XV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen
Universität zu Prag.

29. Ueber das Aristolochin, einen giftigen Bestandtheil der Aristolochia-Arten.

Von

Dr. Julius Pohl,
Assistent des Instituts.

(Hierzu Tafel II.)

Die Wurzeln vieler Aristolochiaarten gehörten im Alterthum, Mittelalter und selbst noch in unserer Zeit zu den vielbenützten Heilmitteln, denen man specifische Wirkungen gegen bestimmte Erkrankungen zuschrieb.

Aus den zahlreichen Berichten — die einzeln anzuführen, mir allzu eintönig erscheint, — lassen sich zwei, angeblich sich immer wieder als nutzbringend erweisende Verwendungsarten herausheben. Einmal sollen diese Pflanzen Principien enthalten, die auf den weiblichen Genitaltract wirken (Förderung der Menstruation, des Gebärs, der Lochienbildung) — eine Annahme, die den griechischen und nunmehr systematischen Namen derselben erklärt —, andererseits sollen sie im Stande sein, die Ausscheidung animalischer Giftstoffe aus dem Körper zu begünstigen, resp. diese Gifte unschädlich zu machen. So hat man wenigstens ihre ausgebreitete volkstümliche Verwendung gegen Schlangenbisse gedeutet. Speciell die mit dem Namen Guacc bezeichneten amerikanischen Arten werden vielfach als derartig wirksam angeführt. So erzählen Lindley und Moore¹⁾ in ihrem unten genannten Werk, dass alle Einheimischen von Peru, Centralamerika und Mexico bei ihren Zügen durch das an Giftschlangen reiche Land die betreffende Pflanze frisch oder getrocknet mit sich führen, um sie im Bedarfsfall sofort in Anwendung zu ziehen. Die Schlangen meiden diese Sträucher, respective den Geruch derselben, so dass sie selbst Menschen, die sie mit sich tragen, nicht angreifen. „Es kann kein Zweifel an der theilweisen Richtigkeit dieser Angaben

1) The treasury of botany from Lindley and Moore. London 1889.

sein, und es ist somit nicht nur aus botanischen sondern auch aus medicinalen Gründen das Guaco näher zu untersuchen.“ Auch die römischen Schlangenbeschwörer schützten sich angeblich durch Aristolochiawurzeln gegen die Gefahren ihres Gewerbes. Ihre Verwendung als Fischgift beschreibt Plinius. Nicht minder skeptisch als gegen diese Angaben muss man sich gegen jene verhalten, die den Aristolochiaarten Heilwirkungen gegen Gicht, Bluthusten, unreine Wunden, Wechselfieber, Syphilis, Entozoen u. s. w. zuschreiben. Von den zahlreichen bekannten Arten (Leunis¹⁾) spricht von 200 in den warmen und gemässigten Zonen einheimischen Arten, von denen etwa 25 in medicinischer Verwendung gestanden) sollen hier des Näheren von den europäischen nur jene besprochen werden, die ich bei meiner Untersuchung in Betracht gezogen, nämlich

Aristolochia clematitis, *Ar. rotunda* und *Ar. longa*.

Die gemeine Osterluzei²⁾ *A. clematitis* ist ein krautartiges, herzförmige Blätter tragendes, bis $\frac{1}{2}$ Meter hohes, über ganz Mitteleuropa verbreitetes Gewächs. Alle Theile der Pflanze — Blätter, Stengel, Wurzel und Samen — haben einen eigenartigen, nicht unangenehmen aromatischen Geruch, sowie einen nachhaltig bitteren Geschmack. Für einen Theil meiner Untersuchung habe ich die reifen Samen von *Ar. clematitis* benutzt. Dieselben kommen, in meist 6fachen Reihen angeordnet, in der Zahl von 60—80 in den über wallnussgrossen Fruchtkapseln vor.

Die einzelnen Samen sind fast dreieckig, zusammengedrückt, und vorwiegend aus einem reichen und doch brüchigen, korkartigen Gewebe zusammengesetzt.

Die Wurzel von *Aristolochia rotunda*³⁾, einer südeuropäischen Aristolochiacee, stellt einen kugligen, unregelmässig gehöckerten Knollen dar, der aussen graubraun, am Durchschnitt gelblichweiss gefärbt ist und den erwähnten charakteristischen Aristolochiageruch und -Geschmack besitzt. Gleich dieser Wurzel stammt die von *Aristolochia longa* — 10—15 cm lange, 2—4 cm dicke, cylindrische Wurzel — aus Südfrankreich (Provence). Die mikroskopische Untersuchung der Wurzeln lehrt, dass zwischen dem dicht mit Stärke gefüllten maschigen Parenchym zerstreut einzelne von amorphem körnigen gelben Farbstoff erfüllte Zellen vorkommen.

1) Synopsis der Pflanzenkunde. 1885.

2) Synonima sind: dünne Osterluzei, Heilblatt, Rebling, Sarazenenkraut, Wolfskraut (in Oberösterreich), Zäunling.

3) Synonima: Echte runde Osterluzeiwurzel, Frauhaltenwort, Gebärmutterwurzel.

Von den übrigen, von mir nicht eingehend untersuchten Aristolochiaarten sind als noch vielfach in medicinaler Verwendung stehend zu erwähnen, die amerikanische *Ar. serpentaria*, virginische Schlangenzurzel (als *Radix serpentariae* noch in der Pharmacopoea germ. edit. I. officinell angeführt) und *Ar. cymbifera*, die und deren Verwandte unter dem oben erwähnten Namen Guaco oder Raiz de Mill-homens in den Handel gebracht und erst jüngst in Frankreich äusserlich gegen Prurigo und Psoriasis in Verwendung gezogen worden ist. Scharf von den Genannten zu scheiden ist die vielfach als Aristolochia cava bezeichnete Fumariacee *Corydalis cava* oder *Fumaria bulbosa* L., die ein gut krystallisirendes, physiologisch indifferentes Alkaloid, das Corydalin enthält.

Die ersten Thierversuche über *Ar. clematidis* rühren von Orfila¹⁾ her. Sie waren an Hunden vorgenommen und ergaben das Resultat, dass die Thiere, nachdem man ihnen durch den Oesophagus grössere Mengen von Aristolochiawurzel oder deren wässrige Extracte gereicht, nach einigen Tagen unter allgemeinen Lähmungserscheinungen zu Grunde gingen. Die Section ergab leichte Entzündungserscheinungen der Magenwand. Die Einzelheiten der Giftwirkung sind so oberflächlich geschildert, so allgemein gehalten, dass ein sicherer Schluss über die Angriffspunkte des Giftes aus diesen Versuchen nicht zu ziehen ist. Gemeinlich werden die Aristolochiaarten als „scharf narkotisch“ bezeichnet.²⁾

Aus neuerer Zeit fand ich über, mit unserer Pflanzenfamilie angestellte Versuche nur eine kurze Fussnote Demitsch's³⁾. Derselbe schildert die ausgebreitete volkstümliche Verwendung der *Aristolochia clematidis* in Russland und berichtet nach einer mir im Original nicht zugänglichen Arbeit Cornevin's⁴⁾. Man habe in Frankreich nach Eingeben grosser Mengen an Pferden folgende Vergiftungssymptome gesehen: Eine Art Trunkenheit, unsicheren Gang, allgemeine Trägheit. Der Puls war dabei voll, schnell und hart. Die Pferde wurden schliesslich somnolent, ja comatös, bekamen Krämpfe und Mydriasis. Nach allmählich eingetretener Besserung bestand noch hartnäckige Stuhlverstopfung und starke Diurese für längere Zeit.

