

A. Einleitung.

Die nachstehend mitgetheilten Untersuchungen, die unter Leitung des Herrn Professor Dr. *E. Harnack* angestellt worden sind, verfolgen den Zweck, die Wirkungen der aus der sogenannten Quebracho-Rinde gewonnenen Alkaloide genauer zu ermitteln und dadurch auch für die Beurtheilung der therapeutischen Wirkungen dieses Heilmittels eine gesicherte Grundlage zu gewinnen. Die pharmakologische Untersuchung hat in Betreff jener Substanzen noch nicht zu unzweideutigen Resultaten geführt: die von einzelnen Forschern, namentlich von *Penzoldt*¹⁾ und *Gutmann*²⁾, beobachteten Wirkungen stimmen mit den Mittheilungen, welche *Harnack*³⁾ auf Grund einiger vorläufiger Versuche mit einem käuflichen Präparate gemacht hat, nicht so ganz überein. Es war sehr wohl denkbar, dass diese Differenzen auf der Verschiedenheit der bezüglichlichen Präparate beruhten, und es mussten daher durchaus eingehendere Versuche mit den chemisch reinen Substanzen angestellt werden.

Im Jahre 1879 veröffentlichte *Penzoldt* seine Versuche über die Wirksamkeit der südamerikanischen Quebracho-Drogen und empfahl vorzugsweise die Rinde von *Aspidosperma Quebracho* (*Quebracho blanco*) als besonders wirksames Mittel bei gewissen Störungen der Respirations-thätigkeit, namentlich bei verschiedenen Formen von *Dyspnoë*,

¹⁾ *Penzoldt*. Berliner klin. Wochenschrift 1879. Nr. 19. pg. 269. — 1880. Nr. 10. pg. 129. Nr. 40 pg. 565. — Die Wirkungen der Quebracho-Drogen. Erlangen 1881. —

²⁾ *Gutmann*. Ueber einige Präparate des Aspidospermin. Inaug.-Dissertation. Greifswald 1881. — Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie. Bd. XIV. pg. 451.

³⁾ *Harnack*. Lehrbuch der Arzneimittellehre etc. Hamburg 1883. pg. 726.

astmatischen Beschwerden u. s. w. Eine gewisse Verwirrung wurde in der ganzen Frage dadurch herbeigeführt, dass das Holz einer ganz anderen Stammpflanze, (von *Loxopterygium Lorentzii*) welches zufälliger Weise in seiner Heimath ebenfalls als Quebracho (*Quebracho colorado*) bezeichnet wird, vielfach an Stelle jener Rinde zu gleichen therapeutischen Zwecken Anwendung fand. Obgleich es sich nun herausstellte, dass die Rinde von *Aspidosperma Quebracho* verschiedene wirksame basische Bestandtheile enthält, welche der anderen Drogue zum grossen Theile wenigstens fehlen, sollten beide Drogen auffallenderweise doch die gleichen therapeutischen Wirkungen hervorrufen. Dennoch concentrirte sich das Interesse vorherrschend auf die Rinde von *Aspidosperma Quebracho* und auf die aus dieser hergestellten Alkaloide, deren genauere Kenntniss wir namentlich den Untersuchungen von *Fraude*¹⁾ und von *Hesse*²⁾ verdanken.

Fraude isolirte zuerst ein schön krystallisirtes, in Chloroform, Benzin, Aether und Petroleumäther lösliches Alkaloid, welches er *Aspidospermin* ($C_{22} H_{30} N_2 O_2$) nannte und welches durch ein besonders leicht lösliches Sulfat ausgezeichnet ist, vermuthete jedoch, dass noch weitere Basen in der Drogue enthalten seien. *Hesse* hat sodann noch fünf andere Alkaloide isolirt und bezeichnet, jedoch nur vier von denselben analysirt; zwei von diesen Basen sollen miteinander isomer sein. Uebrigens ist nach allen bisherigen Beobachtungen und Erfahrungen das Vorkommen dieser Substanzen in den verschiedenen Sorten der Rinde ein sehr verschiedenes, indem ein Theil der Alkaloide in manchen Sorten ganz fehlt.

