XXIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität zu Tokio.

Ueber den wirksamen Bestandtheil der *Adonis amurensis* Reg. et Radd.

Von

Dr. med. Y. Inoko.

Bekanntlich hat Cervello¹⁾ 1882 in der *Adonis vernalis* L. ein Glykosid entdeckt, welches von ihm Adonidin genannt wurde. Dieser Körper gehört pharmakologisch zur Digitalingruppe und wird als Ersatzmittel für Digitalin, resp. Digitalis vielfach empfohlen. Später gelang es demselben Forscher, auch in der *Adonis cupiana* Guss. das Adonidin nachzuweisen. Es giebt in Japan eine einheimische Adonisart, *Adonis amurensis* Reg. et Radd. (japanisch: Fukudjusō). Ueber diese Pflanze haben jüngst Dr. Y. Tawara und M. Yamamoto eingehende chemische Untersuchungen angestellt und Beide entdeckten ein Glykosid, welches zwar dem Adonidin ähnlich, aber von ihm deutlich verschieden ist. Da sie ihre Ergebnisse an anderem Orte ausführlich berichten werden, so beschränke ich mich hier auf eine kurze Mittheilung von einigen chemischen Verhältnissen.²⁾

Das Glykosid ist amorph, farblos, bitter, löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, fast unlöslich in Aether. Es ist stickstofffrei und hat folgende procentische Zusammensetzung:

C 60,81 Proc.

H 8,60 =

O 30,59 =

Durch Kochen mit verdünnten Säuren zerfällt es in Zucker und eine harzartige, in Aether lösliche Substanz. Mit concentrirter Schwefelsäure und Brom entsteht keine bemerkenswerthe Reaction.³⁾

1) Ueber den wirksamen Bestandtheil der *Adonis vernalis* L. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XV, Bd. S. 235.

2) Nach mündlichem Bericht des Herrn Yamamoto.

3) Nach meiner eigenen Untersuchung.

Durch die Güte der Herren Tawara und Yamamoto erhielt ich ein Quantum dieses Körpers in chemisch vollkommen reinem Zustand und unterzog denselben einer pharmakologischen Prüfung. Dieselbe ergab, dass das Glykosid zwar qualitativ dem Adonidin völlig analog wirkt, aber quantitativ davon erheblich abweicht. Infolge dessen schlagen wir für diese Substanz den Namen „Adonin“ vor. Das harzartige Zersetzungsproduct erwies sich pharmakologisch als unwirksam.¹⁾

Was nun die Wirkung des Adonin auf das Froeschherz anbelangt, so sind die einzelnen Symptome, wie Verstärkung der systolischen Contraction, Verlangsamung der Frequenz, Peristaltik und systolischer Stillstand, genau wie beim Digitalin, resp. Adonidin und bedürfen keiner näheren Auseinandersetzung. Nur die Dosen, welche zum systolischen Stillstand führen, sind bemerkenswerth. Im Folgenden gebe ich eine tabellarische Zusammenstellung der einzelnen Versuche, welche ich im Juni 1890 angestellt habe.

Numer	Froschart	Zimmertemperatur nach C.	Gabe des Adonin in mg	Herzcontractionen vor dem Versuch in 1 Min.	Zeit von der Injection bis zum Beginn der Peristaltik in Min.	Zeit von der Injection bis zum Eintritt d. Ventrikelstillstandes in Min.	Zeit von der Injection bis zum Eintritt des compl. Herzstillstandes in Min.	Bemerkungen
1	R. escul.	21°	1,4	73	53	—	—	Nach 1 Stunde kein Stillstand.
2	"	22°	1,4	75	—	—	—	Nach 1 Stunde weder Peristaltik noch Stillstand.
3	"	22°	2,1	72	33	—	—	Nach 1 Stunde kein Stillstand.
4	"	20,5°	2,1	56	—	—	—	Nach 1 Stunde weder Peristaltik noch Stillstand.
5	"	20,5°	2,1	61	57	—	—	Nach 1 Stunde kein Stillstand.
6	"	20°	2,1	69	36	—	—	dgl.
7	"	25°	2,8	88	21	51	—	Nach 1 Stunde kein compl. Stillstand.
8	"	20°	2,8	60	25	53	—	dgl.
9	"	20°	2,8	63	27	44	—	dgl.
10	"	20°	2,8	55	45	—	—	Nach 1 Stunde kein Stillstand.
11	"	22,5°	3,5	73	14	26	—	Nach 1 Stunde kein compl. Stillstand.
12	"	24°	3,5	75	15	24	49	
13	"	20,5°	3,5	52	18	37	—	Nach 1 Stunde kein compl. Stillstand.

