

zum Mindesten in Anbetracht der hohen pathogenen Wirkung der verschiedenen Bacillen und deren theilweisen Zugehörigkeit zu den Darmbakterien, Interesse genug zu bieten, um ihre Veröffentlichung zu rechtfertigen.

Die bakteriologischen Untersuchungen wurden im Universitäts-Hygiene-Institut des Herrn Prof. O. Wyss ausgeführt. Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem Freunde, Herrn Privatdocenten O. Roth für die Rathschläge und vielfache Controle, die er meiner Arbeit zu Theil werden liess, den verbindlichsten Dank auszusprechen.

XI.

Aus dem Pharmakologischen Privat-Laboratorium von
Dr. L. Lewin.

Ueber einige Acokanthera-Arten und das Ouabaïn.

Von Dr. L. Lewin in Berlin.

Eine reiche Fülle wirksamster Stoffe finden sich unter den noch immer nicht vollständig erforschten Pfeilgiften Afrikas. Kurz nachdem ich in einem solchen das Erythrophlän nachgewiesen hatte¹⁾, war in Frankreich von Arnaud aus einem Somali-Pfeilgifte Ouabaïo oder Wabajo, eine glycosidische Substanz, ($C_{30}H_{46}O_{12} + 7H_2O$) dargestellt worden, die der Strophanthusgruppe zuzurechnen ist.

Das Pflanzenmaterial für die Gewinnung des Ouabaïns (Blätter, Rinde und Holz) hatte Herr Revoil aus Ostafrika mitgebracht. Man bestimmte es in Frankreich so gut es ging, da Blüten und Früchte fehlten. Die Gestalt der Blätter veranlasste Poisson, sie einer Apocynce zuzuschreiben. Weitere Forschungen liessen erkennen, dass man es mit einer Carissa, bezw. Acokanthera zu thun habe, die der Carissa Schimperii sehr nahe stehe. Diese Species wird als Acokanthera Ouabaïo bezeichnet. Die Unterscheidung der hierher gehörigen Species

¹⁾ Lewin, Dieses Archiv. 1888. Bd. 111.

ist auf mikroskopischem Wege zu führen. Cathelineau hat bereits derartige vorläufige Feststellungen unternommen. Wahrscheinlich verdient das Material, das er untersucht hat, nicht den ihm beigelegten Namen. Ich werde, um dies darzuthun, an anderer Stelle¹⁾ auch neuere Untersuchungen von Herrn Volkens mittheilen, die derselbe auf meine Bitte hin angestellt hat.

Es hat nicht nur ein wissenschaftliches, sondern auch ein praktisches Interesse die Fragen zu beantworten, die sich angesichts einer solchen Pflanzengruppe erheben, von denen ein Glied bereits als eines der stärksten, vielleicht das stärkste aller Herzgifte erkannt worden ist. Schon hat das wirksame Princip einer solchen Acokanthera, das Ouabaïn, hier und da arzneiliche Verwendung gefunden. Bei einer leichteren Zugänglichkeit des Materials könnte dasselbe als Mittel gegen Herzkrankheiten der ihr ganz analog wirkenden Digitalis eine wesentliche Concurrenz bereiten. Leider aber weiss man von keinem im Handel vorkommenden, ja nicht einmal von dem Präparat von Arnaud mit voller Sicherheit, welcher Acokanthera-Species es seinen Ursprung verdankt.

Auf meine Anfrage an Herrn Dr. Sailer in Philadelphia, wer das von ihm zu Experimenten benutzte „Ouabaïn“ dargestellt hätte, wurde Herr Merck bezeichnet, der indessen ein Ouabaïn erst kürzlich aus meinem Material zuerst gewann. Herr Schuchardt in Görlitz zeigt zwar kristallinisches Ouabaïn an, bezeichnet mir aber brieflich als Ursprungsmaterial ganz allgemein „Carissaholz“.

Hier sind, wie man sieht, wissenschaftlich noch viel Lücken auszufüllen.

Vor etwa drei Jahren waren mir von Herrn Schweinfurth, dessen wissenschaftlicher Eifer befruchtend auch auf viele der Botanik angrenzende Wissenschaftszweige wirkt, Holzstücke einer Acokanthera übergeben worden. In den beiden letzten Jahren wurde ich durch weitere Zuwendungen von seiner Seite bereichert. Die erhaltenen Resultate legten die Verpflichtung nahe, möglichst viele Acokanthera-Species in den Kreis der Untersuchung zu ziehen. Nicht genug kann ich Herrn Schweinfurth danken, sich auch dieser Mühe der Besorgung unterzogen zu haben.

¹⁾ Botanische Jahrbücher. 1893. Beibl. 41. S. 44.

So kann ich nun Angaben machen über:

1. *Acokanthera Defflersii*.
2. *Acokanthera Ouabaïo* aus einem Herbarium-Exemplar von Herrn Schweinfurth.
3. *Acokanthera Schimperi*.
4. *Acokanthera venenata*.
5. *Carissa edulis*.
6. *Carissa bispinosa*.

Es handelte sich für mich darum festzustellen, 1) ob in diesen *Acokanthera*-arten ein giftiges Princip enthalten sei, eventuell ob dies mit dem Arnaud'schen Ouabaïn in der Wirkung übereinstimme, und 2) toxikologisch die eventuelle Identität der einzelnen Species festzustellen.

