XXVI.

Aus dem pharm. Privat-Laboratorium von Prof. L. Lewin in Berlin.

Ueber Anhalonium Lewinii und andere Cacteen.

Zweite Mittheilung.

Von

L. Lewin.

(Mit 3 Abbildungen.)

A. Anhalonium Lewinii.

I. Allgemeines über Anwendung und Wirkung.

Die Thatsache, dass es eine Cactusart giebt, die allgemeine, schwere Vergiftungssymptome zu erzeugen im Stande ist, habe ich zuerst im Jahre 1888 in diesem Archiv kennen gelehrt. Es gelang mir damals nur, sehr kleine Mengen eines Alkaloides des Anhalonins, resp. eines Salzes desselben zu gewinnen, die nicht zu einer allseitig genügenden chemischen, wohl aber toxikologischen Charakterisirung ausreichten. Die Schwierigkeit, genügendes Material zu gewinnen, und der Wunsch, auch noch andere Cacteen in den Bereich der Untersuchung zu ziehen, haben die Veröffentlichung dieses zweiten Theiles meiner Arbeit verzögert.

Ich erwähnte bereits in meiner ersten Mittheilung, dass diese Anhalonium-Species in Mexiko als narkotisches Genussmittel gebraucht wird. Mittlerweile sind nähere Berichte über diese interessante Verwendung gegeben worden¹⁾, wonach in der That, wie es scheint in ziemlich ausgedehntem Maasse, von den Indianern des Staates Coahuila und Tamaulipas an hohen Festtagen zu Berausungszwecken eine oder mehrere Cactusspecies genossen werden. Nach den Angaben von Briggs wird mit diesen ziemlich theuren Pflanzen auch Handel getrieben. Die Mexikaner verkaufen sie an die Stämme, die den Südwesten Nordamerikas bewohnen.

Dass ein solcher Gebrauch sehr alt sein muss, war von vornherein anzunehmen. Herr Seler, der vorzügliche Kenner altmexi-

1) Heffter, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIV. 1. u. 2. Heft.

kanischen Lebens, verwies mich schon vor längerer Zeit auf Sahagun, der über diese Pflanze Mittheilung gemacht hat¹⁾: „Es giebt noch eine andere Pflanze, die einem Erdcactus ähnelt. Man nennt sie ‚peyotl‘. Sie ist weiss. Sie wächst in den nördlichen Gegenden. Diejenigen, welche sie essen oder trinken, haben schreckhafte oder lächerliche Visionen. Der Rausch dauert 2—3 Tage und hört dann auf. Die Pflanze wird von den Chichimecen gewohnheitsmässig gegessen. Sie erhält sie, giebt ihnen Kampfesmuth, lässt sie keine Furcht haben und Durst und Hunger nicht empfinden. Ja sie sagen, dass sie sie vor jeder Gefahr schützt.“

Und an einer anderen Stelle²⁾ sagt er von den Chichimecen: „Sie entdeckten und gebrauchten zuerst die peyotl genannte Wurzel an Stelle des Weines.“ Im 17. Jahrhundert wurde peyotl Allgemein in Mexiko zu Zaubereien und Weissagungen gebraucht.³⁾

Dieser mehrhundertjährige Bericht einer bis auf die Jetztzeit fortgeführten alten aztekischen Sitte ist in mehr als einer Beziehung interessant. Zuvörderst weist die Etymologie des Wortes „peyotl“ auf bestimmte Cactusspecies mit einem bestimmten Aussehen, nämlich auf Anhalonien hin. „Peyotl“⁴⁾ heisst: Feines Gewebe, Cocon der Seidenraupe, Spinnwebe. Nun besitzt Anhalonium Lewinii ein dichtwolliges, schmutzigweisses, circa 1½—2½ cm breites Haarkissen, mit wollig-filziger Beschaffenheit der einzelnen Haarbüschel, während bei dem dieser Art sehr nahestehenden Anhalonium Williamsi das Haarkissen viel schwächer entwickelt ist, die Haare aber seidiger und länger sind. Die in diesem Archiv von Heffter gegebenen Abbildungen entsprechen wohl nicht dem Aussehen ausgewachsener Exemplare. Ich selbst habe aus Samen Anhalonium Lewinii gezüchtet und dadurch Exemplare erhalten, die den erwähnten Zeichnungen, aber nicht reifen Pflanzen, auf welche die Bezeichnung „peyotl“ angewandt werden konnte, entsprachen. Eine richtige Abbildung gab davon Herr Hennings⁵⁾, der diese, neuerdings auch

1) Bernardino de Sahagun, Historia general de las Cosas de Nueva España ed. Bustamente, Mexico 1830. Vol. III. lib. XI. cap. VII. p. 241.

2) Sahagun (l. c.), libr. X. cap. XXIX. pars 3. p. 118.

3) Hernandez, Histor. plant. Nov. Hisp. Madrid 1790. III. p. 70, 71.

4) Peyotl ist die richtige Schreibweise, während „pellote“ ein Wort des niederen Volksjargons ist.

5) Gartenflora. Jahrgang 37. 1888. S. 410. Die umstehende Zeichnung ist die von Hennings veröffentlichte. Figur 1. Anhalonium Lewinii, mit abgeschnittener Wurzel nach einem aufgekochten, vorher trocknen Exemplar (natürliche Grösse). Fig. 2. Blüthe 3mal vergrössert. Fig. 3. Frucht, ebenso. Fig. 4. Samen, ebenso.

als *Lophophora Lewinii* bezeichnete, Pflanze¹⁾ mit Recht als selbständige Species anspricht.

Figur 1.

