

XXIII.

**Untersuchungen über das chemische und phar-
makologische Verhalten der Folia Uvae Ursi
und des Arbutins im Thierkörper.**

Von Dr. L. Lewin,

Docent der Pharmakologie an der Universität Berlin.

(Nach Versuchen des Herrn Cand. med. F. Behrend.)

Zu den älteren jetzt noch viel gebrauchten und Heilerfolge aufweisenden Arzneimitteln, von welchen nicht bekannt ist worauf ihre Wirkung beruht und wie dieselbe zu Stande kommt, gehören die Bärentraubenblätter. Mehr als hundert Jahre sind verflossen seit zuerst diese Drogue zu therapeutischen Zwecken empfohlen und verwandt wurde. Sie sollte insbesondere im Stande sein Blasensteine aufzulösen, und die durch dieselben hervorgerufenen Beschwerden zu beseitigen. Nicht lange jedoch galten diese Indicationen. Man sah ein, dass ihr solche specifische Wirkungen nicht zukommen, dass sie aber wohl geeignet sei gewisse pathologische Veränderungen in den Harnwegen, besonders katarrhalischer Natur, günstig zu beeinflussen. Deswegen wurde und werden die Folia Uvae Ursi seit dem Beginne dieses Jahrhunderts bei Nierenkatarrh, gegen Blasenkatarrh und gegen Blenorrhoen der Harnröhre und der Scheide gebraucht. Vielfach wurden auch Erfolge von diesem Mittel beobachtet, wenn es behufs Stillung von Blutungen aus den Harnwegen eingegeben wurde¹⁾. Bright²⁾ empfahl dasselbe als Diureticum in der nach ihm benannten Krankheit um die Gerinnsel, welche die Harnkanäle verstopfen zu entfernen und die Bildung neuer zu verhüten. Es sollte ferner die Menge der Harnsäure und der harnsauren Salze im Harne vermindern. Ja sogar um auf katarrhalisch affirkte, entferntere Organe, wie die Lunge, secretionsbeschrän-

¹⁾ J. Frank, Magazin für Arzneimittellehre. Bd. II. 1849. S. 249, 548.

²⁾ Frerichs, Die Bright'sche Nierenkrankheit. 1851. S. 224.

kend einzuwirken verabfolgte man dasselbe, und von Harris¹⁾ wurde angegeben, dass er eine Abkochung von *Uva Ursi* zur Erzeugung von kräftigen Wehen behufs Austreibung des Kindes und der Placenta mit Erfolg gebraucht habe.

Diesen therapeutischen Erfahrungen stehen viele exacte, chemische Untersuchungen über die Bestandtheile der Bärentraubenblätter gegenüber. Das Resultat derselben ist folgendes:

Die Bärentraubenblätter enthalten Tannin — nach Meissner²⁾ ein Drittheil ihres Gewichtes — ferner Gallussäure, Urson, einen in farblosen, seidenglänzenden Nadeln krystallisirenden in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien unlöslichen Körper und das Glykosid Arbutin.

Das Arbutin stellt farblose Säulen dar, die in Wasser leicht, weniger in Alkohol und fast gar nicht in Aether löslich sind. Das Arbutin schmeckt bitter. Kocht man seine Lösung mit verdünnten Säuren, so zerfällt sie in Zucker, Methylhydrochinon und Hydrochinon (Arctuvin, Kawalier).

Das letztere stellte ich aus den Bärentraubenblättern direct auf folgende Weise dar: Die Abkochung der Blätter wurde mit basisch essigsaurem Blei gefällt, das Filtrat von überschüssigem Blei durch Schwefelwasserstoff befreit, und das hieraus resultirende, eingeengte Filtrat längere Zeit mit verdünnter Schwefelsäure gekocht. Aus der hierbei entstehenden dunkelbraunen Lösung nimmt Aether Hydrochinon auf, welches beim Verjagen des Aethers in schönen Krystallen anschiesst.

Eine eingehendere Untersuchung des Arbutins lehrte noch Eigenschaften desselben kennen, die bisher nicht bekannt waren. Eine wässrige Lösung dieser Substanz reducirt nicht alkalische Kupferlösung, auch nicht ammoniakalische Silberlösung. Diese Eigenschaft zeigt sich erst, wenn eine Spaltung des Arbutins in Zucker und Hydrochinon eingetreten ist. Beide Producte besitzen die Fähigkeit aus alkalischer Kupferoxydlösung Kupferoxydul zu bilden.

Das Arbutin gährt nicht, wenn seine Lösungen mit Hefe verrieben der Gährungstemperatur ausgesetzt werden.

Dagegen besitzt es, wie ich feststellte, die Fähig-

¹⁾ Harris, Monthl. Journ. of Med. 1855. Apr. p. 346.

