten getrocknet. Wir erhielten auf diese Weise ein durchweg krystallinisches Präparat, das die Reaction des Chrysarobins aufwies. In derselben Reinheit lässt sich dasselbe durch Extraction der Araroba mit Petroleumäther und Verjagen des letzteren gewinnen.

Da die Thierversuche übereinstimmende Ergebnisse lieferten, führen wir als Belag nur folgenden an.

¹⁾ Brit. med. Journ. 28. Apr. 1877. p. 510.

²⁾ Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. IX. 1879. S. 573.

Ein grosses graues Kaninchen erhält am

1. Dec. eine Brodpille mit einem Gehalte von circa 0,1 Grm. Chrysarobin.

2. Dec. Der aus der Blase ausgedrückte Harn bleibt mit Natronlauge versetzt eine dunkelrothe Färbung. Sich selbst überlassen zeigt er, als seine Reaction alkalisch geworden war, dieselbe Farbenveränderung. Das Thier ist munter und frisst. Einführung von 3 Pillen je circa 0,2 Grm. Chrysarobin enthaltend.

3. Dec. Der ausgedrückte saure Harn zeigt eine schmutzig gelbliche Farbe, die beim Zusatz von Aetzalkalien sofort in dunkelroth übergeht. Diese Rothfärbung verschwindet durch Wasserstoff in statu nascendi (Natriumamalgam). Mit Aetz-barytlösung versetzt entsteht ein fleischfarbener Niederschlag von phosphorsaurem Baryt; die Farbe lässt sich durch Wasser nicht auswaschen. Der entleerte, aus festen grünlichen Ballen bestehende Koth wird mit Wasser ausgekocht, auf Zusatz von Natronlauge entsteht eine deutliche Rothfärbung.

Noch auf eine eclatantere Weise gelang der Nachweis der Chrysophansäure im Harn und Koth. Der auf dem Wasserbade eingedampfte Harn wurde mit Benzol in der Wärme extrahirt. Setzte man zu dem abgehobenen, fast klaren Benzol Natronlauge, so entstand an der Berührungsfläche beider Flüssigkeiten eine deutliche violett-rothe Linie, die allmählich eine tiefere Färbung annahm.

Der ebenso behandelte Koth gab das gleiche Resultat. Drei Pillen à 0,25 Grm. Chrysarobin.

4. Dec. Harn sauer, schmutzig gelb. Die Reaction nach dem Ausschütteln mit Benzol ist viel intensiver als Tags zuvor. Das Benzolextract wird mit Essigsäure aufgenommen. Nach dem Verdunsten der letzteren bleiben Krystalle zurück, die mit verdünnter Natronlauge eine rothe Farbe geben.

5. Dec. Der gelassene Harn hat eine dunkelbraune Farbe und ist stark eiweisshaltig. Es ist Blut in demselben enthalten. Spectroskopisch untersucht konnten die beiden Linien des Oxyhämoglobins erkannt werden.

10. Dec. Blut ist noch im Harn vorhanden, ebenso Chrysophansäure, die nach der oben angegebenen Methode gefunden wird.

13. Dec. Spuren von Chrysophansäure und Blut sind noch vorhanden.

15. Dec. Das Thier, das bisher wenig gefressen hatte und in Folge dessen abgemagert war, erholt sich wieder. Der Harn ist eiweiss- und chrysophansäurefrei.

Analog dem Befunde dieses Versuches waren die Ergebnisse mehrerer anderer in den angewandten Dosen variirender Versuche. Es geht aus denselben hinsichtlich der von uns normirten Fragestellung Folgendes hervor: Der Nachweis der Chrysophansäure im Harne und im Koth ist in unzweifelhafter Weise durch die angeführten, nur dieser Substanz zukommenden Reactionen dargethan worden. Das eingeführte Chrysarobin hat im Körper die für seine Oxydation nothwendigen Bedingungen vorgefunden und die auseinandergesetzte, ausserhalb des Körpers unter dem Einflusse oxydirender Agentien vor sich gehende Umwandlung erlitten. Somit