Nicht minder unvollständig und unverlässlich als die Schilderungen über die physiologische Wirkung sind die vorliegenden Unter-

1) Toxicologie. II. Bd. S. 471. 1854.

2) Husemann, Toxicologie. S. 415.

3) Kobert's historische Studien. I. Bd. S. 173.

4) „Des plantes vénéneuses et des empoisonnements qu'elles déterminent“. Paris 1887.

suchungen über die chemischen Bestandtheile der Aristolochiaarten. Das wenige, was von Chemikern festgestellt wurde, bezieht sich auf den in unseren Pflanzen vorkommenden Bitterstoff, einen gelben Farbstoff, und Harze.

Ich entnehme der Zusammenstellung bei Gmelin-Kraut¹⁾ folgende Daten. Das Aristolochienbitter (Clematidin von Walz) wurde von Walz und Winkler mit ammoniakalischem Wasser aus dem Kraut von *Aristolochia clematitis* extrahirt. Walz²⁾ fällt den Auszug mit Bleizucker, zerlegt den mit Weingeist angeriebenen Niederschlag mit verdünnter Schwefelsäure, fällt überflüssige Schwefelsäure mit Barytwasser, entfärbt das Filtrat mit Thierkohle, verdunstet, befreit den Rückstand durch Aether von Harz, reinigt durch Auflösen in Wasser und langsames Verdunsten.

Winkler³⁾ fällt den ammoniakalischen Auszug mit Schwefelsäure, wäscht den harzhaltigen und daher in kaltem Wasser unlöslichen Niederschlag damit, löst ihn in Weingeist von 80 Proc., entfärbt mit Thierkohle und entfernt aus dem nach Verdunsten des Filtrats bleibenden Rückstande Harz durch öfteres Auflösen in kaltem Wasser und Verdunsten. Dieses Bitter ist eine amorphe goldgelbe Masse, von neutraler Reaction. Enthält 50,04 Proc. Kohlenstoff, 4,9 Proc. Wasserstoff, 45,06 Proc. Sauerstoff.

Wird durch Vitriolöl olivengrün gefärbt und scheidet mit Wasser dann gelbweisse in Weingeist lösliche Flocken ab. Löst sich in Wasser in allen Verhältnissen (nach Winkler), nach Walz in 200 Theilen kalten, 50 Theilen kochenden Wassers, weit leichter bei Gegenwart von Salzen. Löst sich nicht in kalter Salzsäure und erweicht in heisser, löst sich in wässrigen Alkalien mit brauner Farbe. Die wässrige Lösung fällt aus Bleizucker und Bleiessig sogleich gelbliche Flocken. Aristolochienbitter löst sich leicht in Weingeist, nicht in Aether, und wird durch Gerbstoff nicht gefällt.

Chevallier⁴⁾ und Feneulle⁵⁾ stellten aus *Aristolochia serpentaria* das Serpentarienbitter dar, welches nach Winkler mit Aristolochienbitter identisch ist.

Das Chevallier'sche Bitter fällt Metallsalze nicht (auch Bleizucker nicht), das von Feneulle wird durch Metallsalze und Galläpfeltinctur gefällt.

Frickhinger gewann aus den unterirdischen Stengeln von *A. clematitis* ein Aristolochiagelb und Aristolochiaharz. Erschöpft man die gepulverten Stengel mit Aether und verdunstet die Auszüge, so bleibt ein brauner dicker Rückstand, in welchem sich langsam Krystalle von Aristolochiagelb bilden, durch Waschen mit Aether zu reinigen. Auch wenn man das wässrige zum Syrup verdunstete Extract mit Aether schüttelt und den Aether verdunstet, werden diese Krystalle erhalten. Es sind

1) Handbuch der organischen Chemie. VII. Bd. S. 2171.

2) Jahrb. f. pr. Pharm. XXVI. Bd. S. 73.

3) Ebenda. XIX. Bd. S. 71.

4) Ebenda. VI. Bd. S. 565.

5) J. Chim. médic. Vol. II. p. 434.

bernsteingelbe, durchsichtige, $\frac{1}{2}$ Linie lange Säulen, welche beim Erhitzen schmelzen und sich zersetzen. Sie sind in Alkalien löslich, mit Säuren fällbar; Bleiessig fällt citronengelben, Silbersalpeter orangefarbenen Niederschlag.

Aus den Mutterlaugen, aus denen das Gelb krystallisirte, wurde durch Lösen in Alkohol das Harz erhalten, welches jedoch nicht frei vom Gelb und vom Bitterstoff gewonnen wurde. Es ist weich, von balsamisch scharfem Geschmack, in Weingeist und Aether löslich, unlöslich in Ammoniak, löslich in Kalilauge und fällbar durch Säuren. Mit Salzsäure färbt es sich smaragdgrün.

I. Darstellung und Eigenschaften des Aristolochins.

Als ich an die Verarbeitung einer grösseren Menge Aristolochiasamen ging, war es mir klar, dass die Extraction mit ammoniakalischem Wasser, wegen der Möglichkeit einer Veränderung der wirksamen Bestandtheile durch anhaltende Alkalieinwirkung, aufzugeben, überhaupt unbekümmert um die vorliegenden Angaben die Untersuchung durchzuführen sei.

Nach einigen Vorversuchen ergab sich folgendes Verfahren als das empfehlenswerthe. Mittelst desselben wurden sowohl die Samen von *Aristolochia clematitis*, als auch die Wurzeln von *Aristolochia longa* und *rotunda* behandelt.

Die grob zermahlenen Samen oder Wurzeln werden vorerst mit heissem Petroläther extrahirt. Chlorophyll, ein Oel, und ein zumeist gallertiger, jedoch auch krystallinisch zu erhaltender stickstofffreier Körper, den ich, da er physiologisch unwirksam, nicht weiter untersucht habe, gehen in denselben über. Sodann wird mit warmem Alkohol (96 Proc.) extrahirt. Das alkoholische Extract enthält den bitteren und färbenden Bestandtheil der Aristolochiaarten. Die gesammten Alkoholextrakte werden zur Syrupeconsistenz abgedampft, mit Wasser aufgenommen und mit verdünnter Schwefelsäure versetzt. Es entsteht ein dichter, gelbbrauner Niederschlag, der sich sehr gut absetzt und daher bequem durch Decantation von der überschüssigen Schwefelsäure befreit werden kann. Sodann wird das Präcipitat aufs Filter gebracht, abgepresst, bei 40° getrocknet, gepulvert und in Soxhlet'sche Extractionsapparate gebracht. Nun extrahirt man neuerdings mit Petroläther: es bedarf wochenlanger Extraction, um jede Spur des oben erwähnten Körpers zu entfernen, doch muss hierauf das grösste Gewicht gelegt werden, da er sonst bei der Darstellung des eigentlichen wirksamen Bestandtheiles sich immer wieder mit demselben ausscheidet. Sodann extrahirt man mit Aether oder Alkohol bis zur Erschöpfung des Rückstandes. Schon während

der Extraction fällt aus dem Aether oder Alkohol ein gelber Niederschlag aus, der sich unter dem Mikroskop als aus Drusen von strahligh angeordneten Krystallnadeln bestehend ergibt. Die Extracte werden nun eingeengt, die sich in der Kälte abscheidenden Krystalle von der Mutterlauge getrennt. Die Krystalle löst man neuerlich in Aether (am besten, indem man sie in einer Papierhülse in den Soxhlet'schen Apparat bringt), lässt auskrystallisiren, giesst die Mutterlaugen ab und wiederholt diese Procedur so oft, bis man ein einheitliches Präparat erhält, was gewöhnlich nach 4—5fachem Umkrystallisiren der Fall ist. Für diesen Stoff, der, wie ich vorwegnehme, der Träger der physiologischen Wirkung der von mir untersuchten Aristolochiaarten ist, schlage ich den Namen Aristolochin vor.