I. *Acokanthera Defflersii* Schweinfurth.

Der grösste Theil des Pflanzenmaterials bestand aus verschiedenaltigen Wurzelstücken dieser von Herrn Schweinfurth aufgefundenen Species.

Es wurde Rinde und Holz gesondert untersucht. Das Holz schmeckt intensiv bitter, selbst dünnstes Zweigholz und das Holz der Blattstiele, wie ich an dem Exemplar 917 Herb. Schweinf. constatirte.

Die Rinde, sorgfältig vom Holz getrennt, wurde heiss mit 96 pCt. Alkohol extrahirt, und das Filtrat bei mässiger Wärme verdunstet. Es bleibt eine gelbe klebrige Masse zurück. Dieselbe kann in zwei Theile zerlegt werden. Erschöpft man sie nemlich mit Aether, so geht eine beträchtliche Menge eines harzartigen gelben Körpers in Lösung. Derselbe ist auch in heissem Alkohol löslich. Beim Erkalten des Alkohols trübt sich die Flüssigkeit milchig, und nach langem Stehen fällt die Substanz als gelblichweisse amorphe klebrige Masse aus.

Ueber die Natur dieses Stoffes, der sehr bitter schmeckt, vermag ich nichts Weiteres auszusagen. Giftwirkungen kommen ihm nicht zu. Wollte man ihm einen Namen geben, so würde ich „Carissin“ vorschlagen.

Die nach der Extraction mit Aether zurückbleibende bräunlich gelbe Masse wird durch Ausziehen mit heissem Wasser weiter gereinigt, wobei sich bräunliche Flocken abscheiden. Das

Filtrat hiervon über Schwefelsäure getrocknet, liefert einen gelblichen, spröde firnissartigen Stoff, der mikroskopisch vereinzelte Kristalle erkennen lässt. Gepulvert stellt er eine gelbe, sehr hygroskopische Masse dar, die ausgesprochene Giftwirkungen auf das Herz von Kalt- und Warmblütern besitzt. Er ist Ouabain.

Das zerkleinerte Holz mit Wasser gekocht besitzt einen ganz eigenthümlichen Geruch, den ich für die Carissaarten fast für specifisch halten möchte. Es wurde nach dem Verfahren von Arnaud behandelt. (Ausziehen mit heissem Wasser, Fällen durch Blei, Entbleien mit Schwefelwasserstoff, Eindicken des Filtrats im Vacuum bis zur Syrupconsistenz, Kochen mit der sechsfachen Menge Alkohol, Kristallisirenlassen und weitere Reinigung).

Es ist mir unmöglich gewesen, ein kristallinisches Präparat zu erhalten. In dem gelbbraunen, über Schwefelsäure aufrocknenden Syrup waren wohl Kristalle, aber immer nur in winziger Menge erkennbar. Ich habe jedoch später bei Versuchen, eine weitere Reinigung der gefärbten Extracte durch Behandeln mit Schwefelkohlenstoff und darauf mit Benzol zu erzielen, eine kleine Menge von Kristallnadeln erhalten, die giftig wirkten. Ein anderer Weg, zu einem kristallinischen Produkt zu gelangen, (Reinigung des wässrig alkoholischen Auszuges durch Bleiessig, Fällung des eingeeengten Filtrates mit Gerbsäure und Zerlegung des Glycosid-Gerbsäureniederschlages mit Zinkoxyd) misslang ebenfalls. Ich erhielt eine gelbgefärbte amorphe, glycosidische, fast aschefreie Masse, die freilich in kleinster Menge die typische Ouabainwirkung am Frosche zeigte.

Ein drittes Verfahren schien mir das reinste amorphe Produkt zu liefern. Ich zog das zerkleinerte Holz mit 85 pCt. Alkohol aus und destillirte den Alkohol ab. Die übrig bleibende braune flüssige Masse versetzte ich mit Wasser. Es fällt ein gelber, harzartiger, sehr leicht in Aether löslicher Körper aus. Nach dem Abfiltriren desselben wurde die Flüssigkeit vorsichtig in der Wärme eingeeengt. Dabei trübte sie sich, und auf ihrer Oberfläche bildete sich ein irisirendes Häutchen. In der Kälte blieb sie klar. Erwärmt entstand ein solches Häutchen immer wieder von Neuem. Die Flüssigkeit wurde eingetrocknet, in wenig Alkohol gelöst und in der Kälte mit Aether versetzt. Der entstehende, leicht gelbliche, amorphe Niederschlag setzte sich

nur langsam ab. Er wurde über Schwefelsäure getrocknet. Mit diesem Ouabain, das dem gleich zu schildernden Merck'schen Präparat an Wirksamkeit nahe kommt, habe ich ebenfalls Thierversuche angestellt. Herr E. Merck, dem ich eine entsprechende Menge des Rohmaterials zur Verfügung stellte, hatte die grosse Freundlichkeit, seinerseits Versuche zur Gewinnung eines kristallinen Produktes zu unternehmen. Diese schlugen fehl. Es wurde Rinde und Holz verarbeitet und nur ein gelblicher amorpher Körper erhalten. Derselbe stellt jedoch ein einheitliches, reines Produkt dar, und ich stehe keinen Augenblick an, dasselbe als das wirksame Princip von *Acokanthera Deflersii* u. A. *Schimperi* zu erklären. Die von mir erhaltenen Präparate kommen demselben in den Eigenschaften nahe.

