

## VII.

### Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

16.

#### Ueber die pharmakologischen und chemischen Eigenschaften des Ditaïn's.

Von

Erich Harnack.

Durch die Freundlichkeit des Herrn E. Merck in Darmstadt gelangte ich in den Besitz einiger aus der Dita-Rinde von ihm dargestellten Präparate verschiedener Reinheit. Dieselben wurden von mir einer genaueren Untersuchung unterworfen mit der Absicht, den wirksamen Bestandtheil der Rinde in seinen Eigenschaften näher kennen zu lernen, sowie die Art und Weise seiner Wirkung festzustellen.

Mit dem Namen „Dita“ bezeichnet man bekanntlich die Rinde eines auf Java, den Philippinen, in Ostaustralien u. s. w. heimischen Baumes, der *Alstonia scholaris* Brown (*Echites scholaris* L. *Apocynaceae*)<sup>1)</sup>, welche in ihrer Heimath sowohl von Aerzten als auch von Eingeborenen als „Tonicum, Antifebrile und Vermifugum“ geschätzt wird und vielfach Anwendung findet. In Europa ist man auf die Droge erst in neuester Zeit aufmerksam geworden, obschon Mittheilungen über dieselbe bereits aus früheren Zeiten vorliegen.

Den Angaben von Flückiger und Hanbury<sup>2)</sup> zufolge wurde die Pflanze zuerst von Reede<sup>3)</sup> und später von Rumphius<sup>4)</sup> beschrieben und abgebildet. Letzterer erklärt auch die Ursache des auffallenden Beinamens „*scholaris*“, und zwar daraus, dass man in der Heimath des Baumes aus seinem Holze Schreibtafeln anfertigt.

---

1) Auch fälschlich *Cortex Tabernaemontanae* genannt. Von den Javanern mit dem Namen „Pule“ bezeichnet.

2) Flückiger and Hanbury, *Pharmacographia* p. 378.

3) Reede, *Hort. Malabar*. I. Tab. 45. 1678.

4) Rumphius, *Herbar. Amboin*. II. Tab. 82. 1741.

Weitere Mittheilungen wurden von Graham<sup>1)</sup> und von Gibson<sup>2)</sup> gemacht, welche beide die „tonischen und antifebrilen“ Eigenschaften der Dita-Rinde rühmend hervorheben. In botanischer Hinsicht wurde die Pflanze ferner beschrieben von Blume<sup>3)</sup>, und die „magenstärkenden und wurmtreibenden“ Eigenschaften der Droge wurden namentlich von Waitz<sup>4)</sup> hervorgehoben. Im Jahre 1868 wurde die Droge in die indische Pharmacopoe aufgenommen.

In chemischer Beziehung liegen zunächst Untersuchungen von Palm<sup>5)</sup> aus Wittstein's Laboratorium vor über die wirksamen Bestandtheile der Rinde einer anderen *Alstonia*-Art, der *Alston. constricta* Müller. Palm fand einen durch Gerbsäure fällbaren, in Alkohol löslichen, in Aether wenig löslichen „Bitterstoff“, den er „Alstonin“ nannte und der ihm zufolge kein Alkaloid und nicht von basischer Natur ist; ferner ein ätherisches Oel von Kampfergeruch und eine eisengrünende Gerbsäure.

Weitere Mittheilungen über die Bestandtheile der Droge publicirte Grupe<sup>6)</sup>, Apotheker auf Manila. Derselbe erhielt aus dem alkoholischen Extrakte der Rinde einen hygroskopischen, unkrystallisirten „Bitterstoff“, welchen er nach der auf den Philippinen üblichen Bezeichnung der Pflanze „Ditain“ nannte. Dem letzteren schreibt er auch die antifebrilen Eigenschaften der Rinde, welche auf Manila als ein Ersatz für das Chinin angesehen wird, zu. Nach Grupe ersetzt jener Bitterstoff das Chinin vollständig, ohne dabei die Nachtheile des letzteren zu besitzen.<sup>7)</sup> Durch diese Angaben begann man in Europa auf die Droge aufmerksam zu werden.

Der Grupe'sche „Bitterstoff“ stellt eine „grünlich-schwarzbraune, zerfliessende Masse dar, unlöslich in absolutem Alkohol und Aether“. Dass wir es hier durchaus nicht mit einer einheitlichen Substanz zu thun haben, ist selbstverständlich. Letzteres geht auch schon aus den Mittheilungen von Hildwein<sup>8)</sup> hervor, dem es gelang, aus einer

1) Graham, Catalogue of Bombay plants. 1839.

2) Gibson, Pharmac. Journ. XII. S. 422. 1853.

3) Blume, Kruidkundige Warnemingen. Batavia 1825/26 und Flora Javae etc. Brüssel 1828.

4) Waitz, Beob. üb. einige javan. Arzneimittel. Deutsch v. Fischer. 1829. S. 29.

5) Palm, Viertelj. f. prakt. Pharm. XII. S. 161. 1863. Vgl. Flückiger and Hanbury a. a. O. und Husemann, Die Pflanzenstoffe. S. 871.

6) Grupe, Zeitschr. d. österr. Apoth.-Ver. 1873. S. 249.

7) Vgl. Schroff, Die Arzneiwaaren a. d. Wiener Weltausstell. S. 50. (Repertor. d. Pharm. 23. S. 642. 1874.)

8) Hildwein, Hager's pharmac. Centralhalle. 1873. No. 26. (Repertor. d. Pharm. 22. S. 561. 1873.)

ganz kleinen Menge des Grupe'schen Bitterstoffs zwei verschiedene, wie es schien, krystallisirbare Stoffe und einen Farbstoff abzuscheiden.

Aus dem Grupe'schen Dita-Extrakte stellte ferner Gorup-Besanez<sup>1)</sup>, wie er in einer kurzen Notiz bemerkt, ein „starkes, nicht flüchtiges, krystallisirbares Alkaloid“ nach dem Stas'schen Verfahren dar.

Die ausführlichsten Untersuchungen endlich über die Bestandtheile der Dita-Rinde wurden in neuester Zeit von Jobst u. Hesse<sup>2)</sup> angestellt. Ich übergehe hier, als dem Zweck meiner Untersuchungen fern liegend, die zahlreichen Körper, welche die Verfasser aus der Dita-Rinde dargestellt haben, und referire nur in Kürze den Theil ihrer Untersuchungen, welcher von Stoffen handelt, die ihren Eigenschaften gemäss von den Verfassern für Alkaloide gehalten werden. Bei Extraktion der Rinde mit Alkohol erhielten die Vff. einige durch Phosphorwolframsäure fällbare Substanzen, und nach Zerlegung dieses Niederschlages durch Baryt konnte nur ein Theil der resultirenden Masse aus wässriger Lösung in den Aether übergeführt werden. Die Vff. nehmen daher die Existenz zweier Alkaloide in der Dita-Rinde an, ein in Aether lösliches, welches sie „Ditamin“ nennen und ein in Aether unlösliches. Nur das erstere wurde eingehender auf seine chemischen Eigenschaften hin geprüft. Das „Ditamin“ konnte am zweckmässigsten aus der mit Petroleumäther erschöpften Rinde durch kochenden Alkohol gewonnen werden. Nachdem das Extrakt in wässrige Lösung übergeführt und diese mit Soda übersättigt war, konnte das „Ditamin“ durch Aether ausgeschüttelt werden und wurde sodann weiter gereinigt. Die Ausbeute war dabei eine höchst geringe. Die von den Vff. beschriebenen Eigenschaften des „Ditamins“ sind nun folgende:

Dasselbe stellt eine amorphe, in gepulvertem Zustande gelbweisse Substanz dar, die bei 75° C. schmilzt, alkalisch reagirt, in Aether, Chloroform, Benzin, Alkohol löslich ist und sich aus Petroleumäther, in welchem sie schwer löslich ist, mitunter krystallinisch auszuscheiden scheint. Mit Säuren bildet es Salze, von welchen nur das salzsaure näher untersucht wurde. Dasselbe schmeckt stark bitter, ist in Wasser und Alkohol löslich und scheidet sich aus wässriger Lösung unter Umständen in Form feiner Krystallnadeln aus.