Der Extraction der Droge mit Alkohol kann man noch eine mit heissem Wasser folgen lassen. Das eingeengte Extract wird mit Säure gefällt, gewaschen u. s. w., kurz, fast genau so wie oben geschildert behandelt, nur ist es hier, wegen der durch Zusatz der Säure mit ausfallenden Kohlehydrate nothwendig, das Präcipitat wiederholt in kohlen saurem Natron zu lösen, wieder mit Säure auszufällen, zu waschen u. s. w. Die Ausbeute aus dem Wasserextract ist nicht unbeträchtlich.

In Zukunft wäre es zur Abkürzung des Verfahrens vielleicht empfehlenswerther, der Extraction mit Petroläther eine solche mit saurem Alkohol oder Aether folgen zu lassen. Lässt man die Krystallisation des Aristolochins aus den Lösungen ganz allmählich vor sich gehen, so erhält man oft grosse, 3—4 mm lange orangefarbene Krystallnadeln oder Drusen; lässt man sie hingegen rasch eintreten, indem man die heiss gesättigten Lösungen abkühlt, so scheidet es sich als hellgelbes mikrokrySTALLISCHES Pulver ab.

In kaltem Wasser ist es sehr wenig, in warmem etwas stärker löslich. Hingegen ist es löslich in:

Aether, Chloroform, Aceton, Phenol, Essigsäureanhydrid, Anilin, Eisessig und Alkohol. Aus der alkoholischen Lösung kann es durch Wasser in feinen Nadeln ausgefällt werden. Die Lösungen sind durchwegs, je nach der Concentration, gelb bis braun gefärbt.

Unlöslich ist es ferner in Petroläther, Benzol, Schwefelkohlenstoff. In Alkalien und den Hydraten der alkalischen Erden löst es sich gut, seine Farbe geht hierbei in ein helles Braun über. Die Lösungen in Alkalien lassen auf Säurezusatz (verdünnte Schwefelsäure, Salzsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Kohlensäure) das Aristolochin in zarten gelben Flocken ausfallen, die leicht von den oben genannten Lösungsmitteln aufgenommen werden. Concentrirte Schwefel-

säure löst das trockene Aristolochin mit dunkelgrüner Farbe: auf Wasserzusatz fällt ein braunvioletter Niederschlag aus, der in Alkohol und Aether löslich ist.

Mit Kalihydrat geschmolzen verleiht es der Schmelze eine purpurrothe Färbung. Aus den neutralen wässrigen Lösungen der Alkaliverbindungen ist das Aristolochin fällbar durch neutrales und basisches Bleiacetat, colloides Eisenoxyd, Zinksulfat, Silbernitrat und gesättigte Kochsalzlösung. Die mit den drei letztgenannten Stoffen erhaltenen Niederschläge lösen sich in viel Wasser wieder vollständig. Neutrales Platinchlorid, Kupfersulfat, Alaun fallen nicht. Das Aristolochin reducirt Kupferoxyd weder direct noch nach andauerndem Kochen mit Säuren und Alkalien. Es giebt keine Millon'sche Reaction. In Eisessig gelöst fällt es nicht mit Phosphorwolframsäure. Auf dem Platinblech erhitzt, verbrennt es unter Verbreitung eines eigenthümlichen, entfernt an Myrrhaharz erinnernden Geruchs mit leuchtender Flamme unter Bildung einer sehr schwer verbrennlichen Kohle ohne Rückstand. Die Substanz beginnt sich bei 215° zu bräunen und verkohlt bei 220° . Sie ist stickstoff- und sauerstoffhaltig, frei von Phosphor und Schwefel.

Das Präparat kam von drei verschiedenen Darstellungen zur Analyse, und zwar sowohl aus Samen von *Ar. clematitis*, wie aus den Wurzeln von *Ar. rotunda* gewonnenes.

Analysen:

I. 0,2350 g des bei 100° getrockneten Ar. von *Ar. rotunda* geben
 $0,0758 \text{ H}_2\text{O} = 3,58 \text{ Proc. H}$
 $0,5192 \text{ CO}_2 = 60,25 \text{ Proc. C}$

II. 0,2590 g Aristolochin aus *Ar. clematitis* geben
 $0,0813 \text{ H}_2\text{O} = 3,48 \text{ Proc. H}$
 $0,5693 \text{ CO}_2 = 59,94 \text{ Proc. C}$

III. 0,2329 g Aristolochin aus *Ar. clematitis* geben
 $0,0749 \text{ H}_2\text{O} = 3,57 \text{ Proc. H}$
 $0,5119 \text{ CO}_2 = 59,93 \text{ Proc. C}$

IV. 0,2042 g Aristolochin aus *Ar. rotunda* geben
 $0,448 \text{ CO}_2 = 59,82 \text{ Proc. C}$. Die Wasserstoffbestimmung misslang.

Stickstoffbestimmungen, nach Kjeldahl's Methode vorgenommen, geben

V. mit 0,1351 g Aristolochin 4,39 Proc. N
 VI. = 0,1560 g = 4,35 Proc. N
 VII. = 0,1423 g = 4,23 Proc. N

Aus den vorstehenden Analysen berechnete Formel:

	Berechnet:	Gefunden:							Mittel:
		I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	
C	59,81 Proc.	60,25	59,94	59,93	59,82	—	—	—	59,98
H	3,42 =	3,58	3,48	3,57	—	—	—	—	3,54
N	4,35 =	—	—	—	—	4,39	4,35	4,23	4,32
O	32,42 =	—	—	—	—	—	—	—	32,16
<hr/>									
	100,00 Proc.								100,00

Die angeführte Formel stellt natürlich nur einen Ausdruck der Analysen vor. Näheres über den chemischen Bau des Aristolochins hoffe ich später einmal berichten zu können.

Behandelt man Aristolochin nach der Krafft'schen Reductionsmethode¹⁾ mit Zinkstaub und Eisessig, so erhält man bereits nach kurzdauerndem Erhitzen unter Aufhellung der Lösung ein Product, das wesentlich andere Eigenschaften besitzt als das Aristolochin.

Filtrirt man vom Zinkstaub ab, versetzt die Lösung mit viel Wasser, so fällt es als blassgelber Niederschlag aus. Dasselbe ist im Gegensatz zum Aristolochin gar nicht bitter. Es löst sich in kalten Alkalien nur in Spuren, in warmen besser, fällt aber beim Erkalten wieder in Flocken aus. In Benzol, in dem Aristolochin nicht löslich ist, ist es wie in Alkohol und Aether sehr gut löslich. Die alkoholische Lösung fluorescirt prächtig grün. In concentrirter Schwefelsäure ist es mit heller, gelbgrüner Farbe löslich.

Aus den Elementaranalysen des Products — sie ergaben in 2 Bestimmungen für Kohlenstoff die Zahlen 68,95 und 69,92 Proc., für Wasserstoff 4,36 und 4,57 Proc., Stickstoff 4,66 und 4,67 Proc. — möchte ich vorläufig nur folgern, dass eine weitgehende Reduction des Aristolochins stattgefunden hat. Physiologisch ist der neue Körper indifferent.

Ein gut krystallisirendes Barytsalz des Aristolochins habe ich durch Lösen desselben in Barythydrat in der Wärme gewonnen. Aus den heissgesättigten Lösungen fällt beim Erkalten das Barytsalz in zarten Krystallwolken aus, die durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus Wasser, von jeder Spur Barythydrat und Baryumcarbonat befreit werden können. Die schliesslich erhaltenen Krystalle sind von gelbrother Farbe, in Wasser und Alkohol löslich, in Aether unlöslich.