Aus den Mittheilungen des Herrn Tischer geht hervor, dass ausser *Anhalonium Lewinii* noch das diesem nahestehende *Anhalonium Williamsi* als Genusmittel gebraucht wird. Da nach den Untersuchungen von Heffter auch *Anhalonium Williamsi* ein stark wirkendes Alkaloid von einer, dem Anhalonin sehr ähnlichen, oder besser identischen Wirkung besitzt, so ist es schwer zu entscheiden, auf welche der beiden Species sich die älteren und neueren Berichte über den Volksgebrauch dieser Pflanze beziehen. Die äusserliche Aehnlichkeit hat die zwei in denselben Gebieten vorkommenden, aber verschiedenen Pflanzen bei ihrer gleichen Wirkung auch für den gleichen Zweck verwerthen lassen.

Schon bei meinen ersten Untersuchungen war mir die Differenz der Wirkung zwischen *Anhalonium Lewinii*, resp. dem Anhalonin am Thiere und an Menschen, soweit sie sich bei letzteren als narkotische darstellt, aufgefallen. Dort ausgesprochenste motorische Erregung, ein viele Tage anhaltender Tetanus, hier mehrtägiger Schlaf mit Visionen und Hallucinationen. Diese Differenz ist auch heute noch nicht zu überbrücken.

Von den Indios wird angegeben, dass sie 6—10 Stück „peyotl“ verzehren können, nachdem sie sich wie die Opiumraucher in ihren

1) Rusby, Muscale buttons, Bulletin of Pharmacy. 1894. July. p. 306.

„tepee“ zurecht gelegt haben. Die Wirkung soll 2—4 Stunden nach dem Verzehren eintreten.

Briggs stellte mit einem Dritttheil eines Exemplars an sich selbst einen Versuch an. Nach 15 Minuten fühlte er eine leichte Fülle in den Carotiden und fand, dass sein Puls von 60 auf 70 Schläge gestiegen war. Nach 30 Minuten wurde das Gefühl einer gesteigerten arteriellen Spannung im Kopfe und Halse sehr unangenehm, der Puls sprang auf 90 Schläge, die Athmung auf 26 in der Minute. Die unangenehme Vollheit im Kopfe nahm noch bis 45 Minuten nach Beginn des Versuches zu und wurde nunmehr von Kopfweh und Schwindel begleitet. Bald darauf stieg der Puls plötzlich bis auf 160, und auch die Athemfrequenz nahm zu. Es schien ihm, „als ob sein Herz davonlief“, und er konnte nur schwer so viel Athemzüge machen, als zum Leben nothwendig waren. Er verlor auf kurze Zeit die Besinnung, vermochte aber, da er die Empfindung hatte, als müsse er ohne Hilfe sterben, zu einem Freunde zu laufen, der ihm durch Ammoniak und Whisky Besserung verschaffte. Puls und Athmung sanken wieder allmählich, um nach 6—8 Stunden wieder normal zu werden. Noch 12 Stunden lang hatte der Experimentator das Gefühl einer unbehaglichen Depression.

II. Das krystallinische Anhalonin und seine Salze.

In meiner ersten Mittheilung gab ich mehrere Methoden an, nach denen es gelingt, aus trockenem Anhalonium Lewinii eine wirksame Base darzustellen. Da meine privaten Laboratoriumseinrichtungen nicht genügend sind, um grössere Mengen solcher Drogen zu verarbeiten, so führte Herr E. Merck in Darmstadt, dem ich hierfür zu ganz besonders grossem Danke verpflichtet bin, die Reindarstellung jener Base für mich aus einem Material aus, das ich der Güte der Firma Parke, Davis & Co. in Detroit verdanke.

So konnte ich sowohl das Anhalonin, als auch dessen salzsaures Salz untersuchen. Beide sind krystallinisch. Um die Eigenschaften derselben möglichst vollständig kennen zu lernen, habe ich auch ihre krystallographischen Eigenschaften ausführen lassen. Herr Prof. Hirschwald hatte die Freundlichkeit, dieselben festzustellen, und machte mir darüber folgende Mittheilung:

Die mir unter der Bezeichnung Anhalonin und salzsaures Anhalonin zur Untersuchung übergebenen Substanzen zeigen folgende krystallographische Eigenschaften.

1. Anhalonin. Die aus wässriger Lösung ausgeschiedenen 0,5—5 mm langen, circa 0,2 mm breiten Kryställchen sind theils pris-

matisch entwickelt mit unregelmässig spiessiger Endigung, theils bilden sie tafelartige Combinationen (Fig. 2, *a b c*). Bei Formen der letzteren Art ist die Abstumpfungsfläche der Prismenkante stark ausgedehnt, und die Endigung wird durch domatische Flächen bewirkt, welche einen Winkel von circa 85° einschliessen. In einzelnen Fällen tritt die Basisfläche hinzu.

Im polarisirten Licht zeigen die Krystalle ziemlich lebhaftes Färbung. Die Auslöschungsrichtung ist auf sämtlichen Flächen der Prismenzone parallel der Prismenkante. Stellt man die Krystalle im convergenten polarisirten Licht, mit der Axe *c* nach der Schwingungsrichtung ein, so erscheint rechtwinklig zur Prismenkante ein breiter schwarzer Balken, der sich bei Drehung des Krystalls in zwei Hyperbeln auflöst. Die Krystalle sind daher optisch zweiaxig und gehören dem rhombischen System an.

Figur 2.

Figur 3.

2. Salzsäures Anhalonin. Das Salz krystallisirt aus wässriger Lösung leichter als das Alkaloid. Die erhaltenen Krystalle waren 5—7 mm lang, 0,3—0,7 mm breit. Die langen sechseckigen Prismen zeigen theils eine unregelmässig spiessige Endigung, theils die Basisfläche (Fig. 3, *a b*). Die Färbung im polarisirten Licht ist ziemlich lebhaft. Auf sämtlichen Flächen der Prismenzone ist die Auslöschungsrichtung parallel der Prismenkante. Im convergenten polarisirten Licht zeigen die Krystalle das oben angegebene Verhalten der optisch zweiaxigen Medien. Das Krystallsystem ist daher das rhombische.

