

Chemisch-pharmakologische Untersuchung

des

Cephalanthins.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Magisters der Pharmacie

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserl.
Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Carl Mohrberg

aus Curland.



Öffentliche Opponenten:

Mag. E. van der Bellen — Docent Dr. E. Stadelmann — Prof. Dr. R. Kobert.



Dorpat.

Druck von K. A. Hermann's Buchdruckerei

1891.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Referent: Professor Dr. R. Kobert.

Dorpat, den 15. Mai 1891.

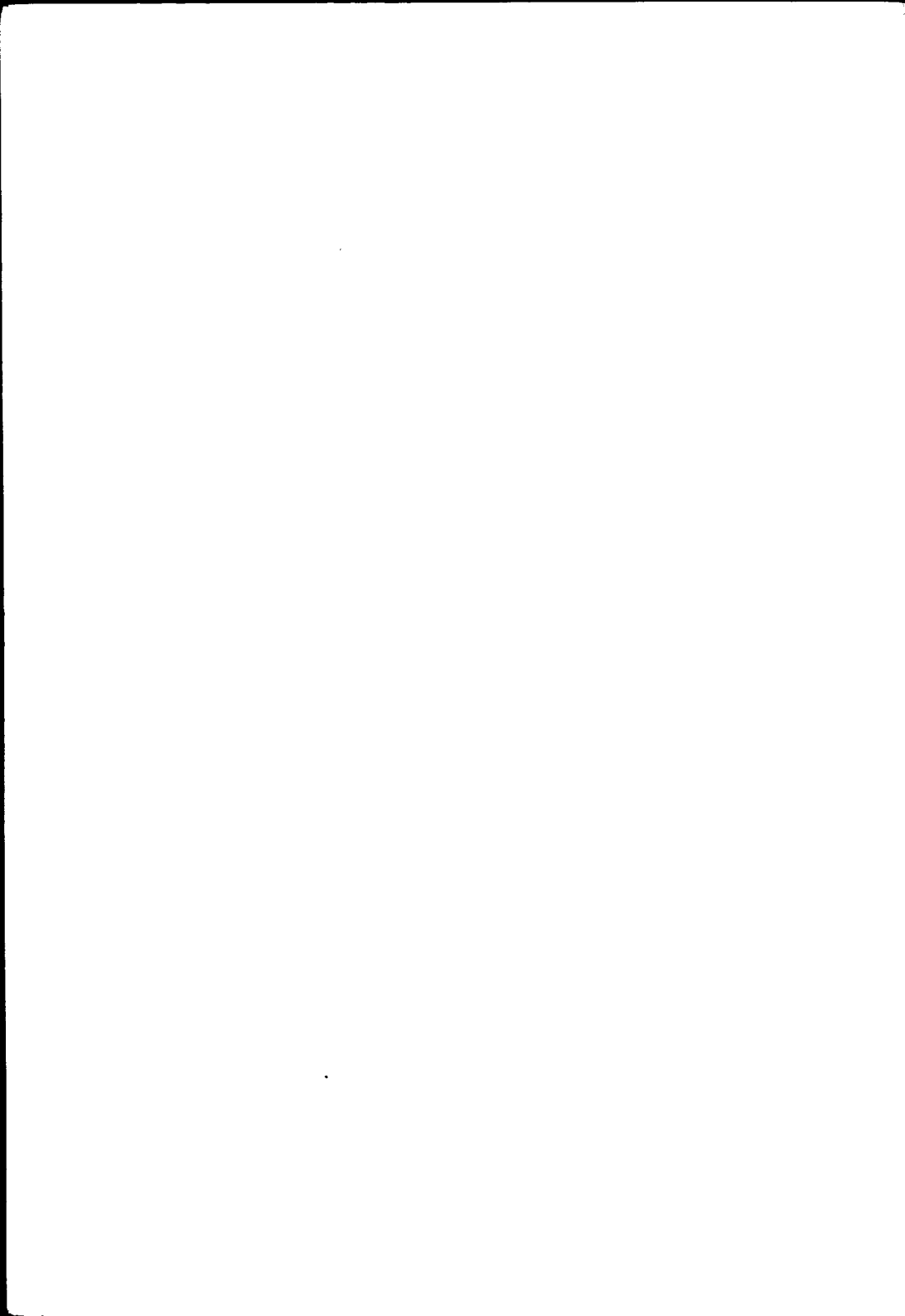
Nr. 251.

Decan: Dragendorff.

Meinem Onkel

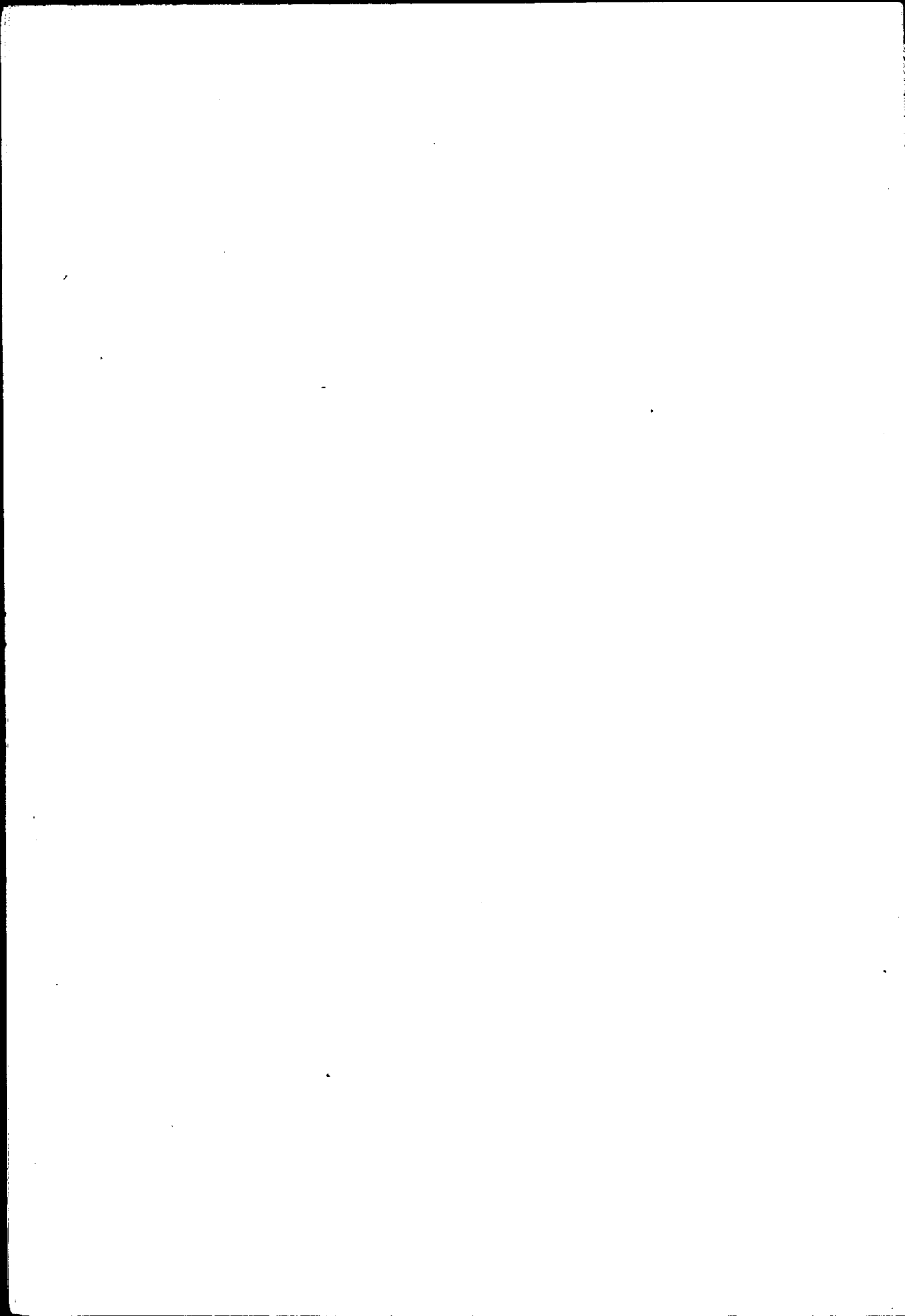
in Dankbarkeit

gewidmet.



Beim Scheiden von der Hochschule spreche ich allen meinen academischen Lehrern, namentlich Herrn Professor Dr. G. Dragendorff, für die Leitung und Förderung meiner Studien meinen tiefgefühlten Dank aus.

Insbesondere gilt derselbe meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. R. Kobert, für die lebenswürdige Unterstützung, die er mir mit Rath und That bei der Abfassung der vorliegenden Arbeit hat zu Theil werden lassen.



Einleitung.

Die *Cephalanthus*-Rinde ist schon wiederholt Gegenstand der Besprechung und chemischer Untersuchungen gewesen; trotzdem herrschen noch einige Unsicherheiten und Meinungsverschiedenheiten in Bezug auf die darin vorhandenen Stoffe. Schon vor mehr als 13 Jahren hat Hattan¹⁾ bei der Verarbeitung dieser Rinde eine dem Aeskulin ähnliche, fluorescirende, krystallinische Säure, einen saponinartigen Körper, Gerbsäure, zwei Harze, von denen das eine Harz glycosidischer Natur ist und nur in Alcohol, das andere in Alcohol und Aether löslich ist, ferner Fett, Gummi, Glycose und Stärke gefunden. Das Vorhandensein einiger der genannten Körper, sowie die Reinheit derselben bezweifelt Claasen²⁾ stark, umsomehr, als er bei seiner weiteren Unter-

1) Analysis of the bark of *ceph. occid.* *Americ. Jour. of Pharmacy*, Vol. XLVI, Nr. 7.

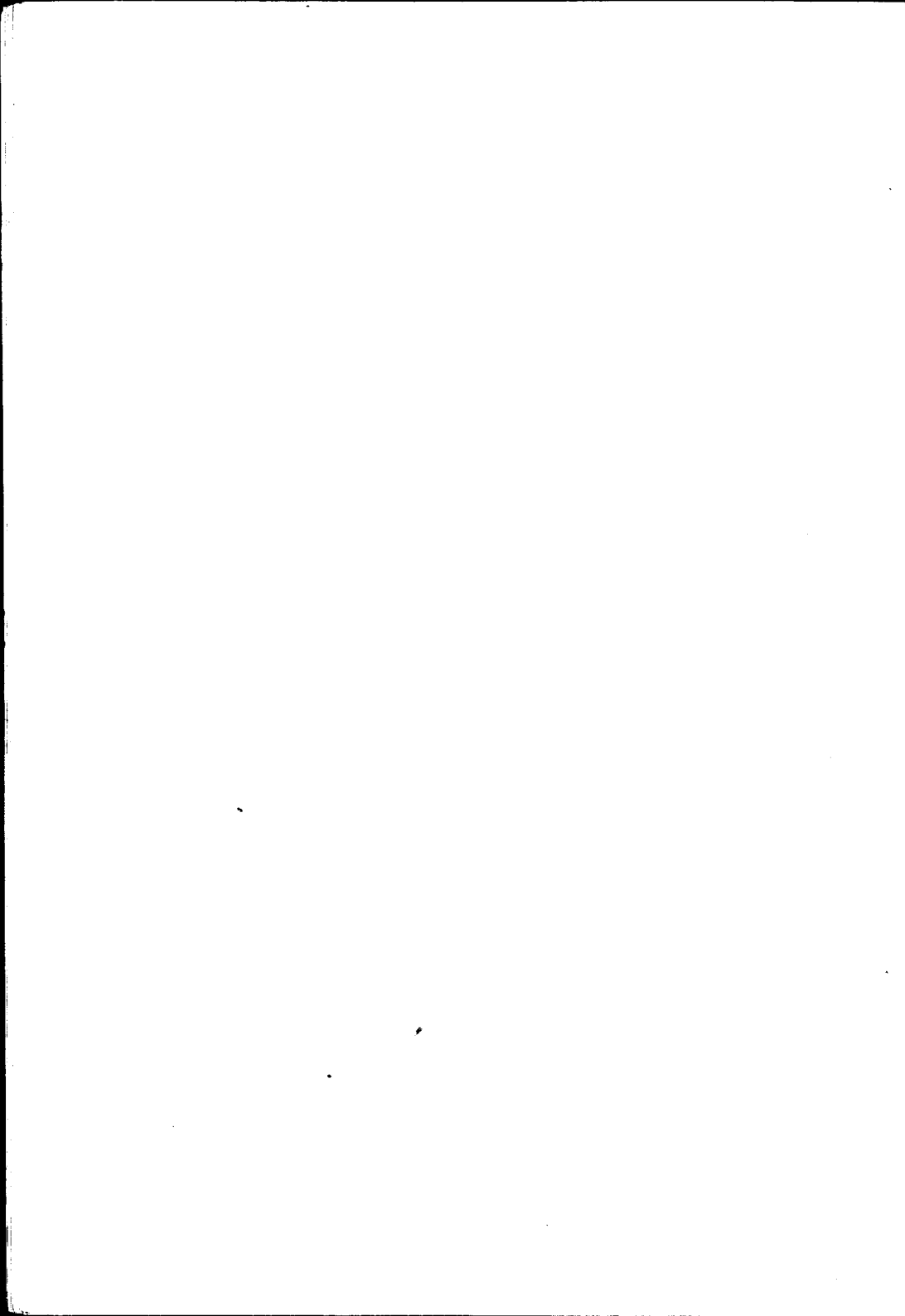
2) *Pharmaceut. Rundschau*, Bd. VII, p. 131.

suchung¹⁾ die fluorescirende Säure nicht als einen einheitlichen Körper, sondern als ein Gemisch von in langen Nadeln krystallisirendem Cephalin²⁾ und krystallinischem, warzenförmige Aggregate bildendem Cephaletin erkannte. Beide Körper sind in vielen ihrer Eigenschaften einander sehr ähnlich, nur dass das letztere, zum Unterschied vom ersteren, nicht die Fehling'sche Lösung reducirt, auch nicht nach vorhergehendem Kochen mit Säuren, und sich in kaltem Wasser, Alcohol und Chloroform leichter löst. Ferner giebt er in dieser Arbeit an, dass der saponinartige Körper nichts weiter als ein cephalanthinhaltiger Extractivstoff sei, der das starke Schäumen und den bitteren Geschmack der wässerigen Abkochung der Rinde verursache. Was das zuletzt Gesagte anbetrifft, so bin ich nicht geneigt, mich dieser Behauptung anzuschliessen, sondern zu Gunsten Hattans mit grosser Wahrscheinlichkeit diesen stark schäumenden Körper als eine Saponinsubstanz anzusehen. Wenn letzterer nur ein cephalanthinhaltiger Extractivstoff wäre, so dürfte er nicht mit physiologischer Kochsalzlösung versetztes Blut auflösen und auch

1) Pharm. Rundschau, Bd. IX, p. 82.