Das Aristolochin dürfte bei dem Umstand, dass seine salzartigen Verbindungen bereits schon durch Kohlensäure zerlegt werden, und dass es durch Reduction seine ohnehin nur schwach sauren Eigenschaften völlig einbüsst, kaum eine Carboxylgruppe enthalten; deswegen habe ich es auch mit dem nicht präjudicirenden Namen Aristolochin, statt des sonst näher liegenden „Aristolochiasäure“ belegt.

1) Chem. Ber. XVI. Bd. S. 1715.

II. Physiologische Wirkung des Aristolochins.

A. Versuch an Fröschen.

Obwohl die oben angeführten Angaben über die angebliche Schädigung von Kaltblütern durch Aristolochiaarten eine Wirkung des Aristolochins auf solche vermuthen lassen könnten, so stellte es sich nach übereinstimmenden Versuchen bald heraus, dass dasselbe für Frösche völlig indifferent ist. Selbst nach tagelanger Beobachtung und relativ grossen Dosen ist an diesen Thieren nichts Abnormes wahrnehmbar. Ich möchte daher die Vermuthung aussprechen, dass die berichteten Wirkungen auf Kaltblüter (Schlangen) nicht auf Aristolochin, sondern auf andere, noch nicht festgestellte Bestandtheile der verschiedenen Aristolochiaarten zu beziehen sind. Vor Allem könnten die aromatisch, kampherähnlich riechenden Bestandtheile flüchtiger Natur, die in vielen Aristolochiaarten vorkommen, herangezogen werden. So erhält man z. B. durch Destillation von *Radix serpentariae* mit Wasser ein in farblosen Tropfen auf Wasser schwimmendes Destillat, das (widerlich kampherartig riechend) Frösche binnen Kurzem nach einem Hypnosestadium narkotisirt und schliesslich tödtet. Während der Intoxication lässt sich eine allmählich zunehmende Verlangsamung der Herzaction feststellen.

B. Versuche an Kaninchen.

Für Kaninchen ist das Aristolochin ein schweres Gift, dem sie, wenn die Dosis nur genügend gross, binnen wenigen Tagen erliegen.

Die Hauptwirkung besteht in der Entwicklung einer acuten Nephritis, die über das ganze Organ in intensivster Weise verbreitet, bald zur urämischen Intoxication führt. Bei dem Umstand, als die Intensität der Wirkung alle bisher bekannten Nierengifte weit übertrifft, sei es gestattet, den Ablauf unserer Vergiftung eingehender darzustellen.

Das erste Symptom, das mir an mit Aristolochin vergifteten Thieren aufgefallen, ist vermehrte Diurese. Folgender Versuch kann dies wohl am besten illustriren:

Versuch I. 1290 g schweres Kaninchen erhält am					
30. Januar	50 ccm	Wasser	+ 100 g	Hafer.	Gelieferte Harnmenge
31. "	50 "	"	+ 100 g	"	36 ccm
1. Febr.	50 "	"	+ 100 g	"	20 ccm
2. "	50 "	"	+ 100 g	"	25 ccm
3. "	50 "	"	+ 100 g	"	27 ccm

Am 3. Febr. Abends erhält es 0,015 g Aristolochin in Na_2CO_3 gelöst, subcutan in 6 ccm Wasser.

4. Februar 50 ccm Wasser + 100 g Hafer. 82 ccm Harn, die letzte Portion von saurer Reaction enthält bereits etwas Eiweiss.

5. Februar 24 ccm Harn mit sehr viel Eiweiss. Im Sediment körnige Cylinder, Epithelcylinder, Epithelzellhaufen.

In einem zweiten Fall, bei einem 1300 g schweren Kaninchen, stieg nach 0,01 g Aristolochin die Harnmenge von 40 ccm auf 105 ccm, in einem dritten nach 0,03 g Aristolochin von 38 auf 80 ccm in den nächsten 24 Stunden.

Es erscheint am ungezwungensten, diese von mir noch oft beobachtete Steigerung der Harnsecretion auf eine directe Reizung der secernirenden Nierenelemente zu beziehen, einmal weil der weitere Verlauf der Intoxication die starke Betheiligung der Nierenepithelien ausser Frage stellt, andererseits, so kurze Zeit nach der Aufnahme des Aristolochins eine Beeinflussung der Circulationsapparate nicht feststellbar ist.

Während die letzten Portionen des abnorm vermehrten Harns nur schwach eiweisshaltig sind, nimmt in den nächsten Stunden der Eiweiss- (Globulin und Albumin) -gehalt des Harns rasch zu. Die Harnreaction wird schwach alkalisch, neben vereinzelt Blutkörperchen treten zahlreiche Cylinder auf, und zwar theils körnige, nur vereinzelte Epithelien tragende, theils lange, ganz aus Epithelien gebildete Harnkanälchenausgüsse auf. Die Zellkerne sind zumeist noch deutlich nachweisbar. War die Dosis nicht zu gross, z. B. 0,007 g pro Kilo, so kann sich das Thier von diesem ersten Stadium (Anfangsstadium) der Vergiftung noch erholen. Der Eiweissgehalt des Harns nimmt ab, die morphotischen Elemente werden immer spärlicher, und nach 5—6 Tagen enthält der Harn nur mehr Spuren von Eiweiss.

War die Giftmenge hingegen gross genug, so schliesst sich ein zweites Stadium an, das bei allen Versuchsthieren mit dem Tode endigte. Der Harn wird beträchtlich spärlicher, bluthaltig, sehr reich an Cylindern und an isolirten Epithelzellen; oft genug versiegt die Harnsecretion völlig. Manchmal werden jetzt breiige Stuhlentleerungen beobachtet. Das Thier hockt, in sich zusammengekauert, ruhig im Käfig, zeigt Parese der hinteren Extremitäten, dann treten Pendelbewegungen des Kopfes auf, selten Trismus; allmählich lässt nun das Thier den Kopf sinken, schliesslich liegt es mit paretisch abgestreckten Extremitäten auf der Seite, die Athmung wird beschwerlicher, der Herzschlag aussetzend, arhythmisch. Nur einige Male, wo die Verlangsamung der Herzaction sehr ausgesprochen war, fiel mir der abnorm volle harte Herzschlag auf. Unter Verlangsamung der Respiration, Schwund der Cornealreflexe tritt nun bald der Tod ein. Allgemeine Krämpfe habe ich an Kaninchen nie beobachtet.

Das ganze Vergiftungsbild entfaltet sich in 3—5 Tagen; nach intra-venöser Injection des Aristolochins verläuft die Intoxication rascher, im Durchschnitt in 2 Tagen. Dosen von 0,02 g pro Kilo erwiesen sich, subcutan gereicht, übereinstimmend als tödtlich. Die volksthümliche Anwendung der Aristolochiaarten liess eine Einwirkung des Giftes auf den graviden uterus möglich erscheinen. In der That abortirte ein mit Aristolochin vergiftetes trächtiges Kaninchen 2 Tage nach Darreichung des Giftes. Da aber der Abortus in die zweite Periode der Aristolochinwirkung fiel, wo nur geringe Mengen sehr stark eiweisshaltiger Harn ausgeschieden wurden, so dürfte der Abortus wohl als Folge der urämischen Intoxication aufzufassen sein.