²⁾ Meissner, Berl. Jahrb. 1827. Bd. 29. S. 87.

keit die Polarisationsebene nach links abzulenken — ein Verhalten, das in den folgenden Versuchen zum Nachweise dieser Substanz Verwendung fand. Ist das Arbutin durch Kochen mit Säuren zerlegt worden, so dreht die entstehende Lösung, entsprechend der nun vorhandenen Zuckermenge, die Polarisationsebene nach rechts.

Das Hydrochinon ist optisch inaktiv.

Ein Decoc*t* der Bärentraubenblätter ist gleichfalls linksdrehend. Die Ursache bildet der ziemlich grosse Gehalt an Arbutin.

Knochen- oder Pflanzenkohle halten, wenn sie mit Arbutinlösungen erwärmt und geschüttelt werden, Arbutin nicht zurück.

Diese Erkenntniss von der Zusammensetzung der *Folia Uvae Ursi* und den Eigenschaften seiner Componenten veranlasste mich der Erforschung des pharmakologischen Verhaltens dieser Drogue näher zu treten. Vor Allem lag mir daran das oder die im kranken Thierkörper wirksamen Principien der Pflanze festzustellen, und so dem Streben Ausdruck zu geben, das in den letzten Jahrzehnten in der Pharmakologie hervortritt an Stelle complexer pflanzlicher Producte und ihrer Arzneiformen nur deren wirksame Substanzen therapeutisch zur Anwendung zu bringen.

Die bezüglichen Versuche hat Herr Cand. med. F. Behrend unter meiner Mithilfe in meinem Laboratorium angestellt.

Von den Bestandtheilen der Bärentraubenblätter, die eine differente Wirkung auf den thierischen Organismus zu entfalten im Stande wären, kommen hinsichtlich der Löslichkeit nur in Betracht das Arbutin und die Gerbsäure. Denn das Urson ist in Wasser, Säuren und Alkalien unlöslich und kann sich deswegen in einer Abkochung der Blätter, die ja therapeutisch fast ausschliesslich in Anwendung gezogen wird, nicht vorfinden.

Ich lasse zuerst die Untersuchungen über das Arbutin folgen.

Die Wirkung und das Schicksal des Arbutins im thierischen Organismus.

Das Arbutin wurde zuerst von Jablonowski¹⁾ an sich selbst untersucht. Er nahm in 48 Stunden ca. 18 g von dem-

¹⁾ Jablonowski, De Santonini, Bebeerini, Arbutini intra organismum humanum rationibus. Dorpati 1858. p. 28.

selben ein ohne irgend eine Änderung in seinem Wohlbefinden zu erleiden. Der danach gelassene Harn hatte anfangs eine normale Farbe. Dieselbe wandelte sich jedoch beim Stehen in eine grünliche um. Auf Zusatz von Eisenchlorid entstand ein bläulich gefärbter Niederschlag. Beim Eindampfen wurde der Harn braunschwarz, und die diese Färbung verursachende Substanz setzte sich an der Wand der Abdampfschaale an. Zur weiteren Untersuchung nahm er den zur Syrupdicke eingegangten Harn mit Alkohol auf, verjagte den Alkohol, versetzte den Rückstand mit Salzsäure und schüttelte mehrmals mit Aether. Nach Entfernung des Aethers blieben bräunliche Krystalle zurück, die durch Lösen in kochendem Wasser rein erhalten wurden. Dieselben erwiesen sich als Benzoësäure.

Die schwarze Masse, die nach der Extraction des Harnrückstandes mit Alkohol zurückblieb, war humusartig und liess sich nicht charakterisiren.

Nach der Ansicht von Jablonowski scheint die dargestellte Benzoësäure keinen directen Zusammenhang mit dem eingeführten Arbutin zu haben, wohl aber die humusartige Substanz, die sich im frisch gelassenen Harn vielleicht in einem anderen Zustande befand als in dem dunkel gewordenen. Ob der pankreatische Saft das Arbutin in Hydrochinon und Zucker spaltet, lässt er unentschieden. Er konnte jedenfalls kein Hydrochinon nachweisen.

Hughes¹⁾ gab das Arbutin innerlich zu 0,06 g und beobachtete danach eine stärkere Diurese.

Schroff²⁾ sah nach Verabfolgung von 0,1—0,5 g keine Wirkung auftreten. Der Harn veränderte sich weder hinsichtlich seiner Menge noch seiner Farbe. Das Arbutin liess sich nicht im Harn nachweisen.

In neuerer Zeit stellte v. Mering³⁾ zwei Thierversuche mit dieser Substanz an, um zu eruiren ob das bei der Spaltung des Arbutins freiwerdende Hydrochinon resp. Methylhydrochinon mit Schwefelsäure eine Paarung einging. Er gab einem Kaninchen innerhalb 8 Stunden 16 g Arbutin. Der darauf gelassene Harn

¹⁾ Hughes, Amer. Journ. of Pharmac. Vol. 19. p. 90.

