XXII.

Über das entzündungserregende Pulver des japanischen Nutzholzes „Tagayasan“.

Von

Dr. med. K. Iwakawa.

Assistenten am pharmakologischen Institut der Kaiserl. Universität zu Tokio.

(Mit einer Abbildung.)

I. Einleitung.

In den „Karakisaiku“ (Bedeutung: Das Handwerk in chinesischen Hölzern) genannten technischen Holzwerkstätten leiden die Arbeiter häufig an Augenentzündungen verschiedener Intensität. In leichten Fällen besteht das Augenleiden in einfacher Konjunktivitis, in schweren Fällen ist es mit Keratitis, sogar mit Iritis kombiniert und meist bekommen die Arbeiter gleichzeitig Dermatitis mit einer eigentümlichen schwarzbräunlichen Verfärbung an entblößten Stellen, wie Gesicht, Brust und Händen. Es sieht gerade so aus, als ob sie mit Schießpulver bestreut wären.

Nach sorgfältiger Beobachtung von Dr. R. Sennichi, eines praktischen Augenarztes, scheint die Ursache der Augenleiden eine pulverförmige Substanz zu sein, die in den Spalten und Höhlungen des genannten Nutzholzes enthalten ist.

Von dieser Tatsache angeregt, habe ich es unternommen, den wirksamen Bestandteil des Pulvers und seine Wirkungen zu studieren.

II. Über die Stammpflanze des „Tagayasan“-Holzes.

„Tagayasan“ oder „Tettoboku“, (Bedeutung: Eisensäbelholz) ist eines der allbekanntesten, wertvollsten Bau- und Kunsthölzer in Japan und hier schon seit alters zur Verfertigung der eleganten Pfeiler

und Möbel sehr geschätzt und wird in der Kunsttischlerei und Stockindustrie wegen seiner Härte, Schwere und der prächtig gemaserten politurfähigen Schnittfläche viel verwendet.

Dieses Holz kommt hauptsächlich von China in den Handel und ist eine Art der sogenannten chinesischen Hölzer (Karaki), die, wie man im allgemeinen vermutet, in Ostindien einheimisch sind. Jedoch gibt es keine verlässliche Angabe, von welcher Pflanze dasselbe stammt. In einigen unserer botanischen Lehrbücher ist es bisher nur vorläufig beschrieben worden, bald als die zu den Guttiferae gehörige *Mesua ferrea* L., bald als eine Palmenart.

Das mir zur Verfügung gestellte Tagayasanholz scheint nach der Untersuchung seiner Struktur weder *Mesua ferrea*, noch Palme zu sein.

III. Eigenschaften des Tagayasanpulvers.

In den Spalten und Höhlen, welche das oben geschilderte Tagayasanholz durchziehen, findet sich eine klumpige, mehr oder weniger pulverförmige Masse. Dieselbe besteht aus einem schwefelgelben, an der Luft bald leberbraun bis schwärzlich-violett werdenden, geruchlosen Pulver.

Unter dem Mikroskop sieht man in ihm keine Krystalle. Beim vorsichtigen Erhitzen im Reagensglas sublimiert es zu hellgelben Körnchen.

Das vom Holz abgeschabte, fein zerteilte und deswegen leicht stäubende Pulver ist unlöslich in kaltem Wasser. Beim Kochen mit Wasser gibt es ein schwach rötlichbraun gefärbtes, geschmackloses Filtrat, welches neutral reagiert und durch Eisenchloridlösung nicht gefärbt wird.

Von heißem Alkohol, besonders von heißem Benzol wird es in reichlicher Menge aufgenommen und bildet eine schmutziggelbliche Lösung. Beim Erkalten scheiden sich daraus wohlausgebildete Krystallblättchen ab. In konzentrierter Schwefelsäure löst sich das Pulver größtenteils mit sehr schöner gelber Farbe auf. Mit minimalen Mengen rauchender Schwefelsäure erwärmt, färbt es sich rot. Breitet man diese Lösung in dünner Schicht aus, so wird sie beim Betupfen mit Ammoniak violett.

Mit schwacher Kalilauge und Ammoniak gibt das Pulver eine schwachrote Lösung, die beim Kochen unter Luftzutritt geschüttelt, allmählich intensiv rot wird. Beim Ansäuern verschwindet diese rote Farbe wieder und die Lösung wird schmutziggelb. Schüttelt man diese saure Lösung mit Äther aus, so erhält man eine gelbe ätherische

Lösung, die auf Zusatz von alkalischer Lösung wieder die rote Farbe annimmt.