Kymographionversuche lehrten, dass selbst grosse Mengen Aristolochins direct auf den Blutdruck keinen Einfluss ausüben. Ein Kaninchen, dass ich im Endstadium der Intoxication, bei deutlicher Arrhythmie des Pulses, ans Kymographion brachte, zeigte noch einen Blutdruck von 102 mm Quecksilber; allein in den nächsten 5 Minuten sank er auf 40, dann in 2 Minuten auf 28 und in weiteren 4 Minuten auf 0. Beim Druck von 40 mm zeigte das Thier bereits keine Reflexe mehr, bei 28 sistirte die Athmung.

An frischen Nierenschnitten, die eine Lösung von Aristolochinatron gelegt worden waren, vermochte ich ebensowenig eine morphologische Veränderung wahrzunehmen, als eine Aenderung ihres Tinctionsvermögens.

Leichenbefund.

Entsprechend den obigen beiden, allerdings ohne scharfe Grenze in einander übergehenden Stadien, ist der Leichenbefund ein gradweise verschiedener. Im Anfangs- wie im Endstadium beschränken sich die nachweisbaren anatomischen Veränderungen bloss auf den Harnapparat, bei völliger Abwesenheit jedweden sonstigen abnormen Befundes.

Im ersten Stadium findet sich an dem getödteten Thiere die Harnblase stark ausgedehnt. Die Nieren selbst sind blass. Der Querschnitt derselben zeigt, mit Ausnahme einer leichten Injection der Grenzscheidungs- schicht, kaum etwas Abnormes. Mikroskopisch zeigt das Organ schon weitgediehene Veränderungen. Ich führe für viele gleichartige einen einzigen typischen Fall hier ausführlicher an.

Versuch II. 700 g schweres Kaninchen erhält am 29. Mai Vormittags 0,01 g Aristolochin subcutan.

30. Mai. 33 ccm Harn von normaler Zusammensetzung am Vormittag ausgeschieden. Abends 34 ccm schwach eiweisshaltigen Harns. Erhält nach 0,01 g Aristolochin.

31. Mai. Thier wird Vormittags durch Nackenschlag getödtet.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

J. Rejsek ad nat.

Pohl, Aristolochin.

14. Ans. v. E. S. Pinner.

Verlag von F.C.W. Vogel in Leipzig

Section: Blase sehr ausgedehnt, enthält 40 ccm stark eiweisshaltigen Harn. Die Nieren klein, auffällig blass. Am Nierenquerschnitt sind deutlich 3, durch Farbenton verschiedene Schichten unterscheidbar. Die äusserste, die cortex corticis umfassend, gelblich, an ihrem inneren Rand wie leicht gestreift, die mittlere stark röthlich, die innere, vorwiegend aus der Marksubstanz bestehend, blass aber von normaler Farbe. Der übrige Befund völlig normal. Dünne Organstücke werden in Sublimatlösung oder in Rabl'scher Flüssigkeit fixirt, dann mit Alkohol gehärtet, andere direct in Alkohol gebracht; nach der Härtung werden die Stücke in toto mit Cochenillealaun und Hämatoxylin gefärbt, in Paraffin eingebettet, geschnitten.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt Folgendes (s. Tafel II. Fig. 1, 2): In der Nierenrinde, speciell dem Cortex corticis, ist kaum mehr ein normales Kanälchen zu finden. Die Veränderungen an den Kanälchen sind von zweierlei Art. In einer Anzahl der Tubuli contorti ist die normale Structur völlig geschwunden, der Membrana propria haftet nur mehr ein schmaler körniger Protoplasmasaum an, der noch gut färbbare Zellkerne aufweist; das Lumen des Kanälchens ist von einer homogenen (hyalinen) vielfach vacuolisirten Masse erfüllt, die insbesondere an Pikrinsäurepräparaten durch ihre intensive gelbe Farbe auffällt. In anderen Kanälchen wiederum findet man das Lumen von feinkörnigen Cylindern erfüllt, die durch Confluenz abgestossener Zellenleiber entstanden sind, wie aus innerhalb derselben nachweisbaren Zellkernen und Chromatinresten erhellt. Die Epithelzellkerne sind theilweise vergrössert, wie gebläht, theilweise in die Länge verzogen, die Mehrzahl noch gut färbbar; einzelne hingegen nur noch durch das punktförmig zusammengeballte Chromatin erkennbar. Dieselben Veränderungen finden sich in unverminderten Stärke im Labyrinth. In den Markstrahlen sind fast nur die aufsteigenden Schleifenschenkel unverändert. Auch in der Grenzschrift findet man die Kanälchen mit Ausgüssen beider Art erfüllt, die Gefässe dilatirt und bluterfüllt. An den Glomerulis ist gar keine Aenderung wahrnehmbar. In der Papille finden sich in einzelnen kleineren Kanälchen Cylinder, die wohl von den oberen Partien herabgeschwemmt wurden; ihre Zellen sind ebenso wie die der grossen Sammelröhren normal.

Das hervorstechendste Symptom der Aristolochinwirkung ist also eine ausgebreitete Nekrose der epithelialen Nierenelemente, die am stärksten in der Rinde entwickelt, gegen den Marktheil hin abnimmt. Die Glomeruli bleiben intact. Ueber einen Fall, der nach Ueberstehen des Anfangsstadiums bei wiederhergestellter normaler Harnsecretion zur Untersuchung kam, sei folgendes angeführt.

Versuch III. 1500 g schweres Kaninchen.

20. Vormittags 0,01 g Aristolochin subcutan.

21. Geringer Eiweissgehalt des Harns nachweisbar.

22. Starker Eiweissgehalt des Harns. Im Nachmittagharn massenhaft Epithelzellen mit deutlichem Kern und Kernkörperchen. Viele körnige und epitheliale Cylinder. Kein Blut.

23. Starker Eiweissgehalt im reichlich ausgeschiedenen Harn.
24. Eiweissgehalt bedeutend schwächer.
25. Eiweissgehalt noch schwächer.
26. Spärliche Cylinder im Sediment.
27. u. 28. Nur mehr Spuren von Eiweiss nachweisbar. Thier durch Nackenschlag getödtet. An dem Nierenschnitt nur starke Injection der Grenzschicht wahrnehmbar.

Bei mikroskopischer Untersuchung des Organs zeigen sich die Tubuli contorti ausserordentlich erweitert, und fast durchgehend des normalen Zellbelags beraubt. Nur an einzelnen Stellen sieht man der Membrana propria einen zarten Protoplasmasaum anliegen, wobei hie und da feine Protoplasmafäden von der einen Seite zur gegenüberliegenden hinüberziehen. Einzelne Kanälchen sind noch mit homogener Inhaltsmasse erfüllt, die meisten sind völlig leer, so dass das Bild bei schwacher Vergrösserung durch die um die Glomeruli gelagerten leeren Kanäle einen ganz abnormen Eindruck macht. Aehnliches wie von den Tubulis contortis gilt von den Henle'schen Schleifen, doch nur von ihren aufsteigenden Theilen. Die absteigenden zeigen normalen Zellbelag und normale Kernverhältnisse.