2) Dem Schöpfer dieses Namens scheint es unbekannt gewesen zu sein, dass man unter Cephalin in der Chemie einen dem Lecithin verwandten Stoff, der im Gehirn vorkommt und beim Kochen mit Baryt in Glycerin-Phosphorsäure und unbekannte Basen zerlegt wird, versteht.

keine anderen für Saponin sprechenden Eigenschaften besitzen. Für den Saponingehalt spricht auch die Heilwirkung der Rinde, indem sie in ihrer Heimath wie die Senega als ein hustenstillendes, den Schleimauswurf beförderndes Mittel angewandt wird. Im Verlauf meiner Arbeit werde ich auf diesen Körper noch einmal zurückkommen und über die Eigenschaften desselben einige nähere Angaben machen. Neben dem eigentlichen Zwecke meiner Arbeit, der Untersuchung des Cephalanthins und seiner physiologischen Wirkungen, habe ich auch in den Bereich vorliegender Arbeit die bei der Cephalanthindarstellung als Nebenproducte auftretenden Gerbstoffe und das Saponin gezogen. Die Besprechung dieser beiden Körper findet einen Platz im Anhange.



I. Pharmakognostischer Theil.

Die *Cephalanthus*-Rinde stammt nach Claassen¹⁾ und nach einer Abhandlung in der Real-Encyclopaedie²⁾, von einem bis 4 Meter hohen Strauche, welcher den amerikanischen Namen Button bush, Crane willow, Swamp dogwood führt und von Linné als *Cephalanthus occidentalis* (Synonym: *Cephalant. oppositifolius* Mix.) bezeichnet wird. Den Namen *Cephalanthus* wählte Linné, weil die Blüten (ἄνθος) zu einem Kopf (κεφαλή) vereinigt sind; wenigstens ist dieses die Erklärung von Wittstein³⁾. Auch die englischen Ausdrücke button = Kopf und Crane = cranium oder Kopf deuten darauf hin.

So erklärt es sich wohl auch, dass man sie im Deutschen amerikanische Scabiosa nennt.

Cephalanthus occidentalis gehört der Rubiaceenfamilie, der Gattung *Nauclea* an, soll häufig in den Sümpfen (swamp) Nordamerikas vorkommen, ist besonders durch die in gestielten, kugelförmigen Köpfen dicht zusammengedräng-

1) Pharm. Rundschau, Bd. VII, p. 131.

2) Real-Encyclop. d. ges. Pharm., Bd. II, p. 618.

3) Etym. bot. Handwörterbuch II. Aufl. (Erlangen 1856), p. 172.

ten, weissen Blüthen und durch die maulbeerartigen Sammel Früchte ausgezeichnet. Die von der bekannten Weltfirma Parke Davis & Comp. in Detroit, Nordamerika, bezogene Droge war in ziemlich grossen, 5--8 Kilo Rinde enthaltenden Originalsäcken verpackt. Jeder dieser Säcke trug die Aufschrift *Cephalant. occident. button bush.* Der Firma sei für die Besorgung der Droge hiermit öffentlich gedankt.

Da ich, trotz mehrfachen Nachsuchens, keine einzige Beschreibung über den histiologischen Bau der *Cephalanthusrinde* finden konnte, so will ich nur die Resultate meiner, unter der liebenswürdigen Unterstützung von Prof. Russow ausgeführten Arbeit mittheilen.

Die Rinde kommt in schwach rinnenförmigen, fast flachen, 2—5 mm. dicken Stücken in den Handel, häufig mit anhängenden Holzresten. Die Aussenfläche junger Rinden ist eben, mit graubraunem Kork bedeckt, die der älteren netzförmig rissig, mit tiefen Längsrissen versehen; der Kork ist bei der älteren Rinde durch die Borke ersetzt. Innenfläche hellbraun, fein längsstreifig. Der Bruch der Kork- und Parenchymsschicht ist eben, der der Bastschicht zähe faserig, fast bandartig.

Betrachtet man den Rindenquerschnitt mit der Lupe, so ist nur bei den Zweigrinden eine dünne, graue Korkschicht wahrzunehmen, während diese bei den Stammrinden durch eine braune, grösstentheils die Bastschicht enthaltende Borke ersetzt ist. Die Borke wird durch mehrere hellgraue, parallel oder bogenförmig im braunen Borkengewebe verlaufende Peridermalschichten durchsetzt, welche successive Mittel- und Innenrinde als Schuppen von der inneren Rinde ablösen. Der gleichmässig strahlige Bast grenzt nicht scharf



von der Mittelrinde ab, sondern geht bei jüngeren Rinden allmählich, ohne keilförmige Zuspitzung in letztere über, bei älteren aber unmittelbar in die Peridermalschicht der Borke.

Was den mikroskopischen Bau der Rinde betrifft, so findet man eine Aussen- und Mittelrinde nur bei den, in der Droge sehr spärlich vorhandenen, jüngeren Rinden.

Die Aussenrinde besteht aus tafelförmigen, tangential gestreckten Korkzellen, die einen braunen, mit Fe^2Cl^6 sich schwarz färbenden Inhalt führen.

Die Mittelrinde ist ein Parenchym aus tangential gestreckten Zellen, welche kleine, ovale Stärkekörner und Gerbsäure enthalten. Steinzellen, ebenso Safrtröhren habe ich in keinem Schnitt beobachtet.

Die Innenrinde besteht aus einreihigen, nach aussen sehr regelmässig verlaufenden Markstrahlen und etwas breiteren, nach aussen zugespitzten, ungleich langen Baststrahlen. Die Zellen der Markstrahlen sind mit Stärke und Gerbsäure angefüllt; auf dem Querschnitt sind dieselben radial gestreckt, auf dem Radialschnitt bilden sie ein mauerförmiges Parenchym, auf dem tangentialen Schnitt eine aus scheinbar fast quadratischen Zellen zusammengesetzte Linie. Die Baststrahlen sind aus einem kleinzelligen Parenchym, in welchem stark zusammengeschrumpfte, auf dem Querschnitt kaum wahrnehmbare, auf dem Längsschnitt aber, nach der Färbung mit Anilinblau, deutlicher hervortretende Siebröhren eingebettet sind, und aus den zu regelmässigen, radialen Reihen geordneten Bastfasern zusammengesetzt. Das Bastparenchym enthält mehrere engere, polyedrische, ohne Intercellulargänge dicht verbundene, vertical gestreckte Zellen, die weniger Stärke, aber vielmehr Gerbsäure führen als

die Markstrahlzellen. Die 3—4 tangential neben einander liegenden Bastfasern kennzeichnen sich auf dem Querschnitte mit gelber Farbe als rundliche oder polygonale Zellen mit stark verdickter, um das ziemlich weite Zelllumen geschichteter Wand; auf dem Längsschnitt erscheinen sie langgestreckt, mit ihren spitzen Enden in einander geschoben und zu zusammenhängenden regelmässigen Gruppen vereinigt. Die jüngste Bast- und Markstrahlenschicht wird durch einige concentrisch verlaufende Bastparenchymschichten durchsetzt; dadurch entstehen quadratische oder rechteckige Felder, die von Bastfasern vollständig erfüllt sind.

Die 2—4 über einander liegenden Borkeschuppen bestehen aus abwechselnden Schichten von Periderm und abgestorbenem Bast. Die verschieden dicken, aus scheinbar leeren, tafelförmigen Zellen bestehenden Peridermlagen begrenzen bogenförmig die Borkeschuppen. In den jüngsten Borkeschuppen sind die Markstrahlen und die Bastparenchymschichten weniger aus ihrem regelmässigen Verlauf verschoben als in den älteren. Nach der Behandlung der Schnitte mit Jod werden die Bastzellen hellgelb, die braunen Bastparenchym- und Markstrahlzellen dunkelbraun und die in beiden letzteren Zellen gelegenen Stärkekörner violett gefärbt.

II. Chemischer Theil.

I. Darstellung des Cephalanthins.

Auf den Gerbstoff und das Saponin der Rinde Rücksicht nehmend, habe ich die Darstellungsweise von Claasen¹⁾ dahin modificirt, dass ich die Rinde zuerst mit destillirtem Wasser auskochte und erst darauf das Behandeln des Pressrückstandes mit Kalkwasser folgen liess. 6 Kilo der grob gepulverten Rinde wurden ein Mal mit Wasser ausgekocht, ausgepresst und die schwarzbraune Flüssigkeit durch Absetzenlassen geklärt. Der grösste Theil dieser Flüssigkeit wurde behufs Darstellung des Gerb- und Bitterstoffes, sowie des Saponins einer fractionirten Fällung mit Bleiacetat, resp. einer Bleiessigfällung unterworfen. Der erste, durch theilweisen Bleiacetatzusatz bewirkte Niederschlag bestand hauptsächlich aus den Bleiverbindungen der Farbstoffe und des Cephalanthins, die nachfolgende Fällung aus gerbsaurem Blei und der aus dem neutralen Filtrate vom gerbsauren Blei durch Bleiessig erhaltene Niederschlag aus Saponinblei. Wie schon erwähnt, werden die beiden letzteren Körper im Anhang besprochen.

1) Pharmaceut. Rundschau, Bd. VII, 1889. p. 131.

Was nun die Gewinnung des Cephalanthins aus seiner Bleiverbindung anbetrifft, so kann sie auf zweierlei Art geschehen, entweder durch Auskochen des getrockneten, fein verriebenen Niederschlags mit Alcohol, darauffolgendes Filtriren und Verdunsten des letzteren, oder nach der folgenden, bequemer ausführbaren Methode:

Der Bleiniederschlag des Farb- und Bitterstoffes wird, feucht wie er ist, direct mit verdünnter Ammoniaklösung einige Zeit im Dampfbade digerirt, die neben dem Cephalanthin in Lösung gegangenen Farb- und Gerbstoffe mit Barytwasser ausgefällt und die von letzteren abfiltrirte, nur schwach gefärbte, ammoniakalische Flüssigkeit mit Salzsäure bis zur schwach sauren Reaction versetzt. Das als weissgrauer Bodensatz sich absetzende Cephalanthin wird von der darüberstehenden Flüssigkeit durch Decantiren getrennt, auf dem Filter ausgewaschen, getrocknet und nach der unten angegebenen Methode gereinigt.

Die Hauptmenge des Cephalanthins bleibt beim einmaligen Auskochen der Rinde mit Wasser in den Presskuchen zurück. Um den Rest des Cephalanthins aus den Pressrückständen zu gewinnen, werden dieselben zwei Mal mit überschüssiges Kalkhydrat enthaltendem Wasser über freiem Feuer ausgekocht, nach dem Goliren ausgepresst und die vereinigten Auszüge etwa auf das halbe Volumen concentrirt. In die dunkelbraune, noch heisse Flüssigkeit wird, zur Fällung des überschüssigen Kalkhydrates und des gelösten Farbstoffes, Kohlensäure hineingeleitet und dieselbe 24 Stunden zum Absetzenlassen des Bodensatzes bei Seite gestellt. Man hebt alsdann die klar abgestandene Flüssigkeit vorsichtig mittelst eines Saughebers vom reichlichen, schwarzbraunen Bodensatz ab und bringt letzteren zum Auswaschen aufs

Filter. Das Auswaschen dieses Sedimentes mit destillirtem Wasser dauert sehr lange, indem die durch dasselbe wieder in Lösung gebrachten Verunreinigungen das Waschwasser schleimartig, dicklich und das Filtriren fast unmöglich machen. Man gelangt unvergleichlich rascher zum Ziel, wenn statt des reinen Wassers Kalkwasser zum Auswaschen benutzt wird.

Das mit dem Waschwasser vereinigte ursprüngliche Filtrat scheidet auf Zusatz von Salzsäure einen reichlichen, graubraunen Niederschlag aus, der nach mehrstündigem Stehen sich ganz gut absetzt und vermittelt eines Saughebers von der darüber stehenden Flüssigkeit getrennt wird. Da das Auswaschen auf dem Filter äusserst langsam von Statten geht, so ist dasselbe besser durch Decantiren zu besorgen. Bis die Waschwässer noch sauer sind, geht sehr wenig Cephalanthin in Lösung, recht viel dagegen, fast der dritte Theil der ganzen Ausbeute, wenn die freie Säure durch wiederholtes Waschen weggeschafft ist. Desshalb dürfen die letzten Waschwässer nie fortgeworfen, sondern müssen eingedampft und auf Cephalanthin weiter verarbeitet werden.

Zur weiteren Reinigung des Cephalanthins wird der gut ausgewaschene Niederschlag auf ein Filter gebracht, zwischen Fliesspapier abgepresst und bei gelinder Wärme eingetrocknet. Den fein verriebenen Trockenrückstand erschöpft man dann mehrmals mit Alcohol, filtrirt letzteren ab, concentrirt die vereinigten Lösungen und versetzt sie mit dem 4—5fachen Volumen Aether. Die von der Alcohol-Aetherlösung des Cephalanthins ausgeschiedenen grauweissen Verunreinigungen werden entfernt, der Aether verdunstet und die concentrirte alcoholische Cephalanthinlösung, unter Vermeidung des Umrührens, in überschüssiges destillirtes Wasser gegossen. Die anfangs

auf der Oberfläche des Wassers schwimmende Cephalanthinlösung vermischt sich allmählich mit dem Wasser; die dadurch ausgeschiedenen, schneeweissen Flocken sinken zu Boden, können nun auf einem Filter gesammelt, ausgewaschen und auf porösen Thonplatten getrocknet werden. Wird diese Operation, die Alcohol-Aetherbehandlung, noch einmal wiederholt, so erhält man ein vollkommen klar lösliches, schneeweisses Cephalanthin.

2. Eigenschaften des Cephalanthins.

Dasselbe ist ein lockeres, schneeweisses, amorphes Pulver von äusserst bitterem Geschmack. Zwei Tropfen einer wässrigen Cephalanthinlösung von der Verdünnung 1 : 15.000 schmecken noch deutlich bitter. Es löst sich leicht, farblos und vollkommen klar in Alcohol, Amylalcohol, Essigäther, Ammoniaklösung und Natronlauge, schwieriger in den Lösungen der Alkalicarbonate und der alkalischen Erden. Schwerlöslich ist es dagegen in heissem und kaltem Wasser. Aether und Chloroform, unlöslich in Benzol und Petroläther. Mit einigen Tropfen Alcohol befeuchtet, zerfliesst der Bitterstoff zu einer syrupdicken, kaum gelblichen Flüssigkeit. Das Cephalanthin verhält sich Alkalien gegenüber wie eine schwache Säure, indem es beim Digeriren mit den Carbonaten der Alkalien oder der alkalischen Erden die Kohlensäure aus ihren Verbindungen verdrängt. Aus letzteren Lösungen wird es wieder durch Säuren, selbst durch die organischen Säuren, entweder in Flocken, wenn die Lösung concentrirt war, oder als gelatinöser Niederschlag, wenn die Lösung verdünnt war, ausgeschieden. In alcoholischer Lösung zerfällt es beim Kochen mit Säuren in einen krystallinischen Körper und Glycose.