1) Es wurden bis 12 mg Fröschen subcutan beigebracht, ohne dass irgend eine Wirkung ersichtlich war.

Nummer	Froschart	Zimmertemperatur nach C.	Gabe des Adonin in mg	Herzcontractionen vor dem Versuch in 1 Min.	Zeit von der Injection bis zum Beginn der Peristaltik in Min.	Zeit von der Injection bis zum Eintritt des Ventrikelsstillstandes in Min.	Zeit von der Injection bis zum Eintritt des compl. Herzstillstan- des in Min.	Bemerkungen
14	R. escul.	20,5 ⁰	3,5	66	—	—	—	Nach 1 Stunde kein Still- stand. Peristaltik undeutlich.
15	"	25 ⁰	4,2	74	9	15	43	
16	"	22,5 ⁰	4,2	76	11	31	53	
17	"	23 ⁰	4,2	77	14	35	—	Nach 1 Stunde kein compl. Stillstand.
18	"	22 ⁰	4,2	74	—	28	60	
19	"	22 ⁰	4,2	77	10	31	—	Nach 1 Stunde kein compl. Stillstand.
20	"	22 ⁰	5,0	68	7	18	36	
21	"	23 ⁰	5,0	72	9	30	45	
22	"	24 ⁰	5,0	89	5	18	34	
23	"	22 ⁰	5,6	70	5	35	49	
24	"	23 ⁰	5,6	75	6	19	39	
25	"	23 ⁰	7,0	69	4	18	32	
26	R. temp.	23 ⁰	0,5 ✓	77	17	—	—	Nach 1 Stunde kein Still- stand.
27	"	22 ⁰	1,0	82	13	—	—	dgl.
28	"	22 ⁰	2,0	76	7	19	—	Nach 1 Stunde kein compl. Stillstand.
29	"	24 ⁰	3,0	67	7	11	—	dgl.
30	"	23 ⁰	3,5	60	8	10	—	dgl.
31	"	23 ⁰	3,5	65	5	6	30	
32	"	24 ⁰	4,0	82	4	8	21	
33	"	24 ⁰	5,0	89	4	6	10	

Man sieht aus dieser Zusammenstellung, dass die minimale Gabe des Adonin zur Herbeiführung des systolischen Herzstillstandes bei Temporaria 3½—4 mg, bei Esculenta etwas mehr (4—5 mg) beträgt. Controlversuche mit dem Merck'schen Adonidin ergaben, dass schon weniger als 0,2 mg genügte, um denselben Effect zu erzielen. Nach den Untersuchungen Cervello's wird dazu 0,15 mg erfordert. Demzufolge wirkt das Adonin über 20mal schwächer, als das Adonidin.

Die muskellähmende Wirkung, die den Stoffen der Digitalin-
gruppe eigenthümlich ist, tritt auch beim Adonin, allerdings erst nach
grösseren Dosen, unverkennbar zu Tage.