Bei Thieren, die dem Gifte im zweiten Stadium erlagen, ergaben sich folgende Befunde: In der Bauchhöhle finden sich meist nur wenige Cubikcentimeter trüber eiweisshaltiger Flüssigkeit. Die Harnblase ist leer, contrahirt. Die Niere bietet kein übereinstimmendes äusseres Aussehen. Entweder ist sie nur unbedeutend vergrössert, ihre Oberfläche roth gestrichelt oder gesprenkelt, oder aber die Niere ist stark, selbst auf das Doppelte ihres normalen Volumens angeschwollen, die Kapsel dick, hämorrhagisch infiltrirt, die ganze Niere in einen Blutherd eingebettet. Die Blutung kann sich subperitoneal zwischen die Muskelfasern nach abwärts bis gegen den Beckeneingang, nach oben bis ans Zwerchfell erstrecken; an einzelnen Stellen drängt sich die Blutung öfter zwischen die Blätter des Mesenteriums. Der Durchschnitt der Niere zeigt nun fast regelmässig eine charakteristische Zeichnung; nur nach grossen intravenös gereichten Dosen (0,025 pro Kilo) wird die blutige Infiltration des gesammten Gewebes eine so intensive, dass an dem von dunklem braunrothen Blut überquellendem Querschnitt eine Differencirung überhaupt nicht möglich ist. In den übrigen Fällen lassen sich gewöhnlich drei, durch ihren Farbenton verschiedene, scharf gegeneinander abgegrenzte Schichten unterscheiden (s. Fig. 3). Die Corticalis ist hellgelb oder gelb gestrichelt, wie verfettet. Die Grenzschicht violettroth, und zwar mit einem äusseren helleren und inneren dunklen Ton, die Marksubstanz und Papille normal gefärbt. (Die Nierenkapsel ist immer abziehbar.)

Die mikroskopische Untersuchung zeigt nun hochgradige Verwüstung des Nierengewebes, speciell in der Rinde und Grenzschicht (s. Fig. 4). Die gewundenen Harnkanälchen, sowohl die des Cortex corticis wie des Labyrinths, speciell jene in der Nähe der Glomeruli, sind von homogenen Schläuchen erfüllt, an denen gar keine Zellstructur mehr nachweisbar ist, oder aber es finden sich in ihnen farbenaufnehmende Schläuche oder Schollen, die in ihrem Innern noch die Contouren von

Zellkernen oder Chromatinhäufchen erkennen lassen. Andere Harnkanälchen sind der Zellauskleidung beraubt, von Strecke zu Strecke ziehen sich Fäden mit spindeligen Verdickungen von einer Wand zur anderen, gewöhnlich noch stark gefärbte Kerne einschliessend. In den Kanälchen der Pyramiden, sowie in der Grenzschicht zeigen sich die gleichen nekrobiotischen Störungen, wie körnige Degeneration des Protoplasmas, Kernzerfall und Erfülltsein mit Cylindern; dazu tritt noch eine Ueberschwemmung mit Blutpigment, das in unregelmässigen Körnern und Körnchen über die ganze Schicht hin regellos verbreitet erscheint. Zahlreiche Harnkanälchen, wie die sie umgebenden Lymphräume, sind strotzend mit Blut erfüllt, die Capillaren ausgedehnt. An der Papille sind wie im ersten Stadium die geringsten Veränderungen vorhanden. Doch habe ich auch Bilder gesehen, bei denen selbst die grossen Sammelröhren des Epithels verlustig gegangen oder mit trübem feinkörnigen Inhalt erfüllt waren.

Färbt man Nierenschnitte nach Weigert's¹⁾ Methode, so sieht man, dass eine grosse Zahl der oben beschriebenen Cylinder aus einem Gerüst dicht verfilzter Fibrinfäden bestehen. Mikroorganismen sind in den Nieren nicht vorhanden.

Im Allgemeinen stellt sich das Aristolochin für Kaninchen also als ein nekrotisirendes Nierengift heraus, indem sich alle Stadien der Zell- und Kernnekrose, wie sie für die aseptische Nekrose²⁾ charakteristisch sind, an diesen Organen nachweisen lassen. Es sei speciell auf die Uebereinstimmung der zeitlichen Aufeinanderfolge der nekrobiotischen Erscheinungen in beiden Fällen hingewiesen; wie nämlich zuerst das Protoplasma der Tubuli contorti ergriffen wird, später erst die Medullaris und zuletzt die Papillenkanäle in Mitleidenschaft gezogen werden. Auch für die Kerndestruction bringt, wie aus den beigegeführten Abbildungen ersichtlich, die Aristolochia-niere alle bekannten Typen wieder, von der Blähung des Kerns bis zum völligen Zerfall desselben mit punktförmiger Agglomeration des Chromatins und Zerstreuung des letzteren.

Ueber die Bedeutung und Genese der hämorrhagischen Infarcirung der Nieren könnte man verschiedene Ansichten entwickeln. Am unbegründetsten wäre es, eine primäre Reizung und Alteration der Capillarwände durch das Aristolochin anzunehmen: wäre dem so, dann müssten auch in anderen Gefässgebieten Blutungen oder Circulationsstörungen nachweisbar sein, was aber nicht der Fall ist. Auch eine allgemeine Blutdrucksteigerung, die in einem geschädigten Organ zur Blutung führen könnte, vermag das Aristolochin nicht zu bewirken. Näher liegt es, die Ursache der Blutung in örtlichen mechanischen Verhältnissen zu suchen. Wenn nämlich durch die Epithelnekrose und

1) Fortschritte der Medicin. 1887.

2) Kraus, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXII. Bd.

Epithelausschwemmung eine einseitige Druckentlastung der Capillärwände gesetzt wird, die Membranae propriae in ihren Spannungsverhältnissen geändert werden, wenn ferner die Exsudation in die Harnkanälchen eine sehr verbreitete wird, dann sind einerseits Bedingungen für eine ausserordentliche Erweiterung einzelner Capillaren, anderseits für eine ungenügende Ernährung derselben gegeben, Verhältnisse, die eine Continuitätstrennung derselben ermöglichen und zu den Blutungen in und zwischen die Kanälchen Anlass geben müssen. Die hochgradige Blutinfiltration dieser Nieren, namentlich aber die perinephritische Blutung, erinnert lebhaft an jene, die an den partiell nekrosirten Nieren nach Ureterenunterbindung auftritt. Uebrigens sind ja Blutungen in nekrotische Organtheile, Geschwülste v. s. w., eine dem Pathologen sehr bekannte Erscheinung, die allgemein auf eine, dem Wesen nach allerdings unbekannte Gefässalteration bezogen wird.

Versuche an Hunden.

Ganz anders als bei Kaninchen spielen sich bei Hunden die Giftwirkungen des Aristolochins ab. Subcutan gereicht ist es selbst in grossen Dosen nur wenig und unsicher toxisch. So vertrug ein 4 Kilo schweres Thier 5 Gaben zu 0,01 g und eine zu 0,05 g, die in aufeinander folgenden Tagen gereicht wurden, also im Ganzen 0,1 g ohne Erscheinungen.

Anders verlief folgender Versuch.

Versuch IV. 2850 g schwerer Hund.

9. November 12 h. 0,03 g Aristolochin in Natriumcarbonat gelöst subcutan. 1 Stunde nach der Injection dünnflüssige Stuhlentleerung.

13. November Morgens dünnflüssige Stuhlentleerung. Körpertemperatur 40°.

14. November breiige Stuhlentleerung. Temperatur 40,2.

15. November Harn und Stuhl normal. Temperatur 38,5.

Das einzig Nachweisbare ist also eine abführende Wirkung.

Interessanter gestaltet sich der Verlauf der Giftwirkung nach intra-venöser Injection.

Hat man etwa 5 cg pro Kilo injicirt, so bemerkt man bereits 10 bis 30 Minuten nach der Injection Würgebewegungen, die rasch zu Erbrechen führen. Das Erbrechen wiederholt sich im Verlauf von wenigen Stunden 8—10 mal, wobei schliesslich nur mehr kleine Mengen eines kaum gefärbten schaumigen Secrets entleert werden.