3. Löslichkeitsbestimmungen.

Die Bestimmung der Löslichkeitsverhältnisse in den verschiedenen Lösungsmitteln wurde auf die Art ausgeführt, dass das stets im Ueberschusse befindliche Cephalanthin mit den nachstehenden Flüssigkeiten 5 Tage, bei einer Temperatur von 18–20° C., unter häufigem Umschütteln in Berührung blieb. Die unter diesen obwaltenden Bedingungen erhaltenen, gesättigten Lösungen in dünnwandige Stöpselgläser schnell filtrirt und gewogen, gaben nach Verdunstung des Lösungsmittels und Trocknen des Rückstandes bei 110° bis zum constanten Gewicht folgende Zahlen:

	gram. Lös.		gram. Ceph.	
1. Wasser . . .	10,827	=	0,0043	= 2540 : 1
2. Siedend. Wasser	6,7265	=	0,0053	= 1269 : 1
3. Officinell. Aether	2,5869	=	0,0299	= 86,5 : 1
4. Essigäther. . .	4,1315	=	0,069	= 59,8 : 1
5. Chloroform . .	4,78	=	0,0084	= 572 : 1
6. Amylalc. . .	2,124	=	0,59	= 3,6 : 1

4. Schmelzpunktbestimmung.

Diese Bestimmungen wurden auf zweierlei Art ausgeführt und unter Anwendung der von Thorpe¹⁾ angegebenen Correctionsformel $T = t + 0,000143n(t - t')$ der Schmelzpunkt berechnet. In dieser Formel bedeuten T = corrig. Temperatur, t = beobachteter Thermometerstand, 0,000143 empirischer Coefficient des Hg. im Glase, t' = mittlere Temperatur des herausragenden Quecksilberfadens, n = Länge des herausragenden Quecksilberfadens des Ther-

1) Phys. chem. Tabellen von Landolt und Börnstein.

mometers. Die von Prof. Dragendorff¹⁾ angegebene Methode, nach welcher die auf ein sehr dünnes Glasplättchen gebrachte Substanz auf dem in einem Becherglase befindlichen Quecksilber im Luftbade erhitzt wird, ergab etwas niedrigere Werthe.

Der andere zur Schmelzpunktbestimmung eingeschlagene Weg bestand darin, dass die Substanz in ein Capillarröhrchen geschüttet, letzteres unmittelbar an dem länglichen Quecksilberbehälter des Thermometers befestigt und nun bei langsamer Steigerung der Temperatur im Luftbade erhitzt wird.

Das bei 110° getrocknete Cephalanthin sintert vor dem Schmelzen allmählich zusammen, fängt bei 177,32° C. an sich zu verflüssigen und verwandelt sich bei 178,92° in eine gelbe Flüssigkeit, die beim Erkalten glasig erstarrt, beim weiteren Erhitzen aber unter Entwicklung eines unangenehmen Geruches sich schwärzt. Mit Anwendung der oben genannten Formel berechnet sich der Schmelzpunkt aus dem mittleren Werthe von 4 Bestimmungen zu 179,3 bis 181° C.

Anfang des Schmelzens.		Ende desselben.	
t = 177,32	} 179,3	t = 178,92	} 181.
n = 104,5		n = 104,5	
t' = 37,1		t' = 37,1	

Der Schmelzpunkt ist hiernach 180,1° C. (corrig.).

5. Polarisation.

Das optische Verhalten des Cephalanthins gegen das polarisirte Licht wurde mittelst des Laurent'schen Halbt

1) Qualit. u. quant. Analyse von Pflanzen u. Pflanzentheilen. 1882, p. 13.

schattenapparates bei homogenem Natronlicht geprüft. In 3% alcoholischer Lösung bei Anwendung eines 2 dm. langen Rohres dreht das Cephalanthin die Polarisationssebene nach rechts. Der Drehungswinkel lässt sich aus der abgelesenen Ablenkung nach der von Biot aufgestellten Formel

$$[\alpha] D = \frac{V \cdot a}{L \cdot P} \quad \text{berechnen.}$$

Die Bedeutung der Buchstaben ist folgende: $[\alpha] D$ = Drehungswinkel für Natronlicht, a = beobachteter Ablenkungswinkel. V = Volumen der Lösung in Cc., P = das Gewicht der polarisirten Substanz, L = Länge des Rohres in Decimetern. Die beobachtete Ablenkung betrug als Mittel aus 20 Ablesungen und bei Anwendung eines 2 dm. langen Rohres $1^{\circ}12.92' = 1,215^{\circ}$.

$$[\alpha] D = \frac{10.}{2.} \frac{1,215}{0,3} = + 20,25^{\circ}.$$

Nach fünfzehnstündigem Stehen der Lösung schien das Drehungsvermögen sich vermindert zu haben.

6. Bestimmung der Zusammensetzung und der Molekulargröße des Cephalanthins.

Die Verbrennung des bei 110° bis zum const. Gewicht getrockneten Cephalanthins geschah im Sauerstoffstrome mit vorgelegtem Kupferoxyd. Die Elementaranalysen führten zu folgenden Resultaten:

	gram.		gram.	gram.	%
I.	0,1952 Subst.	{	$\text{CO}^2 = 0,4811$	$= 0,131208$	$\text{C} = 67,21 \text{ C.}$
	gaben an		$\text{H}^2\text{O} = 0,1563$	$= 0,017403$	$\text{H} = 8,91 \text{ H.}$
II.	0,1774 Subst.	{	$\text{CO}^2 = 0,4382$	$= 0,1195$	$\text{C} = 67,36 \text{ C.}$
	gaben an		$\text{H}^2\text{O} = 0,1355$	$= 0,015055$	$\text{H} = 8,49 \text{ H.}$
III.	0,118 Subst.	{	$\text{CO}^2 = 0,2899$	$= 0,07904$	$\text{C} = 67,00 \text{ C.}$
	gaben an		$\text{H}^2\text{O} = 0,093$	$= 0,01033$	$\text{H} = 8,75 \text{ H.}$

Das Mittel aus den 3 Analysen beträgt:

67,19% C., 8,71% H und 24,09% O.

Gefundene %.	Atomver- hältniss.	Formel.	Molekular- grösse.	Berech- nete %.
C. 67,19:12=5,6	$\times 4=22,4$	$=264$	Th. C entsprechen	67,01 C.
H. 8,71:1 =8,71	$\times 4=34,84$	$=34$	> H.	8,62 H.
O. 24,09:16=1,5	$\times 4=6,0$	$=96$	> O.	24,36 O.
			<u>394</u>	

Aus den Analysen berechnet sich, mit Rücksicht auf die Zusammensetzung des später zu erwähnenden Spaltungskörpers für das Cephalanthin, die Formel $C^{22}H^{34}O^6$.

Zur Ermittlung der Molekulargrösse des Cephalanthins wurde von der Entdeckung Raoult's¹⁾, dass Lösungen, in welchen die gelösten Körper im Verhältniss ihrer Molekulargewichte stehen, einen gleichen Erstarrungspunkt zeigen, Gebrauch gemacht. Nach der von ihm aufgestellten Formel

$$m = \frac{r \cdot p}{\Delta \cdot g}.$$

kann man das gesuchte Molekulargewicht des Körpers aus der durch denselben bewirkten Gefrierpunkts-Erniedrigung berechnen. In dieser Formel bedeuten:

m = die gesuchte Molekulargrösse.

r = Constante, welche für Eisessig den Werth 3860 hat.

Δ = Differenz zwischen dem Gefrierpunkte des reinen Lösungsmittels und dem der Lösung, nachdem p . Gewichtstheile des Körpers in dieselbe hineingebracht waren.

p = Gewicht des Körpers in Grammen, dessen Molekulargewicht bestimmt werden soll.

1) Ostwald, Grundriss d. allg. Chem. 1889, p. 138.

g = Gewicht des Lösungsmittels in Grammen.

1) 0,21 gm. Cephalanthin, in 10,45 gm. Eisessig gelöst, gaben nach dreimaligem Wiederholen des Versuches eine Molekulardepression von 0,232. Nach Ersetzung der Buchstaben durch die bezüglichen erhaltenen Zahlenwerthe ist

$$m = \frac{3860 \cdot 0,21}{0,232 \cdot 10,45} = 334.$$

2) 0,121 gm. Subst. in 10,1 gm. Eisessig gelöst, gaben eine Depression von 0,143°, somit

$$m = \frac{3860 \cdot 0,121}{0,143 \cdot 10,1} = 324.$$

3) 0,063 gm. Subst., zur ersten Lösung hinzugefügt, gaben eine Depression von 0,21°, darnach ist

$$m = \frac{3860 \cdot 0,184}{0,21 \cdot 10,1} = 335.$$

7. Reactionen.

Das Cephalanthin färbt sich bald beim Uebergiessen mit conc. Schwefelsäure orange; diese Lösung wird nach 2 Stunden himmbeerfarben und behält diese Farbe beim längeren Stehen, ebenso auch auf Zusatz von Wasser, dagegen verschwindet sie und wird gelb, schliesslich grün auf Zusatz von Kaliumbichromat. Erwärmt man diese Lösung, so wird sie schnell dunkelroth und entwickelt beim stärkeren Erhitzen unter Verkohlungen Caramelgeruch.

Mit conc. Salzsäure tritt weder in der Kälte, noch beim Erwärmen irgend welche Veränderung ein, erst nach dem Verdampfen derselben färbt sich das Cephalanthin schön violett.

Conc. Salpetersäure löst es mit gelblicher, beim Erwärmen hellröthlicher Farbe auf.

Mit Vanadinschwefelsäure rosa.

Mit Fröhdes Reagens schmutzig braun, nach einer halben Stunde grünschwarz.

Fehlings Lösung wird selbst nach fünftägigem Stehen damit in der Kälte gar nicht, beim längeren Kochen schwach reducirt. Erwärmt man es mit verdünnter Gallensäurenlösung und etwas conc. Schwefelsäure auf etwa 70°C. , so tritt eine Rothfärbung ein, die später in Violett übergeht.

Durch gelindes Erwärmen des Cephalanthins mit einer Lösung von α Naphthol in Schwefelsäure entsteht zuerst eine dunkelrothe, dann violett werdende Färbung der Flüssigkeit; letztere mit Wasser versetzt, scheidet einen blau-violetten Niederschlag aus, der sich in Natronlauge mit goldgelber Farbe löst.

Eine Lösung von Thymol in Schwefelsäure färbte sich beim Erwärmen mit dem Glycosid roth-violett und gab auf Zusatz von Wasser einen rothvioletten, sich in Natronlauge mit gelber Farbe lösenden Niederschlag.

Mit Bleiacetat oder Bleiessig giebt das Cephalanthin weissen Niederschlag, welchem es wieder durch Kochen mit Alcohol oder durch Digestion mit Amoniaklösung entzogen werden kann. Mit den Gruppenreagentien für Alkaloide entstehen keine Niederschläge.

8. Spaltung des Cephalanthins.

Da die in alcoholischer Lösung vorgenommene Spaltung des Cephalanthins sehr langsam und unvollständig erfolgt, so war ich genöthigt, um eine vollkommene Zer-

setzung desselben herbeizuführen, die Temperatur über den Siedepunkt des Alcohols zu steigern. Obwohl dieses Verfahren zum Nachtheil und Verminderung der abgespaltenen Glycose viel beitrug, so konnte es doch nicht übergangen werden, wenn man ein cephalanthinfreies Spaltungsprodukt erhalten wollte. Die unten angeführten Resultate der Spaltung werden zeigen, dass bei einer Temperatursteigerung bis 120° und einer vierstündigen Erhitzungsdauer die Glycosemenge sich wohl durch Zersetzung vermindert, aber das andere Spaltungsprodukt, das vielleicht den Namen Cephalanthin führen könnte, unter den genannten Bedingungen vollständig und unzersetzt erhalten wird. Eine vollständige Spaltung nach kürzerem Erhitzen auf 120° oder beim längeren Erhitzen bei niedrigerer Temperatur war nicht erreichbar; wenn auch in diesem Falle sich wohl eine Vermehrung des Traubenzuckers bemerkbar machte, so war das Cephalanthin, welches auf Wasserzusatz zur alcoholischen Lösung zusammen mit dem Spaltungsprodukt herausfällt und dessen Gewicht vermehrt, noch lange nicht vollständig gespalten.

Um das oben Gesagte zu bestätigen und um auch auf die bei der Spaltung angewandte Säuremenge, die Concentration der Lösung, sowie auch auf die Bestimmung der Menge von Cephalanthin und Glycose zurückzukommen, will ich hier einige nähere Angaben und Versuche folgen lassen.

Die fast vollständige Unlöslichkeit im Wasser und nur geringe Löslichkeit in verdünntem Alcohol veranlassten mich, die Spaltung in Alcohol von 50° und in zugeschmolzenen, dickwandigen Glasröhren auszuführen. Eine gewogene Menge von 0,5—1,0 gm. Subst. wurde in der

20fachen Menge 3pCt. alcoholischer Schwefelsäure ($3\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_4$ auf 100 CC. Alcohol) oder in der 50fachen Menge 2pCt. alcoholischer Salzsäure gelöst und zur Ermittlung der vollkommenen Spaltung, bei allmählicher Temperatursteigerung bis 120° , im Kanonenofen verschieden lang erhitzt. Schon nach zweistündigem Erhitzen schieden sich aus der mit Schwefelsäure versetzten, concentrirteren Cephalanthinlösung weisse würfelförmige Krystalle aus, während bei der salzsäurehaltigen, allerdings schwächeren Lösung, weniger eine derartige Krystallausscheidung stattfand. Der Grund dafür ist wohl in dem Gelöstbleiben der Krystalle in der grösseren Menge Alcohol zu suchen.

Nach beendeter Spaltung, die bei vierstündigem Erhitzen auf 120° vollständig erfolgt ist, wird dann nach dem Oeffnen der Glasröhre die alcoholische Flüssigkeit sammt der krystallinischen Ausscheidung in ein Becherglas gegossen, die Glasröhre mehrmals mit Alcohol nachgespült und zum Verdunsten des letzteren, nach Zusatz einer reichlichen Menge destillirten Wassers, das Becherglas im Dampfbade erwärmt. Nach Entfernung des Alkohols wird die im Wasser unlösliche krystallinische Ausscheidung von der wässrigen Glycoselösung abfiltrirt, auf einem tarirten Filter gesammelt, gut ausgewaschen und bei 110° bis zum constanten Gewicht getrocknet und gewogen.