Das Anhalonin löst sich leicht in viel Wasser mit alkalischer Reaction; auch in Aether, Chloroform, Benzol, Alkohol u. s. w. ist es ungemein leicht löslich. Die durch Verdunsten der ätherischen Lösung erhaltenen Krystalle werden nach und nach gelblich. Die freie Base lässt sich, wie es scheint, unzersetzt sublimiren.

Sie beginnt bei 74° C. zusammenzusintern und schmilzt ganz bei $77,5^{\circ}$ C.

Das reine Anhalonin giebt alle jene Farben- und Alkaloidreactionen, die ich weiter unten für dessen salzsaures Salz anführen werde.

Das krystallinische salzsaure Anhalonin schmeckt leicht bitter und ist in kaltem Wasser wenig, in heissem leicht mit neutraler Reaction und auch in Alkohol löslich. Auf Zusatz von etwas Ammoniak fällt die Base aus.

Mit concentrirter Schwefelsäure färbt sich das Salz gelb. Beim leichten Erwärmen auf dem Tiegeldeckel geht die Farbe in ein lange bestehen bleibendes Violettroth über. Salpetersäurehaltige Schwefelsäure erzeugt anfangs nicht eine Gelbfärbung, sondern, wie ich dies als charakteristische Reaction seinerzeit schon angab, eine tiefviolettrothe, bald in braun übergehende Farbe. Auch diese schwindet nach einiger Zeit und macht endlich einer Farblosigkeit Platz. Salpetersäure ruft anfangs eine leicht röthliche, später blutrothe, beim Erwärmen in gelb übergehende Färbung hervor. Spektroskopisch geben diese gefärbten Lösungen keine speciellen Absorptionsbänder.

Chlorwasser ruft in wässrigen Anhaloninlösungen eine leicht gelbliche, beim Erwärmen rosenroth und nach langem Stehen grün werdende Färbung hervor.

Die Alkaloidreagentien geben mit salzsaurem Anhalonin Niederschläge:

Platinchlorid: Hellgelbe, zu dichten Drüsen angeordnete Krystalle.

Goldchlorid: Gelblich-braune, schön ausgebildete Prismen.

Silbernitrat in Lösungen der freien Base: Fällung einer weissen amorphen Verbindung.

Pikrinsäure: Hellgelbe amorphe Masse, die erst nach langer Zeit kleine Krystallaggregate erkennen lässt. Auch beim Mischen einer alkoholischen Pikrinsäurelösung mit einer salzsauren Anhaloninlösung entstehen erst nach längerer Zeit gelbe, tafelförmige Krystalle.

Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure: Amorphe weisse, resp. gelbe Fällung.

Jodjodkalium: Braunrothe, sehr kleine Krystallstäbchen.

Kaliumbichromat: In concentrirten Anhaloninlösungen nach einiger Zeit erscheinende, dendritisch angeordnete Krystalle.

Gerbsäure: Weisse, amorphe Masse.

Eisensesquichlorid: Als bald nach dem Zufügen zu der Salzlösung entsteht ein dicker Brei gelblich weisser, langer prismatischer Krystalle.

Leitet man Chlor in eine salzsaure Anhaloninlösung, so entsteht Rosafärbung und nach einiger Zeit eine Trübung. Beide schwinden beim Stehen der Lösung wieder.

Das Salz schmilzt bei 254—255° C. unter Zersetzung.

Seine Lösungen drehen, wie ich feststellte, die Polarisationssebene nach links. Die genaue Bestimmung des Winkels war, weil mein Apparat so genaue Ablesungen nicht gestattet, Herr Privatdocent Dr. Rimbach so freundlich für mich auszuführen.

Es wurden 0,6665 g mit 50 proc. Alkohol zu 50 ccm aufgelöst. Die Lösung im 4 dg Rohr untersucht, gab für Natriumlicht eine Ablenkung von — 2,163, (t 25°)

also: $[\alpha]_D^{25} = -40,56$ ($C = 1,333$, 50 proc. Alkohol).

Die Zahl für den Ablenkungswinkel ist das Mittel aus je 10 Ablesungen des Nullpunktes und des Drehungswinkels. Der wahrscheinliche Fehler der Winkelablesung beträgt $\pm 0,02$.

Die lufttrocknen Krystalle enthalten kein Krystallwasser:

1. 0,2540 g der lufttrocknen Substanz verloren bei 102° bis zur Constanz getrocknet 0,0013 g.

2. 0,344 g der lufttrocknen Substanz verloren bei 105° bis zum constanten Gewicht getrocknet 0,001 g.

Die Elementaranalysen der über 100° getrockneten Substanz ergaben folgende Werthe:

- I. 0,1926 g lieferten 0,3969 g $\text{CO}_2 = 56,20$ Proc. C und 0,1111 g $\text{H}_2\text{O} = 6,41$ Proc. H.
- II. 0,1832 g lieferten 0,3762 $\text{CO}_2 = 56,00$ Proc. C und 0,1043 g $\text{H}_2\text{O} = 6,33$ Proc. H.
- III. 0,1509 g lieferten 0,3121 $\text{CO}_2 = 56,40$ Proc. C und 0,0884 $\text{HO}_2 = 6,58$ Proc. H.
- IV. 0,1535 g lieferten 7,5 ccm Stickstoff bei 20° C. und 758,5 mm Bar. über einer 30 proc. Kalilauge = 5,57 Proc. N.
- V. 0,1345 g lieferten bei 21,5° C. und 769,0 mm Bar. 6,6 ccm N = 5,6 Proc. N.
- VI. 0,1661 g Substanz lieferten mit Silbernitrat gefällt, 0,0926 g $\text{AgCl} = 13,79$ Proc. Cl.
- VII. 0,0869 g Substanz gaben 0,0485 g $\text{AgCl} = 13,8$ Proc. Cl.

Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$	Gefunden						
	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.
C = 55,94 Proc.	56,20	56,00	56,40	—	—	—	—
H = 6,22 "	6,41	6,33	6,58	—	—	—	—
N = 5,44 "	—	—	—	5,57	5,6	—	—
Cl = 13,75 "	—	—	—	—	—	13,79	13,8

Das krystallinische Anhalonin-Platinchlorid, auf die oben angegebene Weise erhalten, wurde gut mit Alkohol und Wasser gereinigt.

- I. 0,1221 g lieferten 0,0270 g Pt = 22,11 Proc. Pt.
 II. 0,1286 g (bei 115° C. getrocknet) lieferten 0,0292 g Pt = 22,70 Proc. Pt.

Berechnet für	Gefunden	
$2(\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{HCl}) + \text{PtCl}_4$	I.	II.
Pt = 22,85	22,11	22,70.

III. Das amorphe salzsaure Anhalonin.

Ein braunes, ausserordentlich hygroskopisches, leicht zusammenbackendes sehr bitter schmeckendes Pulver stellt dieses, von Herrn Merck gewonnene Präparat dar. Gegen Reagentien verhält sich dasselbe folgendermaassen. Es erzeugen: Pikrinsäure einen hellgelben, Platinchlorid einen gelblichbraunen, Goldchlorid einen braunen, Phosphormolybdänsäure einen gelben, Phosphorwolframsäure einen weissen, Sublimat einen weissen, Kaliumbichromat einen braunrothen, Ammoniumsulfocyanat einen braunen, in allen Fällen amorphen Niederschlag. Eisensesquichlorid reagirt, zum Unterschiede von dem krystallinischen Salz, nicht auf die amorphe Verbindung, während jene die Lösung von Ammoniumsulfocyanat unverändert lässt.

Kocht man die amorphe Verbindung mit Salzsäure, so findet wahrscheinlich Zerlegung unter Entstehen eines unangenehmen Geruches statt.

Die bei dem krystallinischen Salze angegebenen Farbenreactionen fallen ähnlich auch bei dem amorphen aus.

Die aus dem letzten dargestellte freie Base ist in jedem Verhältnisse in Wasser löslich und verhält sich gegen die übrigen Lösungsmittel wie das krystallinische Alkaloid.

Das salzsaure Salz dreht die Polarisationssebene nach links. Ein Versuch, den Drehungswinkel zu bestimmen, scheiterte an der dunklen Farbe der wässrigen Lösung. Dieselbe wurde mit Thierkohle entfärbt. Der erhaltene Drehungswinkel fiel aber so klein aus, dass schon daraus auf eine Absorption der Base durch die Kohle geschlossen werden konnte. Der Thierversuch bestätigte dies durch den nachweisbaren Verlust an toxischer Wirkung.

Eine Stickstoffbestimmung ergab 5,4 Proc. N (Substanz: 0,1704, Vol. 8,1, T. 20,0, B. 756,0), also einen Werth, der mit dem berechneten des krystallinischen Salzes sehr gut übereinstimmt.

Nach der Mittheilung von Herrn Merck scheint sich in der

Droge noch eine Base zu finden, die ein in kaltem Wasser leicht lösliches, krystallisirendes salzsaures Salz liefert.

IV. Pharmakologische Wirkung des krystallinischen salzsauren Anhalonins.

Die mit dieser Verbindung angestellten Versuche lehrten die vollkommene Identität der wesentlichen Symptome mit den in meiner ersten Mittheilung berichteten.

Injicirt man Fröschen 0,01—0,20 g subcutan, so entsteht nach $\frac{3}{4}$ —1 Stunde eine deutlich erhöhte Reflexerregbarkeit. Sie zucken bei der leisesten Berührung, schon beim Anhauchen, zusammen, spreizen die Zehen und spannen die Schwimmbäute. Fasst man sie fest an, so kommt es zu halber tetanischer Streckung der Extremitäten, und das Nachlassen dieses Starrkrampfes, die normale Lagerung der Beine erfordert mehr Zeit, als nach weniger heftigen Reizen. Besonders der freiwilligen Beugung im Kniegelenk setzt die einmal zu Stande gekommene Streckung grossen Widerstand entgegen. Diesen, nach der kleineren Dose sich nicht verschlimmernden Zustand habe ich mehrere Tage in derselben Weise beharren gesehen. Die Wirkung von mehr Gift geht aber auch weiter. Es kann nach 1 bis 3 Stunden zu reflectorischem Tetanus kommen, der an Stärke mit dem typischen Strychnintetanus wetteifert. Die Relaxation kann nach einem starken Anfall so vollständig sein, dass man, ohne dadurch eine weitere Zuckung zu erregen, die Froschbeine in jede beliebige Lage zu bringen vermag. Trotzdem gewinnt das Thier nach einiger Zeit die Fähigkeit, wieder auf Reize mit ausgebildeten tetanischen Zuckungen zu antworten. Sehr oft vernimmt man bei solchen Streckungen, die so stark sein können, dass man das Thier am Unterschenkel haltend, ohne dass in den Hüft- oder Kniegelenken Flexion eintritt, aufstellen kann, einen Schrei. Dieser Zustand kann, wie ich schon früher beschrieb, acht, und wie ich jetzt weiss, noch mehr Tage anhalten, und ich habe in meinen Vorlesungen gerade diesen Versuch mit Anhalonium Lewinii als Beleg dafür angeführt, wie derartige Störungen im Rückenmark nicht leicht wieder zur Regulation zu kommen brauchen, und wie ungeahnt gross die Widerstandskraft so kleiner Thiere gegen einen so furchtbaren Verbrauch von Muskelkraft sein kann. Es ist diese Thatsache auch für die Frage der Nachwirkung von Medicamenten wichtig und deckt sich mit einer ähnlichen Beobachtung von Harnack ¹⁾ bezüglich des Schwefelwasser-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIV. S. 161.

stoffs. Ich muss darauf hinweisen, dass ich die Möglichkeit eines derartigen Verhaltens überhaupt zuerst beim Anhalonium kennen lehrte.