Concentrirte Schwefelsäure löst das „Ditamin“ röthlich, beim Erwärmen violett-roth, Salpetersäure gelb beim Erwärmen dunkelgrün und dann orangeroth. Aus der Lösung der salzsauren Verbindung fällt Pla-

1) v. Gorup-Besanez, *Annal. d. Chem. u. Pharm.* 176. S. 88. 1875.

2) Jobst u. Hesse, *Annal. d. Chem. u. Pharm.* 176. S. 326 und 178. S. 49.

tinchlorid amorph, in der Wärme löslichen Niederschlag, Goldchlorid flockig, beim Erwärmen ölig werdend, Sublimat weiss, amorph, in der Wärme löslich, beim Erkalten sich krystallinisch wieder ausscheidend, Kaliumquecksilberjodid weiss amorph, in der Wärme löslich, Jodkalium amorph, in reinem Wasser leicht löslich, Rhodankalium in concentrirten Lösungen weiss amorph, Gerbsäure flockig, Phosphorwolframsäure weiss.

Jobst u. Hesse halten ihr „Ditamin“ für identisch mit dem von Gorup-Besanez isolirten Alkaloide.

---

Analog dem von Jobst u. Hesse eingeschlagenen Wege war (zufolge persönlicher Mittheilung) die Methode, nach welcher Merck den wirksamen Bestandtheil der Dita-Rinde darzustellen bemüht war. Merck übersättigte das alkoholische Extrakt der Rinde mit Ammoniak, zog, „um das Ditamin zu entfernen“, mit Aether aus, neutralisirte die rückständige alkalische Lauge mit Schwefelsäure, dampfte vorsichtig ein, behandelte den Rückstand mit Kalkhydrat und zog mit Alkohol aus. Auf diese Weise erhielt er als Rückstand der alkoholischen Lösung eine theils amorphe, theils krystallisirte Masse. Durch Umkrystallisiren wurde der krystallisirte Körper getrennt gewonnen und weiter für sich gereinigt.

Der Letztere bildet vorzugsweise das Material, welches den im Folgenden mitzutheilenden Untersuchungen zu Grunde gelegen hat. Das **Merck'sche Präparat** stellte eine weisse, lockere Substanz dar, welche aus einheitlichen, je nach dem Grade der Reinheit entweder mikroskopischen oder bereits mit blossen Auge sichtbaren Krystallen in Form feiner Nadeln bestand. Dieselbe war in Wasser und Alkohol löslich, unlöslich in Aether und Chloroform. Die wässrige Lösung der Substanz reagirte aber neutral, und es stellte sich bald heraus, dass die salzsaure Verbindung einer Base, nicht etwa ein freies, in Aether unlösliches Alkaloid, vorlag.

Aus der soeben geschilderten Darstellungsweise geht allerdings durchaus nicht hervor, wie als Resultat derselben eine salzsaure Verbindung hat erhalten werden können, und lässt sich die That-sache nur so erklären, dass das angewandte Kalkhydrat chlorhaltig gewesen. Dieser Zufall war aber insofern ein glücklicher, als er zur Herstellung einer schön krystallisirten, salzartigen Verbindung führte.

Nachdem nun das Merck'sche „krystallisirte Ditaïn“ als salzsaures Ditaïn erkannt worden war, wurde der Versuch gemacht, aus demselben die freie Base durch Behandeln mit Silberoxyd abzu-

scheiden. Dabei erhielt ich eine amorphe Base, die in Wasser und Alkohol leicht löslich ist, aber auch in Aether sich in nicht unbeträchtlichen Mengen löst. Diese Base, deren Bezeichnung als „Ditaïn“ ich beibehalten will, ist, wie sich in Folgendem zeigen wird, mit dem von Jobst u. Hesse dargestellten „Ditamin“ identisch und stimmt in allen ihren Eigenschaften mit dem letzteren überein. Dafür spricht auch schon die folgende Beobachtung: bei der oben geschilderten Darstellungsweise hatte Merck den aus dem alkalisch gemachten Extrakte in den Aether übergegangenen Theil für sich gesammelt und mit dem von Jobst u. Hesse gewählten Namen „Ditamin“ bezeichnet. Bei der Untersuchung dieses Präparates, welches aus einer sehr geringen Menge eines schwärzlichen Syrups bestand, ergab sich nun, dass dasselbe die nämliche Base enthielt, welche aus dem in den Aether nicht übergegangenen Theile des Extrakts dargestellt worden war, vermischt mit in Aether löslichen Extraktivstoffen, Harzen u. dgl.

Die Dita-Rinde enthält demnach augenscheinlich nur eine einzige Base, das Ditaïn, welches in Aether schwierig löslich ist, dessen Salze aber im Aether unlöslich sind. Aus dem mit Alkali übersättigten Rindenextrakte gelingt es nicht, die Base vollständig in den Aether überzuführen; selbst dann nicht, wenn wiederholentlich und mit viel Aether ausgeschüttelt wird. Es geht vielmehr nur ein Theil der Base in den Aether über, während der andere Theil im Rückstande bleibt. Demnach muss ein Ausschütteln des Rinden-Extrakts mit Aether in alkalischer Lösung vermieden werden.

Gehen wir nun auf die **Eigenschaften des Ditaïn's und seiner Verbindungen** näher ein.

Das freie Ditaïn wurde entweder aus der reinen salzsauren Verbindung (Merck'sches Präparat) durch Zerlegen der letzteren mittelst Silberoxyd und Eintrocknen der vom Chlorsilber abfiltrirten Flüssigkeit oder aus dem Merck'schen Roh-Ditaïn, dem gereinigten alkoholischen Extrakte der Rinde, gewonnen.

Im letzteren Falle wurde das Roh-Ditaïn<sup>1)</sup>, ein dicker schwärzlicher Syrup, in wenig Wasser gelöst, mit Barytwasser versetzt, von den

1) Für die Gewinnung des letzteren dürfte folgender Weg zweckmässig sein: Die zerkleinerte Rinde wird mit starkem Alkohol ausgezogen, das durch Eindampfen der alkoholischen Lösung gewonnene Extrakt leicht angesäuert, mit Aether ausgeschüttelt, der in Aether unlösliche Rückstand mit Wasser aufgenommen, die wässrige Lösung mit Soda übersättigt, vorsichtig zum dicken Syrup concentrirt, dieser mit Alkohol erschöpft, und die alkoholische Lösung wieder zum Syrup eingedampft.

sich abscheidenden schwarzen Massen abfiltrirt, durch das Filtrat Kohlen-säuregas geleitet und wiederum filtrirt. Die gelb-branne Lösung wurde nun eingedampft, der Rückstand mit absolutem Alkohol ausgezogen, die alkoholische Lösung zum Syrup eingeeengt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, die Lösung mit Schwefelsäure angesäuert und mit Phosphorwolframsäure ausgefällt. Der gut ausgewaschene Niederschlag wurde sodann durch Baryt zerlegt, das zum Syrup eingeeengte Filtrat mit Alkohol aufgenommen, die Lösung energisch mit Thierkohle behandelt und das Filtrat über Schwefelsäure im Vacuum eingetrocknet.