Das Filtrat diente nach der Neutralisation mit Natriumcarbonat und Verdünnen desselben auf ein bestimmtes Volumen zur Bestimmung der Glycose nach Fehling.

Spaltung durch Schwefelsäure.

1) 0,282 grm. bei 110° getrockneten Cephalanthins gaben beim 2stündigem Erhitzen 0,205 Cephalanthin = 72,7 pCt. und 0,0789 Glycose = 27,7 pGt.

2) 0,36 gramm. Subst. lieferten bei 4stündigem Erhitzen 0,2452 Cephalanthin = 68,1 pCt. und 0,094 Glycose = 26,1 pCt.

3) 0,31 gramm. Subst. lieferten bei 6stündigem Erhitzen 0,2108 gramm. Cephalanthin = 68,0 pCt. und 0,0722 gramm. Glycose = 23,3 pCt.

Spaltung durch Salzsäure.

4) 0,2894 gramm. Subst. gaben bei 2stündigem Erhitzen 0,2034 Cephalanthin = 72,8 pCt. und 0,0722 Glycose = 25,0 pCt.

5) 0,3488 gramm. Subst. gaben bei 4stündigem Erhitzen 0,2424 gramm. Cephalanthin = 69,5 pCt. und 0,084 Glycose = 24,1 pCt.

Man sieht aus obigen Resultaten, dass die Salzsäure zum Spalten des Cephalanthins weniger geeignet ist, als die Schwefelsäure, weil sie nicht nur dieses unvollständiger spaltet, sondern auch eine grössere revertirende Wirkung, welche die einfachen Glycosen in höhere Complexe dextrinartiger Natur zurückverwandelt, besitzt. Schon Allihn¹⁾ hat bei der Verzuckerung der Stärke bei 100° C. constatirt, dass die durch die Zunahme des Reductionsvermögens gemessene Verzuckerung gegen Ende der Reaction stark verzögert wird, und dass beim längeren Erhitzen auf 114° sogar die Lösung unter theilweiser Zerstörung der Glycose sich braun färbt. In letzterer Zeit hat die Zerstörung der Glycose Wohl²⁾ widerlegt und giebt als Grund der bis gegen 6 pCt. bei 4stündigem Erhitzen betragenden Verminderung des Glycosege-

1) Journal für prakt. Chem., 22, p. 87.

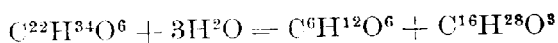
2) Bericht der deut. chem. Gesell., Jg. XXIII, p. 2084. 1890.

haltes die Bildung dextrinartiger Producte an. Er will diesen Vorgang beim Kochen von reiner Glycoselösung bei 100° durch das Ansteigen der Polarisation mit gleichzeitiger Verminderung des Reductionsvermögens bewiesen haben.

Berücksichtigt man alle diese Umstände, so ist es erklärlich, wesshalb der Procentgehalt der gefundenen Glycose mit dem der nach folgender Umsetzungsgleichung berechneten nicht übereinstimmt. Dass die in alkoholischer Lösung befindliche, bei der vorhin erwähnten Zeit und Temperatur erhitzte Glycose, bei dem bedeutend grösseren Druck und Temperatursteigerung noch leichter eine Zersetzung oder nach Wohl eine grössere Reversion erleiden muss, ist sehr annehmbar. Für diesen Umstand spricht auch die grössere Polarisationsfähigkeit der Glycoselösung, als die nach Fehling berechnete Glycosemenge eigentlich haben sollte. Rechnet man aber die abgespaltene Glycosemenge auf Galactose um, wozu man einerseits nach Kiliani¹⁾ andererseits wegen der grösseren Polarisationsfähigkeit und des geringen Reductionsvermögens eine Berechtigung haben kann, so kommt die gefundene Glycosemenge der berechneten ausserordentlich nahe.

Auf Grund der chemischen Zusammensetzung des Cephalanthins und des später zu erwähnenden Cephalanthins, so wie auch auf Grund der nach einer vollkommenen Spaltung bei der quantitativen Bestimmung für Cephalanthin constant gefundenen Zahlen, darf ich vielleicht versuchen, den Zerfall des Cephalanthins in folgender chemischen Gleichung auszudrücken:

1) Chem. Bericht. Jg. 23. 1890. I. p. 1555.



Der Cephalantheingehalt beträgt nach der Gleichung berechnet 68,02 pCt. Gefunden 68,1 pCt.

9. Spaltungsproducte.

Das nach der Spaltung erhaltene, beim Verdunsten des Alcohols sich gelblärbende Cephalanthin stellt einzelne oder zu Gruppen vereinigte, mikroskopisch kleine Würfel vor, die aus Alcohol umkrystallisirt derber und farblos werden, zuweilen auch eine Sternform annehmen können. Sie lösen sich in Aether, Essigäther, namentlich in Alcohol, viel schwerer auf als Cephalanthin. Letzteres brauchte nur mit einigen Tropfen Alcohol versetzt zu werden, um zu einem Syrup zu zerfliessen, dagegen müssen die aus ihm abgespaltenen Krystalle anhaltend mit grösseren Alcoholmengen erhitzt werden, ehe sie vollständig in Lösung gehen. In Benzol und Chloroform ist das Cephalanthin fast unlöslich, sehr leicht und klar löslich in Alkalien und deren Carbonaten. Aus letzteren Lösungen wird es wieder auf Zusatz von Säuren anfangs als amorphes, weisses, später aber krystallinisch werdendes Pulver ausgeschieden.

Ein Versuch, das Spaltungsproduct aus siedendem Alcohol umzukrystallisiren, gelang nicht gut, weil der in Lösung befindliche Körper bei dem lang andauernden Lösen und darauffolgenden Verdunsten bis zur Krystallisation sich merklich dunkler verfärbte und etwas harzartige Massen ausschied. Viel besser gelang mir die Reinigung des Spaltungsproductes durch Lösen in Natriumcarbonat und nachheriges Fällen mit Salzsäure. Der mit Salzsäure ausgefällte, gut ausgewaschene, anfangs amorphe, später aber sich in

ein Krystallmehl von mikroskopisch kleinen Würfeln verwandelnde Niederschlag stellt nach dem Auswaschen und Trocknen auf porösen Thonplatten ein krystallinisches, weisses Pulver dar.

0,2713 grm. der im Exsicator über conc. H^2SO^4 und Actzkalk mehrere Tage aufbewahrten Krystalle verloren nach dem Trocknen bis zum constanten Gewicht bei 110° 0,0008 grm. = 0,3% Feuchtigkeit. Mithin krystallisirt das Cephalanthein ohne Krystallwasser, der geringe Gewichtsverlust ist als Feuchtigkeit anzusehen.

Das fast geschmaklose Cephalanthein schmilzt schon bei niedriger Temperatur zu einer gelblichen Flüssigkeit. Die mit vorgelegtem Kupferoxyd im Sauerstoffstrome ausgeführten Elementaranalysen gaben folgende Resultate:

	grm.	grm.	
1. 0,254 Subst.	0,668 CO^2 =	0,18218 C =	71,72 % C.
gaben an	0,2274 H^2O =	0,025266 H =	9,95 » H.
2. 0,1583 Subst.	0,4166 CO^2 =	0,113614 C =	71,77 » C.
gaben an	0,1439 H^2O =	0,015988 H =	10,09 » H.

Gefundene %	Atom- verhältniss.	Formel.	Molekular- grösse.	Berechnete %
C 71,75:12=	5,97.2,7=	16,11=	192 Th. C entsprechen	71,64 C.
H 10,04: 1=	10,04.2,7=	27,12=	28 » H	» 10,44 H.
O 18,21:16=	1,13.2,7=	3,95=	48 » O	» 17,91 O.
			268	

Auf Grund der durch die Elementaranalyse ermittelten Zusammensetzung, sowie auch des bei der Spaltung auftretenden Quantum von Cephalanthein ist demselben die Formel $C^{16}H^{28}O^3$ zuzuschreiben. Augenscheinlich hat das Cephalanthein den Charakter einer Säure und liefert, mit Basen behandelt, Salze. Da nun die Analysen von constant

zusammengesetzten Salzen, wie z. B. des Silbersalzes, als wichtige Anhaltspunkte zur Ermittlung der Molekulargrösse eines Körpers dienen, so will ich, da mir jetzt nur eine kleine Menge des Spaltungsproduktes zur Verfügung stand, nachträglich über die Zusammensetzung der aus dem Cephalanthin dargestellten Salze, sowie auch über dessen Oxydationsproducte, etwas Näheres veröffentlichen.

Untersuchung der abgespaltenen Glycose.

Behufs Darstellung des Zuckers wurde das Cephalanthin mit alcoholischer 2 pCt. Schwefelsäure längere Zeit bei niedrigerer Temperatur erhitzt, der Alcohol nach der Spaltung und Zusatz von Wasser verdunstet, die wässrige Glycoselösung vom Cephalanthin abfiltrirt und bis zur völligen Sättigung der Schwefelsäure mit Bariumcarbonat versetzt.

Die durch Erwärmen von CO^2 und durchs Filtriren von dem Sulfat und Carbonat des Bariums befreite zuckerhaltige Lösung gab folgende Reactionen:

Bei Fehling'scher Lösung, sowie bei dem mit Na^2CO^3 versetzten bas. Wismuthnitrat traten beim Erhitzen unter Ausscheidung eines rothen Niederschlages, resp. unter Schwarzfärbung, eine Reduction ein; dieselbe Erscheinung machte sich auch bei Silber- und Quecksilbersalzen bemerkbar. Die mit ausgewaschener, reiner Presshefe versetzte Zuckerlösung ging, in einen Gährungsapparat gebracht, nach mehrstündigem Stehen bei 30° in alcoholische Gährung über. Das Phenylglycosazon wurde nach der von Fischer¹⁾ angegebenen Vorschrift dargestellt. Versetzt man die Zuckerlösung

1) Bericht der deut. chem. Gesellsch., Jg. 17, p. 579.

mit 1 Th. salzsauren Phenylhydrazin, 2 Th. Natriumacetat und erhitzt im Dampfbade, so scheiden sich nach $\frac{1}{2}$ —1 Stunde unter Gelbfärbung der Flüssigkeit gelbe nadelförmige Krystalle aus. Die auf einem Filter gesammelten, ausgewaschenen Krystalle schmolzen beim schnellen Erhitzen in Capillarröhrchen bei 196—198° C. (uncorr.) zu einer bräunlichen Flüssigkeit.

Die Moli'sche Reaction, wornach α -Naphtol oder Thymol und Schwefelsäure mit Zuckerlösung versetzt wird, und wobei eine Violett-, resp. Rothfärbung, oder bei stärker verd. Zuckerlösung ein violetter Niederschlag auftritt, der sich in Natronlauge mit gelber Farbe löst, kam aus.

Anhang.

10. Die bei der Cephalanthindarstellung auftretenden Nebenproducte.

Gerbsäure.

Behufs Darstellung der Gerbsäure wurde, wie schon bei der Cephalanthingewinnung kurz erwähnt, ein Theil der wässrigen Abkochung mit Bleiacetat gefällt, der andere Theil derselben nach folgender Art behandelt:

Der wässrige Auszug wurde bis zur Syrupconsistenz eingedampft, nach dem Erkalten zur Fällung von Schleim etc. mit dem gleichen Volumen Alcohol versetzt und der ausgeschiedene Bodensatz abfiltrirt. Nach Entfernung des Alcohol von der filtrirten Flüssigkeit und nach Aufnahme des hierbei zurückbleibenden Rückstandes in Wasser setzte ich nun zu dieser wässrigen Lösung kleine Portionen Chlornatrium hinzu, um den grössten Theil der Farbstoffe zu entfernen, filtrirte und fügte bis zur vollständigen Sättigung NaCl hinzu. Aus dieser Mischung wurde der Gerbstoff durch Essigäther ausgeschüttelt, letzterer bei Luftverdünnung abdestillirt und der Destillationsrückstand im Vacuum über conc. H_2SO_4 eingetrocknet.

Nach der 2^{ten} Methode wird das durch Zusatz von Bleiacetat zu der wässrigen Abkochung der Rinde erhaltene gerbsaure Blei im Wasser suspendirt, durch Einleiten von H^2S zersetzt und die von Schwefelblei abfiltrirte Gerbsäurelösung auf dem Wasserbade bis zur Syrupconsistenz eingedampft. Die soweit concentrirte Gerbsäurelösung wird mit dem 3fachen Volumen Alcohol versetzt und von dem hierbei entstandenen weissgrauen Niederschlag abfiltrirt. Das mit $\frac{1}{2}$ Vol. Aether versetzte Filtrat scheidet nach 2 Tagen einen noch reichlicheren Bodensatz ab, der mit der später zu erwähnenden Saponinsubstanz vereinigt wurde.

Die Gerbsäurelösung wird dagegen von Alcohol und Aether befreit und über conc. Schwefelsäure im Vacuum eingetrocknet.

Die so erhaltene Gerbsäure ist ein röthlich-gelbes Pulver, das in Alcohol und warmem Wasser leicht, in Aether und Essigaether etwas schwerer löslich ist. Die Gerbsäurelösung färbt sich mit Eisenoxydsalzen grün und verursacht in Leim- Eiweiss- und Alcaloidlösungen Fällungen.

Filtrirt man die beiden letzteren Niederschläge ab, so erhält man eine helle, klare Flüssigkeit, aus der Fe^2Cl^6 einen grünen, resp. Fe^2Cl^6 und Natriumacetat einen blavioletten Niederschlag fällt.

Wie aus diesen Versuchen hervorgeht, ist die nach oben angeführten Methoden dargestellte Gerbsäure ein Gemisch aus 2 verschiedenen Körpern, nämlich aus einer durch Alkaloide und Leim fällbaren Gerbsäure und einem damit unfällbaren Körper.

Es lag der Gedanke nahe, anzunehmen, dass die mit Eisenoxydsalzen sich grün bis blauschwarz färbende, durch

Leim, Eiweiss und Alkaloide unfällbare Substanz wahrscheinlich Gallussäure sein könnte. Zur Bestätigung dieser Vermuthung kochte ich sowohl die nach der ersten, als auch die nach der zweiten Methode dargestellte Gerbsäure mit 2% verdünnter Schwefelsäure 1—4 Stunden, filtrirte die rothe, fluorescirende Flüssigkeit von dem ausgeschiedenen braunrothen Phlobaphen ab und schüttelte diese mit Aether aus.

Beim Verdunsten hinterliess der Aether neben amorpher, sich mit Eisen grün färbender, unzersetzter Gerbsäure zwei Arten von Krystallen, warzenförmig angeordnete Krystalle und sternförmige Krystalldrüsen.