In Bezug auf das Verhalten des Blutdrucks kann man Fol-
gendes angeben:

Am Kaninchen wird der Blutdruck nach 30—50 mg pro Kilo
Körpergewicht bei intravenöser Injection auffallend erhöht. Bei ge-
ringeren Gaben findet man zwar den Herzschlag verstärkt und leicht

verlangsamt, der Blutdruck aber steigt nur unbedeutend oder gar nicht. Wir lassen als Belege folgende Protokolle folgen:

1. Kaninchen von 1990 g. Linke Carotis in Verbindung mit dem Manometer des Kymographions. Gabe des eingespritzten Adonin = 60,5 mg.

Zeit	Blutdruck in mmHg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
10 h 56 m	75	44	
10 h 58 m	81	44	
10 h 59 m	—	—	1. Injection von 7 mg Adonin in die Jugularvene.
11 h — m	90	44	
11 h 1 m	95	43	
11 h 2 m	80	44	
11 h 3 m	81	42	
11 h 4 m	84	40	
11 h 5 m	—	—	2. Injection von 7 mg Adonin.
11 h 7 m	87	40 $\frac{1}{2}$	
11 h 8 m	84	42	
11 h 11 m	80	40 $\frac{1}{2}$	
11 h 12 m	—	—	3. Injection von 10 mg Adonin.
11 h 13 m	88	44	
11 h 14 m	82	44	
11 h 16 m	—	—	4. Injection von 10 mg Adonin.
11 h 19 m	81	38	
11 h 21 m	80	—	5. Injection von 9 mg Adonin.
11 h 22 m	—	—	Thrombose in der Canüle der Carotis.
11 h 48 m	82	38	
11 h 50 m	96	40	
11 h 52 m	88	38	
11 h 54 m	105	38 $\frac{1}{2}$	
11 h 55 m	116	36	
11 h 57 m	106	39	
11 h 58 m	80	38 $\frac{1}{2}$	
12 h 1 m	—	—	6. Injection von 10 mg Adonin.
12 h 2 m	86	37 $\frac{1}{2}$	
12 h 3 m	94	36 $\frac{1}{2}$	
12 h 6 m	94	31	
12 h 7 m	102	34	
12 h 10 m	91	38	
12 h 11 m	95	36	
12 h 13 m	84	36	
12 h 16 m	—	—	7. Injection von 7,5 mg Adonin.
12 h 17 m	106	—	Puls unregelmässig, nicht zählbar.
12 h 19 m	—	—	Der Blutdruck steigt so hoch, dass die Feder am Schwimmer des Manometers über die Registrirtrommel hervorragt.
12 h 20 m	144	42	Puls wieder regelmässig.
12 h 25 m	123	37 $\frac{1}{2}$	
12 h 27 m	128	—	Puls unregelmässig, nicht zählbar.
12 h 29 m	115	—	dgl.
12 h 30 m	24	—	Der Blutdruck sinkt rasch herab, nach 2 Minuten auf die Abscissenlinie. Herzstillstand.

2. Kaninchen von 1650 g. Linke Carotis mit dem Manometer verbunden. Narkose durch Urethan (2 g). Gabe des Adonin = 84 mg.