Von diesen Alkaloiden sind ausser dem schon erwähnten *Aspidospermin* noch drei (*Quebrachin*, *Quebrachmin* und *Aspidospermatin*) krystallisirbar, die beiden übrigen (*Aspidosamin* und *Hypoquebrachin*) dagegen amorph. Die meisten dieser Basen geben mit Ueberchlorsäure eine charakteristische Farben-

¹⁾ *Fraude*. Berichte der deutschen chem. Gesellschaft. 1878 pg. 2189 — 1879 pg. 1560.

²⁾ *Hesse*. Ebendasselbst. 1880 pg. 2308. — *Liebig's Annalen der Chemie*. Bd. 211. pg. 249.

reaction. Das Quebrachin ($C_{21} H_{26} N_2 O_5$) ist in Chloroform leicht löslich und hat die Neigung sich am Lichte gelb zu färben, das von *Hesse* als Quebrachamin bezeichnete Alkaloid ist bisher noch nicht analysirt worden, während das sogenannte Aspidospermatin ($C_{22} H_{28} N_2 O_2$) sich nur selten und in wenigen Sorten der Rinde zu finden scheint. Letzterem soll das amorphe Aspidosamin nach *Hesse* isomer sein: dieses löst sich ebenfalls in Chloroform, jedoch gar nicht in Petroleumäther, die Substanz und ihre Lösungen haben die Neigung sich dunkel zu färben. Das ebenfalls amorphe Hypoquebrachin ($C_{21} H_{26} N_2 O_2$) endlich, eine sehr starke Base, ist in Wasser relativ leicht löslich, daher aus nicht zu concentrirten Lösungen durch Ammoniak nicht fällbar.

Ueber die Wirkung der fraglichen Substanzen finden wir bisher ausführlichere Mittheilungen namentlich von *Penzoldt* und von *Gutmann*. In kurzen Zügen würde nach *Hesse* das Resultat der Untersuchungen *Penzoldt's* folgendes sein: Sämmtliche Substanzen bewirken in Dosen von 0,01 bis 0,02 beim Frosch Lähmung der motorischen Sphäre, und zwar zunächst der Athmung, während die Sensibilität noch lange intact bleibt. Die motorische Lähmung beruht beim Aspidospermin, Aspidospermatin, Quebrachamin und Hypoquebrachin auf centraler Ursache. Bei der durch Quebrachin und Aspidosamin bewirkten Lähmung scheint es, als ob die Andeutung einer curareähnlichen Wirkung mit im Spiele sei. Bezüglich des Einflusses auf das Froschherz ergab sich, dass jene Substanzen rasch eine stetig zunehmende beträchtliche Verlangsamung der Schlagfolge und schliesslich Herzstillstand bewirken.

Am Kaninchen hat das Quebrachin in Dosen von 0,02 bis 0,04 motorische Lähmung, starke Injection der Ohrgefässe und Dyspnoë zur Folge. Das Hypoquebrachin macht in derselben Weise, wie jenes, Athemnoth und geringe motorische Lähmung. Das Aspidospermin verursacht in grösseren Dosen (0,08 bis 0,12) beträchtliche Dyspnoë (Zunahme der Frequenz und Tiefe der Athmung), sowie schliesslich Erscheinungen von motorischer Lähmung. Vom Aspidosamin und Aspidospermatin

war keine erhebliche Einwirkung auf Athmung und Motilität bei Dosen von 0,02 bis 0,04 zu bemerken.

Gutmann fasst seine Resultate, die er mit „einigen Präparaten des Aspidospermin“ bei Kaltblütern gewonnen hat, in folgender Weise zusammen:

„1) Allmählich eintretende wahrscheinlich durch directe Wirkung auf den *noeud vital* hervorgerufene Respirationslähmung.“

„2) Allmähliche Herabsetzung der Herzfrequenz, unabhängig vom *vagus*, bewirkt durch Lähmung der automatischen Herzganglien.“

„3) Lähmung der willkürlichen Bewegungen durch Beeinflussung des Centralorgans; die Reflexaction erhält sich länger als die willkürliche Bewegung.“

„Beim Kaninchen“, sagt *Gutmann* weiter, „ist die Wirkung auf das Herz die primäre, die bedeutende Verlangsamung des Pulses erfolgt ebenfalls unabhängig vom *vagus* durch lähmende Einwirkung auf die Herzganglien; damit Hand in Hand geht eine oft sehr beträchtliche Herabsetzung der Temperatur und meist eine allmählich zunehmende Dyspnoë. Der Tod erfolgt durch Herzlähmung, gewöhnlich bei allmählich gesteigerter Venosität des Blutes ohne vorhergehende Convulsionen. Störungen der Sensibilität und Reflexaction kommen beim Warmblüter nicht zur Beobachtung.“