²⁾ Schroff, Lehrb. der Pharmakologie.

³⁾ v. Mering, Archiv f. d. gesammte Physiol. Bd. XIV. 1877. S. 276.

erwies sich frei von Arbutin, enthielt aber gepaarte Schwefelsäuren. Durch Zersetzung derselben mittelst Salzsäure und Schütteln mit Aether gewann er Hydrochinon und Methylhydrochinon.

Die Fragen, die ich mir hinsichtlich des Arbutins zur Beantwortung vorlegte um daraus vielleicht Aufklärung über die Wirksamkeit der *Uva Ursi* zu gewinnen waren folgende:

1. Wird das Arbutin bei subcutaner und interner Anwendung ganz oder nur theilweise gespalten?

2. Woher röhrt das beobachtete Dunkelwerden des nach Arbutingenuss gelassenen Harns und sind noch anderweitige Veränderungen in solchem Harn nachzuweisen?

I. Versuch.

Einem grossen, mit Hafer gefütterten Kaninchen werden 0,5 grm Arbutin, in Wasser gelöst, subcutan injicirt.

Das Thier zeigt keine Aenderung in seinem Befinden. Der nach 12 Stunden vorgefundene Harn hat in der obersten, mit der Luft in Berührung gekommenen, Schicht eine olivengrüne Färbung angenommen, während die übrige Masse gesättigt gelb erscheint.

Er reducirt nicht alkalische Kupferoxydlösung. Derselbe wird zur Hälfte eingedampft, und nach der Methode von Baumann durch Versetzen mit Salzsäure, Ausziehen mit Aether, Schütteln der ätherischen Lösung mit verdünnter Sodalösung und Verjagen des Aethers auf Hydrochinon untersucht. Es bleibt ein winziger krystallinischer Rückstand, der ammoniakaliche Silberlösung sowie alkalische Kupferoxydlösung reducirt.

II. Versuch.

Dasselbe Thier erhält 1,0 grm Arbutin, in Wasser gelöst, subcutan injicirt.

Der in 24 Stunden gelassene Harn erscheint an der Oberfläche etwas olivengrün. Er reagirt trotz Haferfütterung schwach alkalisch.

Er reducirt schon beim leichten Erwärmen alkalische Kupfersulfatlösung und lässt rothes Kupferoxydul massig ausfallen.

Die Polarisationsebene wird durch denselben nach links abgelenkt.

Der Nachweis des Hydrochinons gelang vollkommen durch Extraction mit Aether. Dasselbe wurde krystallinisch erhalten.

Analoge Versuche wurden mit der gleichen Dosis und demselben Erfolge noch mehrfach angestellt.

III. Versuch.

Ein grosses Kaninchen erhält 2,0 grm Arbutin in wässriger Lösung subcutan injicirt.

Das Thier zeigte keine Verminderung der Fresslust und keine Krankheitserscheinungen.

Der innerhalb 8 Stunden gelassene etwas trübe Harn reducirt Fehlingsche Lösung sowie ammoniakalische Silberlösung in der Kälte, und drehte links, nachdem er zur Aufhellung mit Kohle behandelt worden war.

Der später gelassene Harn zeigt keine dieser Eigenschaften.

IV. Versuch.

Demselben Thiere werden wiederum 2,0 grm. Arbutin subcutan beigebracht.

Der Harn zeigt dieselben Kriterien wie derjenige im vorhergehenden Versuche. Es wird aus demselben nach der bereits angegebenen Methode eine geringe Menge einer krystallinischen Substanz gewonnen, welche die Reactionen des Hydrochinons aufweist.

Die Flüssigkeit, die nach dem Ausschütteln des um die Hälfte eingedampften Harnes mit Aether zurückbleibt, dreht die Polarisationsebene nach links.

V. Versuch.

Einem Kaninchen werden 3,0 grm Arbutin mittelst elastischen Katheters in den Magen eingebracht.

Das Thier starb nach circa 10 Stunden.

Am anderen Morgen werden 70 ccm eines bräunlich-grünen, alkalisch reagirenden, Harns vorgefunden. Derselbe reducirt in der Kälte ammoniakalische Silberlösung, beim Kochen alkalische Kupferoxydlösung und dreht nach dem Ausschütteln mit Kohle die Polarisationsebene nach links.

Die Section ergab Entzündungerscheinungen an der Magenschleimhaut. Die Nieren waren normal.

Ein analoger Versuch, bei welchem 2,5 grm Arbutin eingeführt wurden, ergab hinsichtlich der Harnbeschaffenheit dasselbe Resultat. Die Linksdrehung betrug hier 2° .

Das Thier blieb am Leben.