Datum	Blutdruck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
3 h 5 m	90	56	
3 h 8 m	90	56	
3 h 10 m	93	56	1. Injection von 15 mg Adonin in die Jugularvene.
3 h 11 m	95	53	
3 h 12 m	98	51	
3 h 14 m	97	50	
3 h 15 m	96	49	
3 h 16 m	95	50	2. Injection von 15 mg Adonin.
3 h 17 m	95	48	
3 h 18 m	96	48	
3 h 20 m	94	47 $\frac{1}{2}$	
3 h 22 m	91	47 $\frac{1}{2}$	
3 h 25 m	88	48	
3 h 26 m	90	49	
3 h 27 m	94	48	3. Injection von 12 mg Adonin.
3 h 29 m	98	49	
3 h 30 m	100	49	
3 h 31 m	102	52	
3 h 32 m	103	52 $\frac{1}{2}$	
3 h 35 m	99	53 $\frac{1}{2}$	
3 h 36 m	100	48	4. Injection von 8 mg Adonin.
3 h 37 m	104	51 $\frac{1}{2}$	
3 h 38 m	104	52 $\frac{1}{2}$	
3 h 40 m	98	52	
3 h 42 m	90	49	
3 h 43 m	88	50	
3 h 45 m	90	54	
3 h 47 m	86	54	5. Injection von 6 mg Adonin.
3 h 50 m	84	55 $\frac{1}{2}$	
3 h 54 m	83	—	Puls klein, nicht zählbar.
3 h 56 m	80	—	dgl.
3 h 58 m	79	—	dgl.
4 h 1 m	78	—	dgl.
4 h 4 m	76	—	dgl.
4 h 9 m	78	—	dgl.
4 h 14 m	74	—	dgl.
4 h 17 m	80	40	6. Injection von 20 mg Adonin. Puls kräftig, aber nicht regelmässig.
4 h 19 m	54	41	Puls unregelmässig.
4 h 20 m	63	—	Puls nicht zählbar.
4 h 21 m	68	40 $\frac{1}{2}$	Puls unregelmässig.
4 h 22 m	71	45	dgl.
4 h 24 m	76	46 $\frac{1}{2}$	Puls wieder regelmässig.
4 h 25 m	80	40	
4 h 26 m	82	48	
4 h 27 m	78	44	7. Injection von 4 mg Adonin.
4 h 29 m	77	44	
4 h 31 m	82	49	
4 h 32 m	88	50	8. Injection von 4 mg Adonin.
4 h 33 m	93	47	
4 h 34 m	101	49	
4 h 35 m	109	47 $\frac{1}{2}$	

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
4 h 36 m	124	43	
4 h 37 m	141	42	
4 h 38 m	150	42 $\frac{1}{2}$	
4 h 39 m	144	43 $\frac{1}{2}$	
4 h 40 m	130	42	
4 h 42 m	114	45	Puls aussetzend.
4 h 49 m	89	—	Puls klein, nicht zählbar. Der Blutdruck fällt dann schnell auf die Abscisse.

Vergleichende Untersuchungen mit dem Merck'schen Adonidin führten zu dem Resultat, dass Dosen unter 2 mg pro Kilo Körpergewicht bereits im Stande waren, eine mächtige Blutdruckerhöhung zu bewirken.¹⁾

1. Kaninchen von 2400 g. Linke Carotis mit dem Quecksilbermanometer in Verbindung. Gabe des Adonidin Merck's = 4 mg.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
1 h 19 m	94	46	
1 h 20 m	90	47 $\frac{1}{2}$	
1 h 21 m	102	42 $\frac{1}{2}$	1. Injection von 0,4 mg Adonidin in die Jugularvene.
1 h 22 m	102	40 $\frac{1}{2}$	2. Injection von 0,3 mg Adonidin.
1 h 23 m	104	41	
1 h 24 m	103	36 $\frac{1}{2}$	3. Injection von 0,4 mg Adonidin.
1 h 25 m	107	37	
1 h 26 m	110	34	4. Injection von 0,4 mg Adonidin.
1 h 28 m	107	37 $\frac{1}{2}$	
1 h 29 m	160	—	5. Injection von 0,5 mg Adonidin.
1 h 30 m	170	28	Puls unregelmässig.
1 h 31 m	143	—	Puls klein, nicht zählbar.
1 h 32 m	132	—	dgl.
1 h 33 m	110	—	dgl.
1 h 34 m	90	—	dgl.
1 h 36 m	100	—	6. Injection von 0,4 mg Adonidin. Puls klein, nicht zählbar.
1 h 38 m	93	—	Puls klein, nicht zählbar.
1 h 40 m	97	—	dgl.
1 h 50 m	85	43	Puls wieder regelmässig.
2 h — m	90	40	
2 h 4 m	—	—	7. Injection von 0,8 mg Adonidin.
2 h 5 m	106	43	
2 h 6 m	113	45	
2 h 7 m	120	42 $\frac{1}{2}$	
2 h 9 m	127	38	
2 h 10 m	120	38	
2 h 11 m	147	—	8. Inject. von 0,8 mg Adonidin. Puls unregelmässig.
2 h 12 m	102	—	Pulsschläge klein, nicht zählbar.
2 h 13 m	47	—	dgl.
2 h 14 m	—	—	Der Blutdruck fällt auf die Nulllinie. Herzstillstand.