Solche Reaktionen lassen uns ungezwungen an Goapulver denken, das in Spalten und Höhlungen der Stämme von Andira Araroba einer Leguminose sich findet, und Chrysarobin enthält.

Kristalle des Chrysophanhydroanthrons aus Tagayasanpulver.

IV. Der wirksame Bestandteil des Tagayasanpulvers.

Ich untersuchte hauptsächlich nur das gelblichbraun gefärbte Pulver, obgleich das schwärzlich violett gefärbte sich auch als wirksam erwies.

Es gelang mir, daraus eine reichliche Menge einer gut kristallisierbaren, stickstofffreien, wirksamen Substanz zu isolieren.

a) Darstellungsmethode.

Das fein zerteilte, leicht stäubende Pulver wird mit Benzol am Rückflußkühler mehrmals ausgekocht und die heißfiltrierte Lösung stehen gelassen, wobei sich in reichlicher Menge gelbe, schöne Kriställchen ausscheiden. Die von der Mutterlauge getrennte Kristallmasse wird durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus heißem Eis-

essig gereinigt. Die Ausbeute beträgt etwa 73 Proz. des lufttrockenen Tagayasanpulvers.

b) Eigenschaften und Reaktionen.

Die aus heißem Eisessig oder Benzol auskrystallisierte, reine Substanz ist geruch- und geschmacklos und besteht aus blaßgelben, schön ausgebildeten, rhombischen Blättchen oder Prismen.

Beim Erhitzen im Kapillarrohr fängt die Substanz bei 195°C (unkorrigiert) zu erweichen an und schmilzt gegen 206°C (unkorrigiert) zu einer schwärzlichen Flüssigkeit. Sie löst sich nicht im Wasser, wenig in Äther, Chloroform, Alkohol und kaltem Benzol, aber reichlich in heißem Eisessig und Benzol. Aus der heißen Lösung scheidet sie sich immer als kleine scharf ausgebildete rhombische Blättchen oder Prismen aus.

Die gelbe alkoholische Lösung reagiert neutral und färbt sich auf Zusatz von wenig Eisenchlorid schmutzig dunkelgrünlich-braun.

In verdünnter Kalilauge ist sie bei gewöhnlicher Temperatur fast unlöslich; schüttelt man die alkalische Mischung namentlich unter Erwärmen mit Luft, so löst sie sich mit roter Farbe, die wieder verschwindet, wenn die Lösung angesäuert wird.

Ammoniak bewirkt erst nach vielen Stunden (etwa 10 Stunden) eine purpurrote Färbung.

In konzentrierter Schwefelsäure gibt sie zunächst eine rötlichgelbe Lösung, die mit der Zeit hellgelb wird.

Streut man einige Kryställchen der Substanz auf einige Tropfen rauchender Schwefelsäure in einer Porzellanschale, so lösen sie sich mit gelber Farbe und beim Erwärmen breitet sich die Lösung in roter dünner Schicht aus, die durch Betupfen mit Ammoniak violett gefärbt wird.

c) Elementaranalyse.

Die folgenden Analysen wurden mit reinem, im Vacuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknetem Präparat unter Sauerstoffzuleitung ausgeführt.

	Substanz in g	CO ₂ in g	H ₂ O in g	C %	H %
I	0,2771	0,7618	0,1282	74,98	5,06
II	0,2600	0,7155	0,1192	75,05	5,13
III	0,2679	0,7362	0,1226	74,95	5,12
Mittel: 74,99					5,10

Die empirische Formel dieses Präparates, welche aus obigen Daten hervorgeht, ist demnach:

Gefunden:	Berechnet:
C: 74.99 Proz.	74.97 Proz.
H: 5.10 „	5.04 „

d) Acetylderivat.

Vom reinen Präparat wurden 5 g mit 5 g entwässertem Natriumacetat und 30 cem Essigsäureanhydrid in einem mit Kühlrohr versehenen Kölbchen versetzt und dann etwa zwei Stunden lang im Paraffinbade gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt in kaltes Wasser eingetragen. Der ungelöst gebliebene, gelbbraunliche Niederschlag wurde mit viel kaltem Wasser ausgewaschen; in heißem Benzol oder Eisessig gelöst und aus der Lösung durch Umkrystallisierung gereinigt.