Auf eine sehr bemerkenswerthe Thatsache will ich schliesslich noch hinweisen, die, soviel ich weiss, sehr wenige oder keine Analoga hat. Kocht man alte Holzstücke von *Acokanthera Deflersii* mit Wasser, so tritt auch nach tagelangem Stehen keine Veränderung ein. Behandelt man aber in gleicher Weise das Holz junger Aestchen, das meist auf dem Schnitte einen grüngelblichen Farbenton erkennen lässt, so wird die Lösung nach 12 bis 24 Stunden sehr schön grün. Bei geeigneter Concentration erkennt man einen scharf abgegrenzten Absorptionsstreifen zwischen B und C, näher an B liegend.

Das Grünwerden geht im Glase von oben nach unten vor sich. Abschluss von Licht und Luft verzögern den Vorgang ganz beträchtlich.

Die Grünfärbung der Lösung schwindet beim Stehen spontan und geht allmählich in gelb über. Die Entfärbung beruht auf einem Reductionsprozess. Hydroxylamin schafft alsbald aus der grünen eine gelbe Farbe. Man hat es nicht in der Hand, aus der gelb gewordenen Lösung wieder eine grüne herzustellen. Auch Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd vermag dies nicht, auch nicht die Behandlung mit chlorsaurem Kali. Säuren führen die grüne Farbe in eine violettrothe über.

Das amorphe Ouabain.

Das amorphe Ouabain — so will ich das Merck'sche Produkt nennen — ist ein gelbliches, sehr hygroskopisches

Pulver. Langes Trocknen über Schwefelsäure lässt es fast weiss werden. Es ist aschefrei und frei von Stickstoff, Chlor und Schwefel. Der Geschmack ist stark und anhaltend bitter.

Ein Schmelzpunkt liess sich nicht exact bestimmen. Bei 170—180° C. bläht sich das Pulver ein wenig, entwickelt Gas, wird porös und behielt noch bei 200° C. den gleichen Zustand.

Es ist in kaltem Wasser sehr reichlich und leicht mit gelblicher Farbe, — wenn gut getrocknet fast farblos — löslich, ebenso in Alkohol und Formamid. Aus der alkoholischen Lösung fällt es durch Aetherzusatz fast ganz aus. Gerbsäure und Phosphorwolframsäure erzeugen in wässrigen sauren Lösungen des Körpers weisse, sich bald zusammenballende Niederschläge. Neutrales Bleiacetat lässt solche Lösungen unverändert.

Die Substanz wurde in der Probe 1 nur über Schwefelsäure und der Probe 2 bei 100° getrocknet. Die Verbrennung geschah im Schiffchen im Sauerstoffstrom¹⁾.

1. 0,1140 Substanz geben 0,2438 CO₂, entsprechend 0,06649 C = 58,32 pCt. und 0,0822 H₂O, entsprechend 0,00913 H = 8,01 pCt. H.
2. 0,2441 Substanz geben 0,5309 CO₂, entsprechend 0,14479 C = 59,3 pCt. C, und 0,1732 H₂O, entsprechend 0,01924 H = 7,88 pCt. H.

Gefunden wurde demnach:

	1.	2.
C	58,32	59,35
H	8,01	7,88
O	33,67	32,77.

Die Differenz gleicht sich in 2. durch das stärkere Trocknen aus. Man ersieht hieraus, dass das Produkt in seinen Eigenschaften und seiner Zusammensetzung ein anderes ist, als das Ouabain von Arnaud.

Die wässrige Lösung dreht die Ebene des polarisirten Lichtes nach links. Ich bestimmte:

$$[\alpha]_D = - 32^\circ,$$

bei $t = 18,5$, für eine wässrige, kaltbereitete 2procentige Lösung.

In concentrirter Schwefelsäure löst sich das Ouabain schon in der Kälte. Die so erhaltene Lösung fluorescirt grün

¹⁾ Mein Zuhörer Hr. Dr. Eschbaum führte sie aus.

und zeigt, frisch hergestellt, einen schmalen, etwas verwaschenen Absorptionsstreifen bei 15 der Millimeterscala ($D = 20$). Von 40 ab besteht totale Absorption. Auch die wässrigen Auszüge des Holzes und der Rinde von *Acokanthera Deflersii* geben auf Zusatz von concentrirter Schwefelsäure die Fluorescenz in Grün. Die Reaction ist ausserordentlich fein und lässt sich auch auf einem Porzellandeckel anstellen. Es entsteht nach einiger Zeit eine schön grüne Färbung wo die Berührung mit Ouabain oder solches enthaltenden Flüssigkeiten stattfindet. Das harzartige Carissin giebt diese Reaction nicht.