Das auf diese Weise gewonnene freie Ditaïn stellt eine klare, amorphe, gelb gefärbte, im trockenen Zustande spröde, nicht hygroscopische Masse oder ein gelblich-weisses Pulver dar.

In völlig reinem krystallisirtem Zustande lässt sich dagegen das freie Ditaïn erhalten, wenn man die concentrirte heisse Lösung eines Ditaïnsalzes mit concentrirter Natronlauge versetzt und das in feinen farblosen Flocken sich ausscheidende Ditaïn in viel Aether auflöst. Beim Verdunsten der ätherischen Lösung hinterbleibt das Ditaïn in Form kleiner glänzender Krystalle. Die Lauge darf deshalb nicht zu verdünnt angewandt werden, weil sich das Ditaïn in einem Ueberschuss von Wasser leicht auflöst. Das freie Ditaïn löst sich ferner leicht in Alkohol und in nicht unbeträchtlichen Mengen in Aether auf. In Chloroform ist die Base ebenfalls löslich, weniger leicht in Benzin, noch schwieriger in Petroleumäther. Die wässrige Lösung reagirt stark alkalisch. Die Base hat, namentlich in nicht völlig reinem Zustande, Neigung sich zu zersetzen. Besonders bei anhaltendem Erwärmen einer wässrigen Lösung tritt eine intensiv gelbe, allmählich in roth übergehende Färbung auf.

Das Ditaïn bildet mit Säuren wohlcharakterisirte Salze, von denen die salzsaure Verbindung eingehender untersucht wurde. Dieselbe besteht in völlig reinem Zustande aus schneeweissen glänzenden Krystallnadeln, welche unter dem Mikroskop als kurze vierseitige Säulen erscheinen. Das Salz löst sich schwierig in kaltem, leicht in heissem Wasser, etwas weniger leicht in Alkohol zu farblosen neutral reagirenden Lösungen, aus welchen es bei vorsichtigem Abdunsten des Lösungsmittels in langen glänzenden Nadeln oder Säulen auskrystallisirt. Die wässrige Lösung des Salzes zeigt ein leichtes Schäumen. In Aether und Chloroform ist das Ditaïnsalz unlöslich.

Die Krystalle schmelzen beim Erhitzen nicht ohne gleichzeitige Zersetzung und Abscheidung von Kohle; beim Erhitzen mit Alkalien entsteht ein starker aromatischer Geruch, welcher auffallend an den des Dimethylanilin's erinnert.

Concentrirte Schwefelsäure löst das Ditaïn mit fleischrother Färbung, die beim Zusatz von Bromkalium mehr gelbroth, beim Erwärmen tief violettroth wird. Concentrirte Salpetersäure löst gelb, beim Erwärmen erst tiefgrün, dann rothgelb werdend. Concentrirte Salzsäure bewirkt anfangs keine Färbung, bei längerem Kochen entsteht jedoch eine leicht violette, später eine saturirt gelbe Färbung.

Aus der Lösung des salzsauren Ditaïn's fallen:

Bleiessig bei Gegenwart von Ammoniak: weiss;

Gerbsäure: braungelb, flockig;

Kaliumquecksilberjodid: gelbweiss;

Kaliumwismuthjodid: roth;

Platinchlorid: gelb, amorph, in der Wärme löslich;

Goldchlorid: gelbroth, flockig, beim Erwärmen ölig zusammenfliessend;

Phosphormolybdänsäure: gelb;

Phosphorwolframsäure: weiss;

Jodkalium: nur in conc. Lösung, weissgelb;

Schwefeleiyankalium: nur in conc. Lösung, gelbweiss, flockig;

Sublimat: weiss, beim Erwärmen löslich.

Das Ditaïn erwies sich, wie es nach den erwähnten Eigenschaften zu erwarten war, als stickstoffhaltig. Die Lösung des salzsauren Ditaïn's hält Kupferoxyd beim Ueberschuss von Alkali in Lösung, reducirt jedoch, auch beim Erwärmen, nicht. Kocht man dagegen die Lösung anhaltend mit Salzsäure, so wird ein Körper abgespalten, der Kupferoxyd beim Erwärmen mit überschüssigem Alkali zu Kupferoxydul reducirt.

Das Ditaïn ist demnach ein durch Bleiessig + Ammoniak fällbares, basisches Glykosid.

Zur analytisch-chemischen Untersuchung des Ditaïn's wurde lediglich das durch Umkrystallisiren aus dem Merck'schen Präparate erhaltene reine salzsaure Salz benutzt. Dasselbe erwies sich als krystallwasserfrei. Die Analyse ergab folgendes:

#### I. Chlorbestimmungen.

1. Merck'sches salzsaures Ditaïn, umkrystallisirt, lange, nadelförmige Krystalle. Chlor als Chlorsilber durch Wägung bestimmt.

0,2660 Substanz gaben 0,0908 AgCl = 0,0224 Cl = 8,42 pCt.

2. Merck'sches reinstes salzsaures Ditaïn, kleine glänzende Krystallnadeln.<sup>1)</sup> Chlor durch Titiren mit Zehntelsilberlösung bestimmt.

<sup>1)</sup> Dieses Präparat war von Herrn E. Merck i. J. 1876 in London ausgestellt worden.

0,2101 Substanz verbrauchten 5,0 C.-Ctm. der Silberlösung = 0,0177 Cl = 8,43 pCt.

## II. Kohlenstoff-Wasserstoffbestimmungen.

### 3. Präparat von No. 2.

0,1738 Substanz gaben 0,1162  $H_2O$  = 0,0129 H = 7,42 pCt. H und 0,3990  $CO_2$  = 0,1088 C = 62,60 pCt. C.

### 4. Das nämliche Präparat.

0,1860 Substanz gaben 0,1239  $H_2O$  = 0,01376 H = 7,40 pCt. H und 0,4256  $CO_2$  = 0,1161 C = 62,42 pCt. C.

## III. Stickstoffbestimmung.

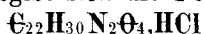
5. Das nämliche Präparat. Stickstoff nach Varrentrapp und Will bestimmt.

0,2353 Substanz gaben 0,2383 Ammoniumplatinchlorid (= 0,0149 N = 6,35 pCt.); dieses hinterliess 0,1046 Pt = 0,0148 N = 6,29 pCt.

## Uebersicht der analytischen Resultate:

No.	C pCt.	H pCt.	N pCt.	Cl pCt.
1	—	—	—	8,42
2	—	—	—	8,43
3	62,60	7,42	—	—
4	62,42	7,40	—	—
5	—	—	6,29	—
Mittel: 62,51				8,42
7,41				6,29

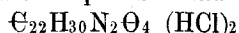
Aus diesen Zahlen ergibt sich die Formel:



mit dem Moleculargewicht: 422,5.