Die so gewonnenen kleinen, blaßgelben Blättchen und Prismen haben einen Schmelzpunkt von 232°C (unkorrigiert), sind leicht löslich im Benzol, Eisessig und heißem Alkohol, aber schwer in Äther und kaltem Alkohol.

Die alkoholische Lösung zeigt blauviolette Fluoreszenz und gibt keine Färbung mit Eisenchlorid.

In verdünnter Kalilauge ist die Substanz bei gewöhnlicher Temperatur kaum löslich, dagegen löst sie sich darin beim Erhitzen und Schütteln an der Luft mit schöner roter Farbe.

Verbrennung unter Sauerstoffzuleitung:

	Substanz in g	CO ₂ in g	H ₂ O in g	C %	H %
I	0,2528	0,6370	0,1133	68,72	5,015
II	0,2054	0,5176	0,0919	68,72	5,007
Mittel: 68.72					5,01

Gefunden:	Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_6$
C: 68.72 Proz.	68.82 Proz.
H: 5.01 „	4.96 „

Dieses Acetylderivat ist demnach nach folgender Formelgleichung entstanden: $2 (\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3) + 3 (\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3) = 2 (\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_6) + 3 (\text{H}_2\text{O})$.

Chrysophansäurebildung durch Alkali- und Sauerstoffwirkung beweist, daß die Substanz sehr wahrscheinlich ein Reduktionsprodukt

derselben ist, auch die Elementarzusammensetzung $C_{15}H_{12}O_3$ spricht dafür. Es handelt sich also entweder um Chrysarobin¹⁾ oder um Chrysophanhydroanthron.

Der Schmelzpunkt meiner Substanz liegt höher als der des Chrysarobins und in Übereinstimmung mit dem des Chrysophanhydroanthrons, welcher von Liebermann zu 200—206°, von Hesse zu 205—210° gefunden worden ist.

Einige Eigenschaften, besonders die sehr leichte Krystallisierbarkeit und die sehr scharf ausgebildete rhombische Krystallform bestätigen die Identität meiner Substanz mit dem Chrysophanhydroanthron.

Ich habe außerdem zur Kontrolle Chrysarobin aus offizinellem Goapulver rein dargestellt und die verschiedenen Eigenschaften mit meiner Substanz verglichen.

In den Spalten des Tagayasanholzes findet sich demnach Chrysophanhydroanthron reichlich präformiert, welches bis jetzt nur als ein aus der Chrysophansäure oder dem Chrysarobin dargestelltes, künstliches Produkt bekannt war.

V. Versuche mit dem Chrysophanhydroanthron an Tieren.

Das schon lange als Hautmittel gebrauchte Chrysarobin, eines der Reduktionsprodukte der Chrysophansäure, ist bekanntlich ein örtlich wirkendes Gift: Es ruft an allen tierischen Geweben, mit denen es in direkte Berührung kommt, heftige Reizungszustände hervor, so an der Haut, den Schleimhäuten und den Nieren. Schon die Droge, das Goapulver, verursacht bei Arbeitern, die sich mit dem Ausschaben und Pulverisieren derselben beschäftigen, Entzündungen der von ihm berührten Schleimhäute und der äußeren Haut. Auch bei der dermatologischen Anwendung desselben beobachtet man als Nebenerscheinungen Chrysarobindermatitis, die immer eine schmutzigbraune oder schwärzlichviolette Verfärbung begleitet, sowie Chrysarobinkonjunktivitis, wobei es häufig sogar zur Hornhautverschwärung kommt.

Chrysophanhydroanthron, ein anderes Reduktionsprodukt der Chrysophansäure, ist mit dem Chrysarobin isomer und ihm chemisch sehr nahestehend und wird durch eine gewisse Behandlung leicht in Hydroanthron umgewandelt.

Nach diesem Verhalten kann man wohl vermuten, daß Chrysophanhydroanthron eine dem Chrysarobin analoge pharmakologische Wirkung hat, und die nachstehenden Versuche bestätigen diese Vermutung.

1) Hesse, Annalen der Chemie 309. 53.

Obwohl ich bei der Behandlung der Substanz sehr vorsichtig gegen die direkte Berührung war, bekam ich gelegentlich während der Untersuchung eine entzündliche Reizung an den Körperstellen, die mit der Substanz in Berührung gekommen waren, namentlich an den Fingerspitzen fühlte ich eine unbehagliche Spannung und bemerkte eine braune bis schwärzlich violette Verfärbung. Schließlich wurde die verdickte und verfärbte derbe Epidermis spontan abgestoßen.