Dosen von 0,04—0,06 g salzsauren Anhalonins lassen den Tetanus weniger und dafür die Lähmung mehr in den Vordergrund treten, wie es die nachfolgenden, als Beispiele angeführten Versuche beweisen.

Die freie Base wirkt etwas stärker als das Chlorid. Nach Einbringung von 5 mg kann man noch nach 6 Tagen eine bemerkbare Steigerung der Reflexerregbarkeit wahrnehmen.

1. Versuch. *Rana esculenta*.

10 h. 22 m. Das Thier erhält 0,005 g krystallinischen salzsauren Anhalonins in Lösung subcutan injicirt.

11 h. 16 m. Tetanisches Spreizen der Zehen.

1 h. 4 m. Bei Berührung werden die Beine tetanisch abgestreckt, aber bald wieder an den Körper angezogen.

3 h. 20 m. Die tetanische Erregung hat noch zugenommen. Ohne Reizung verharret das Thier scheinbar normal.

Noch 2 Tage später ist die bestehende Erregung deutlich wahrnehmbar.

2. Versuch. *Rana esculenta*.

10 h. 15 m. Es werden dem Thiere 0,01 g salzsauren Anhalonins subcutan beigebracht.

11 h. 14 m. Bei Berührung tetanisches Spannen der Schwimmhäute.

11 h. 45 m. Steigerung der tetanischen Erregung. Auf den Rücken gelegt, kann das Thier trotz des Bestrebens sich nicht wieder wenden.

12 h. 42 m. Auf Berührung erfolgt stärkster Tetanus.

5 h. 10 m. Liegt auf der Seite in tetanischer Spannung.

Nach 4 Tagen unterscheidet sich der dann noch erregbare Tetanus nicht von dem am ersten Tage beobachteten.

Nach einer Dose von 0,02 g hält auch der tetanische Zustand viele Tage an.

3. Versuch. *Rana esculenta*.

9 h. 11 m. Subcutane Injection von 0,04 g krystallinischen salzsauren Anhalonins.

9 h. 12 m. Das Thier sieht sehr eingefallen aus.

9 h. 19 m. Erste Anzeichen einer gesteigerten Reflexerregbarkeit.

9 h. 30 m. Aufhüpfen beim Klopfen auf den Tisch, tetanische Spreizung der Zehen.

9 h. 47 m. Der Kopf sinkt auf den Tisch.

9 h. 50 m. Stärkster Tetanus.

10 h. 4 m. Lähmung. Auf wiederholte Reize erfolgt ein nur sehr schwacher Streckungsversuch.

1 h. 20 m. Totale Lähmung bei fortschlagendem Herzen.

Noch nach 2 Tagen nimmt man bei Berührung des Thorax des auf dem Rücken liegenden Thieres eine leichte Muskelbewegung wahr.

4. Versuch. *Rana esculenta*.

9 h. 16 m. Injection von 0,06 g krystallinischen salzsauren Anhalonins.

9 h. 45 m. Bis jetzt hatte das Thier seine normale Haltung. Beim näheren Zusehen ergibt sich, dass es vollkommen gelähmt ist. Eine auf Reize kaum angedeutete Muskelbewegung verräth neben dem fort-schlagenden Herzen das Leben.

6 h. 20 m. Absolute Unerregbarkeit, bei sehr seltenen Herzpul-sationen.

8 h. 10 m. Herzstillstand in Systole.

Die Nichtbeeinflussung der Herzthätigkeit durch das Gift be-weist das folgende Diagramm:

5. Versuch. *Rana esculenta*.

Die Herzschläge betragen 25 in der Minute. Um 9 h. 9 m. er-folgte die Einspritzung von 0,02 g krystallinischen salzsauren Anhalonins.

Um	9,12	9,18	9,27	9,35	9,50	9,55	10,9	10,21	10,32	11,21	11,36	11,55	12,10	12,35	3,15	6,20	Stunden und Minuten
Erfolg- ten	25	26	25	25	22	23	22	22	21	18	18	17	16	16	17	18	
																	Herz- schläge

Am nächsten Tage betrogen — das Thier befand sich in einem hochgradigen tetanischen Zustande — die Pulsationen noch 19 in der Minute. Es geht hieraus die Nichtbeeinflussung des Herzens durch Anhalonin hervor.

Tauben bekommen nach subcutaner Beibringung von 0,02 bis 0,03 g krystallinischen salzsauren Anhalonins sehr häufig sich wieder-holendes Erbrechen und typischen Tetanus und Opisthotonus. Der Tod erfolgt durch 0,03—0,04 g.

Kaninchen liefern je nach der Höhe der angewandten Dosis verschiedenartige, für das Studium des Tetanus ganz besonders sich eignende Vergiftungsbilder. Das erste, auch nach kleinen Dosen nie vermisste Symptom ist das Zittern, das sich anfangs an den Ohren, später auch am Rumpfe bemerkbar macht und mit kurzen oder län-geren Unterbrechungen anhält. Die Thiere verlieren ihre Munterkeit. Schon nach Dosen von 0,01 g, nach grösseren stärker, beobachtet man ein Phänomen, das besonders hervorgehoben zu werden verdient. In einem gegebenen Zeitpunkte, dann wenn die Intoxication bis zu einer deutlich wahrneh-mbaren erhöhten Reflexempfindlichkeit fortgeschritten ist, füllen sich die Ohrgefässe stark mit Blut. Die fein-sten, sonst nicht sichtbaren, auch anastomotischen Gefässe erscheinen

plötzlich stark erweitert. Dieser verstärkte Blutstrom zu dem Kopfe giebt sich, wie ich bei Albinos zu erkennen glaubte, auch an den Lidern und der Conjunctiva zu erkennen. Der Zustand verbleibt meistens nicht bis zu dem ausgesprochenen tetanischen Stadium oder längere Zeit in diesem. Während der Zuckungen, und auch wenn das Thier von diesen genas, sah ich diese auffällige Hyperämie nicht mehr deutlich vorhanden sein. Die Athmung ist meist beschleunigt. Die Lider bewegen sich sehr häufig, und auch Nystagmus erscheint später.