Die wässrige Lösung reducirt alkalische Kupferlösung nur andeutungsweise. Kocht man sie mit Salzsäure, so trübt sie sich stark. Beim weiteren Kochen scheidet sich auf der Oberfläche der Flüssigkeit ein Körper in ölähnlichen Tropfen ab, der sofort fest wird und sich auch sofort zu einem röthlich-gelben trocknen Pulver zerreiben lässt. Derselbe ist in kaltem Wasser, Aether, Chloroform unlöslich, löslich in Alkohol. In kochendem Wasser löst er sich theilweise. Der braune Antheil bleibt ungelöst. Beim Erkalten scheidet sich das Gelöste emulsionsartig wieder ab. Lässt man die Lösung freiwillig verdunsten, so erhält man ein gelblich-weisses Pulver mit den vorbenannten Eigenschaften. Ich will den Stoff Carissol nennen. Seine toxikologischen Eigenschaften werde ich später besprechen. Das Filtrat der Ouabain-Zerlegung besitzt Zucker.

Wirkung der *Acokanthera Deflersii*, des daraus dargestellten Ouabaïns und des Carissols.

a) Abkochungen von Holz und Rinde.

Bringt man kleine Mengen von Abkochungen der Rinde oder des Holzes von *Acokanthera Deflersii* — die sich übrigens Monate lang unzersetzt und wirksam erhalten — Kaninchen in das Unterhautzellgewebe, so vergeht einige Zeit — etwa 10 Minuten, ehe die ersten Symptome sichtbar werden. Dieselben bestehen in einer Beschleunigung der Athmung, welcher Dyspnoe folgt. Bei weissen Thieren lässt sich die damit einhergehende Cyanose erkennen. Die Respirationshülfsmuskeln werden in ausgiebigster Weise in Anspruch genommen. Die Athmung wird giemend. Die Herzthätigkeit nimmt schnell ab und

wird unregelmässig. Die künstliche Athmung ist nicht im Stande den tödtlichen Ausgang, dem gewöhnlich Krämpfe vorangehen, abzuwehren. Man findet bei der Section vereinzelte subpleurale Ecchymosen und Lungenhyperämie. Das Herz macht noch für kurze Zeit peristaltische Bewegungen.

Tauben, die in gleicher Weise behandelt wurden, erbrechen bald nach der Beibringung des Mittels und gehen unter Dyspnoe in wenigen Minuten zu Grunde.

Bei Fröschen erfolgt quantitativ und qualitativ Abnahme der Herzthätigkeit bis zum Stillstand in Systole.

b) Amorphes Ouabaïn.

Die von mir und von Herrn Merck dargestellten bitter schmeckenden Präparate wirken gleich — die letzteren wegen der grösseren Reinheit etwas stärker.

Zuvörderst sei auf die Eigenschaft des Ouabaïn hingewiesen, die Schleimhäute tief zu anästhesiren. Schon Gley hat diese Eigenschaft erkannt. Die Anästhesie an der Cornea tritt, in ähnlicher Weise wie ich dies vom Erythrophläin nachwies, später als beim Cocain ein, ist aber tiefer und anhaltender. Als Besonderheit der Empfindungslähmung durch Ouabaïn wird von Gley, der wie ich glaube mit einem kristallinischen Präparat von Arnaud arbeitete — angeführt, dass die Empfindung für tactile Reize mehr schwindet, als die für die Kälte. Am Kinnchenaugen entsteht zudem Myosis.

Injicirt man Fröschen (*Rana esculenta*) 0,0005 bis 0,002 g dieses Ouabaïns, so erscheint nach etwa 5 Minuten die Athmung beschleunigt. Noch nach $\frac{3}{4}$ Stunden nimmt man kein anderes auffälliges Symptom wahr. Erst später wird ein Verlust der willkürlichen Bewegungen bemerkbar. Die Beine liegen gelähmt da. Muskelzuckungen erfolgen auf directe Reizung nur sehr träge. Legt man das Herz frei, so findet man Herzstillstand in stärkster Systole.

Die Beobachtung an Fröschen mit blossgelegtem Herzen lehrt, dass bald nach der Einspritzung der oben genannten Dosen die normale Pulszahl für wenige Minuten vermehrt ist, dabei der Ventrikel sich stärker füllt, dann aber plötzlich die Ventrikelfüllung anfängt unvollständig und bald auch ungleich-

mässig zu werden. Immer geringer wird die Blutmasse, die durch die Vorhofsystole in ihn hineingepresst wird, weiterhin beobachtet man nur noch wie kleine punktförmige aneurysmatische Anschwellungen auf der Oberfläche des Ventrikels entstehen, und schliesslich findet sich dieser in dem Zustand der denkbar vollkommensten Contraction. Er zeigt bald die Kriterien der Todtenstarre. Atropin ändert hieran nichts, selbst wenn man es schon früh auf das Herz bringt.

Die Dauer dieses Vorganges von der Einspritzung bis zum Herzstillstande beträgt durchschnittlich etwa 7—8 Minuten.

In diesem Zustande sind Sensibilität, Motilität und Reflexerregbarkeit vollkommen erhalten. Meistens dauert es dann noch 25—35 Minuten bis allmählich diese Functionen ganz erloschen sind. Die Lähmung der Extremitäten erweist sich als eine reine Muskellähmung, wie sie bei Giften aus der Digitalin-gruppe ja gewöhnlich entstehen.