Weißes Kaninchenhaare erleiden bei der Berührung mit der Substanz ebenfalls eine schmutziggelbliche bis schwärzlich violette Färbung.

a) Wirkung des Chrysophanhydroanthrons auf das Kaninchenauge.

Streut man sehr fein pulverisiertes Chrysophanhydroanthron in den Konjunktivalsack des Kaninchens, so sieht man zunächst Konjunktivalkatharrh und Chemosis auftreten, daran schließen sich hochgradige Konjunktivitis, Keratitis und Iritis, ja selbst Geschwüre an der Kornea.

Das folgende Protokoll diene als Beleg:

Versuch I. Weißes Kaninchen.

20. April. Um 4 Uhr p. m. Eine Messerspitze voll fein pulverisierten Chrysophanhydroanthrons in den rechten Konjunktivalsack eingestreut.

21. April. Weiße dünne schleimige Sekretion aus dem rechten Auge, die Conj. palpebrae stark gerötet, auch Conj. bulbi und Palpebra tertia etwas injiziert. Um 2 Uhr p. m. eine Messerspitze voll Chrysophanhydroanthron in den rechten Konjunktivalsack eingestreut.

22. April. Gesteigerte weiße schleimige Sekretion am rechten Auge, Konjunktiva überall stark injiziert und leicht angeschwollen, Kornea etwas milchig getrübt.

Um 2 Uhr p. m. Zwei Messerspitzen voll Chrysophanhydroanthron in den rechten Konjunktivalsack eingestreut.

23. April. Reichliche blennorrhoidale schleimige Sekrete fließen aus dem rechten Auge aus; die umgebenden Haare sind schmutzig, schwärzlich violett verfärbt. Unteres Augenlid stark verdickt und ektropiert.

Die Conjunctiva und Palpebra tertia intensiv hyperämisch, und von Pseudomembranen belegt und hier und da schwärzlich gefärbt. Kornea diffus getrübt, besonders deutlich an der unteren Hälfte, und ihre Oberfläche wie behaucht. Am anderen Viertel der Camera ant. entzündliches Exsudat angesammelt. (Hypopyon?) Die Pupille verkleinert und starr. Iris stark hyperämisch.

25. April. Die Augenentzündung ist etwas zurückgegangen. Die Epithelialdecke der rechten Kornea ist im Bereiche der Lidspalte etwa 4 mm breit, wellig maceriert und wird beim Einträufeln von Fluoreszeinlösung schwach grünlich gefärbt. Versuch unterbrochen.

b) Wirkung des Chrysophanhydroanthrons bei innerlicher Verabreichung und sein Schicksal im Organismus.

In den folgenden Versuchen wurde das reine Präparat in Pillenform oder in Form von Emulsionen per os gegeben. Ich gab Kaninchen täglich einmal etwa 0.05 bis 0.6 g pro Kilo Körpergewicht, Hunden 0.12 bis zu 1.2 g.

Zunächst wurde der Appetit sehr geschädigt und infolgedessen war die Nahrungsaufnahme deutlich verringert. Nach einer größeren Dose trat Diarrhoe und beim Hunde später Erbrechen ein. Gleichzeitig magerten die Tiere immer mehr oder weniger ab und nahmen an Gewicht ab.

Der Harn zeigte dabei eine charakteristische Färbung und Reaktion, wie sie sich nach dem Gebrauch von Senna oder Rheum konstatieren lassen und von dem Vorhandensein von Chrysophansäure verursacht wird, d. h. der frisch entleerte Harn zeigt eine schmutziggelbe Farbe, die sich aber ins rötliche umsetzt, wenn der Harn spontan durch ammoniakalische Gärung oder durch Zusatz von Alkalien alkalisch wird.

Außerdem beobachtet man später leichte Albuminurie, doch niemals Hämaturie.