Behufs Trennung beider Krystallformen von einander wurde der Rückstand zuerst mit Chloroform, das die warzenförmigen Krystallaggregate wegnimmt, behandelt und dann das vom letzteren Ungelöstgebliebene aus kochendem Wasser umkrystallisirt. Beim Erkalten des Wassers scheiden sich die sternförmigen Krystalldrüsen aus.

Nach Verdunstung des Chloroforms hinterblieben nur die warzenförmig angeordneten Krystalle, die in heissem Wasser aufgenommen, auf Zusatz von Fe^2Cl^6 sich grün färben und bei Gegenwart von Alkalien stark fluoresciren.

Nach den qualitativen Reactionen scheint dieser Körper identisch mit dem von Claasen¹⁾ beschriebenen Cephalethin zu sein.

Mit Angabe dieser Vorversuche will ich gezeigt haben, dass die nach oben angeführten Methoden, namentlich nach der Ausschüttelungsmethode dargestellte Gerbsäure stark

1) Pharm. Rundschau, Bd. IX, p. 82.

mit Cephaletin verunreinigt ist, und dass man zur Darstellung der reinen Gerbsäure zu analytischen Zwecken zuerst die Verunreinigungen durch Ausschütteln mit Chloroform entfernen muss.

Um nachzuweisen, ob bei der Spaltung der Gerbsäure auch Glycose auftritt, wurde die von Phlobaphen und Aether befreite, noch unzersetzte Gerbsäure enthaltende Flüssigkeit zur Fällung der letzteren mit Bleiessig versetzt. Das gerbsaure Blei abfiltrirt und aus dem Filtrate der überschüssige Bleiessig mit Na^2CO^3 entfernt.

Die so erhaltene, farblose, etwas fluorescirende Flüssigkeit reducirte Fehlings Lösung, alkal. Wismuthsalze und ammoniakalische Silberlösung, aber mit salzsaurem Phenylhydracin gab dieselbe kein krystallinisches Glycosazon, und mit Hefe versetzt ging sie auch nicht in alkoholische Gährung über.

Darstellung der Saponinsubstanz der Cephalanthusrinde.

Die wässrige Abkochung der Rinde wurde zuerst durch Zusatz von neutralem Bleiacetat von der Gerbsäure befreit, dann nach der Neutralisation mit Bleicarbonat im Dampfbade concentrirt und mit überschüssigem Bleiessig versetzt. Man suspendirt das mit bleiessighaltigem Wasser gut ausgewaschene Saponinblei in destillirtem Wasser, leitet in dasselbe H^2S bis zur völligen Sättigung hinein und filtrirt die Saponinlösung von dem Schwefelblei ab. Letzteres wird getrocknet, mit 60—80% Alcohol ausgekocht und die alkoholische Lösung nach der unten beschriebenen Methode behandelt.

Das wässrige Filtrat von Schwefelblei dampft man bis zur Syrupconsistenz ein und kocht mit Alcohol von 80% mehrmals die syrupöse Masse aus. Die vereinigten, alcoholischen Saponinlösungen werden concentrirt, nach dem Erkalten mit dem 2—4 fachen Vol. Aether versetzt und 24 Stunden bei Seite gestellt. Zur Reinigung des Saponins muss dasselbe mehrmals in Alcohol gelöst und mit Aether gefällt oder mit Barythydrat und CO_2 behandelt werden, um die Verunreinigungen zu beseitigen.

Die braune, ausgeschiedene Saponinsubstanz zeigt sämtliche Eigenschaften eines Saponins, wie starkes Schäumen der wässrigen Lösung, kratzenden, bitteren Geschmack, Reduction von Fehlings Lösung nach dem Zerkochen mit Säuren und das Gefälltwerden durch Barythydrat und Bleiessig.

Diese Saponinsubstanz besitzt in Bezug auf die Lösung der Blutkörperchen im Reagensglase, so wie im Organismus ähnliche Eigenthümlichkeiten, wie alle anderen Saponine, welche in den Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat Bd. 1 und Bd. 6 beschrieben worden sind.

Die Lösung des unreinen Saponins wird nach der Neutralisation mit NaCO_3 einer Katze am 6./IV (0,2 g. unreines Saponin) injicirt. Schon am 7./IV konnte Dr. Leepin¹⁾ eine Abnahme des Haemoglobingehaltes im Blut um 25% beobachten. Am 9./IV, wo der Haemoglobingehalt wieder auf das Normale zurückgekommen ist, werden abermals 0,1 g. Saponin eingespritzt, wobei am darauffolgenden Tage eine Haemoglobinabnahme um 12% constatirt wurde.

1) Inaugural-Dissert. Dorpat 1891. Quant. Haemoglobinbestimmungen nach Fleischl, p. 110.

Da Abnahme des Haemoglobins im Blute auch bei der Vergiftung mit Cephalanthin vorkommt, so könnte man den Einwand machen, dass hier vielleicht etwas Cephalanthin mit eingespritzt worden sei und dass dieser die Wirkung bedingt hätte. Ich erkläre daher ausdrücklich, dass das eingespritzte Saponin von Cephalanthin frei war. Am deutlichsten zeigt sich die Verschiedenheit der Wirkung von Cephalanthin und Cephalanthussaponin beim Blutversuche extra corpus, wo das Saponin noch bei einer sehr starken Verdünnung die Blutkörperchen auflöste, das Cephalanthin aber garnicht. Leider war das Saponin in so geringer Menge vorhanden, dass ich weder seine Reindarstellung vornehmen, noch seine Formel, noch die Intensität seiner Giftwirkung für verschiedene Thierclassen feststellen konnte.

III. Pharmakologischer Theil.

I. Historisches.

Das Cephalanthin ist ein ausgesprochenes Amarum. Die Amara sind nicht nur im Alterthume und Mittelalter als beliebte Volksmittel geschätzt und vielfach angewandt worden, sondern auch in der Neuzeit haben sie die vor Jahrhunderten erworbene Hochschätzung beibehalten, ja in mancher Beziehung noch erweitert.

Früher hat man als Bittermittel alle diejenigen Stoffe bezeichnet, die einen bitteren Geschmack besaßen; gerade durch diese einfache Annahme ist es auch gekommen, dass Körper, die sowohl in physiologischer Wirkung, als auch in den chemischen Eigenschaften grundverschiedene Abweichungen zeigen, zu einer und derselben Gruppe gezählt wurden. So führen z. B. Buchheim und Engel in ihrer, im Jahre 1849 erschienenen Arbeit «Beiträge zur Kenntniss der Bittermittel» die Alkaloide Chinin, Morphin, Strychnin als solche an. Heutzutage bezeichnet man als Amara die sowohl chemisch, als auch physiologisch ziemlich indifferenten, intensiv bitter schmeckenden Körper. Dass neben den vollkommen indifferenten Körpern auch schwache Säuren z. B.

Cephalanthin, Cetrarin zu den Bitterstoffen gerechnet werden, will ich hier gleich bemerken.

Indem ich auf einen eingehenden, historischen Ueberblick über die Bitterstoffe und deren Anwendung im Alterthume und Mittelalter verzichte und den Leser dieser Zeilen über derartiges auf die Arbeit von Ramm «Historische Studien aus dem pharmakol. Institut. der Dorpater Univers., Bd. II. 1890» verweise, will ich nur einige Verwendungen der Amara gegen gewisse Krankheiten, sowie die Theorien der modernen wissenschaftlichen Medicin über dieselben kurz erwähnen. Obgleich die Amara vor Jahrhunderten vielfach zum Heilen der verschiedensten Krankheiten angewandt wurden, so ist heutzutage nur noch die hauptsächlichste Anwendung derselben von der damaligen Zeit beibehalten worden. Ich meine damit das Verordnen der Bitterstoffe bei Erkrankungen des Magendarmanales, insbesondere zur Beseitigung von Verdauungsschwäche und darniederliegender Resorption, bei den Folgeerscheinungen von Dyspepsien, z. B. des davon abhängigen Schwindels, der durch lange Verdauungsstörung bedingten fehlerhaften Ernährung und dergleichen. Betrachten wir einmal die auf Grund einiger Versuche und Experimente aufgestellten Theorien über die Wirkung der Bitterstoffe auf die Verdauung, so sehen wir, dass im Laufe der Zeit nicht weniger als 4 von einander abweichende Hypothesen sich eingebürgert haben.

Zunächst will ich die von Traube, Rossbach und Nothnagel vertretene Ansicht auführen, wonach die gute Wirkung der Bitterstoffe auf die geschwächte und gestörte Verdauung auf der Erhöhung des Blutdruckes und der durch denselben verursachten stärkeren Secretion der Magendarmsäfte beruht.

Diese Theorie ist durch Köhler, sowie durch die in Petersburg unter Prof. Suszczynski ausgeführten Arbeiten von Popow, Kussakow und Fortunatoff experimentell bewiesen worden. Die genannten Autoren haben ihre Thierversuche mit Cetrarin, Columbin und Quassia in angestellt. Köhler hat constatirt, dass bei Injection dieser Mittel ins Blut erst ein Absinken des arteriellen Seitendrucks um 8—12 mm. Hg. und darnach ein allmähliches Ansteigen desselben um 12—18 mm. Hg. über den vor der Einspritzung beobachteten Quecksilberstand eintritt. Das Resumé der russischen Autoren lautet kurz zusammengefasst, wie folgt:

Die ins Blut eingespritzten Amara bewirken durch Reizung des vasomotorischen Centrums zuerst eine unbedeutende Erhöhung des Blutdruckes, dann aber durch Lähmung des vasomot. Centr. und des Herzens ein bald darauf eintretendes Sinken desselben. Ferner haben sie beobachtet, dass sich die Pulsfrequenz, der Athmungsrhythmus, indem eine Vertiefung der Inspiration sich zeigte, unregelmässig änderten, und dass zuletzt Erbrechen und beträchtliche Abnahme der Sensibilität eintrat. Am Ende seiner Arbeit zieht Fortunatoff hinsichtlich der Beeinflussung der Speichel- und Magensaftabsonderung, sowie der Vermehrung des Pankreassaftes und der Gallensecretion folgende Schlüsse:

1) Eine Injection von Cetrarin ins Blut ruft bei Dosen von 0,01—0,03 gm. pro Kilo Körpergewicht eine 30—50 Minuten andauernde Speichelsecretion hervor, die ihr Maximum zwischen der 10—15^{ten} Minute nach der Einspritzung erreicht, um dann nach 30—50 M. zur Norm zurückzukehren.

2) Per os in kleinen Dosen eingeführtes Cetrarin verursacht eine Verzögerung der Verdauung, bei grossen Dosen

tritt Erbrechen ein; bei intravenöser Application scheint dagegen das Cetrarin keinen Einfluss auf die Secretion des Magensaftes auszuüben.

3) Das ins Blut eingespritzte Cetrarin bewirkt eine Steigerung der Pankreasabsonderung um das Zwei- bis Zehnfache und eine Erhöhung der Gallenabsonderung um das 2—4fache.

Diese eben genannte Theorie hat viel Anklang gefunden und mehrere Anfänger für sich gewonnen, ist aber durch die in letzterer Zeit von Ramm¹⁾ unter Prof. Kobert ausgeführten Versuche zum Schwanken gebracht. Derselbe hat durch zahlreich angestellte Versuche, den Resultaten von Köhler, Popow, Fortunatoff zuwider, nachgewiesen, dass die Einführung des cetrarsauren Natrons in die Blutbahnen keine wesentliche Steigerung des Blutdruckes zur Folge hat. Ferner nimmt er an, dass die in Popow's Arbeit angegebene Bluterhöhung viel zu gering ist und zu kurze Zeit andauert, als dass sie eine erhöhte Secretion der Verdauungsdrüsen veranlassen könnte.

Die zweite, eng an die erste Hypothese sich anschließende Theorie ist die von dem Leipziger Prof. Carl Ludwig aufgestellte, wonach die Amara dadurch wirken, dass sie die Verdauungsdrüsen direct zur erhöhten Thätigkeit anregen. Diese auch von Köhler adoptirte Ansicht ist in Petersburg durch Fawitzky²⁾ bewiesen worden. Letzterer constatirte, dass die verschiedenen Amara, bei nüchternem Magen oder kurz vor dem Essen genommen, die Salzsäuresecretion des Magens anregen. Auch

1) Hist. Studien d. pharmak. Inst. zu Dorpat, Bd. II., p. 79.

2) Вправъ 1889. № 36.

Reichmann¹⁾ nimmt eine derartige gesteigerte Salzsäureabsonderung in Folge des Genusses von Bittermitteln an, was er aus dem stärkeren Aciditätsgrade des Magensaftes, einer deutlicheren Salzsäurereaction und einer grösseren Quantität von gebildetem Pepton schliesst.

Die von Buchheim aufgestellte dritte Theorie erklärt die wohlthuende Wirkung der Bittermittel dadurch, dass diese Fäulnis- und Gährungsprocesse im Darmcanale und Magen zu vermindern im Stande wären. Dass diese Annahme für die von Buchheim zu seinen Experimenten angewandten Bittermittel zutreffend ist, mag wohl sein; das gilt aber nicht für die echten Bitterstoffe in demselben Grade. Daher erfährt diese Ansicht durch die von Pribram²⁾ und Albertoni mit echten Bitterstoffen ausgeführten Experimente nur zum Theil eine Bestätigung. Letztere fanden, dass durch Cotoin wohl eine Verzögerung, nicht aber eine Verhinderung der Pankreasfäulnis zu Stande kommt, dass bei an Diarrhoe Leidenden unter arzeneilichem Gebrauche von Cotoin das Indican im Harn zwar abnimmt, das Phenol aber aus demselben nicht schwindet.

Eine vierte Theorie stammt von Hofmeister und Pohl³⁾. Nach der Ansicht dieser Forscher locken die Amara die weissen Blutkörperchen nach der Darmwand hin, resp. halten dieselben bei der Circulation des Blutes in der Darmwand fest, wo sie dann das bei der Verdau-

1) Zeitschrift für klinische Medicin, Bd. 14. 1888. Separatabdruck.

2) Prag. med. Wochenschrift 1880, Nr. 31.

3) Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 25, Heft I.

ung entstandene Pepton und giftige Nebenproducte auffangen.

R. Müller hat bei seiner Beobachtung über die Verdauungsleukocytose entdeckt, dass chlorotische und anämische Patienten ohne Amara mangelhaft verdauten, während bei gleichzeitiger Verabreichung von Amara die Verdauung bedeutend begünstigt wurde, indem die Leucocyten sich an der Darmwand ansammelten. Angeregt durch die Arbeit Pohl's, hat auch Ramm eine Zählung der weissen, sowie der rothen Blutkörperchen unternommen. Er kommt dabei zu der Ueberzeugung, dass die Bitterstoffe bei chlorotischen und anämischen Patienten die Zahl der Leucocyten um 30—40 pCt., die der Erythrocyten um 15 bis 20 pCt. vermehren, dass sie selbst beim normalen Menschen, allerdings in geringerem Massstabe, eine Zunahme der Zahl derselben veranlassen, dass sie endlich den Appetit anregen und den Stuhlgang regeln. Weiter hat er beobachtet, dass die Bittermittel in kleinen Dosen das Nervensystem zur erhöhten Thätigkeit anregen, während sie in grösseren Gaben unter heftigen Krämpfen tödten können. Obwohl viele Autoren mit den Bittermitteln experimentirt haben, so hat keiner von ihnen irgend einen Einfluss derselben auf die Bewegungen des Magens und Darmes zu constatiren vermocht. Ramm dagegen und mir kamen sämtliche Versuche in Bezug auf Darmperistaltik sehr befriedigend aus. Die Methoden der Ausführung dieser Versuche werde ich weiter unten angeben.