ist hierdurch unsere aprioristische Annahme erwiesen. Indessen geht auch aus den Versuchen unzweifelhaft hervor, dass nicht die ganze Menge des eingeführten Chrysarobins in Chrysophansäure umgesetzt wird. Dieses ergiebt sich sowohl aus der Symptomatologie der Chrysarobinwirkung als auch aus dem Verhalten des Benzolextracts des Harns gegen Natronlauge. Früher wurde schon u. A. von Schroff und Buchheim die reine Chrysophansäure, aus Rheum dargestellt, innerlich verabfolgt. Hierbei stellte sich keinerlei toxikologische Wirkung heraus und nur der Harn zeigte die für das Vorhandensein von Chrysophansäure maassgebenden Reactionen. Die in obigen Versuchen zu Tage getretene Hämaturie kann demzufolge nicht von der Chrysophansäure bedingt sein, sondern nur durch das mit der Chrysophansäure gleichzeitig ausgeschiedene Chrysarobin. Nimmt man an, dass diese Hämaturie durch eine Reizung der Nieren zu Stande kommt, so würde dieser Vorgang analog den auch auf anderen Schleimhäuten durch das Chrysarobin erfahrungsgemäss bedingten Reizzuständen sein und dieses Mittel hinsichtlich dieser Wirkung in die gleiche Categorie mit dem Cantharidin etc. zu stellen sein. Der objectiv chemische Nachweis des noch vorhandenen Chrysarobins tritt auch ferner durch die unter dem Einflusse der Natronlauge allmählich intensiver werdende Rothfärbung des Harns oder des Benzolextractes des Harnes und des Kothes zu Tage. Es beweist dieser Vorgang, dass die im Körper eingeleitete Oxydation das Chrysarobin nicht vollständig in Chrysophansäure umgewandelt hat und dass nunmehr unter der Einwirkung der zugefügten Natronlauge und dem Einflusse der Luft der Oxydationsprozess seinen weiteren Verlauf nimmt.

Was die Symptomatologie der Chrysarobinwirkung betrifft, so spielt hier die reizende Eigenschaft des Mittels auf Schleimhäute gewiss eine hervorragende Rolle. Es ist verständlich, dass bei Einführung desselben katarrhalische Zustände der Magenschleimhaut in Folge dessen Appetitlosigkeit und verringerte Nahrungsaufnahme eintreten kann. Durch diesen irritativen Vorgang kann daher, zumal wenn grössere Dosen verabfolgt werden und eine gewisse individuelle Disposition für die Wirkung dieser Substanz vorhanden ist, der Einfluss auf die Magenschleimhaut sich als Erbrechen und auf die Darmschleimhaut als Durchfall, wie dieses aus den Versuchen von Thompson hervorgeht, kundgeben. Als Folgezustand dieser

Wirkungen kann daher, wie dieses bei Thieren zu beobachten ist, so lange nicht sämmtliches Chrysarobin aus dem Körper eliminiert resp. die Veränderungen der intestinalen Schleimhäute sich zurückgebildet haben, Abmagerung eintreten.

Nachdem durch die soeben auseinandergesetzten Thatsachen der eine Theil der gestellten Fragen — das Schicksal des Chrysarobins im Körper nach innerlicher Verabreichung und seine pharmakologische Wirksamkeit — seine Erledigung gefunden hatte, lag die in practischer Beziehung ungleich wichtigere Aufgabe zur Beantwortung vor, ob bei äusserlicher Anwendung eine Resorption des Mittels durch die unversehrte Haut vor sich geht und welche Veränderungen dasselbe nach seiner eventuellen Aufnahme im Körper erleidet resp. hervorruft.

Die Erfolge, welche der iatraleptischen Methode, d. h. der Methode der Arzneimittelanwendung durch Einreibung auf die Haut zugeschrieben wurden, haben es zu Wege gebracht, dass schon früh der Frage der Durchlässigkeit der Haut für Substanzen eine genauere Beachtung geschenkt und dieselbe einer experimentellen Erforschung unterworfen wurde, zumal die Lösung derselben doch auch u. A. für die Wirksamkeit der Bäder von Interesse ist.

Die mit allen Mitteln der experimentellen Forschung angestellten, äusserst zahlreichen Untersuchungen weisen in ihren Ergebnissen sehr weitgehende Differenzen auf, welche bis auf den heutigen Tag noch nicht ausgeglichen werden konnten. Zum grössten Theile liegt der Grund dieser Verschiedenheiten an der mangelhaften Präcision der Fragestellung. Denn für die Durchgängigkeit der Haut kommen hauptsächlich folgende drei Factoren in Frage.