Diese Resultate der beiden genannten Autoren, welchen Untersuchungen unsere eigenen, wie sich zeigen wird, in manchen Punkten widersprechen, unterscheiden sich auch von den Beobachtungen, welche *Harnack*¹⁾ bei einigen vorläufigen Versuchen mit einem älteren (amorphen) Präparate von *Merck* gemacht hat. *Harnack* beobachtete bei Fröschen directe Lähmung der quergestreiften Muskeln und Herzlähmung, bei Hunden nach subcutaner Injection Erbrechen und bei Warmblütern überhaupt sehr erhebliche Störungen der Respirationsthätigkeit. —

¹⁾ *Harnack*. l. c.

Wie schon oben erwähnt, wurde die Quebracho-Rinde mit ihren Präparaten vorzugsweise gegen Athemnoth verschiedener Art (Dyspnoë, Asthma etc.) empfohlen, und zwar glaubt *Penzoldt* die Wirkung durch die Annahme erklären zu müssen, dass das Mittel in therapeutischen Dosen dem Blute die Fähigkeit gäbe, mehr Sauerstoff aufzunehmen, resp. an das Gewebe abzugeben, während es in grösseren Dosen dem Blute ausser der Fähigkeit, mehr Sauerstoff aufzunehmen, noch die Eigenschaft, den letzteren fester zu binden und schwerer an die Gewebe abzugeben, verleihen könnte. Dieses Moment würde dann den Eintritt der Dyspnoë durch grössere Dosen erklären. Diese Annahme ist jedoch nicht genügend gestützt, da *Penzoldt* dieselbe bisher eigentlich nur auf die Beobachtung gründet, dass das Blut bei Einwirkung der bezüglichen Substanz eine hellere Färbung annimmt. Von dieser Thatsache konnte sich z. B. *Lutz* ¹⁾ nicht überzeugen, obgleich letzterer nur mit Präparaten aus dem sogenannten Quebrachoholze gearbeitet hat, welches im besten Falle nur ganz geringe Mengen von Alkaloiden enthält.

In therapeutischer Hinsicht beobachtete *Penzoldt* unter der Einwirkung des Mittels Verminderung der Athemfrequenz und -tiefe, sowie namentlich auch der subjectiven Beschwerden. Was die krankhaften Ursachen in den einzelnen Fällen anlangt, so gab *Penzoldt* das Mittel mit Erfolg bei Athemnoth der Emphysematiker, der Astmatiker und zum Theil auch der Herzleidenden, obschon freilich in manchen Fällen die Resultate keine sehr günstigen waren. Die verabreichten Dosen des Aspidospermin schwankten zwischen 0,05 und 0,08. Einmal beobachtete *Penzoldt*, dass nach 0,07 Aspidospermin Erbrechen eintrat; eine antipyretische Wirkung konnte er in keinem Falle constatiren.

Gutmann ²⁾ glaubt das Mittel auch bei Herzpalpitationen und sogenannten Herzneurosen empfehlen zu müssen und will

¹⁾ *Lutz*, Ueber die therapeutische Wirkung der Quebrachopräparate. Inaugural-Dissertation, Bern 1880.

²⁾ *Gutmann*, l. c.

in einem Falle beim Menschen eine Verminderung der Pulsfrequenz beobachtet haben.

Auch von zahlreichen anderen Autoren, z. B. von *Lutz*¹⁾ *Schütz*, *Berkart*, *Fronmüller*, *Krauth*, *Pribram*, *Berthold*, *Picot* u. A.²⁾ wurden günstige Erfolge bei Anwendung des Extractes in Fällen von Athemnoth und gesteigerter Respirationsfrequenz, namentlich auch bei Herzleidenden, beobachtet, während, freilich andererseits, z. B. von *Waldenburg*³⁾ über weniger günstige Resultate berichtet wird. *Schütz* sah in einzelnen Fällen bei innerlicher Einführung des Mittels Erbrechen eintreten.