Bei Kaninchen, die 3—5 mg Ouabain subcutan erhalten haben, entsteht nach 2—3 Minuten Lecken, Speicheln; die Thiere legen sich flach auf den Bauch hin; leichtes Zittern am Kopf erscheint, und nach etwa 25—30 Minuten beginnt die Athmung giemend zu werden. Die Respirationshülfsmuskeln werden in Anspruch genommen, der Kopf bei jeder Inspiration weit nach vorn gestreckt. Die Dyspnoe wächst, Exophthalmus erscheint und unter klonischen Krämpfen erfolgt der Tod.

Weder vorherige Atropineinspritzung noch die künstliche Athmung, noch die Chloroformnarkose sind im Stande, wesentliche Veränderungen in dem geschilderten Verlaufe und Ausgange herbeizuführen.

Die tödtliche Dosis des amorphen Ouabains beträgt vom Unterhautzellgewebe aus pro Kilo Kaninchen 0,002 g. Tauben enden durch 0,003—0,005 g in 3—10 Minuten unter anhaltendem Erbrechen und schwerster Dyspnoe.

Vom Magen aus wirkt Ouabain ebenfalls giftig. Zur Illustration dieser Thatsache mögen die folgenden beiden Versuche dienen:

Einem mittelgrossen Kaninchen wird 0,01 g Ouabain in den Magen injicirt. Sehr bald beginnen Kauen und Lecken. Nach 11 Min. legt es sich auf die Seite, die Athmung wird tief um bald einer Apnoe von etwa 1 Min. Dauer

Platz zu machen; dann folgt abermals tiefere Dyspnoe und nach etwa 15 Min. der Tod.

Ein zweites, kleineres Thier erhält 0,005 g Ouabain auf dieselbe Weise. Kau- und Leckbewegungen, Zähneknirschen werden nach 4 Min. von den ersten Athemstörungen gefolgt. Es entstehen zwei tiefe, krampfartige Inspirationen, worauf die Athmung für eine kurze Zeit etwas mühevoll wird, sonst aber normal bleibt. Nach 7 Min. erscheinen tonische und klonische Krämpfe, Apnoe, Dyspnoe und nach 13 Min. der Tod.

Berücksichtigt man das geschilderte Verhalten des Herzens, so wird klar, dass die Störung des Gaswechsels in der Lunge durch die gestörte Herzbewegung Ursache der Dyspnoe und des Todes sein muss. Ich glaube nicht, dass nebenher noch eine directe Einwirkung auf das Athmungscentrum geht, zumal die künstliche Athmung nichts an dem zwingenden Verlaufe zu ändern vermag.

c) Das Carissol.

Dieses gut ausgewaschene Spaltungsprodukt besitzt keine örtlich anästhetischen Wirkungen. Injicirt man Fröschen eine mittelst heissen Wassers, oder durch Lösen in einem Tropfen Alkohol und Fällung mit Wasser hergestellte Emulsion, so bleibt die Herzthätigkeit im Gegensatz zu dem Ouabain qualitativ sehr lange unverändert. Die Zahl der Pulsationen nimmt nach 2 bis 3 Stunden nur ab. Dagegen werden die Glieder nach 3 bis 5 Stunden gelähmt. Die Muskelsubstanz wird direct getroffen. Ihre Erregbarkeit nimmt allmählich ab. Die Herzthätigkeit überdauert die Lähmung um mehrere Stunden.

Bei Kaninchen sah ich Beschleunigung, Unregelmässigkeit und Schwerathmigkeit nach subcutaner Beibringung von 0,1 bis 0,2 g auftreten. Diese Störungen schwanden nach etwa 20 bis 30 Minuten. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde erschien Zähneknirschen und ein somnolenter Zustand, in welchem das Thier mit geschlossenen Augen unbeweglich, gleichmässig und ruhig athmend verharrete. Bisweilen gesellte sich hierzu noch Zittern des Kopfes. Berührung veranlasst Aufschrecken und für einige Minuten scheinbar normales Verhalten. Sehr bald tritt jedoch der alte Zustand wieder ein. Nach 5—6 Stunden kann das Thier normal sein. In einigen Versuchen schloss sich jedoch motorische Schwäche an die Somnolenz an. Das Thier fällt um, macht eine Zeit

lang vergebliche Anstrengungen um sich zu erheben; schliesslich gelingt es wohl, aber nach einiger Zeit erfolgt der Tod ohne Krampf.

Bei einer Taube erschien nach subcutaner Beibringung einer kleinen Quantität nach 4 Minuten motorische Schwäche. Sie hockte nieder; nach 9 Minuten fiel sie um. Die Athmung war noch normal. Nach 12 Minuten erfolgte der Tod unter Dyspnoe. Das Herz machte nur noch leichte peristaltische Bewegungen.

II. *Acokanthera Ouabaïo*.

Unter diesem Namen besitzt Herr Schweinfurth in seinem Herbarium einige Zweige, die „verbrieft“ aus der Hildebrandt'schen Sammlung (No. 1431) herkommen. Ich erhielt einige winzige Zweigstückchen (Gesammtgewicht 1 g), die ich zum Nachweis der toxischen Eigenschaften dieser Species (?) benutzte.

Das Holz der Zweige und Blattstiele schmeckt intensiv bitter. Die bei der *Acokanthera Defflersii* beobachtete Grünfärbung in Decocten, konnte ich hier nicht wahrnehmen. Die Droge ist aber in allen Theilen braun. Die holzigen Theile lassen die Festigkeit, die bei frischer *Acokanthera Defflersii* vorhanden ist, vermissen.