	Berechnet:	Gefunden:
$C_{22}$ 264	62,48	62,51
$H_{30}$ 30	7,34	7,41
$N_2$ 28	6,62	6,29
$O_4$ 64	15,15	15,38
Cl 35,5	8,41	8,42
422,5	100,00	100,00

Die analysirte Verbindung ist nach der obigen Formel und gemäss den beschriebenen Eigenschaften als neutrales Salz anzusehen, und es ist anzunehmen, dass das Ditaïn, wie die Diamine (z. B. das Chinin u. a.) überhaupt auch saure Salze nach der Formel:



zu bilden im Stande sei.

Es fragt sich, wie sich aus der für das Ditaïn gefundenen Formel die glykosidische Natur desselben erklären, in welcher Weise



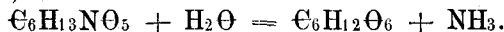
sich der Vorgang der Abspaltung von Zucker beim Kochen mit Säuren deuten lässt. Sieht man



als die dem freien Ditaïn entsprechende Zusammensetzung an, so ist klar, dass eine Abspaltung von Zucker nur durch Aufnahme von wenigstens zwei Atomen  $\Theta$ , demnach von zwei Moleculen  $\text{H}_2\Theta$  gedacht werden kann. In diesem Falle wäre der sich abspaltende Körper sauerstofffrei. Der Vorgang könnte z. B. in folgender Weise gedacht werden:



Es wäre dies ein in chemischer Hinsicht nicht uninteressanter Vorgang, für welchen eine Analogie in dem Glycosamin existirte, das beim Kochen mit Säuren in Traubenzucker und Ammoniak gespalten wird <sup>1)</sup>:



Beim Ditaïn würden sich an Stelle des Ammoniaks zwei Molecüle eines substituirtten Ammoniaks abspalten. Da nun, wie oben erwähnt, bei der Zersetzung des Ditaïn's ein Geruch auftritt, welcher auffallend an den des Dimethylanilin's ( $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}$ ) erinnert, und der nämliche Geruch sich beobachten liess, wenn das Ditaïn längere Zeit hindurch mit Säuren gekocht und die Lösung sodann mit Alkali übersättigt wurde, so lag es nahe, den Versuch zu machen, jenes N-haltige Spaltungsproduct des Ditaïn's in reinem Zustande zu gewinnen.

Die bezüglichen Versuche ergaben jedoch der zu geringen Menge des Materials wegen, welche mir zu diesem Zwecke zu Gebote stand, kein sicheres Resultat. Eine geringe Quantität reines salzsaures Ditaïn wurde mit schwacher Salzsäure im zugeschmolzenen Glasrohre etwa 24 Stunden lang auf ca.  $110^\circ \text{C}$ . erhitzt. Bis dahin hatten sich die Krystalle fast vollständig aufgelöst, und die Flüssigkeit eine bräunliche Färbung angenommen. Die Lösung wurde nun mit Natron genau neutralisirt, eingedampft, der Rückstand mit Alkohol ausgezogen, die alkoholische Lösung eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, durch kohlen-saures Natron stark alkalisch gemacht und mit Aether ausgeschüttelt. Der Rückstand der ätherischen Lösung stellte eine geringe Menge eines amorphen, gelb gefärbten, in Wasser schwer, in Salzsäure leicht löslichen basischen Körpers dar, der sich mit Platinchlorid zu einem sehr leicht zersetzlichen Doppelsalze verband. Eine nähere Untersuchung desselben war nicht möglich.

1) Vgl. Ledderhose, Bericht. d. deutsch. chem. Gesellsch. zu Berlin. 1876. S. 1200.

Die schöne Farbenreaction, welche bei Einwirkung von conc. Salpetersäure auf Ditaïn hervortritt, beruht auf der Entstehung eines eigenthümlichen Zersetzungsproductes des Ditaïn's, welches in folgender Weise isolirt werden konnte. Eine Ditaïnlösung blieb so lange mit freier Salpetersäure in Berührung, bis die Lösung eine hochrothe Färbung angenommen hatte. Beim Uebersättigen dieser Lösung mit Alkali entstand ein massiger, fein flockiger, prächtig carminroth gefärbter Niederschlag, und zugleich entwickelte sich der bereits mehrfach erwähnte charakteristische Geruch. Dieser Niederschlag bestand aus einer in Alkohol leicht, in Wasser schwer löslichen Base, welche sich mit Salzsäure zu einem in Wasser und Alkohol leicht löslichen Salze verbindet. Aus der alkoholischen Lösung schied sich das Salz als eine spröde, hochroth gefärbte Masse aus, die jedoch leicht zersetzlich zu sein schien, da die hochrothe Färbung allmählich in dunkelgrün überging. Auch das in Wasser sehr schwer lösliche Doppelsalz der salzsauren Verbindung mit Goldchlorid zersetzte sich sehr schnell.

Soviel über die chemischen Eigenschaften des Ditaïn's. Die nähere Erforschung der Constitution unserer Substanz wäre aus den oben angedeuteten Gründen in chemischer Hinsicht von nicht geringem Interesse und dürfte auch, vorausgesetzt, dass sich das Material in genügender Menge beschaffen liesse, nach den nunmehr vorliegenden Erfahrungen nicht allzu schwer zu bewerkstelligen sein.

---

Was die **Wirkungen** anlangt, welche das Ditaïn auf den thierischen Organismus ausübt, so sind dieselben bei **Fröschen** relativ heftig und wohl charakterisirt. Injicirt man einem Frosche eine Dose von etwa 5 Mgrm. Ditaïn in einen der subcutanen Lymphsäcke, so treten bereits wenige Minuten darauf Lähmungserscheinungen ein: die willkürlichen Bewegungen beginnen schleppend zu werden und sich in charakteristischer Weise zu verändern, sie werden eigenthümlich kurz, gleichsam zuckend. Zugleich macht sich eine bedeutende Herabsetzung der Reflexerregbarkeit geltend. Dieser Zustand steigert sich sehr rasch, und bald ist das Thier complet gelähmt: die willkürlichen Bewegungen und die Reflexthätigkeit haben völlig aufgehört, und durch Reizung mit inducirten Strömen vom Rückenmark aus lassen sich keine Contractionen in den Muskeln der hinteren Extremitäten erzielen, während die Muskeln auf directe Reizung prompt reagiren. Die Herzthätigkeit scheint völlig unbeeinflusst. Späterhin reagiren auch die Muskeln selbst etwas

träger als unter normalen Bedingungen, doch bleibt die Erregbarkeit erhalten, und an der Function des Herzmuskels lassen sich keine Veränderungen constatiren.

Welche Ursachen nun den an Fröschen sich geltend machenden Lähmungserscheinungen zu Grunde liegen, werden die folgenden Versuchsprotokolle lehren. Dieselben sind aus einer grösseren Zahl von Experimenten ausgewählt.

a) Mittलगrosse R. temporaria.

- 3 h 15 m Injection von 0,005 Ditaïn. muriat. in den Rückenlymphsack.  
 3 h 20 m Beginn der Lähmung. Die willkürlichen Bewegungen sind kurz, zuckend, wie im Beginn der Curarewirkung.  
 3 h 24 m Die willkürlichen Bewegungen haben aufgehört. Bei Reizung des Rückenmarks, selbst mit starken inducirten Strömen, reagiren die Muskeln der hinteren Extremitäten nicht mehr, aber auch bei directer Reizung der blossgelegten Ischiadici erhält man keine Muskelcontractionen, während die Muskeln selbst auf directe Reizung noch prompt reagiren.