Was die Symptomatologie der Chrysophanhydroanthronwirkung nach innerlicher Verabreichung betrifft, so spielt hauptsächlich die lokal reizende Wirkung der Substanz eine Rolle; der Verdauungstraktus wird direkt gereizt und sogar die Niere nach größerer Gabe durch ausgeschiedenes Chrysophanhydroanthron oder seine Umwandlungsprodukte affiziert. Gleichzeitig findet das eingeführte Chrysophanhydroanthron im Körper eine für seine Oxydation günstige Bedingung und erleidet eine in vitro auch unter dem Einflusse oxydierender Agentien vor sich gehende Umwandlung, wie L. Lewin und O. Rosenthal¹⁾ es schon am Chrysarobin genau nachgewiesen haben.

VI. Schlußbetrachtungen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. „Tagayasan“, ein in Japan seit lange allgemein hochgeschätztes Kunstholz stammt nach der Untersuchung seiner Struktur weder von Palmaceen, noch von *Mesua ferrea*, wie es bisher in den Lehrbüchern

1) Lewin u. Rosenthal — Virch. Archiv, Bd. 85, 1881.

fälschlicherweise angegeben worden ist, sondern eher von Leguminosen, und zwar von Andira- oder Cassiaarten. Die chemische und pharmakologische Untersuchung der wirksamen Substanz des Tagayasanholzes spricht für diese Annahme.

2. In Spalten und Höhlungen des Holzes bildet sich ein gelbes, an der Luft mit der Zeit allmählich leberbraun bis schwärzlich violett werdendes Pulver, welches lokale Reizungen und Entzündungen in verschiedener Intensität an den Stellen, mit denen es in Berührung kommt, hervorruft.

3. Als der charakteristische, wirksame Bestandteil enthält dieses Pulver etwa 73 Proz. Chrysophanhydroanthron von der Zusammensetzung $C_{15}H_{12}O_3$, welches nur durch einen etwas höheren Schmelzpunkt ($206^{\circ}C$), durch die Kristallform (die sehr scharf ausgebildeten Rhomben) sich von dem ihm nahe verwandten Chrysarobin unterscheidet.

4. Bei äußerlicher Applikation erzeugt das reine Chrysophanhydroanthron am Kaninchenauge leicht heftige, entzündliche Erscheinungen, wie Konjunktivitis, Keratitis, Iritis, sogar Verschwörung an der Cornea.

Die äußere Haut erfährt auch diese Reizwirkung und zeigt gleichzeitig mit der Entzündung eine charakteristische rotbraue Pigmentierung.

Hierdurch ist die klinisch gestellte, aprioristische Annahme unzweifelhaft erwiesen, daß das Tagayasanpulver für die eigentümliche Augenentzündung und die Dermatitis mit Pigmentierung, die an den mit dem Tagayasanholzhandwerk beschäftigten Arbeitern beobachtet worden sind, die wesentliche Ursache ist.

5. Die Symptomenkomplexe der Chrysophanhydroanthronwirkung bei innerlicher Verabreichung beziehen sich hauptsächlich auf Reizzustände des Verdauungstraktus und der Niere. Man beobachtet demnach Herabsetzung der Freßlust, verringerte Nahrungsaufnahme, Erbrechen, Durchfall, infolgedessen Abmagerung und Albuminurie.

Das eingeführte Chrysophanhydroanthron erleidet im Körper eine durch oxydierenden Einfluß bedingte Umwandlung und wird zum Teil wenigstens als Chrysophansäure im Harn ausgeschieden.

Wie oben angegeben, ist das Chrysophanhydroanthron der Hauptbestandteil des Tagayasanpulvers, chemisch sowie pharmakologisch dem Chrysarobin nahe verwandt. Deshalb ist es nötig, beim Arbeiten mit Chrysophanhydroanthron, Tagayasanpulver, namentlich Tagayasanholz gewisse Vorsichtsmaßregeln zu beobachten, d. h. jede

Staubentwicklung zu vermeiden und Gesicht und Hände gegen Berührung mit der Substanz möglichst durch Schutzbrillen, Handschuhe usw. zu schützen.

Nach den oben erwähnten Eigenschaften des Chrysophanhydroanthrons kann man wohl daran denken, daß es ein gutes therapeutisches Ersatzmittel des Chrysarobins sein könnte. Eine Prüfung von klinischer Seite wäre daher sehr erwünscht.

Anmerkung: Nach den Resultaten dieser Arbeit ist die Meinung von Prof. M. Migoshi, die er in einer Arbeit aus dem hiesigen botanischen Institut veröffentlicht hat, zutreffend, daß die Mutterpflanze des Tagayasanholzes *Cassia Siamea* Lamk. (*Cassia florida*, Vahl.) sei.