- 1) Die Art des Lösungsmittels
- 2) die Methode und der Ort der Application
- 3) die Beschaffenheit der Haut.

Ohne eingehende Berücksichtigung dieser Momente für jeden concreten Fall kann man zu keinem abgeschlossenen Urtheile über die Permeabilität der Haut gelangen. In der nicht genügenden Beachtung dieser Verhältnisse liegt die Fehlerhaftigkeit vieler hierher gehöriger Untersuchungen. Es kommt ferner hinzu, dass hinsichtlich des zuletzt genannten Factors — der Beschaffenheit der Haut — verschiedene Auffassungen möglich sind. Vom physiologischen Standpunkte aus kann eine Haut als nicht mehr intact gelten, die

klinischerseits als normal angesehen wird. Die grössere oder geringere Integrität der Epidermis kann hierfür schon maassgebend sein. Für die practische Medicin kommen so feine Unterscheidungen garnicht in Betracht. Denn da der Endzweck derselben in der Heilbarkeit gewisser Leiden liegt und hierfür das Einreiben der Medicamente Bedingung ist, so kann man in Folge dieses Eingriffes die Haut niemals als physiologisch intact ansehen. Bringt doch schon das Auflegen von Medicamenten durch Reizung oder Reibung oder Imbibition Veränderungen an der Haut hervor. — Diese Momente, die eingehender zu besprechen den Rahmen dieser Arbeit überschreiten würden und die wir in einer weiteren Untersuchung näher berücksichtigen werden, haben uns veranlasst, in den diesbezüglichen Therversuchen die in der Therapie üblichen Verhältnisse nachzuahmen. Die Thiere wurden meist auf der Bauchseite in ausgiebiger Fläche rasirt¹⁾), zum Abheilen etwaiger Hautläsionen mehrere Tage sich selbst überlassen und alsdann mit folgender Salbe mittelst Borstenpinsels eingerieben:

Chrysarobini 2,0

Axung. porci 30,0.

Die so behandelte Fläche wurde mit einem impermeablen Stoffe bedeckt und durch einen fest sitzenden, den Körper deckenden, aber die Bewegung nicht hindernden Verband abgeschlossen.

Wir führen folgenden Versuch als Belag an:

Grosses graues Kaninchen wird am

24. Nov. rasirt.

30. Nov. Die Bauchhaut vollkommen intact. Auf dieselbe wird mittelst Borstenpinsels die obige Salbe leicht aufgetragen.

1. Dec. Haut wenig geröthet. Die Temperatur derselben für die aufgelegte Hand um wenig erhöht. Einreibung.

2. Dec. Derselbe Zustand. Einreibung.

3. Dec. Haut bräunlich roth. Der spontan gelassene Urin giebt mit Natronlauge eine deutliche, wenngleich nur schwache Rothfärbung. Die Haut, wie Tags zuvor, verfärbt aber ohne sichtbare Verletzung. Einreibung.

4. Dec. Der gelassene Harn wird mit Benzol ausgeschüttelt und zu dem abgehobenen Benzol Natronlauge gesetzt. Nach $\frac{1}{2}$ —1 Minute, noch schneller wenn die Mischung erwärmt wird, entsteht an der Contactfläche beider Flüssigkeiten ein violett-rother Saum, der allmählich an Insensitität zunimmt. Einreibung.

¹⁾ Versuche, die Enthaarung mittelst Schwefelcalciums zu bewerkstelligen, ergeben stets so intensive, schwer heilende Hautveränderungen, dass wir von dieser Methode Abstand nahmen.

6. Dec. Die Einreibungen werden fortgesetzt; der Harn gibt andauernd dieselben Reactionen.

9. Dec. Die Einreibungen werden ausgesetzt.

11. Dec. Ausser Chrysophansäure enthält der Harn Eiweiss, das sich durch Coagulation in der Siedhitze, nach vorhergegangener Ansäuerung, sowie durch Essigsäure und Ferrocyanikum als solches zu erkennen gibt.

13. Dec. Albuminurie besteht fort, der Harn enthält noch Chrysophansäure.

15. Dec. Das stark abgemagerte Thier verendet. Die Section ergibt bis auf eine leichte parenchymatöse Entzündung beider Nieren nichts von Bedeutung.