Die Herzthätigkeit scheint in keiner Weise alterirt zu sein.

b) Grosse R. temporaria.

- 4 h 2 m Die linke Femoralarterie wird doppelt unterbunden, der linke N. ischiadicus freigelegt, die ganze Extremität im Oberschenkel bis auf den Nerv. ischiad., welcher intact bleibt, abgetrennt und in geeigneter Weise fixirt.  
 Sodann erhält das Thier 0,005 Ditaïn. mur. in den Rückenlymphsack injicirt.  
 4 h 7 m Bei Reizung des Rückenmarks mit starken Strömen nur noch schwache Bewegungen in beiden hinteren Extremitäten; in der linken (abgetrennten) stärker als in der rechten. Muskeln direct gereizt reagiren prompt. Reflexe nur noch sehr schwach.  
 4 h 12 m Auf Reizung des freigelegten rechten N. ischiadic. reagiren die Muskeln nicht mehr, selbst bei sehr starken Strömen, während die Muskeln auf directe Reizung sich ungeschwächt contrahiren. Auf Reizung des linken N. ischiadic. erfolgt prompte Reaction der Muskeln des abgetrennten Beines. Reizung des Rückenmarks gibt weder in der rechten noch in der linken hinteren Extremität einen Erfolg.  
 4 h 15 m Die Muskeln des rechten Hinterbeines reagiren auf directen Reiz etwas schwächer als die des linken (abgetrennten).

Das Ditaïn ist demnach bei Fröschen ein direct lähmendes Gift, und zwar vorzugsweise Nervengift. Welche Theile des Nervensystems von dieser Wirkung in erster Linie betroffen werden, darüber geben die mitgetheilten Versuche Aufschluss. Die Wirkung des Ditaïn's bei Fröschen erstreckt sich erstens auf nervöse Central-

apparate, besonders auf das Rückenmark, und zweitens auf die motorischen Nervenendapparate. Die Wirkung auf das Rückenmark ergibt sich mit Sicherheit aus der im zweiten Versuche mitgetheilten Thatsache, dass in der nicht unter dem Einfluss des Giftes stehenden Extremität Reizung des Rückenmarks keine Muskelcontractionen bewirkte, während die Ischiadicusreizung erfolgreich war. Auch durch das allmähliche Schwinden der Reflexbewegungen in der nicht vergifteten Extremität lässt sich die Rückenmarkslähmung sicher erschliessen. Diese Wirkung des Ditaïn's ist, wie schon erwähnt, eine directe, d. h. nichts deutet darauf hin, dass der Lähmung des Rückenmarks eine Reizung desselben vorhergeht.

Das Ditaïn lähmt aber auch, wie aus den obigen Versuchen mit Sicherheit hervorgeht, die motorischen Nervenendigungen des Frosches, wirkt also in dieser Hinsicht dem Curare völlig analog. Die Frage, ob auch die Muskelsubstanz selbst durch das Ditaïn schliesslich afficirt werde, lässt sich hier ebensowenig mit Sicherheit entscheiden, wie beim Curare: die geringen Unterschiede in der Muskeleerregbarkeit der vergifteten und nicht vergifteten Theile gestatten keinen sicheren Schluss, da die Möglichkeit, dass durch die Lähmung der im Muskel liegenden Nervenendapparate die Muskeleerregbarkeit alterirt wird, sich nicht von der Hand weisen lässt. Allerdings deuten die bisher darüber angestellten Untersuchungen <sup>1)</sup> darauf hin, dass die Substanz des quergestreiften Muskels durch Curare direct afficirt wird.

An der durch Ditaïn bedingten Lähmung der motorischen Nervenendapparate nehmen auch die Endigungen der herzhemmenden Frosch-Vagusfasern Theil, wie der folgende Versuch beweist:

c) Mittलगrosse *R. esculenta*.

Der linke Vagus wird freigelegt und durchschnitten, das Herz geöffnet.

Reizung des peripheren Vagusstumpfes mit einem inducirten Strome bei 20 Ctm. Rollenabstand bewirkt noch Herzstillstand.

12 h 38 m Injection von 0,005 Ditaïn. muriat. in den Schenkellymphsack.

12 h 44 m Vagusreizung bei 20 Ctm. R.-A. macht keinen Stillstand mehr, bei 16 Ctm. R.-A. tritt Stillstand ein.

Reflexe noch vorhanden.

12 h 52 m Vagusreizung bei 16 Ctm. R.-A. macht keinen Stillstand. Reflexe sehr schwach.

<sup>1)</sup> Vgl. eine Zusammenstellung der Literatur über diesen Gegenstand bei Harnack und Witkowski. *Pharmakolog. Untersuch. üb. d. Physostigmin und Calabarin*. Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. V. S. 440.

1 h 2 m Vagusreizung mit sehr starken Strömen macht keinen Stillstand, wohl aber Beschleunigung der Herzaction. Reflexe und willkürliche Bewegungen sind völlig geschwunden.

Im Uebrigen bleibt die Herzaction unverändert. Nach einigen Stunden ist die Muskelerregbarkeit noch völlig erhalten, das Herz functionirt noch gut, alle Bewegungen sind geschwunden, Vagusreizung bewirkt keinen Herzstillstand.

Aus diesem Versuche ist ersichtlich, dass das Ditaïn die Endigungen der herzhemmenden Vagusfasern sehr rasch lähmt, während die im Froschvagus verlaufenden Beschleunigungsfasern, wenigstens zunächst intakt bleiben. Die Frage, auf welche Theile des Herzhemmungssystems sich diese Wirkung erstreckt, d. h. ob das Ditaïn in dieser Hinsicht den Substanzen der Atropin- oder der Nicotin-Gruppe analog wirkt, konnte durch Versuche am muscarinisirten Froschherzen entschieden werden. Bei diesen Versuchen stellte es sich heraus, dass das Ditaïn den Muscarinstillstand aufhebt. Es dauert allerdings einige Zeit, bis die Wirkung eintritt, da bei Fröschen, welche mit Muscarin vergiftet worden sind, wegen der Aufhebung der Herzaction die Resorption des Mittels weit langsamer als bei normalen Thieren erfolgt, aber in dem Zeitmoment, in welchem die allgemeine Lähmung durch Ditaïn eintritt, wird gleichzeitig auch der diastolische Herzstillstand aufgehoben, und das Herz kehrt allmählich zu seiner normalen Schlagfolge zurück. Das Ditaïn lähmt demnach die in der Herzwand gelegenen periphersten Endigungen der Hemmungsfasern, die nämlichen Theile, welche durch Muscarin erregt, durch Atropin gelähmt werden.

Vergleicht man die besprochenen Wirkungen des Ditaïn's an Fröschen mit den entsprechenden Chinin-Wirkungen, so ergibt sich Folgendes: Das Chinin lähmt, wie das Ditaïn, das Rückenmark, so dass vollständige Reflexlosigkeit eintritt, die jedoch nicht erst die Folge der durch Chinin gleichfalls bedingten Herzlähmung ist, wie neuerdings von Köhler<sup>1)</sup> gegenüber den Angaben von Heubach<sup>2)</sup> und Meihuizen<sup>2)</sup> nachgewiesen worden ist. Die Angabe von Köhler kann ich durch eigene Versuche soweit bestätigen, dass es gelingt, ein Stadium der Chininwirkung an Fröschen zu beobachten, in welchem die Reflexerregbarkeit aufgehoben ist, während gleichzeitig die Herzthätigkeit noch von Statten geht. Kleine Dosen Chi-

1) Köhler, Sitzungsbericht d. Naturf.-Ges. zu Halle vom 16. Dec. 1876.