Die vorstehenden Versuche zeigen, dass nach subcutaner oder interner Einführung von Arbutin eine Spaltung desselben erfolgt, die mit der ausserhalb des Körpers durch Kochen mit Säuren oder durch Emulsin erzeugbaren übereinstimmt. Es tritt im Harn eine Substanz auf, die sich nach kurzer Zeit schon an der Luft olivengrün bis bräunlichgrün färbt. Dieselbe ist als Hydrochinon anzusprechen und wurde als solche zur Evidenz erwiesen.

Diese Harnveränderungen durch Hydrochinon wurden auch schon früher vielfach beobachtet und beschrieben. Steffen¹⁾

¹⁾ Steffen, Jahrb. f. Kinderheilkunde. N. F. 1882. No. 18.

machte darauf aufmerksam, dass sich nach Eingabe von Hydrochinon bei kleinen Kindern Flecken in den Windeln finden, die anfangs bläulich, nach kurzer Zeit röthlich und dann schmutzig braun werden. In neuester Zeit hat Seifert¹⁾ über diesen Gegenstand gleichfalls Angaben gemacht. Er fand, dass je nach der Dosis des Hydrochinon und je nach der Menge des Urins die Farbenveränderung des frisch gelassenen Urins eine verschiedene war. Bei kleineren Dosen Hydrochinon und reichlicher Diurese zeigte sich stets nur eine blassgrünliche, bei grösseren Dosen und geringerer Diurese eine bräunlichgraue Färbung von hoher Intensität; kleine Dosen Hydrochinon bei geringer Diurese standen immer in der Mitte bezüglich der Intensität der grünlichen Harnfärbung.

Nach 12—24 stündigem Stehen der anfangs blassgrün gefärbten Urine wurden diese etwas dunkler grün mit Beimengung von brauner Farbe, während die schon von vornherein grünbraunen Urine nach der gleichen Zeit schon so schwärzlichgrün wurden, dass sie gar nicht mehr durchsichtig waren. Die Reaction war dabei anfangs sauer und wurde mit der Dunkelerfärbung schwach alkalisch.

Die analogen Färbungen, welche sich nach Einführung von Carbolsäure in den thierischen Organismus bemerkbar machen, ist nach den Untersuchungen von Baumann und Preusse²⁾ gleichfalls auf Hydrochinonbildung zurückzuführen. Sie wiesen durch Analysen von „Carbolharnen“ nach, dass dieselben neben gefärbten Producten Hydrochinon als Hydrochinonschwefelsäure enthalten. Demnach geht eine nicht unerhebliche Menge von der dem Körper beigebrachten Carbolsäure durch Oxydation in Hydrochinon über. Dieses wird zu einem Theile schon im Organismus zu unbestimmbaren, gefärbten Producten weiter oxydirt, die in den Harn übergehen und ihn färben, zum grösssten Theile erscheint es im Harne als Hydrochinonschwefelsäure. Die bei manchen „Carbolharnen“ erst beim Stehen eintretende Dunkelfärbung erfolgt dadurch, dass sich die ausgeschiedene Hydrochinonschwefelsäure spaltet, und das hierbei freiwerdende Hydro-

¹⁾ Seifert, Untersuchungen über die Wirkungsweise einiger neuerer Arzneimittel. Würzburg 1883. S. 91.

²⁾ Baumann und Preusse, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1879, S. 245.

chinon sich unter dem Einflusse der Luft zu gefärbten Verbindungen oxydirt. Es erfolgt dies um so schneller je alkalischer der Harn ist. Aus solchem dunkelerwerdenden Carbolharn lässt sich freies Hydrochinon durch Aether ausziehen.

Ein ganz ähnliches Verhalten zeigt das aus dem Arbutin sich bildende Hydrochinon. Dasselbe wird als Hydrochinon-schwefelsäure ausgeschieden. Wird der Harn zersetzt mit alkalischer Reaction entleert oder wird er beim Stehen an der Luft zersetzt und alkalisch, so findet eine Spaltung der Hydrochinon-schwefelsäure statt, und das freiwerdende Hydrochinon wird allmählich zu gefärbten Verbindungen weiter oxydirt. In dunkeln dem „Arbutinharn“ findet sich freies Hydrochinon, das durch Extraction mit Aether erhalten werden kann.

Aber nicht die ganze Menge des in den Körper eingeführten Arbutins zerfällt in Hydrochinon und leichtverbrennlichen Zucker. Aus den oben angeführten Versuchen geht hervor, dass schon nach Einverleibung von relativ kleinen Mengen von Arbutin solches im Harn sich wiederfindet, wo es durch seine Linksdrehung erkannt werden kann. Die bisherigen Untersucher übersahen diese Thatsache, weil ihnen der Nachweis des Arbutins durch Drehung nicht bekannt war.