Es hat sich somit erwiesen, dass bei äusserer Application des Chrysarobins eine Resorption desselben durch die gesunde Haut stattfindet. Andererseits ist hierdurch dargethan, dass das resorbirte Chrysarobin im Körper zum Theil einer Umwandlung in Chrysophansäure unterliegt und dass der unzersetzte den Organismus durch die Nieren verlassende Theil des Chrysarobins in diesem Organ Reizerscheinungen verursacht, die zu Eiweissausscheidungen führen. Wenn Fehr¹⁾ aus dem Fehlen einer Gelbfärbung des Harns nach Chrysarobineinreibungen schliesst, dass „mit ziemlicher Sicherheit“ anzunehmen sei, dass selbst bei längerer Anwendung dieses Medicaments keine Resorption durch die Haut stattfände, so ist dieses eben nur eine subjective Meinung, die durch die von uns gefundenen Thatsachen hinfällig wird. —

Zum Schlusse müssen wir auf Grund der häufig constatirten Albuminurie nach Einreibung des Chrysarobins darauf hinweisen, dass diese Eventualität auch bei der Verwendung dieses Mittels beim Menschen in das Auge zu fassen ist. Es scheint bisher hierauf keine Rücksicht genommen worden zu sein. Sollte sich diese Thatsache beim Menschen noch bewahrheiten, so würde dieselbe einen Grund mehr bieten, mit der ausgedehnten Anwendung des Mittels bei ein und demselben Patienten vorsichtig zu sein.

Literaturverzeichniss.

1. Fayrer, Med. Times and Gaz. 24. Oct. 1874. p. 470.
2. Atfield, Pharmaceutic. Journ. 13. März 1875.
3. da Silva Lima, Med. Times and Gaz. 6. März 1875. p. 249.
4. Balm. Squire, Pharmac. Journ. and Transact. 16. Dec. 1876. — Brit. med. Journ. 27. Jan. 1877. p. 103. — Ibidem 5. Mai 1877. p. 546. — Ibidem 3. Nov. 1877. p. 620. — Essays on the treatment of skin diseases No. IV,

¹⁾ Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. IX. 1879. S. 573.

3. Nov. 1877. — On the treatment of psoriasis. London 1878. — On psoriasis. London 1878. — Journ. de Méd. de Bordeaux (Le progrès médical). Nov. 1878. p. 903.
5. David Foulis, Brit. med. Journ. 20. Jan. 1877. p. 71.
 6. Tilbury Fox, Brit. med. Journ. 3. Febr. 1877. p. 134.
 7. Percy Baulton, Brit. med. Journ. 3. Febr. 1877. p. 134.
 8. E. M. Holmes, Brit. med. Journ. 3. Febr. 1877. p. 134.
 9. Hughes Bennett, Brit. med. Journ. 10. Febr. 1877. p. 163.
 10. A. W. Postans, Brit. med. Journ. 24. Febr. 1877. p. 245.
 11. A. D. Keith, Brit. med. Journ. 28. April 1877. p. 510.
 12. Charles W. Thorp, Brit. med. Journ. 5. Mai 1877. p. 546.
 13. Thomas J. Ollerhead, Brit. med. Journ. 5. Mai 1877. p. 546.
 14. A. W. Mayo Robson, Brit. med. Journ. 19. Mai 1877. p. 610.
 15. Thomas E. Jones, Brit. med. Journ. 19. Mai 1877. p. 610.
 16. Ashburton Thompson, Brit. med. Journ. 19. Mai 1877.
 17. J. Ivor Murray, Brit. med. Journ. 19. Mai 1877.
 18. Will, Med. Press and Circular. 8. Aug. 1877. — Practitioner. June 1878. p. 413.
 19. Whipham, Brit. med. Journ. 17. Nov. 1877. p. 719.
 20. R. E. Power, Brit. med. Journ. 3. Nov. 1877.
 21. Liebermann und Seidler, Berichte der deutschen chem. Gesellschaft. Jahrg. XI. S. 1603.
 22. Neumann, Wien. med. Wochenschr. 1878. S. 418. — Wien. med. Blätter No. 22.
 23. Jarisch, Wien. med. Blätter. I. No. 7. 1878.
 24. Adams, Edinb. med. Journ. July 1878. p. 15.
 25. Steele, Med. Times and Gaz. 4. Mai 1878. p. 476.
 26. Stansbury, Archives of Dermatology. 3. Heft. 1878.
 27. Koebner, Vortrag in der Berl. med. Ges. s. Berl. klin. Wochenschr. 1878. No. 42. S. 631.
 28. Kaposi, Wien. med. Wochenschr. No. 44. S. 1157.
 29. Greletty, Lyon méd. Oct. 6. No. 40. 1878.
 30. Sangster, The Lancet. 16. März 1878. p. 402.
 31. Ravagli, La Sperimentale (Le Progr. Méd. Nov. 23. 1878. p. 903).
 32. Benazzi, Giorn. Ital. delle malatt. vener. e della pelle. August 1878 (Med. Chirurg. Rundschau. December 1878. S. 900).
 33. Besnier, Abeille Méd. Paris 1879. XXXVI. p. 129.
 34. Rundschau Februar 1879.
 35. Fehr, Correspondenzbl. f. schweiz. Aerzte. IX. 1879. S. 537. — Wien. med. Presse. XX. 1879. S. 1593.
 36. Smith, The Dubl. Journ. of med. sc. 1879 März 1.
 37. Breda, Gaz. Med. Ital. Provinc. Venete. Bd. XXII. No. 2 u. 3. 1879.
 38. Neisser, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. I. Heft I. 1879. — Bresl. ärztl. Zeitschr. 1879. S. 71.
 39. Mosegeil, Chir. Centralbl. No. 3. 1880.
 40. Reumont, Berl. klin. Wochenschr. No. 22. 1879. S. 322.
 41. Hebra, Wiener med. Presse. No. 43. 1879. S. 1367.