2) Heubach, Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmacologie. Bd. V. S. 1. — Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1874. S. 673. ff.

3) Meihuizen, Pflüger's Archiv. 1873. VII. S. 216 f.

nin bewirken nach der Angabe von Heubach <sup>1)</sup> eine Steigerung der Reflexerregbarkeit, während das Ditaïn das Rückenmark ohne vorhergehende Erregung lähmt. Ausserdem ruft das Chinin bei Fröschen Herzlähmung hervor, was das Ditaïn nicht thut. Eigenthümlich ist, dass, wenn die Lähmung des Herzmuskels durch Chinin eingetreten ist, die übrigen quergestreiften Muskeln in ihrer Erregbarkeit gleichzeitig nicht wesentlich alterirt sind: die mit Chinin an Fröschen von mir angestellten Versuche ergaben dies übereinstimmend. Ein wesentlicher Unterschied in den Wirkungen des Chinin's und Ditaïn's liegt endlich darin, dass das letztere curareartig wirkt, während das Chinin die Endapparate der motorischen Nerven durchaus intakt lässt.

Ganz analog der soeben beschriebenen Wirkung des Ditaïn's an Fröschen gestaltet sich die Wirkung desselben an **Säugethiere**n. Nur in quantitativer Beziehung besteht ein erheblicher Unterschied. Während bei Fröschen wenige Milligramme genügen, um in einigen Minuten die charakteristischen Wirkungen hervortreten zu lassen, bringen Dosen von 3—4 Ctgrm. weder an Katzen noch an Kaninchen irgend eine äusserlich erkennbare Wirkung hervor, selbst dann nicht, wenn die genannten Dosen direct ins Blut injicirt wurden. Die Versuchsthiere zeigten vielmehr nach diesem Eingriff ein völlig normales Verhalten. Dagegen tritt bei Kaninchen die Wirkung ein, nachdem 5—6 Ctgrm. Ditaïn innerhalb kurzer Zeit direct ins Blut gebracht worden sind, und wird nach Injection von 0,1—0,15 complet, wie der folgende Versuch beweist:

d) Kleines Kaninchen.

Dem Thiere werden innerhalb 5 Minuten 0,06 Ditaïn. muriat. in einprocentiger Lösung in die Jugularvene injicirt.

Sehr bald darauf treten starke Respirationsstörungen (Dyspnoe) und convulsionsartige Zuckungen ein, das Thier droht durch Respirationsstillstand zu Grunde zu gehen.

Die Trachea wird rasch geöffnet, eine Canüle eingebunden und künstliche Respiration eingeleitet. Sofort erholt sich das Thier, der Herzschlag ist sehr kräftig und normal; das Thier liegt jedoch bewegungslos da. Auf Reizung des peripheren Endes des Ischiadicus zucken die Muskeln der hinteren Extremität schwach. Reizung des centralen Endes verursacht Reflexbewegungen. Es wird nun innerhalb weniger Minuten noch ca. 0,1 Ditaïn. mur. in die Jugularvene injicirt, während die künstliche Respiration immer fort dauert.

Gleich darauf ist die Wirkung complet: Reizung des Ischiadicus löst

1) Heubach, a. a. O. S. 2 ff.

absolut keine Muskelzuckung mehr aus, während die Muskeln selbst prompt reagiren.

Der Herzschlag ist kräftig und von normaler Frequenz. Wird die künstliche Respiration so lange ausgesetzt, bis das Herz zu schlagen aufhört, so gelingt es durch Wiedereinleiten der Respiration das Herz wieder zu kräftigem Schlagen zu bringen. Reizung des peripheren Vagusendes bewirkt keine Verlangsamung der Herzaction, sondern eine geringe Beschleunigung.

Die absolute Bewegungslosigkeit des Thieres dauert fort.  
Versuch beendet.

Durch die genannten grossen Dosen Ditaïn wird demnach genau das gleiche Bild hervorgerufen, welches die Injection geringer Mengen Curare bei Säugethieren zur Erscheinung bringt. Die Endigungen der motorischen Nerven werden gelähmt, und dadurch die bekannten Folgen einer solchen Lähmung, namentlich der Respirationsstillstand, hervorgerufen. Auf den Herzmuskel selbst wirkt das Ditaïn augenscheinlich gar nicht ein, und daher kann durch Einleiten künstlicher Respiration das Leben des Thieres lange Zeit erhalten werden. Von der Wirkung an Fröschen unterscheidet sich die an Säugethieren nur dadurch, dass bei ersteren, ehe die Lähmung der motorischen Nervenendigungen eintritt, noch das Rückenmark gelähmt wird, was bei letzteren augenscheinlich nicht der Fall ist.

Die Lähmung der Nervenendapparate erstreckt sich auch auf die Endigungen der im Vagus verlaufenden herzhemmenden Fasern (auch hierin der bezüglichlichen Wirkung des Curare's analog), was bereits aus dem obigen Versuche hervorgeht und durch den folgenden Versuch noch näher ausgeführt wird:

e) Grosses Kaninchen. Blutdruckversuch.

Zeit.	Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in Mm. Hg.
6 h 5 m	44	195
6 h 6 m	Injection von 0,03 Ditaïn. mur. in die Jugularvene.	
6 h 8 m	43	165
	Das Thier athmet noch spontan und bewegt sich noch.	
	Injection von 0,06 Ditaïn. mur.	
6 h 9 m	42	104
	Die Athmung steht still. Künstliche Respiration wird eingeleitet. Absolute Bewegungslosigkeit.	
	42	106
	44	110
	44	104
6 h 11 m	40	82
	44	84

Zeit.	Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in Mm. Hg.
Beide Vagi durchschnitten, das periphere Ende mit induc. Strome bei 10 Ctm. R.-A. gereizt.		
	44	81
	45	82
	44	80
6 h 12 m	Vagus mit maximalem Strome gereizt.	
	45	76
	46	78
	46	75
6 h 14 m	Injection von 0,045 Ditaïn.	
	41	52
	Vagus mit maximalem Strome gereizt.	
	40	52
6 h 16 m	41	34
	Die künstliche Respiration wird aufgehoben. Das Herz schlägt noch längere Zeit hindurch sehr kräftig fort.	
	22	31
	21 $\frac{1}{2}$	28
6 h 17 m	21	27
	19	26
	19	25
	18	23
	17	23
Versuch beendet.		