Schulz und Kaempfe¹⁾, übereinstimmend mit der Ansicht des russischen Autors Tschelzoff²⁾, aber

1) Inaug.-Dissert. Greisswald. 1885.

2) Inaug.-Dissert. Petersburg. 1885.

unabhängig von letzterem, wollen die Amara ganz aus dem Arzneischatze streichen, da dieselben nicht nur nichts nützen, sondern zuweilen sogar schaden sollen.

Woher kommt es nun, dass die genannten Autoren zu so grundverschiedenen Ansichten gelangt sind? Einige von ihnen wollen den Bittermitteln eine grosse Heilkraft zuschreiben, während andere dieses direct in Abrede stellen. Ich glaube diese angeblich nichtsnutzende Wirkung der Amara zum Theil in der allzugrossen Verunreinigung der bitteren Extracte mit den die Verdauung störenden Nebenproducten, wie Gerbsäure, welche das Pepsin aus dem Magensaft herausfällt und dadurch die Verdauung schädlich beeinflusst, theilweise auch in dem Nichtgeeignetsein eines jeden Bitterstoffes zu therapeutischen Zwecken suchen zu müssen.

Nach diesem historischen Ueberblick möge jetzt die Beschreibung meiner unter der liebenswürdigen Leitung von Prof. K o b e r t ausgeführten Experimente mit dem Bitterstoffe der Cephalanthusrinde, sowie die Angabe der durch dieselben erhaltenen Ergebnisse folgen. Jedenfalls glaube ich, wie aus dem Mitgetheilten hervorgeht, dass Versuche mit der Cephalanthusrohdroge oder mit einem Extrakt daraus ebenso unsichere und vieldeutige Ergebnisse geliefert haben würden, wie die Versuche mit vielen anderen unreinen Bittermitteln. Zu schlagenden pharmakologischen Versuchen braucht man eben reine Stoffe.

Ueber die Wirkung dieser Rinde sagt David August R o s e n t h a l in seiner Synopsis (p. 324): «Die bittere Rinde wird zumal in Louisiana als Hausmittel gegen Wechsel- und hartnäckigen Husten vielfach angewandt.»

Die Real-Encyklopaedie der Pharm. weiss nur, dass die Wirkung noch nicht erwiesen ist.

2. Allgemeinerscheinungen bei Fröschen und Bestimmung der tödtlichen Dose für dieselben.

Versuch I.

- 26./II. 91. 11 h. 15'. Ein Frosch von 35 gm. Körpergewicht bekommt 0,035 gm. Cephalanthin subcutan. Am ersten Tage keine Vergiftungssymptome, erst am anderen Tage hat er etwas Blut erbrochen.
- 28./II. Tritt Bewegungslosigkeit ein, auf einfache Berührung reagirt er nicht, wohl auf elektrische Reizung, Rückenlage wird ertragen, um
- 10 h. Vm. tritt der Tod ein. Sectionsbefund: Der Magen ist mit zahlreichen stek-nadelkopfgrossen Geschwüren besetzt, die von Blut unterlaufen sind.

Versuch II.

- 27./II. 6 h. 15'. Zwei Fröschen von 30, resp. 37 gm. Körpergewicht werden 0,03 gm. Cephalanthin in den Rückenlymphsack injicirt.
- Keine sichtbaren Krankheitserscheinungen
- 28./II. 6 h. stirbt der eine Frosch, nachdem er vorher krampfhaft Zuckungen gehabt und etwas erbrochen hat.

- 29./II. 3 h. Stirbt auch der andere unter ziemlich ähnlichen Symptomen. Section ergibt nichts Abnormes.

Versuch III.

- 5./III. Werden 2 mittelgrossen Fröschen 0,01 grm. Cephalanthin subcutan applicirt. Der eine stirbt nach 3 Tagen, der andere nach 5 Tagen ohne irgend welche Krankheitserscheinungen.

Aus diesen Versuchen kann man schliessen, dass die Dosis von 0,03 bis 0,01 grm. Cephalanthin für einen Frosch von 30 grm. Körpergewicht, subcutan applicirt, tödtlich wirkt, wenn auch der Tod erst nach 3—5 Tagen eintritt. Pro kg. Frosch würde sich also 0,8 g. Cephalanthin als tödtliche Dosis ergeben.

3. Allgemeinerscheinungen an Warmblütern und Bestimmung der tödtlichen Dosis.

a) Versuche mit intravenöser Application.

Katzen.

Versuch IV.

Versuchsanordnung: Die Vena jugularis wird in einer kleinen Ausdehnung herauspräparirt, oben mittelst eines Fadens unterbunden und in dieselbe unter der Abschnürung eine Injectionsnüle eingeführt. Die Lösungen des Cephalanthins wurden zu allen nachfolgenden Versuchen derart bereitet, dass das Cephalanthin in möglichst wenig über-schüssiger Natronlauge gelöst, der Natronüberschuss durch Hineinleiten von Kohlensäure gesättigt und die so erhaltene

Lösung filtrirt wurde. Die 3—5 pCt. Lösung wurde nach Pausen von 2—3 Minuten eingespritzt.

Versuch V.

Einem Kater von 2200 grm. wurden 0,5 grm. Cephalanthin, d. h. 0,23 grm. pro Kilo Körpergewicht, in die Jugularvene eingespritzt.

7./II. 12 h. 10 m. Injection.

1 h. Erbricht 2 Mal.

4 h. Der Kater entleert ziemlich dünne Faeces. In der ersten Zeit frisst er ein wenig, später gar nicht, lässt blutigen Harn.

8./II.

10./II. 8 h. Wird er todt gefunden.

Sectionsbefund: Schon beim Hautschnitt fällt die stark icterische (gelbsüchtige) Färbung der sonst weiss ausschenden, bindegewebigen Körpertheile (Unterhautfettgewebe) in die Augen. Nach Eröffnung der Bauchhöhle zeigte sich eine starke Gelbfärbung des Netzes und des Bauchfettes. Darm und Magen von aussen nicht entzündet, wohl aber gelblich verfärbt. Innen zeigt der Magen nichts Besonderes, der Darm dagegen eine Anfüllung mit galligen Massen. Die Schleimhaut des Darmes ist etwas stärker geschwollen und geröthet, als das bei normalem Thier zu sein pflegt, ist aber frei von Blutaustritten und eigentlicher Entzündung. Die Blase enthält $4\frac{1}{2}$ ccm. tief dunkelrothen Harnes, der sich bei spektroskopischer Untersuchung als 10 pCt. Methaemoglobinblut und 30 pCt. Oxyhaemoglobinblut enthaltend erwies, während in den 155 ccm. zur Lebzeit gelassenen Harnes nur 5 pCt. Oxyhaemoglobinblut zu finden waren.

Die Leber ist tief icterisch. Aus der Gallenblase entleeren sich durch den Gallengang beim Abtrennen des letzteren sehr reichliche Mengen von Galle. Die Milz ist nicht geschwollen. Die Nieren zeigen eine auffallende Schwellung, in Folge welcher die Rinde bedeutend verbreitert ist. Die Marksubstanz zeigt nicht die normale helle Farbe, sondern ist tief schwarzroth. Fast ebensolche Farbe zeigt auch die Rinde. Bei genauer Besichtigung sind in der Marksubstanz deutliche Herde, welche sich durch ihre verschiedene Färbung abheben und offenbar partiellen Veränderungen schwerer Art entsprechen (Haemorrhagien etc.), zu erkennen. Die Niere wird zur weiteren Untersuchung aufgehoben. Die Lungen sind blass, sonst normal. Im Herzfleisch zeigen sich an einzelnen Stellen weisslich verfärbte Herde (acute Verfettung?). Der Klappenapparat ist nicht verändert. Das aus dem Herzen und der unteren Hohlvene entnommene Blut zeigt in Bezug auf Gerinnungserscheinungen keine Verschiedenheit von gewöhnlichem Katzenblut, wohl dagegen in Bezug auf seinen Haemoglobingehalt, indem sich Blutkörperchen überhaupt nicht darin finden, und indem die Haemoglobinmenge $\frac{1}{8}$ so gross ist, als sie sein sollte. Wenn also die Haemoglobinmenge des normalen Katzenblutes 10 pCt. beträgt, so betrug die Haemoglobinmenge dieses Blutes nicht viel über 1 pCt., d. h. es war ärmer daran, als das Blut in den schwersten Fällen von Bleichsucht. 4 cc. des defibrinirten und filtrirten Herzblutes, mit 96 cc. physiologischer Kochsalzlösung versetzt, wurden in 2 Gläsern à 50 cc. zum Absetzen aufgehoben und zur Controlle ein Glas mit ebenso behandeltem, normalem Katzenblut. Das normale Katzenblut war bei gleicher Verdünnung ausserordentlich viel dunkler und lässt beim Abstehen die Blut-

körperchen zu Boden fallen. Das Blut der vergifteten Katze lässt aber keine Blutkörperchen zu Boden fallen, weil sie aufgelöst sind.

Dieser Versuch zeigt, dass das Blut einer mit Cephalanthin vergifteten Katze enorm arm an Hämoglobin ist, und dass letzteres vollständig in Lösung gegangen ist, ferner dass 0,23 grm. pro Kilo Körpergewicht, intravenös appliziert, eine mehr als tödtliche Dosis ist. Nichtsdestoweniger erfolgt der Tod erst nach 80 Stunden.

Versuch VI.

17./II. 5 h. 30 m. erhält eine Katze von 1800 grm. 0,1 grm. Cephalanthin, d. h. pro Kilo 0,05, intravenös. Bleibt ganz normal.

Versuch VII.

Dieselbe Katze bekommt noch einmal 0,36 grm. Cephalanthin, d. h. pro Kilo 0,2 grm.

19./II. 5 h. 45 m. Injection.

6 h. 30 m. 2maliges Erbrechen.

20./II. 6 h. 15 m. Krämpfe; schreit einige Male vor Schmerz auf und wird bewegungslos.

7 h. 10 m. Tod.

Sectionsbefund: Das Bindegewebe ist gelb gefärbt und die Blase enthält methaemoglobinhaltigen Harn.

Versuch VIII.

Einer Katze von 2800 grm. werden 0,52 Cephalanthin d. h. 0,18 grm. pro Kilo, injiziert.

- 24./II. 1 h. 15 m. Injection.
 7 h. Erbrechen.
 26./II. Blutiger Harn.
 27./II. 8 h. Vm. Todt gefunden.

Versuch IX.

Einer Katze von 1700 grm. werden 0,2 grm. Cephalanthin, 0,11 grm. pro Kilo, eingespritzt. In der ersten Zeit hat sie mangelhaften Appetit, erholt sich aber vollständig nach 5 Tagen.

Versuch X.

Derselben Katze werden 0,28 grm., pro Kilo 0,16 grm., eingespritzt.

- 18./II. 4 h. 15 m. Injection.
 19./II. 9 h. Vm. Leichte Krämpfe und Zuckungen.
 11 h. Lähmung des hinteren Körpertheiles und der Extremitäten.
 12 h. Die Abnahme der Sensibilität ist soweit vorgeschritten, dass die Katze nur auf starke elektrische Reize reagirt.

.. 4 h. 45 m. Tod unter allgemeiner Lähmung.

Sectionsbefund: Magen voll von Galle. Herz und Lunge normal. Bindegewebe der Hautdecken etwas gelb gefärbt. In der Blase waren nur einige Tropfen blutigen Harnes enthalten.

Versuch XI.

Kaninchen.

- 6./III. 4 h. 45 m. Einem Kaninchen von 1650 grm. werden 0,21 grm. Ceph. in die rechte Vena jugu-

laris eingespritzt. In der ersten Zeit frisst es sehr ungern, erholt sich nach 5 Tagen vollständig.

Ergebniss: 0,12 grm. Ceph. pro Kilo ist unwirksam.

Versuch XII.

12./III. 5 h. 15 m. Demselben Kaninchen wurden 0,41 grm. Ceph., pro Kilo 0,24 grm., in die andere Vena jugularis eingespritzt.

13./III. In den ersten 3 Tagen frisst es sehr wenig, später garnicht.

Das Körpergewicht ist auf 1230 grm. gesunken, also eine Abnahme von 420 grm.

16./III. Das Kaninchen wird unruhig, fällt auf die Seite, wird fast bewegungslos und stirbt unter krampfhaften Zuckungen.

Sectionsbefund: Kaninchen stark abgemagert. Aus dem Herzen liessen sich nur 3 cc. eines nur 5 pCt. Hämoglobin enthaltenden Blutes entnehmen. Die Harnblase ist mit eiweisshaltiger Flüssigkeit gefüllt. Keine anatomischen Veränderungen bis auf die abnorme Leber und Niere.

Versuch XIII.

Hunde.

Einem Hunde von 4200 grm. werden 0,2 Ceph. in die rechte Vena jugularis eingespritzt. Bleibt gesund.

Versuch XIV.

Derselbe Hund erhält noch 0,72 grm. Ceph., d. h. 0,17 grm. pro Kilo, intravenös.

An den beiden ersten Tagen nach der Injection ist eine Abnahme der Fresslust zu bemerken, und sind auch im Harn Spuren von Blut nachzuweisen. Dr. Leepin hat eine Abnahme des Haemoglobingehaltes im Blute von 123 auf 84,5 pCt. nach der Fleischl'schen Scala constatirt. Der Hund wird magerer, erholt sich nachher.

b) Versuche mit subcutaner Application.

Versuch XV.

Einer Katze von 2800 grm. werden 0,7 grm. Cephalanthin subcutan eingespritzt.

12./IV. 4 h. 50 m. Injection.

6 h. Erbrechen.

15./IV. 5 h. Tod.

Sectionsbefund: Icterus, oxy- und methaemoglobinhaltiger Harn.

Versuch XVI.

Einem Hunde 4200 grm. werden 0,42 Cephalanthin, 0,1 pro Kilo, injicirt. Abscesse treten ein, bleibt aber gesund.

Diese Versuche ergeben, dass das Cephalanthin sowohl bei subcutaner, als namentlich bei intravenöser Application auf Hunde, Katzen und Kaninchen giftig wirkt. Die tödtliche Dosis beträgt 0,18 g. pro Kilo Körpergewicht einer Katze.