Betrug die Giftdosis 0,02—0,04 g, so leckt und kaut das Thier unaufhörlich — wohl als Ersatz des unmöglichen Erbrechens — und die Unruhe nimmt allmählich zu. Beim Versuche sich fortzubewegen kommt der ganze Körper ins Zittern; die Zehen erzeugen jenes eigenthümliche tetanische Kratzen auf dem Boden; von Zeit zu Zeit werden die hinteren Gliedmaassen abgestreckt, aber wieder angezogen; kleine Erschütterungen in Gestalt des plötzlichen Zusammenfahrens auch ohne äusserlichen Anlass erscheinen und leiten den plötzlich erfolgenden tetanischen Anfall ein. Derselbe hat das übliche Aussehen. Nach etwa 2—3 heftigen Paroxysmen ist das Thier erschöpft und weist nunmehr noch meistens leicht klonische Zuckungen nach Art der Carbolkrämpfe auf. Kopf- und Rumpfmuskeln nehmen daran Theil.

Ausgesprochene Dyspnoe ist nicht vorhanden, wenn der Tod erfolgt.

Die tödtliche Dosis des krystallinischen salzsauren Anhalonins beträgt 0,16—0,2 g pro Kilo.

Als Typen führe ich folgende Versuche an:

6. Versuch. Kleines Kaninchen.

11 h. 28 m. Subcutane Injection von 0,02 g gelösten salzsauren Anhalonins.

11 h. 31 m. Ohrzittern. Der Kopf sinkt etwas herab.

11 h. 36 m. Bei Bewegungen zittert der ganze Körper. Die Ohrgefässe fangen an sich zu erweitern.

11 h. 41 m. Athmung sehr häufig und unregelmässig.

11 h. 45 m. Liegt flach auf dem Bauch. Ohrgefässe ad maximum dilatirt.

12 h. 20 m. Speicheln, Lecken. Kurzes spontan erscheinendes Zusammenzucken ohne Streckung der Glieder.

1 h. 14 m. Die Erregung hat an Stärke abgenommen.

3 h. 20 m. Scheinbare Restitution.

7. Versuch. Kaninchen.

3 h. 36 m. Subcutane Injection von 0,05 g krystallinischen salzsauren Anhalonins.

3 h. 38 m. Zittern der Ohren.

3 h. 45 m. Liegt platt auf dem Bauch. Die Ohren sind strotzend mit Blut gefüllt. Kauen, Lecken. Bei Berührung Zusammenfahren.

3 h. 58 m. Tetanisches Zittern ist stärker. Zustand der Ohrgefäße der gleiche.

4 h. 15 m. Ohren sind blass. Der tetanische Zustand unverändert.

4 h. 20 m. Das Thier fällt plötzlich um, bekommt Tetanus und Opisthotonus. Die Remission ist nur gering. Es folgen noch 2—3 starre Zuckungen. Daran schliessen sich von Zähneknirschem begleitete klonische Zuckungen der verschiedenartigsten Muskeln. Nystagmus.

4 h. 28 m. Tod.

Bei der Section schlug das Herz noch rhythmisch eine Zeit lang weiter.

Die tödtliche Dosis betrug hier 0,16 g pro Kilo.

8. Versuch. Kaninchen.

3 h. 20 m. Einspritzung von 0,08 g krystallinischen salzsauren Anhalonins in das Unterhautgewebe.

3 h. 23 m. Speicheln, Zittern. Ohren strotzen von Blut.

3 h. 25 m. Anfallsweise Zuckungen des ganzen Körpers. Jagende Athmung.

3 h. 28 m. Umfallen. Heftigster Tetanus, Opisthotonus.

3 h. 32 m. Die vorerwähnten carbolähnlichen Zuckungen bestehen.

3 h. 33 m. Tod.

Das Herz schlug noch rhythmisch.

Die tödtliche Dosis betrug hier 0,2 g.

V. Die Wirkung des amorphen salzsauren Anhalonins.

Die folgenden Versuchsprotokolle werden statt weiterer Auseinandersetzungen lehren, dass das amorphe Anhaloninchlorid in der Stärke der Wirkung dem krystallinischen überlegen, in der Art ihm durchaus gleich ist. Viel kleinere Dosen vergiften und tödten als vom krystallinischen Salze.

Die giftige Dosis für Frösche beträgt 2—4 mg, die tödtliche 8 mg — 1 cg. Für Kaninchen sind schon 5 mg giftig, 1 cg erzeugt starken Tetanus, und 6—10 cg sind pro Kilo Gewicht tödtlich.

9. Versuch. *Rana esculenta*.

9 h. 30 m. Injection von 0,004 g des amorphen Salzes.

9 h. 37 m. Tetanische Streckung der Beine auf Berührung.

9 h. 45 m. Spontan auftretender Tetanus und Opisthotonus. Die Wirbelsäule ist bogenförmig gekrümmt.

10 h. — m. Lähmung. Auf wiederholte Reize nur schwache Muskelbewegung.

11 h. 35 m. Die musculäre Erregbarkeit hat zugenommen.

5 h. 40 m. Tetanische Streckung nach Berührung.

Am nächsten und übernächsten Tage derselbe Zustand. Das Herz schlug, wenn auch seltener, so doch regelmässig.

10. Versuch. *Rana esculenta*.

9 h. 31 m. Einspritzung von 0,01 g des amorphen Anhaloninchlorids.

9 h. 40 m. Spontan auftretender Tetanus schlimmster Art.

9 h. 54 m. Vollkommene Lähmung.

Am nächsten Tage trat auf Berührung wieder ein Steifwerden des Körpers und nur erst langsam wieder Relaxation ein.

11. Versuch. Kaninchen.

4 h. 15 m. Einspritzung von 0,01 g der in Wasser gelösten Verbindung.