1) Vgl. auch Cervello, l. c. S. 243.

2. Kaninchen von 2150 g. Rechte Carotis mit dem Manometer in Verbindung. Narkose durch Urethan (2 g). Gabe des Adonidin Merck = 3,9 mg.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
11 h 55 m	73	48 ^{1/2}	
11 h 56 m	72	48	
11 h 57 m	78	47 ^{1/2}	1. Injection von 0,65 mg Adonin in die Jugularvene.
11 h 59 m	80	48	
12 h — m	74	48	
12 h 1 m	79	48	2. Injection von 0,65 mg Adonidin.
12 h 3 m	73	48	
12 h 4 m	72	43 ^{1/2}	3. Injection von 0,65 mg Adonidin.
12 h 5 m	76	46	
12 h 6 m	62	47	
12 h 7 m	42	46	
12 h 8 m	40	—	4. Inject. von 0,65 mg Adonidin. Puls nicht zählbar.
12 h 10 m	70	—	Puls nicht zählbar.
12 h 11 m	86	—	dgl.
12 h 12 m	92	—	dgl.
12 h 13 m	84	40	
12 h 14 m	68	43 ^{1/2}	
12 h 16 m	35	44	
12 h 17 m	33	47 ^{1/2}	5. Injection von 0,65 mg Adonidin.
12 h 18 m	47	48	
12 h 20 m	52	45	
12 h 21 m	63	44	
12 h 23 m	86	—	Puls nicht zählbar.
12 h 25 m	96	38	
12 h 26 m	110	40 ^{1/2}	
12 h 27 m	126	43	
12 h 28 m	144	42	
12 h 29 m	140	31 ^{1/2}	
12 h 30 m	123	42	
12 h 31 m	115	45	
12 h 32 m	96	39	
12 h 33 m	71	—	6. Injection von 0,65 mg Adonidin.
12 h 34 m	46	—	Puls nicht zählbar.
12 h 35 m	58	—	dgl.
12 h 36 m	80	—	dgl.
12 h 37 m	90	—	dgl.
12 h 38 m	99	—	dgl.
12 h 39 m	104	—	dgl.
12 h 41 m	112	—	dgl.
12 h 43 m	120	—	dgl.
12 h 45 m	114	—	dgl.
12 h 48 m	92	—	dgl.
12 h 50 m	60	46	
12 h 53 m	52	46	Der Blutdruck fällt rasch herab und nach einigen Minuten tritt Herzstillstand ein.

Es erhellt aus diesen Versuchen, dass das Adonin auch auf das Säugethier viel schwächer wirkt, wie das Adonidin.

Ebenso scheint der gesunde Mensch ziemlich hohe Dosen von Adonin zu ertragen. Ich habe an mir selbst einige Versuche an-

gestellt: einmal habe ich 30 mg per os in refracta dosi binnen 24 Stunden genommen, ein anderes Mal dieselbe Menge pro dosi. Beide Male vermisste ich irgend welche nennenswerthe Veränderung sowohl des Pulses, als auch des Allgemeinbefindens. Ich konnte jedoch leider nicht zu noch höheren Dosen greifen, daran war ich aus Mangel an Material verhindert.

Das Extract der *Adonis amurensis* wirkt ganz analog wie das reine Adonin. In dieser Hinsicht habe ich an mir zwei Experimente gemacht.