42. J. P. Ryan, Austral. med. Journ. p. 524. 1879.
 43. Fournier, Gaz. des hôpitaux. No. 116. 1879.
 44. Teltsch, Wien. med. Presse. No. 7. 1879.
 45. M. Losaburo, Tokei Zarshi, Osaca. No. 30. Oct. 15, 1879. (Index Med. p. 587. No. 12. 1879.)
 46. A. Brunetti, Union méd. d'Orient. Constantinople. VI. p. 57. 1879. (Ind. Medic. p. 60. No. 12. 1879.)
 47. L. D. Bulkley, St. Louis Cour. of Med. 11. p. 338. 1879.
 48. Gamberini, Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle. 1879. p. 89.
 49. Tommaso de Amicis, Il Movimento medico-chirurgico. 15. Mai 1879.
 50. Achille Breda, Osservazioni intorn. all' acido crisofanico ed alla natura della psoriasi. Padova. Op. v. 23 S.
 51. Scarenzio, Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle. 1879. p. 263.
 52. Lang, Vierteljahrsschr. f. Dermat. 1880. S. 483.
 53. W. A. Hardaway, St. Louis Cour. of med. 111. 1880. p. 196.
 54. Sawyer, Birmingham Med. Review n. s. 111. p. 83. 1880. (Ind. Medic. p. 86. No. 2. 1880.)
-

IX.

Gafiki's Verzeichniss einfacher Heilmittel.

Von M. Steinschneider.

II. Historisches.

Im 1. Artikel (Bd. 77 S. 507 ff.) habe ich durch ein genaues Register zunächst Umfang und Inhalt des bisher fast unbekannten Werkes andeuten, aber auch die Grundlage für eine bequeme Behandlung der sich daran knüpfenden historischen Untersuchungen zur Geschichte der *materia medica* bei den Arabern bieten wollen. Der beabsichtigte Beitrag hat bei näherer sorgfältiger Prüfung die gegenwärtige unerwartete Ausdehnung erhalten, obwohl ich den Faden überall abgeschnitten, wo meine Nachweisungen zu monographischen Artikeln anzuwachsen drohten, deren Material ich allerdings durchzuarbeiten hatte, um hier einzelne Resultate kurz hinzustellen. Selbst in den Citaten aus Gafiki habe ich mir nicht Vollständigkeit zur Aufgabe stellen dürfen, wie sie einer wünschenswerthen Ausgabe zufiele; ist doch schon die Auswahl des Charakteristischen und Instructiven ermüdend genug geworden.