Aus diesem Versuche ergibt sich ebenfalls zur Genüge, dass das Ditaïn in den genannten Dosen das gleiche Vergiftungsbild an Säugethieren hervorruft, wie das Curare, und dass der Unterschied lediglich ein quantitativer ist. Nach der ersten Gabe (von 0,03 Ditaïn) macht sich nur ein geringes Absinken des Blutdrucks bemerkbar, während die Lähmung der intramuskulären Nervenendigungen noch nicht eingetreten ist. Eine weitere Gabe (von 0,06 Ditaïn) bewirkt dagegen complete Lähmung dieser Organe: die Respiration steht still, und alle willkürlichen und reflectorischen Bewegungen haben aufgehört. Auch die Endigungen der im Vagus verlaufenden herzhemmenden Fasern sind bereits beinahe unerregbar geworden, so dass die Reizung des Vagusstammes nur von einem ganz minimalen Effecte begleitet ist. Nach einer weiteren Injection von 0,045 Ditaïn bleibt die Vagusreizung selbst bei Anwendung maximaler Ströme völlig erfolglos. Der Herzmuskel selbst wird durch Ditaïn in seiner Thätigkeit nicht geschwächt: selbst nach dem Aussetzen der künstlichen Respiration schlägt das Herz noch längere Zeit hindurch sehr kräftig fort. Dagegen wird der Blutdruck sehr erheblich herabgesetzt, während die Pulsfrequenz bei Kaninchen, des



geringen Vagustonus halber, ziemlich unverändert bleibt. Die hochgradige Blutdruckerniedrigung ist ohne Zweifel auf die complete Lähmung und Erschlaffung sämtlicher Muskelgebiete des Körpers, sowie gleichzeitig auch auf die Lähmung der vasomotorischen Nerven zurückzuführen. In dieser einen Hinsicht unterscheidet sich, wie der letzte Versuch ergibt, die Ditaïnwirkung von der Curarewirkung, wenn auch, wie es scheint, nur in quantitativer Beziehung. Der Blutdruck sinkt bei der Ditaïnvergiftung so erheblich, wie es höchstens nur nach Einverleibung sehr hoher Dosen Curare zur Beobachtung kommt, und nach dem Aussetzen der künstlichen Respiration, also im Stadium der Erstickung, steigt der Blutdruck nicht, sondern bleibt niedrig und fällt allmählich bis zum Tode auf die Abscissenlinie hinab. Diese Erscheinung deutet darauf hin, dass das Gefässnervensystem durch Ditaïn eine weit vollständigere Lähmung erleidet, als es durch Curare der Fall ist, und vielleicht ist es gerade diese Wirkung des Ditaïns in erster Linie, welche die therapeutische Bedeutung der Dita-Rinde bei Malariafiebern bedingt.

Im Uebrigen stimmen die Wirkungen des Ditaïns an Säugethieren, soweit sie jetzt bekannt geworden sind, so vollständig mit den bezüglichen Curarewirkungen überein, dass eine eingehendere Besprechung der einzelnen Momente der Wirkung wohl als überflüssig erscheinen dürfte.

Eine besondere Berücksichtigung verdient noch die Frage, ob das Ditaïn, wie das Curare, auch Diabetes zu erzeugen im Stande sei; es gelang jedoch nicht, denselben mit völliger Sicherheit nachzuweisen. In einem bezüglichen Versuche am Kaninchen, wobei im Ganzen 0,18 Ditaïn. mur. direct ins Blut eingeführt wurden, ergab zwar die Untersuchung des während der Vergiftung durch den Katheter entzogenen Harns die Existenz eines reducirenden Körpers, allein auch der normale Harn desselben Thieres reducirte, wenngleich in geringerem Grade als der während der Vergiftung entnommene.

Bemerkenswerth ist noch, dass bei den Säugethierversuchen die Darmperistaltik selbst nach Dosen von 0,1—0,2 Ditaïn nicht aufgehoben war.

---

Die Frage, weshalb bei Säugethieren so relativ hohe Dosen vom Ditaïn erforderlich sind, um die Wirkung hervortreten zu lassen, lässt sich natürlich nicht ohne Weiteres beantworten. Immerhin liegt die Annahme nahe, dass in dem ziemlich complicirt zusammenge-

setzten Moleküle des Ditaïn's eine Atomgruppe enthalten sei, welcher die curareartige Wirkung des Ditaïn's zuzuschreiben ist. Es wäre daher auch in pharmakologischer Hinsicht von nicht geringem Interesse, wenn es gelänge, die Constitution des Ditaïn's zu ermitteln und namentlich das beim Kochen mit Säuren entstehende Spaltungsprodukt kennen zu lernen. Die chemische Untersuchung des Ditaïn's führte, wie oben erwähnt, zu der Annahme, dass die Atomgruppe des Dimethylanilin's möglicherweise in dem Moleküle des Ditaïn's enthalten sei. Es war daher angezeigt, auf das Dimethylanilin Rücksicht zu nehmen und seine Wirkungen auf den Thierkörper festzustellen. Zu diesem Zwecke wurde käufliches Dimethylanilin (von Kahlbaum in Berlin) mit überschüssiger Salzsäure versetzt und mit Platinchlorid gefällt. Dabei erstarrt die ganze Masse zu einem Brei von Krystallen, welche in kaltem Wasser schwierig löslich sind. Obgleich das Platindoppelsalz Neigung zur Zersetzung unter Auftreten einer tief-grünen Farbe hat, so gelingt es doch bei einiger Sorgfalt, dasselbe aus einer Lösung in lauwarmem Wasser umzukrystallisiren: man erhält es in sehr zierlichen, rosettenförmig angeordneten Krystalltäfelchen. Eine Quantität derselben wurde sodann mit Schwefelwasserstoff zersetzt, die vom Schwefelplatin abfiltrirte Lösung von Schwefelwasserstoff befreit und aus derselben eine möglichst neutrale Lösung des salzsauren Dimethylanilin's gewonnen, mit welcher Versuche an Fröschen angestellt wurden. Gaben von 5—20 Mgm. Dimethylanilin bringen bei Fröschen sehr bald einen Lähmungszustand hervor, welcher zunächst von der Wirkung der Substanz auf das centrale Nervensystem abhängig ist, sodann erhält man bei Reizung der Nervenstämmen schwächere Muskelzuckungen als bei Reizung der Muskeln selbst, und endlich wird auch die Muskelerregbarkeit selbst vermindert. Die meisten Thiere erholten sich jedoch nach diesen Gaben allmählich wieder. Die Wirkung des Dimethylanilin's ist demnach eine mannigfaltige: sie besteht in einer directen Lähmung zahlreicher central wie peripher gelegener nervöser und muskulöser Apparate: die Lähmung der motorischen Nervenendigungen tritt dabei keineswegs in den Vordergrund.