1. Ein heisser Aufguss von 4 g Wurzel in 100 g Wasser wurde innerhalb 6 Stunden getrunken. Der Puls ging darnach nur um einige Schläge herab, ohne sonst in eigenthümlicher Weise verändert zu werden.

2. Dagegen brachte ein Infus von 6,0:100,0, binnen 4 Stunden genommen, charakteristische Symptome hervor. Es war 4 Uhr Abends, als ich den letzten Theil der Lösung austrank. Da war mein Puls, der sonst 71 in 1 Minute zählte, bereits auf 64 gesunken. Er ging immer mehr herab, zugleich voller werdend, und Nachts um 12 Uhr betrug seine Frequenz 52 Schläge. Das Allgemeinbefinden war nicht gestört. Am anderen Morgen fühlte ich Uebelkeit und erbrach 2 mal. Der Appetit schwand und allgemeine Müdigkeit trat ein. Der Puls wurde etwas frequenter (70—80), zugleich schwächer und zählte am Abend, zu welcher Zeit ich noch einige Male erbrach, 80—90 Schläge, war ziemlich klein und unregelmässig. Am 3. Tag Puls 60—65, unregelmässig, intermittirend je 2—3 Schläge, aber sonst in voller Spannung. Ich bekam wieder Appetit. Erst am 4. Tag wurde der Puls normal.

Einige therapeutische Versuche, die ich bis jetzt gemacht habe, scheinen für die praktische Anwendbarkeit der Pflanze zu sprechen. Ich erlaube mir als Beleg eine Krankengeschichte in aller Kürze mitzuthellen.

K. Nakakita, ein 27jähr. Mann. Kakke (Beri-Beri).

Anamnese. Seit Ende 1889 Symptome der Kakke, Sensibilitäts- und Motilitätsstörung und Oedem.

Status praesens (15. September 1890). Kräftiger Körperbau. Allgemeines Anasarka. Lungen normal. Herz dilatirt: die Dämpfung beginnt am unteren Rand der 2. Rippe, reicht rechts bis zur Mitte des Sternum, links 2 cm über die Mamillarlinie, Spitzenstoss im 6. Intercostalraum. Herztöne rein. Am Abdomen nichts Besonderes. Patellarsehnenreflex total verschwunden. Puls 108, regelmässig, aber ziemlich klein. Urin normal, Tagesmenge 1200 ccm.

Verordnung: Inf. rad. Adon. amur. (6,0) 100 (Tagesdose).

Verlauf. 16. September Morgens einmal Erbrechen. Allgemeine Müdigkeit. Puls 52, aussetzend alle 5—6 Schläge, Urinmenge vermindert, 850 ccm pro die. — 17. September. Puls 40, voll, aber unregelmässig. Appetit schlecht, einmal Erbrechen. — 18. September. Puls 42, voll. Urinmenge vermehrt, 1380 ccm. — 19. September. Urinmenge 1410 ccm. — 20. September. Appetit wieder besser. Oedem mindert sich zusehends. Puls 40, regelmässig, voll. Urinmenge 1380 ccm. — 21. September. Urinmenge 1610 ccm. — 22. September. Puls 64, ganz kräftig. Allgemeinbefinden bessert sich. Urinmenge 1820 ccm. — 23. September. Urinmenge 1710 ccm. — 24. September. Puls 50. Oedem der Beine bedeutend abgenommen. Urinmenge 1820 ccm. — 25. September. Urinmenge 1650 ccm. — 26. September. Urinmenge 2010 ccm. — 27. September. Puls 50, kräftig. Nur noch wenig Oedem zu sehen. — Im weiteren Verlauf nahm der Puls allmählich wieder zu.

Fassen wir die Resultate zusammen, so ist der wirksame Bestandtheil der Adonis amurensis nicht das Adonidin, sondern das Adonin und dürfte wohl dieser Körper oder die Pflanze therapeutisch verwerthet werden.

Tokio, im December 1890.