Eine andere Anwendungsform als die Abkochung dieser Stückchen konnte nicht in Frage kommen. Die Abkochung besitzt den Geruch von *Acokanthera Defflersii* sehr abgeschwächt.

Beim Frosche ergab sich der gleiche Befund wie nach Anwendung der *Acokanthera Defflersii* bezw. des daraus gewonnenen Ouabaïns. Die primäre Beschleunigung der Herzthätigkeit war aber bedeutender, auch zeitlich ausgedehnter. Die Differenz erkläre ich durch die Geringfügigkeit der angewandten Dosis.

Ein Kaninchen erhielt die Abkochung einiger Blättchen nebst Blattstielen subcutan injicirt. Die Störungen in der Athmung trugen denselben Typus wie die vom Ouabaïn beschriebenen. Der Tod erfolgte 22 Minuten nach Einbringung des Giftes.

Einer jungen Katze wurde die Abkochung von 0,5 g des von der Rinde möglichst befreiten Zweigholzes subcutan in drei Malen eingeführt.

3,15 Min. Erste Injection.

3,45 Min. mehrfaches Erbrechen, Beschleunigung der Athmung.

4,15 Min. Zweite Injection.

4,24 Min. Die Respiration ist ruhiger geworden. Das Thier sitzt wie betäubt, mit geschlossenen Augen; dann Erbrechen.

4,46 Min. Dritte Injection, nach welcher Erbrechen noch häufig erscheint.

5,7 Min. Klonische und tonische Krämpfe erscheinen. Eigenthümliches stöhnendes Heulen. In den freien Intervallen zwischen den Krämpfen erkennt man die Parese der Extremitäten. Es stellt sich typisches Cheyne-Stokes'sches Athmen ein. Die apnoischen Pausen werden immer länger, und unter tiefster Dyspnoe erfolgt 5,15 Min. der Tod.

III. *Acokanthera Schimperi*.

Die im abyssinischen Hochland vorkommende *Acokanthera Schimperi* wird, wie Schimper angiebt, von den Eingebornen in Tigre zum Vergiften von Hyänen gebraucht. Mir standen einige dicke Stammstücke zur Verfügung, die von Herrn Schweinfurth gesammelt und als *Acokanthera Schimperi* bestimmt waren.

Ausserdem konnte ich Zweigstückchen von älteren Herbar-exemplaren des Herrn Schweinfurth zum Vergleich heranziehen.

Alle Theile der Pflanze schmecken intensiv bitter. Es gilt dies sogar auch von den Blüten. Sie geben den bitteren Bestandtheil an Wasser ab. Wässrige, heiss bereitete Auszüge geben, wie *Acokanthera Defflersii*, mit Gerbsäure oder Phosphorwolframsäure Niederschläge. Auch das alte Holz liefert, falls man es von einer frischen Sägestelle nimmt, und mit Wasser kurze Zeit kocht, nach etwa 12 Stunden eine schöne grüne Färbung der Flüssigkeit, die sich spektroskopisch und anderweitig so verhält, wie ich dies bei der *Acokanthera Defflersii* geschildert habe. Der Geruch der Abkochung ist identisch mit dem der *Acokanthera Defflersii*.

Aus dem nicht grossen Material an Holz, das ich besass, versuchte ich eine Darstellung des wirksamen Principes nach

den von mir oben geschilderten Verfahrungsweisen. Sowohl die Gerbsäure-, als auch die Aetherfällung lieferten eine gelbe, sehr hygroskopische im trockenen Zustande spröde, in Wasser und Alkohol leicht lösliche, stickstofffreie, glykosidische Masse.

Sie färbt sich mit concentrirter Schwefelsäure auf dem Tiegeldeckel grün und zeigt im Reagensglase die Fluorescenz in Grün, die ich vom Ouabain beschrieb.

Diesem Verhalten, sowie ihren Wirkungen an Kalt- und Warmblütern nach, halte ich sie für Ouabain. Sie erzeugt wie das aus *Acokanthera Defflersii* dargestellte Präparat auf Schleimhäuten Anästhesie, bei Fröschen systolischen Herzstillstand und bei Warmblütern schwere Athmungsstörungen mit Krämpfen. Selbst das feine Zweigholz eines über 30 Jahre alten Herbarexemplars, äussert noch die vollen Wirkungen frischen Holzes, auch wenn sehr kleine Mengen benutzt werden. Ich sah eine ausgewachsene Katze zu Grunde gehen, nachdem ich ihr eine Abkochung aus nur 0,15 g solchen Holzes subcutan eingeführt hatte. Der Gehalt desselben an Ouabain muss grösser sein, als Arnaud von seinem Rohmaterial angiebt. Ein Gehalt von 3 pro Mille würde für 0,15 g nur 0,0004 g entsprechen. Mit einer solchen Menge Ouabain erhält man aber bei Katzen wohl Wirkungen, aber keine schwere Vergiftung.

Es hat ein Interesse, den Ablauf der Symptome nach Einbringung einer so kleinen Menge alten Rohmaterials kennen zu lernen.