Etwas später als das Erbrechen stellen sich diarrhoische Stuhlentleerungen ein; oft steigert sich am selben oder erst am nächsten Tag die Zahl der diarrhoischen Entleerungen auf 5—10, es tritt Tenesmus ein, aus dem After entleert sich hellgelber Chymus, oft tritt Temperatursteigerung bis auf 40,2 ein, das Thier wird immer trauriger und schwächer, schliesslich liegt es wie gelähmt auf der Seite, die Respiration

bleibt aus und der Tod tritt ein. Die Dauer der Intoxication sah ich zwischen 6 Stunden und 3 Tagen schwanken, immer aber sind die charakteristischen Vergiftungserscheinungen: Erbrechen, Diarrhoen, Coma, Respirationslähmung, Albuminurie fehlt stets.

Die Section ergibt in diesen Fällen folgenden Befund: In den Lungen vereinzelte punktförmige bis linsengrosse Blutungen. Der Darm ist stark contrahirt, seine Schleimhaut vom Duodenum an purpurroth, hämorrhagisch infiltrirt, sammtartig geschwollen. Die Leber und Nieren sehr hyperämisch, in der letzteren manchmal punktförmige Hämorrhagien. Mikroskopisch sind die Nieren normal.

In einem Falle, bei dem die Vergiftung durch 4 Tage gedauert, ergab die mikroskopische Untersuchung der abnorm gelb gefärbten Leber eine ausserordentlich starke Infiltration der Leberzellen mit Fett, bei erhaltener Tinctioensfähigkeit der Kerne und des Protoplasmas. Als Beispiele der Giftwirkung seien hier einige Fälle, die mit verschieden grossen Dosen vergiftet wurden, kurz angeführt.

Versuch V. (Dasselbe Thier von 2850 g, welches zu dem Versuche S. 296 gedient hat.)

15. Nov. 12 $\frac{1}{2}$ h. 0,03 g Aristolochin in die V. jugularis, also etwas über 0,01 g pro Kilo.

1 h. Erbrechen, Nachmittags wiederholtes Erbrechen, Stuhlentleerung.

16. Nov. Dünnpflüssige Stuhlentleerungen. Thier ist äusserst schwach, schlafstüchtig. Trinkt oft viel Wasser, das es wenige Minuten später wieder erbricht.

3 h. Nachmittags. Tod in einer Art comatösen Zustandes.

Aus dem Sectionsbefund sei hervorgehoben, dass der Magen leer, der Dünndarm spärliche, blutig gefärbte Flüssigkeit enthielt. An zahlreichen Stellen ist die Darmschleimhaut hämorrhagisch suffundirt. Die Blutungen durchsetzen die Muscularis und dringen bis an die Serosa. Nieren makro- und mikroskopisch normal.

Die mikroskopische Untersuchung des gehärteten Darms zeigt, dass an den erwähnten Stellen die Submucosa zerfallen, aufgelockert und allenthalben mit ausgetretenem Blut durchsetzt ist. Noch stärker ist die Blutung zwischen der Längs- und Querfaserschicht. Die Blutgefässe sind strotzend mit Blut erfüllt.

Versuch VI. 3810 g schwerer Hund erhält am 19. Nov. 10 h. 30 m. 0,05 g Aristolochin in Na₂CO₃ gelöst. Während der Injection keine Erscheinungen. 10 h. 40 m. Stuhlentleerung. In den nächsten Stunden wiederholtes Erbrechen, Würfbewegungen.

20. Nov. Thier frisst nicht. 21. Todt vorgefunden. Bei der Section findet sich der Darm vom Duodenum bis zum Blinddarm mit einer leicht abstreifbaren, blutig rothen Schleimschicht überzogen, die Darmschleimhaut selbst zeigt keine makroskopischen Veränderungen. Die Niere hyperämisch, an der Oberfläche feine punktförmige Hämorrhagien. Die corticalen Venen abnorm stark ausgedehnt. In den Lungen einzelne punktförmige Blutungen.

Der eigenthümliche collapsartige Zustand, in dem die Versuchsthiere zu Grunde gehen, zusammen mit dem charakteristischen Darmbefund liess an das Bestehen von Circulationsstörungen denken, die beide Momente zu erklären im Stande wären. In der That lehrten Kymographionversuche, dass das Aristolochin bei Hunden eine zunächst langsame, dann rasch zunehmende Blutdrucksenkung hervorruft. Als Belege seien 2 Versuche angeführt.

Versuch VII. 4750 g schwerer Hund.

19. Juli 10 h. 35 m. **0,05 g** Aristolochin intravenös.

Von 10 h. 45 m. bis 1 h. 7 maliges Erbrechen.

20. Juli Vormittags Würgebewegungen.

21. Juli Puls = 122. Erhält um 10 h. 25 m. noch 0,1 g Aristolochin intravenös.

10 h. 36 m. Erbrechen, diarrhoische Stuhlentleerungen, 3 h. Nachmittags Tenesmus, 4 h. andauernder Stuhlzwang. 5¼ h. Thier liegt im Käfig auf der Seite, auf die Beine gestellt, fällt es um. Ans Kymographion gebracht zeigt sich ein Blutdruck von 44 mm Hg, der binnen 10 Minuten bei ausserordentlicher Puls- und Respirationsbeschleunigung auf 0 herunterfällt. Die bei einem Druck von 20 mm Hg vorgenommene elektrische Reizung des Nerv. ischiadicus hatte ein vorübergehendes Ansteigen des Druckes auf 34 zur Folge; Reizung bei 16 mm Hg rief Drucksteigerung auf 19 mm hervor.

Ein vollständigeres Bild der Blutdruckverhältnisse giebt folgender über 5 Stunden sich erstreckender Versuch.

Versuch VIII. 2800 g schwerer Hund.

Zeit	Druck in mm Quecksilber	Bemerkungen
9 h 5 m	140	Puls = 152. Thier sehr ungeberdig.
6 m	140	Injection von 0,0479 Aristolochin
16 m	133	= = 0,0277 = } = 0,1.
25 m	120	= = 0,0254 = }
28 m	110	Respiration = 30. Puls = 180.
34 m	—	Durch die Bauchdecken sichtbare Darmscontractionen, dann mehrere aufeinanderfolgende Darmtentleerungen.
41 m	105	Injection von 0,148 Aristolochin.
47 m	102	
10 h 3 m	114	Leichte Narkose, Respiration 18, Stuhlentleerung.
30 m	101	
52 m	81	Nach 0,1; im Ganzen also 0,348 Aristolochin.
55 m	75	Puls = 180.
11 h 15 m	64	Präparation des Nervus ischiadicus, Thier reagirt heftig durch Schreien, Bewegungen und Blutdrucksteigerung auf dessen Durchschneidung.
25 m 30 s	57	Puls = 180. Ischiadicusreizung bei 18 cm R.-A.
40 s	95	
38 m	55	

Zeit	Druck in mm Quecksilber	Bemerkungen
11 h 52 m	30	Ischiadicusreizung.
	42	Druck sinkt sofort wieder ab.
53 m	35	
1 h 30 m	29	Ischiadicusreizung bei 15 cm R.-A.
30 m 30 s	34	Ischiadicusreizung bei 10 cm R.-A.
50 s	42	
48 m 40 s	19	Ischiadicusreizung.
	26	
52 m	20	
2 h	18	Ischiadicusreizung.
	19	Eröffnung der Bauchhöhle, Aufsuchen des linken N. Splanchnicus, Reizung desselben.
	22	Weiteres Reizen des Splanchnicus ohne Erfolg.
15 m	9	Puls = 120.
19 m	—	Respirationstillstand. Der blossgelegte Darm contrahirt sich, das Herz schlägt noch.