Was die toxische Wirkung des Arbutins anlangt, so müsste sie, wenn eine solche vorhanden wäre, von der Menge des aus demselben gebildeten Hydrochinons abhängig sein. Die Giftwirkung der Dihydroxylbenzole und speciell des Hydrochinons ist, wie Brieger¹⁾ constatirte, bei Kaltblütern grösser als bei Warmblütern. Er formulirte die Wirkung auf das Froschherz so: In starker Concentration lähmt es sehr schnell die Musculatur und schwächt beträchtlich die Function der Ganglien. In mässiger Concentration wirkt es nur schwach auf die Muskeln, gar nicht auf die nervösen Elemente ein. Nach 0,25 g, per os verabreichten, Hydrochinons sah Brieger²⁾ bei Kaninchen gar keine Folgewirkungen auftreten. Nach 0,5 g erfolgten eine halbe Stunde nach dem Einnehmen kurz andauernde Krämpfe in den Extremitäten, von denen sich das Thier jedoch bald wieder erholt.

¹⁾ Brieger, Zeitschr. f. klin. Medie. Bd. III. Heft 1.

²⁾ Brieger, Archiv f. Anatom. u. Physiol. 1879. S. 64.

Erst 0,75 g Hydrochinon rufen Krämpfe anfangs in den vorderen, später in den hinteren Extremitäten hervor, die sich rasch zu allgemeinen klonischen Krämpfen steigern, es tritt Athemnoth auf, Speichel- und Thränensecretion erscheinen vermehrt, die Temperatur steigt um ca. $1\frac{1}{2}^{\circ}$ C., Reflexe rufen anfangs heftige Krampfanfälle hervor, später nimmt die Reflexerregbarkeit sowie der Krampf ab, die Athmung wird langsamer und das Thier stirbt.

Bei Menschen sind von Brieger nach Einführung von Hydrochinon als Nebenwirkung resp. Giftwirkung beobachtet worden: Schwindel, Ohrensausen, Beschleunigung der Athmung, Kleinheit des Pulses und Abnahme seiner Frequenz. Dazu kommt ab und zu allgemeiner Fieberschauer und Cyanose.

Indessen kommen diese Hydrochinonwirkungen fast gar nicht für das Arbutin in Betracht, da aus letzterem ja die ungiftige Aetherschwefelsäure entsteht. Nur für den Fall, dass bereits im Körper, speciell der Blase, eine Spaltung der Hydrochinonschwefelsäure eintrate, würde an eine Resorption von Hydrochinon zu denken sein müssen. Indessen sind die hier in Frage kommenden Mengen so geringfügig, dass man mit Recht annehmen kann, das Arbutin sei eine unschädliche Substanz. Die im Körper neben der Hydrochinonschwefelsäure etwa entstehenden Oxydationsprodukte sind, obgleich man ihnen giftige Wirkungen zuschreibt, noch so wenig erforscht, dass in dieser Beziehung keine bestimmten Angaben gemacht werden können. Immerhin ist es möglich, dass die Todesursache des im Versuch V zu Grunde gegangenen Thieres auf eines der beiden letzten genannten Momente zurückzuführen ist.

Das Verhalten der *Folia Uvae Ursi* im thierischen Organismus.

Nachdem das Verhalten des Arbutins genügend klargelegt war, war es nothwendig nunmehr auch die Veränderungen kennen zu lernen, welche sowohl am thierischen Organismus als an den *Fol. Uvae Ursi* nach Einführung der letzteren vor sich gingen. Zu diesen Versuchen, die sowohl an Thieren vorgenommen als auch in Selbstversuchen von Herrn Behrend angestellt wurden, kamen nur Decoete der Bärentraubenblätter zur Ver-

wendung. Es ist dies die Arzneiform, bei deren Gebrauch früher schon häufig eine eigenthümliche Harnverfärbung beobachtet worden war. Vor Allem lag mir daran, nachdem nunmehr die wichtigen, in eine Abkochung der Bärentraubenblätter hineingehenden Bestandtheile bekannt geworden und deren Veränderungen im Thierkörper festgestellt waren, hierdurch Aufklärung über das Zustandekommen der therapeutischen Wirkung der Folia Uvae Ursi zu erlangen.

Es kämen für diese nur in Frage: Die in jedem Decoct der Bärentraubenblätter in reichlichem Maasse vorhandene Gerbsäure, sowie das Arbutin, resp. die aus demselben sich bildenden Producte: Hydrochinon oder Hydrochinonschwefelsäure und höher oxydirtre Verbindungen. Besondere Aufmerksamkeit musste dem Harn geschenkt werden um festzustellen ob auch das in einem Decoct von Fol. Uvae Ursi sich schon durch Linksdrehung manifestirende Arbutin eine Spaltung erleidet.

Die Thiere erhielten Theile eines Decocts von 900 g Fol. Uvae Ursi auf 1000 g Wasser.