Eine Katze erhält die eine Hälfte des durch heisses Wasser aus 0,15 g *Acokanthera Schimperi* Ausziehbaren subcutan injicirt. Sehr bald wird sie still, will ihren Käfig nicht verlassen. Nach 13 Min. beginnt eine merkliche Unruhe. Nach 20 Min. erscheint Erbrechen, das sich nach 31 und 33 Min. wiederholt. Nach 43 Min. wird die Athmung beschleunigt. Nach 53 Min. wird die zweite Hälfte eingespritzt. Nach 58 Min. erfolgt eine heftige tetanische Zuckung. Der Körper ist bretthart. Nach der Relaxation tritt der Cheyne-Stokes'sche Athemtypus ein. Die Intervalle sind ungleichmässig und dauern ziemlich lange. Nach 68 Min. erfolgt der Tod. Das Herz zeigte bei der sofortigen Oeffnung die bekannten peristaltischen Bewegungen.

Ein ähnliches Resultat erhielt ich bei einer anderen Katze nach Einspritzung von 0,006 g meines aus *Acokanthera Schimperi* gewonnenen Ouabains.

IV. *Acokanthera venenata*.

Während die bisher genannten *Acokanthera*-Species im Norden von Afrika und vereinzelt auch in Arabien vorkommen, ist die Heimath der *Acokanthera venenata* das südliche Afrika.

Mir ging vor einigen Jahren von Herrn Schuchardt in Görlitz eine Offerte zu, ihm eine Partie Blätter dieser Pflanze abzukaufen. Bei diesem Angebot fand sich der Bericht eines Herrn Andrew Smith, aus dem hervorging, dass *Acokanthera venenata* als Zusatz zum Pfeilgift der Buschmänner verwandt werde und sich Arnaud vergeblich bemüht habe, aus den Blättern und anderen Pflanzentheilen das active Prinzip zu isoliren.

Nachdem ich die Untersuchung der drei vorgenannten Species der Gattung *Acokanthera* bereits beendet hatte, war Herr Schweinfurth auf meine Bitte so freundlich, mir aus dem Garten des Herrn Hanbury (La Mortola bei Ventimiglia) eine kleine Probe der dort wachsenden *Acokanthera venenata* durch Vermittelung von Herrn Prof. Penzig zu besorgen.

Ein doppeltes Interesse knüpfte sich an dieses Präparat. Einerseits konnte eventuell die Zusammengehörigkeit der Wirkung dieser Species zu den drei bisher abgehandelten nachgewiesen, andererseits aber erkannt werden, ob die Droge auf italienischem Boden ihre Wirksamkeit behalten habe.

Kocht man das von der Rinde befreite Zweigholz mit Wasser, so entsteht der eigenthümliche, besonders stark ausgeprägte, mehrfach bereits erwähnte Geruch. Die Lösung schmeckt intensiv bitter. Die Rindenabkochungen sind roth und behalten diese Farbe. Kocht man dagegen das Holz einige Minuten mit Wasser, so wird die gelbe Lösung wie die von *Acokanthera Deffersii* und *Schimperi* nach etwa 24 Stunden schön grün. Der heiss bereitete alkoholische Auszug enthält nach dem Einengen — was ich bei den übrigen untersuchten Species nicht fand — Chlorophyll, das spektroskopisch nachgewiesen wurde. Ich verweise darauf, dass das Präparat frisch aus La Mortola gekommen war.

Das nur etwa 25 g betragende Material (2 Zweigstücke) nutzte ich in folgender Weise aus. Einen Theil (Rinde und Holz) extrahirte ich mit kochendem Alkohol (96 pCt.). In der

Hitze blieb die Lösung klar, in der Kälte wurde sie milchig, noch mehr auf Wasserzusatz. Aether löst den harzartigen Stoff, der die Ursache dieser Emulsion ist, auf. Die Analogie zu dem Verhalten der *Acokanthera Deflersii* ist hiernach klar. Der nach der Beseitigung dieses Harzes durch Aether bleibende, in Wasser lösliche Rückstand, wurde über Schwefelsäure getrocknet. Er gab nicht die für Ouabaïn typische Fluorescenz in Grün nach dem Zusammenbringen mit concentrirter Schwefelsäure und fiel auch nicht durch Gerbsäure aus.

Bei Fröschen erzeugte er beschleunigte Athmung, vorzugsweise Schlundathmung, sodann auffallend starke diastolische Ausdehnung der Vorhöfe und des Ventrikels, allmähliche Abnahme in der Frequenz, aber keinen systolischen Herzstillstand. Die Lähmung aller Extremitäten wird vollständig, ehe das Herz stillsteht. Auffällig ist es, dass durch Berühren des Thieres — was ich in mehreren Versuchen sah —, ein diastolischer Herzstillstand reflectorisch eintritt. Derselbe hält etwa 10—30 Sekunden an.

Ein anderer Theil meines kleinen Vorraths wurde mit heissem Wasser ausgezogen, der Auszug mit Bleiacetat gefällt, das Filtrat entbleit, eingeengt und über Schwefelsäure getrocknet. Es blieb eine gelbe, amorphe, glykosidische, mit Gerbsäure nicht fällbare und mit Schwefelsäure nicht fluorescirende Masse, die an Fröschen genau so wirkte, wie ich es soeben von dem ersten Präparat beschrieb.