4 h. 19 m. Athmung sehr beschleunigt. Ohrgefässe ad maximum erweitert. Man erkennt die feinsten Gefässverzweigungen.

4 h. 20 m. Zittern bei Bewegungen. Der Kopf sinkt auf den Tisch.

4 h. 22 m. Es erscheinen kurzdauernde Zuckungen des Rumpfes bei Berührung.

4 h. 27 m. Typischer tetanischer Anfall mit Trismus und Opisthotonus. Die Athmung hört auf. Es folgen dann einige dyspnoëtische Athemzüge, und darauf ein zweiter tetanischer Anfall. Das Thier ist brethhart. Die Sensibilität, die für kurze Zeit auch an der Cornea geschwunden war, kehrt nach diesem Anfälle wieder, ebenso wie die Athmung, und das Thier nimmt wieder eine halbwegs normale Stellung ein.

4 h. 30 m. Das Thier hockt. Der Kopf fällt zeitweilig auf den Tisch, um dann plötzlich mit einem Ruck gehoben zu werden. Die Ohren sind anämisch.

4 h. 45 m. Der somnolente Zustand verschwindet auch nach einiger Zeit langsam und macht einer vollen Restitution Platz.

12. Versuch. Kaninchen.

4 h. 45 m. Subcutane Beibringung von 0,03 g der amorphen Verbindung.

4 h. 48 m. Zittern. Zucken, besonders der Augenlider, Ohrröthe.

4 h. 56 m. Tetanus. Leichte Dyspnoe.

5 h. Tod.

Das Herz bewegte sich noch nach dem Tode eine Zeit lang rhythmisch.

Man ersieht aus den vorstehenden Mittheilungen, dass es sich bei beiden Verbindungen um krampferzeugende Stoffe handelt, die, soweit der Thierversuch darüber Auskunft giebt, nicht die von den Indianern in Anhalonium Lewinii gesuchten narkotischen Wirkungen besitzen. Ich zweifle jedoch nicht daran, dass die Pflanze bei Menschen die Symptome äussert, die nunmehr schon von mehreren Seiten gut verbürgt berichtet werden.

Es wird sich jetzt darum handeln müssen, mit der Droge selbst und mit dem Anhalonin bei Menschen Versuche anzustellen, um eine

eventuell verschiedenartige Reaction von Mensch und Thier darauf festzustellen. Nicht unmöglich wäre es jedoch, dass sich in dieser merkwürdigen Pflanze noch ein weiteres wirksames Princip findet, das, gleichwie das Morphin im Opium die Wirkungsrichtung trotz des Vorhandenseins stark erregender Alkaloide angiebt, auch die erregende des Anhalonins zu übertönen vermag. Vielleicht ist eines der von Heffter (l. c.) im Anhalonium Lewinii angetroffenen Alkaloide dieses Princip.

Die in meinen Versuchen angewandte Resorptionsart kann keinen Einfluss haben, da ich in meinen früheren Experimenten mit dem gleichen erregenden Erfolge Extracte der Pflanze auch vom Magen aus habe zur Resorption kommen lassen.

In wie weit die Pflanze, resp. das Anhalonin vielleicht arzneilich wird gebraucht werden können, ist heute noch nicht zu übersehen. Ich werde Versuche darüber anstellen lassen und seiner Zeit Bericht erstatten. Mit dem Fluidextract der Droge sind solche klinischen Versuche bei Angina pectoris, asthmatischer Dyspnoe, Pneumothorax bereits nach einem vorhandenen Berichte gemacht worden. Das Resultat war Besserung der Athmung. Nach 1 Tropfen beobachtet man: Verlangsamung und Schwächerwerden des Pulses und langsame Athmung. 4 Tropfen erzeugten: zunehmende Wärme, volleren Puls und Athmung, vermehrte capillare Circulation, eine leichte, tiefe Athmung, und dann Schläfrigkeit und natürlichen Schlaf. Als Nebenwirkungen erschienen: leichter Frontalkopfschmerz und Samenentleerungen ohne Erectionen.

B. Anhalonium Jourdanianum.

Der Cacteenzüchter Herr H. Hildmann übersandte mir am 17. December 1889 ein 37,2 g schweres Exemplar dieser, dem Anhalonium Williamsi nahestehenden Cactee. Dieselbe lieferte auf der Schnittfläche auch nach längerer Zeit keinen Milchsafft. Das Fleisch schmeckte zusammenziehend, dann bitter.

Die zerstoßene und zerquetschte Pflanze extrahirte ich mehrmals mit etwas Wasser, colirte und filtrirte die Colatur.

Zur vorläufigen Feststellung injicirte ich einem Frosch etwas von diesem wässrigen Auszuge. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde bekam derselbe plötzlich mehrfach wiederholte tetanische Anfälle und ging danach zu Grunde.

Der ganze Pflanzenauszug wurde mit Natronlauge alkalisirt und mit Aether mehrfach ausgeschüttelt, bis nach Verdunsten desselben kein Rückstand mehr blieb. Nach Abdestillirung des Aethers blieb

eine kleine Menge einer öligen, stark alkalisch reagirenden Substanz. Diese Base lieferte, mit verdünnter Salzsäure behandelt, ein krystallinisches Salz, dessen Menge nicht für eine Analyse ausreichte.

Folgende Feststellungen konnte ich über dasselbe machen:

In der wässrigen Lösung erzeugten Platinchlorid, Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure Niederschläge, von denen die Platinverbindung krystallinisch war. Die von mir für das Anhalonin angegebene Schwefelsäure-Salpetersäure-Reaction trat auch bei dieser Substanz schön ein. Rothviolette Streifen entstanden in dem Gemisch.