I. Versuch.

Der Harn des Versuchsthiere war vor dem Versuche leicht gelb gefärbt, klar, ganz schwach alkalisch, eiweissfrei. Er reducirt nicht alkalische Kupferlösung und drehte nicht.

Ein grosses Kaninchen erhielt vermittelst eines Katheters 40 ccm des oben angeführten Decocts direct in den Magen injicirt.

Nach 4 Stunden fanden sich 42 ccm eines hellgelben, leicht trüben Harnes, der auf Zusatz von Eisenchlorid tiefdunkelblau wird, aus alkalischer Kupferlösung beim Erwärmen geringe Mengen von Oxydul ausfallen lässt, und die Polarisationsebene um 5,6° ablenkt.

Der am anderen Morgen vorgefundene Harn beträgt 45 ccm ist olivenfarben und entfärbt alkalische Kupferlösung ohne Oxydul ausfallen zu lassen.

II. Versuch.

Ein Kaninchen erhält 40 ccm des Decocts in den Magen injicirt.

Am nächsten Morgen wird ein alkalisch reagirender, in der obersten Schicht dunkelbrauner in's Olivengrüne schillernder Harn vorgefunden. Derselbe reducirt ammoniakalische Silberlösung, reducirt alkalische Kupferlösung und dreht die Polarisationsebene nach links.

III. Versuch.

Einem grossen Kaninchen werden 50 ccm des Decocts in den Magen gebracht.

Der am nächsten Tage vorgefundene Harn reagirt alkalisch, ist oliven-grün, reducirt alkalische Kupferoxydlösung und giebt mit Eisenchlorid einen dunkelblauen Niederschlag von Eisentannat.

Zur Klärung wird er mit Bleiessig gefällt. Das Filtrat dreht stark links.

Nach dem Schütteln mit Kohle zeigt das Filtrat, das kein Tannin mehr enthält, noch reducirende Eigenschaften für ammoniakalische Silberlösung, sowie für Fehling'sche Lösung, ja sogar deutlicher ausgeprägt wie im unveränderten Harn.

Ein analoges Resultat fand sich in vielen anderen Versuchen, die deswegen nicht besonders erwähnt zu werden verdienen. Es stellte sich heraus, dass nach Eingabe von Bärentraubenblätter-abkochung das in dieser enthaltene Tannin in den Harn als solches übergeht, wie ich¹⁾ dies früher für reines Tannin erwiesen habe. Es tritt ferner im Harn eine reducirende Substanz auf, die ihrem Verhalten nach nichts Anderes sein kann als Hydrochinon. Die Reduction kann nicht durch das Tannin bewirkt werden, denn sie tritt auch dann ein, wenn das Tannin durch Kohle entfernt worden ist. Schliesslich findet sich eine links-drehende Substanz, die als unzersetztes Arbutin anzusprechen ist. Steht ein solcher Harn einige Zeit an der Luft, so bilden sich ganz wie nach Arbutineinführung durch Oxydation dunkel gefärbte Producte.

Es war mir aufgefallen, dass die nach Fol. Uvae Ursi gelassenen Harne die Tendenz zeigen ausserordentlich schnell alkalisch zu werden. Es liessen sich diese Verhältnisse am besten beim Menschen verfolgen. Zu diesem Zwecke nahm Herr Behrend solche Decoete mehrfach ein. Ein derartiger Versuch mag hier einen Platz finden.

Nach Einnahme eines Decoctes von 60,0 grm Folia Uvae Ursi auf 130 Wasser in zwei Dosen innerhalb einer Stunde ($2\frac{1}{2}$ und $3\frac{1}{2}$ Uhr Nachm.) wurde um $7\frac{1}{2}$ Uhr der erste Harn gelassen. Derselbe reagirte alkalisch, war schon leicht gedunkelt, gab mit Eisenchlorid einen blauschwarzen Niederschlag, reduciret alkalische Kupferlösung und drehte stark links.

Abends $9\frac{1}{2}$ Uhr wurde abermals Urin gelassen, der sauer reagirt, nicht mehr dreht, sehr schwach olivengrün ist, beim längeren Stehen aber dunkel wird.

Um $11\frac{1}{2}$ Uhr wird ein sehr schwach olivengrüner, saurer Harn entleert. Der am Morgen des nächsten Tages entleerte Harn war normal.

¹⁾ L. Lewin, Dieses Archiv Bd. 81. 1881.

Beim Stehen dunkeln der erste und zweite stark nach, der dritte sehr wenig und der vierte bleibt klar. Diese Harne bleiben in Medicinflaschen stehen. Nach 14 Tagen ist der erste und zweite Harn noch ganz geruchlos, der dritte, besonders aber der vierte, verbreiten einen starken Fäulnissgeruch.