Ist somit die Uebereinstimmung mit dem wirksamen Bestandtheil der vorgenannten *Acokanthera*-Species soweit ich es untersuchen konnte weder in chemischer noch toxischer Wirkung an Fröschen nachweisbar, so gleicht bei Warmblütern (Tauben, Kaninchen) das Wirkungsbild dem durch reines Ouabaïn erzeugbaren.

Tauben erbrechen anhaltend nach subcutaner Einspritzung sowohl des wässrigen Holzauszuges (0,05 g des Holzes) als auch dem durch Blei gereinigten trocknen Extract (0,005), bekommen Dyspnoe und gehen unter Krämpfen zu Grunde. Das Herz steht still.

Mittelgrosse Kaninchen, denen das Wasserlösliche von 1 g des Holzes subcutan beigebracht wird, bekommen nach 12 Minuten die ersten Athemstörungen. Die Inspirationen werden laut,

giemend, die Flanken tief eingezogen, der Kopf vorgestreckt, Kauen, Lecken, Zähneknirschen folgen, immer beschwerlicher wird die Athmung und die Expiration erfolgt unter einem eigenthümlichen knarrenden Geräusch; der Kopf sinkt auf den Tisch. Die Zahl der Athemzüge, die anfangs vermehrt war, nimmt dann allmählich wieder ab, und auch der dyspnoetische Charakter, der sichtbare Lufthunger, schwindet. Nach 45 Minuten kann die Restitution erfolgt sein.

Ein Auszug aus 3 g Holz tödtet ein solches Thier unter schwerster Dyspnoe, in die apnoische Intervalle eingeschoben sind, in etwa 19—20 Minuten. Eigenartige, blitzschnelle Kopfschüttelungen gehen der Athemnoth voran.

Von dem durch Bleifällung erhaltenen gelben Pulver tödten schon 0,03 g unter genau den gleichen Symptomen in 12 Minuten. Die Section zeigt ein stillstehendes, unerregbares Herz.

V. *Carissa edulis*.

Diese Species erwies sich im Holz und den Blättern als absolut ungiftig. Die wässrigen Abkochungen schmecken nicht bitter und werden nicht grün.

VI. *Carissa bispinata*.

Dem hiesigen botanischen Garten verdanke ich einen kleinen Zweig dieser Species. Derselbe lieferte beim Kochen mit Wasser den bei den übrigen Species wahrgenommenen eigenthümlichen Geruch. Der Auszug schmeckt nicht bitter. Die Abkochung wird nicht grün, sondern ist und bleibt gelbroth. Giftwirkungen fehlen vollkommen.

Somit sind *Acokanthera Defflersii*, *Acokanthera Schimperii*, *Acokanthera Ouabaïo* und *Acokanthera venenata* als hervorragende Gifte anzusprechen. Die drei erstgenannten enthalten aller Wahrscheinlichkeit nach das gleiche giftige Princip Ouabaïn, das letzte, die *Acokanthera venenata* einen diesem in der Stärke der Giftwirkung gleichkommenden Stoff. Ueber seinen Charakter und eventuellen Zusammenhang mit dem wahren Ouabaïn wer-

den erst Untersuchungen mit genügendem Material Aufschluss geben können. Soweit ich es habe feststellen können, giebt die Bitterkeit des Holzes dieser Apocynaceen ein Kriterium für die Giftigkeit ab¹⁾.

Eine arzneiliche Verwerthung des Holzes der drei erstgenannten Species, vorzugsweise der *Acokanthera Defflersii* Schweinfurth, halte ich für möglich.

XII.

Beiträge zur Lehre von der menschlichen Tuberculose.

Aus dem Leichenhause des Kantonsspitals zu St. Gallen (Dr. Hanau).

Von Dr. med. Emil Schlenker,

prakt. Arzt zu Basel, gewesenem Assistenzarzt der medicinischen Aetheilung
des Kantonsspitals zu St. Gallen.

(Schluss von S. 180.)

e. 5 Fälle von doppelseitiger zum Theil älterer descendirender Tuberculose der Halslymphdrüsen, bei nicht tuberculösen, aber vielfach narbigen Tonsillen bei gleichzeitiger geringerer älterer Lungenphthise, bezw. deren Residuen und in zwei Fällen neben Befunden, welche erlauben auf eine Fütterungstuberculose zu schliessen.

13. Näf, 24 Jahre, secirt am 21. Januar 1892.

Anatomische Diagnose.

Hernia incarcerata operata inguinalis. (Todesursache) Alte Spitzentuberculose. (In der linken Spitze haselnussgrosse schwarze Induration mit bis hanfkorngrossen käsigen Einschlüssen, etwas tiefer ein erbsengrosser Käseheerd, mit grauschwärzlicher Narbenkapsel. Rechte Lunge eine kleine, grauschwärzliche fibröse Stelle in der Spitze einer Pleuraadhäsion entsprechend.) Tuberculose der vorderen Mediastinaldrüsen, der Halsdrüsen, einiger Bronchialdrüsen. Fragliche Tuberculose der peripankreatischen Drüsen. Pleuraadhäsionen.

¹⁾ Näheres hierüber vid. Lewin, Botan. Jahrbüch., a. a. O.