Die Vergiftungserscheinungen bestehen in erster Linie in einer Blutzersetzung, wie sie so hochgradig nur bei den echten

Blutgiften¹⁾ und bei Toluylendiamin vorkommt. Die Blutkörperchen lösen sich; ihr Farbstoff geht zunächst als Oxyhaemoglobin ins Serum und in den Harn, dann wird er zu Methaemoglobin umgewandelt. Im Stadium der Blutzersetzung und vielleicht davon abhängig, treten Krämpfe, Erbrechen und Lähmungen auf. Dass die enorme Vermehrung der Gallenbildung Gelbsucht veranlasst, ist selbstverständlich.

4. Versuche am freigelegten Magendarmcanale.

Versuchsanordnung: Die Vena jugul. wird blossgelegt und in diese eine Injectionscanüle eingeführt. Nach der Tracheotomie und einer leichten Curarisierung wird künstliche Athmung eingeleitet. Nach Eröffnung der Bauchhöhle wird das Thier in einen doppelwandigen Kasten mit Glasdeckel, dessen Temperatur auf ca. 37° C. eingestellt ist und der mit Wasserdampf gesättigt wird, gebracht. Im Wärmekasten werden die Därme aus der Bauchhöhle hervorgezogen und auf mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtetem Fliesspapier ausgebreitet. Durch den Glasdeckel kann man nun die Bewegungen beobachten.

Versuch XVII.

Eine Katze von 2,5 Kilo wird schwach curarisirt und erhält von Zeit zu Zeit 0,02 g. Cephalanthin intravenös.

1) Arbeiten d. pharmak. Inst. Bd. I., III. u. IV.

Der Magen ist schwach gefüllt. Die unten angegebenen Pulszahlen beziehen sich auf ganze Minuten.

Zeit.	Cephalanthin.	Puls.	Bemerkungen.
4 h. 55 m.	0,02	196.	Die Katze in den Kasten gestellt.
5 h.		196.	Magen und Darm ganz ruhig.
5 h. 5 m.			Schwache Magenbewegungen. Darm aber ganz ruhig.
5 h. 15 m.		196.	Status idem.
5 h. 20 m.	0,02	196.	Status idem.
5 h. 22 m.			Magenbewegungen werden stärker und Darmperistaltik tritt auf.
5 h. 30 m.		192.	Regelmässig vor sich gehende Magencontractionen.
5 h. 35 m.		192.	Darmperistaltik schwach.
5 h. 40 m.		188.	Am Magen immer starke Con- tractionen.
5 h. 45 m.			Dasselbe.
5 h. 50 m.	0,02		Dasselbe.
6 h.		180.	Magencontractionen werden schwä- cher, der vorhin ruhig gewordene Darm macht wieder wellenförmige Bewegungen.
6 h. 5 m.			Magencontractionen hören auf.
6 h. 10 m.		180.	Stärkere Darmperistaltik.
6 h. 15 m.			Magen ruhig; die Därme bewegen sich stark und regelmässig.
6 h. 20 m.		176.	Dasselbe.
6 h. 25 m.		180.	Die Curarisation lässt nach; die Katze fängt an sich zu bewegen.

Zeit.	Cephalanthin.	Puls.	Bemerkungen.
6 h. 30 m.		188.	Deshalb wird wieder Curare eingespritzt.
6 h. 35 m.		184.	Der Magen bewegt sich nicht; die Därme dagegen enorm stark und anhaltend.
6 h. 40 m.			Dasselbe.
6 h. 50 m.			Dasselbe.
6 h. 55 m.		176.	Peristaltische Bewegungen mit tiefen Einschnürungen des Dünndarmes.
7 h. 5 m.			Dasselbe.
7 h. 10 m.			Dasselbe.
7 h. 15 m.		176.	Am Dickdarm sind wellenartige Bewegungen mit sichtbaren Schnürungen wahrzunehmen.
7 h. 20 m.		176	Dasselbe.
7 h. 30 m.			Dasselbe.
7 h. 40 m.		172.	Wellenartige Bewegungen am Dünndarm sind noch stark ausgeprägt.
7 h. 45 m.			Dasselbe.
7 h. 50 m.		172.	Darmperistaltik wird langsamer.
7 h. 55 m.			Abbruch des Versuches, obwohl das Thier noch lebte.

Dieser Versuch zeigt, dass das Cephalanthin, direct ins Blut gespritzt, selbst in recht kleinen Dosen, wie 10 mg. pro Kilo, sehr bald starke Darmperistaltik und regelmässige, von der Cardia aus nach dem Pylorus hin verlaufende Magencontractionen veranlasst. Nach Einführung von mehr Cepha-

lanthin werden die Magencontractionen schwächer, hören schliesslich ganz auf, die wellenförmigen Bewegungen am Darne nehmen an Intensität zu.

Versuch XVIII.

Ein Hund von 3 Kilo, 2 Monate alt, wird leicht curarisirt.

Zeit.	Cephalanthin.	Puls.	Bemerkungen.
4 h. 35 m.		188.	In den Wärmekasten gebracht.
4 h. 45 m.			Die Därme und der Magen liegen ganz ruhig.
4 h. 50 m.		188.	Dasselbe.
4 h. 55 m.	0,01.		
5 h. 5 m.			Der Magen bewegt sich schwach, Darm ruhig.
5 h. 15 m.		180.	Dasselbe.
5 h. 20 m.			Dasselbe.
5 h. 25 m.			Die Bewegungen des Magens lassen in ihrer Intensität nach.
5 h. 30 m.	0,01	180.	
5 h. 35 m.			Der Magen contrahirt sich lebhafter, die Därme liegen noch immer still.
5 h. 40 m.			Status idem.
5 h. 45 m.		172.	Status idem.
5 h. 50 m.	0,02		Status idem.
5 h. 38 m.			Der Magen contrahirt sich lebhaft, regelmässig und anhaltend. Der Darm macht auch schwache peristaltische Bewegungen.

Zeit.	Cephalanthin.	Puls.	Bemerkungen.
6 h. 5 m.			Dasselbe
6 h. 10 m.			Dasselbe.
6 h. 15 m.	0,02.		
6 h. 20 m.		172.	Darmperistaltik wird stärker.
6 h. 25 m.			Der Magen contrahirt sich noch immer.
6 h. 30 m.			Dasselbe.
6 h. 40 m.		168.	Darmperistaltik hört auf.
6 h. 50 m.			Der Magen bewegt sich noch immer regelmässig.
7 h.			Versuch unterbrochen.

Diese 2 Versuche zeigen, dass durch unser Gift sehr rasch Bewegungen des Magendarmcanales ausgelöst werden. Wirdürten daher die an vergifteten Thieren auftretenden Magendarmsymptome nicht etwa nur auf die Blutveränderungen beziehen, sondern wir müssen sagen, dass das Cephalanthin zunächst directe Magendarmbewegungen und später, im Stadium der Blutzersetzung, noch einmal auf indirectem Wege ähnliche Symptome (Erbrechen etc.) veranlassen kann.

5. Wirkung auf den Blutdruck und den Puls.

Versuch XIX.

Nach dem Aufbinden einer Katze von 3 Kilo wird rechts die Carotis dextra, links die Vena jugularis freigelegt.

In die Arterie wird eine Glascanüle eingebunden, die mit einem Quecksilbermanometer communicirt, — in die Vena eine Spritzcanüle eingeführt. Nun wird dem Thiere von Zeit zu Zeit Cephalanthinlösung eingespritzt.

Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
11 h. 45 m.	190—198	176.	Respiration regelmässig.
46 m.	194—208	182.	
47 m.	192—204	160.	
48 m.	186—194	160.	
49 m.	186—198	156.	
50 m.	190—196	156.	
55 m.	196—204	156.	
56 m.	196—210	164.	
57 m.	192—207	164.	
58 m.	198—212	164.	1. Injection von 0,09 Ceph.
11 h. 59 m.	196—214	168.	
12 h.	194—206	168.	2. Injection von 0,09 Ceph.
12 h. 1 m.	190—204	164.	
2 m.	188—196	164.	
3 m.	186—194	164.	
4 m.	200—210	172.	
5 m.	200—214	172.	3. Injection von 0,09 Ceph.
6 m.	196—204	168.	
7 m.	196—214	168.	
8 m.	192—196	164.	
9 m.	186—190	164.	
10 m.	184—192	172.	
11 m.	182—190	168.	
12 m.	194—206	168.	
13 m.	190—208	172.	
14 m.	188—208	171.	
15 m.	192—196	178.	4. Injection von 0,09 Ceph.
16 m.	192—204	178.	
17 m.	188—206	182.	

	Zeit.	Blutdruck.	Puls pro Minute.	Bemerkungen.
	18 m.	190—200	178.	
	19 m.	186—198	178.	
	20 m.	192—206	172.	
	21 m.	192—204	172.	5. Injection von 0,09
	22 m.	188—196	172.	Ceph.
12 h.	23 m.	186—196	168.	6. Injection von 0,09
	24 m.	188—192	168.	Ceph.
	25 m.	192—196	172.	
	26 m.	176—190	172.	
	27 m.	180—190	172.	
	28 m.	186—192	180.	
	29 m.	182—192	184.	
	30 m.	182—192	188.	
	31 m.	180—190	188.	
	33 m.	182—192	184.	
	35 m.	180—190	188.	
	36 m.	178—190	194.	
	38 m.	176—186	196.	
	40 m.	170—188	192.	
	43 m.	170—190	192.	
	45 m.	174—184	197.	
	48 m.	172—186	200.	
	50 m.	172—184	200.	
	53 m.	170—180	196.	Das Thier wird los- gebunden.

Der Versuch zeigt, dass das Cephalanthin selbst in einer mehr als tödtlichen Dose (0,18 g pro Kg.) in der ersten Stunde nach der Vergiftung Puls und Blutdruck so gut wie gar nicht beeinflusst. Damit ist bewiesen, dass es weder auf das Herz, noch auf den Nervus vagus, noch auf das vasomotorische Centrum irgendwie einwirkt.

6. Wirkung auf das isolirte Herz.

Obwohl schon aus dem vorhergehenden Versuche ersichtlich ist, dass irgend welche besonders auffällige Wirkung auf das Herz nicht vorhanden ist, so wurde doch ein Durchströmungsversuch am ausgeschnittenen Froschherzen mit Hilfe des Williams'schen Apparates vorgenommen.

Versuch XX.

Ein Froschherz wird in der von Williams¹⁾ angegebenen Weise präparirt und an den von Maki²⁾ modificirten Williams'schen Apparat angebunden, dessen Membranventile durch die Glaskugelventile von Pèrles³⁾ ersetzt sind. Der Apparat enthält ein Gemisch aus 50 Cc. Rinderblut und 50 Cc. physiologischer Kochsalzlösung.

Zeit.	Pulsfrequenz pro Minute.	Menge d. gelief. Blutes in cc.	Bemerkungen.
4 h. 45 m.	53	3.	Normales Blutgemisch 50 Cc.
48 m.	50	3.	
49 m.	52	3,5.	
51 m.	52	3,5.	
53 m.	53	3,5.	
55 m.	52	3,2.	
56 m.	51	3,2.	
58 m.	52	3,2.	

1) Williams — Ueber die Ursache der Blutdrucksteigerung bei der Digitalin-Wirkung, Schmiedeburgs Archiv. Bd. 13. 1881. pag. 1.

2) Maki — Ueber den Einfluss des Camphers, Coffeins auf das Herz. Strassburg, 1884.

3) Pèrles — Beiträge zur Kenntniss der Wirk. des Solanins und Solanidins. Schmiedb. Archiv. Bd. 26, 1889. pag. 95.

Zeit.		Pulsfrequenz pro Minute.	Menge d. gelief. Blutes in cc.	Bemerkungen.
5 h.		50	3,5.	Zu der Blutmischung werden 0,02 Cephalan- thin hinzugesetzt: Con- centr. des Giftes 2:5000 = 1 : 2500.
5 h.	1 m.	51	3,5.	
	2 m.	52	3,2.	
	3 m.	53	3.	
	4 m.	52	3,2.	
	8 m.	52	3,2.	
	9 m.	52	3.	
	10 m.	51	3.	
	11 m.	52	3,2	
	17 m.	52	2,5	
	18 m.	52	2,5	
	19 m.	51	2,8	
	20 m.	51	2,8	
	26 m.	50	2,5	
	27 m.	51	2.	
	28 m.	52	2.	
5 h.	29 m.	51	1,8	
	30 m.	50	1,8	
	35 m.	50	2.	Zusatz von noch 0,02 Cephalanthin, jetzt Con- centr. 4:5000 = 1:1250.
	36 m.	49	2.	
	37 m.	48	1,8.	
	43 m.	45	2.	
	45 m.	18	3,5.	
	46 m.	24	4.	
	48 m.	24	4.	
	49 m.	23	4.	
	50 m.	23	3,5.	
6 h.	15 m.	23	3,5.	Puls unregelmässig.
	16 m.	22	4.	
	17 m.	22	4.	
	30 m.	22	3,5.	
	31 m.	24	3,5.	
	32 m.	24	3,5.	

Zeit.	Pulsfreq.	Menge d. gelief. Blutes in cc.	Bemerkungen.
7 h. 15 m.	26	3.	
16 m.	26	3.	
17 m.	30	2,8.	
8 h.	35	2,5.	Zusatz von 0,02 Ceph.
5 m.	38	2,5.	Concentr. 6 : 5000 =
8 h. 12 m.	40	2,5.	1 : 833.
13 m.	40	2,8.	
15 m.	38	2,5.	
16 m.	36	2,5.	Zusatz von 0,02 Cep-
27 m.	22	2,5.	halanthin Concentr.
28 m.	22	2,5.	8 : 5000 = 1 : 625.
35 m.	26	2.	
40 m.	24	2.	
41 m.	24	2.	Versuch unterbrochen,
45 m.	26	2.	das Herz arbeitet aber noch weiter.

Dieser Versuch zeigt, dass bei einer Concentration von 1 : 2500, die schon als sehr stark bezeichnet werden muss, das Froschherz ungestört weiter schlägt, so dass das Cephalanthin als eigentliches Herzgift nicht angesehen werden kann. Erst wenn die Dosis noch 3—4 Mal grösser genommen wird, tritt Verlangsamung der Herzthätigkeit, aber noch keineswegs völliges Erlahmen der Herzkraft ein, selbst wenn der Versuch 4 Stunden fortgesetzt wird. Somit stimmt dieser Versuch mit dem vorigen darin überein, dass das Cephalanthin für Pulsfrequenz und Herzthätigkeit keine Bedeutung hat.