13. Versuch. *Rana esculenta*.

Etwa 6 mg des Salzes wurden am 13. Januar 1890 dem Thier subcutan injicirt. Nach 19 Minuten wurden bei Berührung die Zehen tetanisch gespreizt. Nach 3 Stunden entstand auf denselben Reiz leichtere tetanische Streckung, nach welcher das Thier wieder seine normale Haltung einnahm. Der Zustand verschlimmerte sich nicht weiter. Aber am 28. Januar, also nach 15 Tagen war die Reflexerregbarkeit noch so erhöht, dass bei Berührung Spannung der Schwimmhäute erfolgte.

14. Versuch. *Rana esculenta*.

Es wurde etwa 1 cg subcutan injicirt. Nach 16 Minuten erhöhte Reflexerregbarkeit. Zuckung und Beinstreckung bei Berührung. Darauf sinkt der Kopf auf den Tisch. Die Erregbarkeit nimmt successive ab, bis das Thier nach $3\frac{1}{2}$ Stunden endet. Das Herz machte rhythmische Contractionen.

C. *Anhalonium Williamsi*.

Am 20. October 1891 erhielt ich aus dem hiesigen botanischen Garten ein 22 g schweres Exemplar dieser Cactee. Dieselbe ist kürzlich eingehend von Heffter untersucht worden, so dass ich davon Abstand nehmen kann, meine Versuche zur Gewinnung des wirkamen Principes aus dem unzulänglichen Material hier anzuführen. Die kleine Menge der nicht krystallinischen Base, die ich erhielt, gab die Schwefelsäure-Salpetersäure-Reaction, die nach Heffter auch für das wirksame Princip Pellotin (richtiger Peyotlin) zutrifft. Weitere Untersuchungen werden darthun müssen, in welchem Verhältnisse Pellotin zu meinem Anhalonin steht. Ich will hier nur einen Versuch anführen, der, noch deutlicher als die vom Anhalonin berichteten, die Eigenartigkeit der in diese Gruppe gehörenden Basen illustriert. Ich injicirte am 13. Januar 1892 einem Frosche einen Theil des erhaltenen Alkaloids. Es entstand gesteigerte Reflexerregbarkeit und ein ausgesprochener tetanischer Zustand. Fehlte der Berührungs-

reiz, so konnte man das Thier der Haltung nach für normal halten. Am 28. Januar war der Zustand der gleiche. Am 7. Februar, also nach 25 Tagen erhielt man durch Berührung des scheinbar sehr schwachen Thieres noch Tetanussymptome, und am 11. Februar, also am 29. Tage starb es.

D. Untersuchung einiger Mammillarien.

Die folgenden Mittheilungen betrachte ich nur als vorläufige Feststellungen. Soweit sie ein positives Ergebniss lieferten, mögen sie denen, die mit Staatshilfe sich diese theuren Cacteen in genügender Menge kaufen können, den Anlass zu weiteren Untersuchungen geben.

I. *Mammillaria uberiformis*.

Weder das Fruchtfleisch, noch dessen ausgepresster Saft, noch Extracte, die ich darstellte, geben die Anhaloninreaction mit Schwefel- und Salpetersäure. Einen Versuch zur Gewinnung eines wirksamen Principes konnte ich mit dem geringfügigen Material nicht unternehmen. Ich berichte deshalb über einige Thierversuche, die mit dem Pflanzensaft angestellt wurden.

Nach der subcutanen Einspritzung an einem Frosche fällt nach einiger Zeit eine gewisse Trägheit auf. Auf den Rücken gelegt wendet sich das Thier nur langsam wieder um. Nach 5 Stunden fand ich ein solches todt. Das Herz stand in Diastole still.

Einem anderen Frosche wurde eine kleine restirende Menge des Saftes subcutan beigebracht. 2 Stunden nach der Injection macht er einen somnolenten Eindruck. Am anderen Morgen fand ich ihn vollkommen gelähmt. Ob Krämpfe vorangegangen waren, konnte ich nicht entscheiden. Das Herz pulsirte noch normal.

An diese *Mammillaria* würden erneute Cacteenuntersuchungen zuerst anzuknüpfen haben.

II. *Mammillaria polythele*.

Diese Species liefert einen weissen, rahmartigen Milchsaft. Derselbe ruft erst nach einiger Zeit im Munde eine leichte Bitterkeit hervor. Er ist in Wasser unlöslich, vertheilt sich aber darin emulsionsartig. Froschversuche ergaben keine Vergiftungssymptome.

III. *Mammillaria centricirrha* var. *pachythele*.

Ich liess aus den, der Pflanze beigebrachten Wunden den weissen Milchsaft ausfliessen und in den Wunden erhärten. Es resultirten 0,4 g einer harzartigen Masse, die wenig in kaltem, leicht in heissem

Alkohol und in Aether löslich war und aus der alkoholischen Lösung durch Wasserzusatz ausgefällt wurde. Die ganze zu einer Emulsion verriebene Masse erzeugte bei einem Frosche keinerlei Symptome.

IV. *Mammillaria pulchra*. Haw.

Auch diese Species milcht stark. Die Milch ist in kaltem und heissem Alkohol unlöslich und erwies sich bei zwei Fröschen unwirksam. Die Thiere waren nach 36 Stunden unverändert.

V. *Mammillaria arietina*.

Erst längere Zeit nach dem Einschneiden entquillt der Pflanze ein weisser, an der Luft gelblich, aber sehr schwer erhärtender, sauer reagirender, in Alkohol unlöslicher, mit Wasser leicht emulgirender Milchsaff. Derselbe schmeckt nicht brennend und erzeugt am Auge eines Meerschweinchens keinerlei Reizung oder Entzündung. Frösche reagirten nach subcutaner Beibringung in keiner Weise darauf.

Aus der Gruppe der *Opuntieae* untersuchte ich *Rhipsalis conferta*. Dieselbe liefert einen zähen, in Wasser schwer löslichen Schleim. Derselbe bedingt bei Fröschen zwei Tage nach subcutaner Beibringung Abnahme der Herzthätigkeit, motorische und sensible Lähmung und Herzstillstand.