Die alkalische Harnbeschaffenheit scheint leichter und vollständiger einzutreten je concentrirter die Abkochung ist. Nach Einnahme von leichten Decoeten wird der Harn sauer entleert, um nach 8—12 Stunden alkalisch zu werden. Worauf diese Neigung zum Alkalischwerden beruht ist mit Sicherheit nicht anzugeben. Möglicherweise spielt die Bindung von Schwefelsäure durch das Hydrochinon zur Bildung von Hydrochinonschwefelsäure hierbei eine Rolle.

Die gewöhnlich von oben nach unten fortschreitende Dunkelfärbung des Harns nach Eingabe der Fol. *Uvae Ursi* ist auf das Hydrochinon zurückzuführen. Dieselbe tritt, wie die Praxis gelehrt hat, nicht immer ein. Sie ist zum kleineren Theil von der Höhe der angewandten Dosis abhängig; den grössten Einfluss auf das Zustandekommen derselben hat die Harnbeschaffenheit. Sobald man bei Blasenkatarrh mit ammoniakalischem Harn Fol. *Uvae Ursi* verabfolgt, wird ein mehr oder minder dunkel gefärbter Harn entleert. Es ist nach dem auseinandergesetzten Verhalten des Hydrochinons gegenüber Alkalien verständlich wie diese Eigenschaft des Harns zu Stande kommt.

Die Beobachtung der Dunkelfärbung ist auch von Betz¹⁾ gemacht worden. Er führt die Dunkelfärbung auf die in den Harn gleichfalls übergehende Gerbsäure zurück, die beim Stehen, besonders in alkalischer Lösung, ziemlich schnell eine Reihe von Farbennuancen bis zum tiefsten Braungrün durchläuft. Es ist denkbar, dass diese dazu beitragen können die Harnfärbung dunkler zu machen. Die eigentlich färbenden Agentien sind aber die Oxydationsproducte des Hydrochinons. Es beweist dies die Thatsache, dass wenn man derartige, frisch gelassene Harne mit Kohle schüttelt und sämmtliches Tannin entfernt hat, trotzdem eine intensive Dunkelfärbung auftritt. Die chemische Begründung, die Betz seiner Annahme zu Theil werden lässt, ist so, dass sie hier nicht auseinandergesetzt werden kann — es ist besser wenn Derartiges nur einmal gedruckt wird.

¹⁾ Betz, Memorabilien. 1870.

Das Auftreten der Linksdrehung im Harne ist der besonderen Beachtung werth, weil leicht Verwechselungen dadurch zu Stande kommen können. Umsomehr ist dies möglich, da ja gewöhnlich solche Harne, die nach Gebrauch von Fol. *Uvae Ursi* gelassen sind, auch reduciren.

Es kann nach den bisherigen Auseinandersetzungen nicht mehr zweifelhaft sein, welche Factoren in den Fol. *Uvae Ursi*, deren Wirksamkeit z. B. bei Blasenkatarrh bedingen. Sicherlich spielt hier die adstringirende Eigenschaft des in den Harn übergehenden Tannins eine Rolle. Aber dieselbe ist nur sehr untergeordneter Natur, da erfahrungsgemäss durch innerliche Verabfolgung selbst concentrirter Tanninlösung Blasenkatarrhe nur wenig beeinflusst werden. Die Substanz, welche den Bärentraubenblättern den Ruf einer gewissen Specifität für Blasenkatarrhe verschafft hat, ist nicht das Tannin, sondern kann nur das Hydrochinon sein.

Wir kennen u. A. vom Hydrochinon antiputride resp. anti-fermentative Eigenschaften. Schon in 1 prozentiger Lösung verhindert das Hydrochinon die Eiweissfäulniss vollkommen, und unterdrückt die Alkoholgährung, während es in $\frac{1}{2}$ prozentiger Lösung die Buttersäuregährung nicht eintreten lässt. Was liegt näher als diese Fähigkeiten für die Wirkung des aus dem Arbutin der Fol. *Uvae Ursi* sich abspaltenden Hydrochinons in Anspruch zu nehmen? Fäulniss- und Gährungserreger können, wenn sie z. B. in der Blase vorhanden sind, durch die Bespülung mit hydrochinonhaltigem Harn getötet werden und dadurch wird den eingeleiteten Zersetzungssprozessen Einhalt gethan. Der Effect wird mit der Menge des gebildeten Hydrochinons wachsen. Brieger erzielte durch 4—5malige tägliche Injection einer 1—2 prozentigen Hydrochinonlösung sehr günstige Resultate bei Gonorrhoe. Auch als Desinfizienz zur Reinigung und zum Verbande bei eitrigen Hornhautprozessen ist das Hydrochinon verwandt worden. Forster¹⁾ fand, dass das Hydrochinon nicht nur die Fäulnisserreger in ihrer Entwicklung hindert, sondern sie auch in ihrer specifischen Wirkung zu schwächen und zu zerstören im Stande ist. Ich habe in dem von Herrn Behrend

¹⁾ Forster, Aerztl. Intelligenzblatt. 1881. 22.

an sich angestellten Versuche auf die Eigenschaft der beiden zuerst entleerten Harnportionen aufmerksam gemacht, noch nach 14 Tagen zwar dunkel aber durchaus frisch geblieben zu sein, während die beiden nächstfolgenden nicht oder nur sehr wenig dunkelgewordenen Harne stark faulten. Es ist diese Conservirung dem Hydrochinon resp. dessen Oxydationsproducten zuzuschreiben.