7. Versuche über die Wirkung des Cephalanthins auf das Blut.

Die bisher angeführten Versuche haben ergeben, dass das Cephalanthin zwar für das vasomotorische Centrum, für den Nervus vagus und das Herz ohne Einwirkung ist, dass es aber trotzdem unter schweren Erscheinungen tödtet. Diese schweren Erscheinungen deuten auf eine Blutalteration hin, und es war daher unbedingt nöthig, die Wirkung auf das Blut gesondert zu untersuchen.

Das allgemeine Vergiftungsbild des Cephalanthins erinnert auffallend an das des Toluylendiamins. Beide machen Icterus, Haemoglobinurie, Methaemoglobinurie und Abnahme der Haemoglobinmenge des Blutes.

Es war nun von Interesse zu erfahren, ob das Cephalanthin auch extra corpus eine ähnliche Einwirkung auf das Blut zeigt, und wenn dieses nicht der Fall wäre, festzustellen, wo man die Auslaugung des Oxyhaemoglobins aus den Blutkörperchen, resp. die Bildung des Methaemoglobins im Organismus zu suchen hätte. Von diesem Gedanken ausgehend stellte ich folgende Versuche an:

Eine mit physiologischer Kochsalzlösung bereitete 1 pCt. Blutmischung (Rinderblut) wird in 5 gleich weite Reagensgläser gethan. Das 1^{te} derselben enthält 35 cc. reiner Blutmischung. Das 2^{te} 35 cc. Blutmischung + soviel Na_2CO_3 , als zur Lösung des im Reagensglase enthaltenen Cephalanthins angewandt wurde. Das 3^{te} 35 cc. Blutmischung + 0,02 g. Cephalanthin, das 4^{te} 35 cc. Blutmischung + 0,05 g. freies Toluylendiamin, und das 5^{te} 35 cc. Blutmischung + 0,05 g. salzsaures Toluylendiamin.

Nach mehrstündigem Stehen waren die Blutkörperchen im 2^{ten} Glase völlig aufgelöst, während sie sich in allen übrigen zu Boden gesetzt hatten.

Die Bodensätze von Glas 3, 4 und 5 von der darüber stehenden gelben, keine Spur von Oxyhaemoglobin und Methaemoglobin zeigenden Flüssigkeit durch Abheben mit einer Pipette getrennt, mit etwas $\frac{3}{4}$ pCt. Kochsalzlösung geschüttelt, bildeten bei Glas 3 rothe, trübe, bei Glas 4 u. 5 bräunliche, trübe Massen, die auf Zusatz von dest. Wasser sich klar auflösten (denn es waren Blutkörperchen) und spectroscopirt, sich bei Glas 3 als viel Oxyhaemoglobin enthaltend erwiesen. Die Bodensätze der mit Toluylendiamin versetzten Gläser enthielten neben viel Oxyhaemoglobin auch etwas Methaemoglobin. Zum Unterschiede vom Cephalanthin bildete also das Toluylendiamin in den Blutkörperchen selbst Methaemoglobin und färbte sie dadurch braun, während das Cephalanthin nicht eine Spur von Braunfärbung oder Methaemoglobinbildung im Blute extra corpus bedingt.

Wie man daraus sieht, haben Cephalanthin und Toluylendiamin in den von mir angewandten Dosen keine lösende Einwirkung auf Blutkörperchen. Zum Unterschiede vom ersteren bildet das letztere in den Blutkörperchen selbst Methaemoglobin und färbt sie dadurch braun.

Diese meine Ansicht steht, was das Toluylendiamin anbelangt, im grellen Widerspruche zu den Angaben von A f a n a s s i e w ¹⁾, der die Blutkörperchen lösende Wirkung

1) Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 6, 1883, p. 318.

dieses Giftes entdeckte, und zum Theil auch zu den Angaben von E. Stadelmann¹⁾, der diese lösende Wirkung an der angeführten Stelle bestätigt.

Offenbar haben diese zwei namhaften Autoren theils unter anderen Bedingungen, theils in grösseren Dosen als ich gearbeitet. Diese Differenz hier zu klären, habe ich keine Veranlassung; für mich geht aus meinen Experimenten, welche ich keineswegs etwa nur einmal angestellt habe, und welche jeder leicht wiederholen kann, hervor, dass das Cephalanthin und das Toluyldiamin selbst bei recht starker Concentration ($0.02:35 = 1:1750$, resp. $0.05:35 = 1:700$) im Blute extra corpus die rothen Blutkörperchen binnen 18 Stunden nicht oder nur in Spuren auflösen.

Nun gibt es aber Gifte, welche, wie das von Mering untersuchte Ferridcyankalium, auf intacte Blutkörperchen und das darin enthaltene Haemoglobin nicht im Mindesten einwirken, die aber fast augenblicklich den gesammten Blutfarbstoff zerstören, wenn man durch irgendetwas, z. B. dest. Wasser die Blutkörperchen aufgelöst hat. Ich musste daher obigen Versuch wiederholen, aber statt Blutkörperchen gelöstes Blut anwenden.

Es werden zu diesem Zwecke 5 parallelwandige Fläschchen mit gut schliessendem Kork, von gleicher Gestalt, mit 1 pCt. Blutlösung (in Aq. destill.) bis zu den Korken angefüllt und alle 2—4 Stunden spectroscopirt. Die Reihenfolge der Gläser und die Zusätze zu der Blutlösung sind dieselben

1) Der Icterus und seine verschiedenen Formen von E. Stadelmann. Stuttgart 1891, p. 162.

wie beim vorigen Versuche. Nach 18 Stunden hat sich der Inhalt des 2^{ten} Glases in Folge der Einwirkung des starken Alkalis braun verfärbt und zeigt im Spectrum den Methaemoglobinstreifen, der des 3^{ten} ist violettroth und zeigt den Streifen des reducirten Haemoglobins. Die Inhalte des 4^{ten} und 5^{ten} Glases sind braun gefärbt und zeigen den Methaemoglobinstreifen.

Dieser Versuch beweist, dass* das Cephalanthin nicht mit dem rothen Blutlaugensalz in eine Gruppe von Giften gestellt werden darf, sondern dass es auf das Blut an sich, gleichgültig, ob es intacte oder gelöste Blutkörperchen enthält, garnicht einwirkt, während das Toluylendiamin sowohl auf das Haemoglobin in den Körperchen, wie auch auf gelöstes einwirkt.

Da nun beide Gifte thatsächlich am lebenden Thiere hochgradige Blutzersetzung bedingen, so muss von ihnen das Blut unter Mitwirkung irgend eines Körpertheiles, d. h. Organes zersetzt werden. Es liegt nahe, die Leber in dieser Beziehung als den Blut zersetzenden Theil anzusprechen.

Zur Entscheidung dieser Frage musste ein Versuch angestellt werden, bei welchem Blut mit Cephalanthin, resp. Toluylendiamin bei Anwesenheit von Leberzellen zusammengebracht wurde. Nach Alex. Schmidt¹⁾ und seinen Schülern wandeln ausgewaschene Leberzellen den Blutfarbstoff in Gallenbestandtheile um, ohne dass Methaemoglobin als Zwischenprodukt auftritt. Falls nun bei einem derartigen Versuche unter Einwirkung der besprochenen 2 Gifte Methae-

1) Ein Beitrag zur Physiologie der Leber. Biolog. Centralblatt 1890, Nr. 19—20. p. 604 und 606.

moglobin auftreten sollte, so wäre das Auftreten von Methaemoglobin bei den Versuchsthieren erklärt.

Dieser Versuch gleicht dem ersten vollständig, nur mit der Abweichung, dass jedes Glas mit einer Portion von abgeschabten und ausgewaschenen Leberzellen versetzt wurde. Nach mehrstündigem Stehen ist in dem ersten und zweiten Glase äusserst wenig Haemoglobin und gar kein Methaemoglobin, in dem 3^{ten} etwas mehr Oxyhaemoglobin und keine Spur von Methaemoglobin, im 4^{ten} und 5^{ten} etwas Methaemoglobin und wenig Oxyhaemoglobin enthalten.

Die mit Katzenblut statt mit Rinderblut angestellten Versuche ergaben genau dasselbe. Zwischen Cephalanthin und Toluylendiamin ist also insofern ein Unterschied zu verzeichnen, als das Toluylendiamin, gleichgültig, ob mit oder ohne Leberzellen angesetzt, in den Blutkörperchen Methaemoglobinbildung hervorruft, während das Cephalanthin weder bei Anwesenheit, noch bei Abwesenheit von Leberzellen Methaemoglobinbildung veranlasst. Auflösung der Blutkörperchen in geringem Grade fand unter dem Einfluss der Leberzellen bei beiden Giften statt.

Man muss annehmen, dass Toluylendiamin und in noch viel höherem Grade das Cephalanthin indirecte Blutgifte sind, welche das Blut dadurch zerstören, dass sie die Leber im lebenden Organismus zu enormer Blutzersetzung anregen, und dass dabei neben Gallenbestandtheilen auch Methaemoglobin gebildet wird. An Intensität der Methaemoglobinbildung übertrifft das Toluylendiamin das Cephalanthin, da

ersteres, wie schon gesagt, auch in den Blutkörperchen das Oxyhaemoglobin in Methaemoglobin umwandelt, letzteres aber nicht.

Falls dieses richtig ist, muss in der Leber der an Cephalanthinvergiftung gestorbenen Thiere das sich bei der Zersetzung des Blutfarbstoffes abspaltende Eisen in vermehrter Menge angetroffen werden. In der That ergab sich, dass die mit dem mehr als 1000-fachen Volumen Wasser 3 Tage lang ausgewaschenen Leberzellen eines meiner Versuchsthiere (siehe Vers. IV) bei Zusatz von Schwefelammon sich sofort so intensiv schwarz färbten, als wäre das Reagensglas mit Kohlebrei gefüllt. Prof. Kobert, der die Lebern sehr vieler Thiere bei den verschiedensten Vergiftungen in gleicher Weise untersucht hat, fand — abgesehen von der Eisenvergiftung — nur beim Phosphor ähnliche Verhältnisse.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der gefärbten Leber und Niere des Kaninchens von Versuch X und der Katze von Versuch IV ergab sich ein damit zusammenhängender, sehr bemerkenswerther Fund. Wurden nämlich die Schnitte in der von meinem Commilitonen Stender¹⁾ beschriebenen Weise mittelst Ferrocyankalium und Salzsäure untersucht, so ergab sich, dass die Leber, im Gegensatze zu dem Befunde bei normalen Lebern, eine so bedeutende Berlinerblaureaction zeigte, dass der einzelne Schnitt, auf einem Uhrglase mit dem Reagens zusammengebracht, sich sofort stark bläute. Wurde jetzt der Schnitt unter das

1) Inaugural-Dissert. Dorpat. 1891. Mikr. Unters. über die Vertheil. des in gift. Dosen eingespr. Eisens.

Mikroskop gebracht, so zeigte namentlich die Centralvene jedes Leberläppchens eine deutliche Blaufärbung der Wandung und des Inhaltes, soweit dieser nicht herausgefallen war.

Dieses erinnert an eine Beobachtung, welche Mott¹⁾ beschreibt. Es handelt sich dort um einen Fall von pernicioöser Anämie, wo bei der Untersuchung auf Eisen mit Ferrocyankalium und Salzsäure das Lebervenenblut ebenfalls Blaufärbung zeigte, das der Pfortader aber nicht. Mott kann sich diesen Befund nur so erklären, dass das Blut in ganz normalem Zustande durch die Pfortader der Leber zuströmt, aber in den Leberläppchen so zersetzt wird, dass dabei Eisen abgespalten und letzteres nun durch die Berlinerblaureaction in den Lebervenen (Centralvenen des Läppchens) nachweisbar wird.

Es handelt sich also bei Mott um einen krankhaften Process, den wir als eine zu intensive Blutkörperchenzerstörung im Blute bezeichnen müssen.

Genau dasselbe veranlasst nun das Cephalanthin. Es reizt die Leberzellen zu einer so energischen Blutzersetzung und Gallenbildung, dass im abfliessenden Blute, resp. in den Wandungen der abführenden Venen Eisenreaction eintritt und das Thier im höchsten Grade blutarm wird. Im Sinne der Kliniker gesprochen, veranlasst also das Cephalanthin eine künstliche pernicioöse Anämie und dürfte für das Studium der genuinen pernicioösen Anämie noch recht wichtig werden.

1) Fr. W. Mott, observations upon pathology of pernicious anaemia, based upon a study of three cases. Practitioner T. 45, 1890, Ang. p. 81; ref. in Schmidt's Jahrbücher d. ges. Med., Bd. 229, 1891, pag. 284.

Offenbar wird bei der genuinen perniziösen Anämie im Körper ein Ptomatin gebildet, welches wie das Cephalanthin wirkt.

Wohin geht nun bei der Cephalanthinvergiftung das abgespaltene Eisen?

Sicherlich wird ein bedeutender Theil desselben von der Milz, von den Lymphdrüsen und dem Knochenmark aufgefangen, um später wieder zur Blutbildung verwendet zu werden. Ein Theil aber wandert dabei in die Niere, denn es gelang mir am Nierenschnitte mit Hilfe der Blutlaugensalzmethode Blaufärbung, namentlich in der Nähe der Glomeruli und einzelner Glomerulusschlingen, zu erzeugen.

Es wird die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, quantitativ die Vermehrung der Eisenausscheidung im Harn bei der Vergiftung mit Cephalanthin nachzuweisen und das Schicksal des von Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark aufgefangenen Eisens weiter zu verfolgen. Mir genügt es, zur Untersuchung dieser hochinteressanten Frage den Anstoss gegeben zu haben.

Zu Versuchen an Menschen möchte ich jedoch auf keinen Fall die Veranlassung geben, denn ein nützlicher therapeutischer Erfolg dürfte sich wohl bei keiner Krankheit ergeben. In der Gruppe der Amara nimmt das Cephalanthin eine ganz eigenartige Stellung ein, indem kein anderes Bittermittel demselben ähnlich wirkt.

Thesen.

1. Das aetherische Oel dient der Pflanze nicht nur als Wärmeregulator und Beförderungsmittel der Befruchtung und der Keimung, sondern auch als Antisepticum.
2. Morphiumlösungen, namentlich, wenn man sie mit Aq. Amygdal. amar. bereitet, müssten stets in kleinen Portionen verschrieben und in schwarzen Gläsern abgelassen werden.
3. Kein Landwirth dürfte den Berberitzenstrauch (*Berberis vulgaris*) in der Nähe seines Getreidefeldes dulden.
4. Zu therapeutischen Zwecken sollten lieber die reinen Bitterstoffe statt der Extracte von den betreffenden Pflanzen angewandt werden.
5. Es wäre wünschenswerth, die Wirkungen des im Thee enthaltenen Theophyllins zu untersuchen.
6. Zur Bereitung des Cold-Creams ist es besser statt des reinen Mandelöles ein Gemisch von letzterem und Ricinusöl zu nehmen.