Von sonstigen Nebenwirkungen wurde bisweilen ein lebhafter Stirnkopfschmerz mit Hitzegefühl im Kopfe, mitunter auch im Gesicht beobachtet. Das Extractum Quebracho spirituosum wird übrigens auch als ein vorzügliches Mittel gegen Diarrhöe, namentlich bei Kindern, empfohlen.

Von *Maragliano*⁴⁾ wird angegeben, dass das alkohol. Extract. Quebracho, das Quebrachin und Aspidospermin einen verzögernden Einfluss auf die Athemfrequenz haben können, jedoch nur, wenn Störungen rein functioneller Art vorliegen. Bei grösseren Dosen wurden von ihm ebenfalls gastrische Erscheinungen, Uebelkeit und Erbrechen beobachtet.

Zu therapeutischen Zwecken sind bisher ausser der Rinde selbst (in Form des Decoctes etc.) fast ausschliesslich die im Handel cursirenden verschiedenen Extracte der Rinde, (wässriges, spirituöses, sogen. flüssiges etc.) zur Anwendung gekommen, es werden jedoch gegenwärtig auch die einzelnen obengenannten Alkaloide fabrikmässig hergestellt, wenn auch zum Theil noch nicht in völlig reinen Präparaten, und es dürfte ohne Frage von Interesse sein, festzustellen, welche

¹⁾ *Lutz*, l. c.

²⁾ Vergleiche Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte der gesammten Medicin von *Virchow* und *Hirsch*. 1880. I. pg. 475. II. pg. 163. — *Schmidt's* Jahrbücher der gesammten Medicin. 1880. Bd. 186. pg. 8.

³⁾ *Waldenburg*, *Charité-Annalen*. IV. pg. 312. — *Wiener medic. Presse* 1881, pg. 494.

⁴⁾ *Maragliano*, *Centralblatt für die medic. Wissenschaften*. 1883. Nr. 43, pg. 771.

gefällt und in Aether übergeführt. Die getrennte ätherische Lösung wurde dann mit etwas HCl versetzt: nach der Verdunstung des Aethers hinterblieb ein sehr dicker dunkelrother Syrup, der sich in Wasser mit etwas HCl ungemein rasch auflöste. Diese Lösung wurde nun fractionirt mit Phosphowolframsäure gefällt: der erste Theil des Niederschlages war dunkel gefärbt und wurde verworfen, der weiter entstehende, grauweiss gefärbte Niederschlag wurde völlig ausgewaschen, mit Baryt versetzt, nach Durchleiten von CO_2 und geschehenem Erwärmen abfiltrirt, aus dem Filtrate die letzten Barytreste durch ganz verdünnte H_2SO_4 entfernt, nochmals filtrirt und das Filtrat ein wenig concentrirt. Dasselbe wurde nunmehr mit NH_3 gefällt, der schwach gelbliche Niederschlag abfiltrirt und ausgewaschen. Dieser letztere bestand nun aus freiem, stark basisch reagirenden Aspidosamin, während beigemengtes Hypoquebrachin im Filtrate zurückblieb. Auch dieses ist eine sehr starke Base. Das Aspidosamin wurde nunmehr in das Sulfat verwandelt, eine klare, durchsichtige, leimartig spröde, pulverisirbare Substanz, deren wässrige Lösung sich sehr rasch dunkel färbt, wobei sie jedoch, ähnlich wie die Apomorphinlösung, an Wirksamkeit nicht wesentlich zu verlieren scheint.

II. Versuche an Thieren.

Unsere an Kalt- und Warmblütern angestellten Versuche theilen wir mit, geordnet nach den verschiedenen Quebracho-Alkaloiden, mit denen wir die Versuche angestellt haben. In Bezug auf die Art der Wirkung im Allgemeinen sei gleich von vornherein erwähnt, dass bei Fröschen vorzugsweise die muskellähmende Wirkung und die Lähmung der Athmung, bei Säugethieren ebenfalls die Veränderungen der Respirationsthätigkeit in Betracht kommen. Auf die genaue Feststellung dieser Wirkungen haben wir unsere Untersuchungen auch vorzugsweise gerichtet.

Zuvörderst theilen wir eine tabellarische Uebersicht über eine grössere Reihe von Versuchen mit, aus denen sich die Intensität der Wirkung der drei Alkaloide, Aspidospermin,