Der aufgeschnittene Darm zeigt nun eine scharf am Pylorus einsetzende purpurrothe Injection, die am intensivsten im Duodenum und durch den ganzen Dünndarm ausgebildet ist, erst gegen den Blinddarm hin abnimmt, aber selbst noch im Dickdarm ausgesprochen vorhanden ist.

Auf Grund des vorstehend Mitgetheilten möchte ich die Anschauung äussern, dass das Aristolochin eine allmählich eintretende Gefässdilatation im Darmgebiet zur Folge hat, welche die allmählich bis zum tödtlichen Grade fortschreitende Blutdrucksenkung, sowie die ausserordentliche hämorrhagische Infarcirung der Darmschleimhaut zur Folge hat. Fast bis zum letzten Moment bleiben Gefässnervencentrum und die peripheren Gefässe selbst erregbar, die Herzaction zeigt keine nennenswerthe Veränderung.

Blutungen in andere Organe als die erwähnten konnten niemals nachgewiesen werden.

Die vorstehenden Schilderungen der für ein Pflanzengift so merkwürdigen Wirkung seien mit einer kurzen Erörterung der Beziehungen desselben zu bisher Bekanntem abgeschlossen. Auch hier muss die Wirkung aufs Kaninchen und den Hund getrennt betrachtet werden.

Die Toxikologie kennt bereits eine Anzahl von Stoffen, die auf die thierische und menschliche Niere in verschiedenem Grad schädigend einwirken. In Bezug auf die Pathogenese der Nierenwirkung lassen sich drei Gruppen solcher Nierengifte unterscheiden. Die eine enthält jene Stoffe, die durch ihre Fähigkeit, Eiweisskörper zu fällen, ausgezeichnet sind und daher dort, wo sie sich bei ihrer Ausscheidung aus dem Thierkörper vorübergehend anhäufen, insbesondere bei saurer Reaction des hier gebildeten Secrets, Ausscheidung von

Eiweissstoffen und damit nekrotische Veränderungen setzen können: dies wären die Schwermetalle, die Chromate und vielleicht der Alkohol.

Die zweite Gruppe umfasst diejenigen Gifte, welche die Blutkörperchen zu lösen im Stande sind: die mechanische Verstopfung, sowohl der Harnkanälchen wie der Capillaren durch Zerfallsproducte der Blutkörperchen, kann zur Nekrose führen: hierher gehören die Chlorate, Pyrogallol, Glycerin u. s. w.

Die dritte Gruppe enthält jene Stoffe, von denen die genannten oder ähnliche Elementarwirkungen nicht bekannt sind und somit die Schädigung des Nierengewebes als eine Art spezifischer Wirkung betrachtet werden kann: ich meine das Cantharidin, das Aloin und das Aristolochin. Während bei den ersteren Gruppen die Nierenwirkung gegenüber den übrigen toxischen Effecten in den Hintergrund tritt, ja sogar häufig genug überhaupt fehlt, ist sie bei der letzten die hervorstechendste Erscheinung der Intoxication. Am nächsten steht das Aristolochin dem Aloin. Vor Allem sind die anatomischen Befunde im Princip identisch. Ich habe deshalb die Schilderung der Nierenveränderung vorstehend nur allgemein gehalten, weil ich sonst die vorzügliche und eingehende Beschreibung der Aloin-niere von Murset¹⁾ fast in Allem hätte wiederholen müssen.

Die nekrotisirende Wirkung ist beiden Stoffen gemeinsam, ebenso die jüngst wieder von Meyer²⁾ hervorgehobene Eigenthümlichkeit, nur die Kaninchenniere und nicht die Hundeniere zu schädigen, eine Thatsache, die sowohl in Ausscheidungsverhältnissen der Gifte, als auch in der verschiedenen chemischen Zusammensetzung der betreffenden Organe bei diesen Thierspecies ihre Ursache haben kann. Ich selbst musste bei den geringen Mengen, die bereits tödtlich wirken, auf eine Verfolgung der Schicksale des Aristolochins im Kaninchen-organismus verzichten.

Doch bestehen zwischen den beiden Stoffen ausser den chemischen Differenzen noch beträchtliche Unterschiede ihrer physiologischen Wirkung. Vor Allem ist das Aristolochin mindestens 10 mal giftiger als das Aloin, was sich sowohl auf die tödtliche Dosis (0,02 pro Kilo, dieselbe wie die der arsenigen Säure fürs Kaninchen) als auch auf die Intensität der Nierenveränderung bezieht.

Eine derartige rasch sich entwickelnde Nekrose des gesammten Nierenparenchyms mit so hochgradiger secundärer Blutung wird

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XIX. Bd. S. 310.

2) Ebenda. XXVIII. Bd. S. 186.

vom Aloin nirgends beschrieben. Ich stehe daher nicht an, das Aristolochin als eines der heftigsten bisher bekannten Nierengifte zu bezeichnen.

Die Haupterscheinungen der Aristolochinwirkung beim Hunde, nämlich die Blutdruck- und die Darmveränderungen, die in einzelnen Fällen beobachtete hämorrhagische Diathese und Leberverfettung erinnern vielfach an die Befunde bei Arsen- und insbesondere bei der Phosphorintoxication.

Ueber das Aloin, das vielleicht auch hier wieder zum Vergleich herangezogen werden könnte, liegt nur eine kurze Angabe von Kohn¹⁾ vor, das nach Injection von 2 g Aloin „eine nicht unbedeutende Erniedrigung des Blutdrucks“ ergab. Also auch hier steht das Aristolochin dem Aloin nahe, doch wirkt es weit heftiger als dieses. Wenn man daher dem Aristolochin eine Stellung im pharmakologischen System anweisen wollte, so könnte man es der Gruppe des Aloins zutheilen. Es wäre dann der giftigste bekannte Vertreter derselben.

Mit dem Vorstehenden glaube ich nicht die physiologischen Wirkungen des Aristolochins erschöpfend dargestellt zu haben; ich hatte es mir auch nur zur Aufgabe gestellt, nach Reindarstellung des wirk-samen Principes das Vergiftungsbild in den Hauptzügen zu entwerfen. Da sich der Mensch dem Aloin gegenüber wie der Hund verhält, d. h. Erscheinungen von Seite des Darms, aber keine Nierenreizung zeigt, so ist es nicht unwahrscheinlich, dass das Aristolochin am Krankenbett als Abführmittel verwendbar wäre.

Bei der grossen Zahl bekannter Purgirmittel ist eine Bereicherung des Arzneischatzes nach dieser Richtung gewiss nicht gerade dringend, und es wäre die Empfehlung eines neuen nur im Falle besonderer Vorzüge desselben angezeigt. Ob das Aristolochin solche besitzt, ist nach den Versuchen am Thiere nicht zu entscheiden und müsste erst durch klinische Beobachtung festgestellt werden.

Prag am 31. Juli 1891.

1) Berliner klin. Wochenschr. 1882. Nr. 5.

Erklärung der Abbildungen.

(Tafel II.)

Fig. 1. Erstes Stadium.

Versuch II. Rindenpartie. Mit Rabl'scher Flüssigkeit fixirt, Cochenille-alaun gefärbt. Reichert, Ocular 3. Object. 4.

Fig. 2. Dasselbe Präparat wie Fig. 1. Reichert, Ocular 3, Object. 8.

Fig. 3. Makroskopisches Bild der Niere eines Kaninchens, das auf 0,02 g Aristolochin nach 3 Tagen zu Grunde gegangen war.

Fig. 4. Rinde und Grenzschrift eines 1300 g schweren Kaninchens, das nach 0,02 g Aristolochin nach 4 Tagen zu Grunde gegangen. Ocular 3, Object. 2.