Es ist aber noch ein weiterer Factor zu berücksichtigen, der hier in Frage kommt. Reine und frische Hydrochinonlösungen ätzen nicht, selbst in 1—3 procentiger Lösung. Sobald jedoch solche Lösungen nicht frisch sind und sich zu bräunen anfangen, erhalten sie, wie Brieger fand, reizende und ätzende Eigenschaften. Dies ist gewiss der Fall, wenn, wie bei älteren Blasenkatarrhen, der nach Eingabe von *Folia Uvae Ursi* gelassene Harn dunkel entleert wird. Dieser Reiz ist aber gerade für die katarhalisch afficirte Schleimhaut günstig, sie erhält dadurch wieder Turgor, ev. Anregung zur Regenerirung. — Das Hydrochinon wirkt gleichzeitig adstringirend.

Es ist also die antiseptische und reizende Eigenschaft des Hydrochinons auf der die Heilwirkung der Bärentraubenblätter beruht.

Die Verordnung der *Folia Uvae Ursi* und des Arbutins.

Mit der Erkenntniss dieser Thatsachen tritt aber die Frage in den Vordergrund, ob die bisherige Anwendungsweise der *Folia Uvae* in Form von Decoceten eine rationelle ist?

Es kann dies nur zum Theil bejaht werden. Zuerst ist zu erwähnen, dass die bisher üblichen Dosen viel zu gering sind. Wenn die Zersetzung von 1 g Arbutin in Hydrochinon und Zucker vollkommen vor sich ginge, so würden ca. 0,4 g Hydrochinon im Körper gebildet werden. Diese Menge Hydrochinon wurde aber tatsächlich unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht gebildet, vielmehr ein Theil des Arbutins als solches ausgeschieden. Dadurch bleibt für die locale Wirkung auf die Blase ein nur geringer Theil übrig. Dieser ist aber noch dadurch kleiner, dass der Gehalt der *Fol. Uvae Ursi* an Arbutin kein besonders grosser ist.

Deswegen sollten, wenn man überhaupt die Bärentrauben-

blätter in dieser Form verordnen will, Decocte von 30 bis 50 bis 80 g auf 180 Colatur verordnet werden.

Hier werden aber die Missstände eintreten, die sich ab und zu schon bei Verabfolgung gewöhnlicher Dosen zeigen, nehmlich Nausea und Erbrechen, von Magendruck begleitet. Diese Nebenwirkungen röhren von dem in solchen Decocten enthaltenen Tannin her. Man kann dies zum grössten Theil durch Schütteln mit Kohle entfernen. Man würde verordnen:

Rep. Decoct. fol. Uvae Ursi 30—50,0 : 180,0
agita c. Carbone vegetabil.
q. s. ad remov. Acid. tannic.

Filtr. S...

Die Verordnung wird jedoch ausserordentlich vereinfacht, billiger und zweckentsprechender, wenn statt des Decoctes das Arbutin selbst verordnet wird. Dasselbe ist in Wasser leicht löslich und kann deswegen in viel exakterer Weise dosirt werden. Dasselbe hat keine Nebenwirkungen, und stellt das specifische, wirksame Princip der Bärentraubenblätter dar.

Es liesse sich das Arbutin, das im Handel vorräthig und leicht darstellbar ist, in Pulverform oder in Lösung verschreiben.

Rep. Arbutini 1,0
Sacchari 0,5.

F. pulv.

Oder: Rep. Arbutini 5,0
Aq. destill. 100,0.
S...

Die Dosirung und die Häufigkeit der Verabfolgung würde sich nach der Schwere des Falles richten.

Es ist das Arbutin resp. die Fol. Uvae Ursi nicht durch das Hydrochinon zu ersetzen, weil gerade die Abspaltung des Hydrochinons im Körper vielleicht am Locus affectus selbst, z. B. der Blase, als wichtig zu betrachten ist.

Eine ausgedehnte klinische Erfahrung wird lehren müssen, ob und inwieweit meine Vorschläge der bisherigen Anwendungsweise der Folia Uvae Ursi vorzuziehen sind.

Durch die mitgetheilten Versuche ist nunmehr aber die Art der Wirkung dieses alten Heilmittels klargestellt worden.