Es ist aber bisher schon eine ganze Reihe verschiedener Substanzen bekannt geworden, welche sämmtlich, wie das Curare, die motorischen Nervenendapparate lähmen. Die nach dieser Richtung hin wirkenden Agentien scheinen im Pflanzenreiche ziemlich verbreitet zu sein. Schon die von den verschiedenen Indianerstämmen zubereiteten Curare-Sorten scheinen verschiedenen Pflanzenarten und

-Familien zu entstammen. Martius<sup>1)</sup>, welcher die Bereitung des Gifts der Juris, Passés, Tacunas und anderer Stämme am Amazon und Yupura mittheilt, nennt als Stammpflanzen sowohl *Cocculus*-<sup>2)</sup> als *Strychnos*<sup>3)</sup>-Arten. Die letzteren werden auch von Richard und Robert Schomburgk<sup>4)</sup> als Ursprung des von den Macusis bereiteten Curare's bezeichnet. Humboldt<sup>5)</sup>, welcher das Pfeilgift in Esmeralda am Orinoko beschreibt, leitet dasselbe von einer Liane her, welche nach Virey<sup>6)</sup> den Namen *Paullinia Cururu* (*Sapindaceae*) führt. Aus den Früchten dieser Pflanze stellte später Preyer<sup>7)</sup> ein Extrakt dar, welches ganz ähnlich wie Curare auf Frösche wirkte. Beachtet man ferner, dass mehrere den Boragineen angehörige Arten, wie *Cynoglossum officinale*<sup>8)</sup>, *Anchusa officin.*<sup>9)</sup>, *Echium vulgare*<sup>10)</sup>, einen curareartigen Bestandtheil besitzen, berücksichtigt man das Cotarnin<sup>11)</sup>, das den Apocynen zugehörige Ditaïn und die grosse Schaar der Methyl- etc. Alkaloïde<sup>12)</sup>, so muss man zugestehen, dass die Zahl der in dieser Richtung analog wirkenden Stoffe bereits eine sehr bedeutende ist; dieselbe wird sich ausserdem voraussichtlich noch erheblich vermehren. Die Lösung der Frage, auf welcher allen den genannten Substanzen gemeinsamen Eigenschaft jene ihnen eigenthümliche Wirkung beruhe, könnte um so interessanter und folgewichtiger werden, als sich die betreffende Wirkung hauptsächlich auf einen ganz scharf begrenzten Theil des Nervensystems erstreckt, und die Aussicht, Beziehungen zwischen der Wirkung einerseits und den Eigenschaften der wirksamen Agentien andererseits aufzudecken, hier vielleicht näher liegt als anderswo.

1) Martius und Spix, Reise nach Brasilien. III. S. 1155.

2) *Cocculus Imene* und *Cocc. Pahnii*. („*Radix emetica ad veneficium Urari ab Indis Juri adhibetur*“). Martius, Syst. mat. med. vegetab. Brasil. Lips. et Vindob. 1843. p. 43.)

3) *Strychnos toxifera* Schomb und *Strychn. gujanensis* s. *Rouhamon gujanens.* Aublet. („*Fructus ad venenum sagittarum [Urari] ab Indis adhibentur*“). Martius, l. c. p. 121.)

4) Schomburgk, Rich., Reisen in Britisch Guyana. Leipzig 1847. Bd. I. S. 448.

Schomburgk, Rob. Herm., Reise in Guyana und am Orinoko. S. 94.

5) Humboldt, Reise in die Aequinoctialgegenden des neuen Continents. Deutsch von Hauff. Stuttgart 1860. Bd. IV. S. 79 ff.

6) Virey, Journ. de Pharmac. Jan. 1824. — Schweiz. Journ. VI. 370. — (Repertor. d. Pharmacie. Bd. 18. S. 155.)

7) Preyer, Berlin. klin. Wochenschr. 1865. No. 40.

8) Setschenow, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1868. S. 211. — Die-dülin, Verh. d. 1. russ. Naturf.-Vers. zu St. Petersburg. 1868.

9) Buchheim und Loos, Ueber die pharmakologische Gruppe des Curarin's. Giessen 1870. S. 16 ff.

10) }  
11) } Buchheim und Loos a. a. O. S. 16 ff., S. 23 ff., S. 26 ff.  
12) }

Was endlich die Frage anlangt, ob die der Dita-Rinde nachgerühmten **antifebrilen Eigenschaften** dem Ditaïn zuzuschreiben seien, und ob das letztere in praxi als Ersatz für das Chinin gelten könne, so lässt sich dieselbe natürlicherweise durch Thierversuche allein nicht zur Entscheidung bringen. Wenn auch nach den oben mitgetheilten Versuchen von einer völligen Uebereinstimmung der Wirkungen des Ditaïn's mit denen des Chinin's nicht die Rede ist, so lässt sich doch die Möglichkeit, dass die Dita-Rinde ihre Bedeutung als Fiebermittel und „Tonicum“ der curareartigen Wirkung des Ditaïn's verdanke, nicht in Abrede stellen. Dass das Curare in seiner Heimath als Heilmittel gegen intermittirende Fieber angewandt werde, berichten einige der berühmtesten Amerika-Reisenden übereinstimmend. So gibt Richard Schomburgk<sup>1)</sup> an, dass sein Bruder Rob. Hermann (Reisen in Guyana und am Orinoko) „auf seiner ersten Reise das Curare in Ermangelung des Chinin's in geringen Dosen als Fiebermittel“ angewendet habe. „Er fühlte nach dem Genusse jedesmal einen eigenthümlichen Kopfschmerz. Seine Gefährten, die das Gefährliche des Experiments erkannt, da er nur zu leicht eine ihm selbst unbekannte Verletzung am Zahnfleisch oder Gaumen haben konnte, brachten ihn davon ab.“ Rich. Schomburgk hat selbst oft die durch Berührung der vergifteten Pfeile mit Curare behafteten Finger abgeleckt, wie es die Indianer regelmäßig thun. Humboldt<sup>2)</sup> theilt mit, dass einer seiner Reisegefährten, Pater Zea, der an einer Tertiana litt, darauf Gewicht legte, nur mit Curare getödtete Thiere zu essen. Ausserdem bemerkt Humboldt<sup>3)</sup>, dass bei den Indianern das Curare als ein treffliches Magenmittel gelte. Der sehr angenehmen Bitterkeit halber assen Bonpland und er oft kleine Mengen davon. Des eigenthümlichen Kopfschmerzes, welcher nach dem Genusse des Curare's beobachtet wird, erwähnen auch sowohl Preyer<sup>4)</sup> als Voisin und Lionville<sup>5)</sup>. Den Letzteren zufolge treten starke fieberhafte Zustände, Temperaturerhöhung, Ohrensausen u. s. w., nach der Vergiftung mit Curare ein. Diese Angaben von Voisin und Lionville sind sehr beachtenswerth, da auch das Chinin eine Steigerung der Körper-

1) Rich. Schomburgk, Reise in British Guyana u. s. w. Leipzig 1847. Bd. I. S. 456.

2) Humboldt, Reise in die Aequinoctialgegenden des neuen Continents. Bd. IV. S. 87.

3) Humboldt, a. a. O. IV. S. 84.

4) Preyer, Berlin. klin. Wochenschr. 1865. No. 40.

5) Voisin et Lionville, Annal. d'hyg. 155. Juli 1866. — Gaz. des hôp. 1866. 109, 111, 114. — Compt. rend. 64. 3. p. 131. — (Referate im pharmaceut. Jahresber. 1866. S. 441 ff. und 1867. S. 519 ff. — Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1867. S. 414.)

temperatur, wenigstens in nicht zu grossen Dosen, hervorbringt. So beobachtete Bonwetsch<sup>1)</sup> in zahlreichen Thierversuchen nach kleineren Dosen Chinin zuerst ein kurzdauerndes Sinken, dann eine anhaltende Steigerung der Körpertemperatur; nach grösseren Dosen war diese Steigerung weniger erheblich. Gell und Sidney Ringer<sup>2)</sup> beobachteten nach einer kleineren Dose (0,6) Chinin bei einem Mädchen eine Steigerung der Körpertemperatur um 0,6°, nach grösseren Dosen ein Fallen um 0,4—1,0°. Dumeril, Demarquay und Lecointe<sup>3)</sup> sahen an einem Hunde nach 1,0 Chinin in den ersten 1½ Stunden ein Sinken um 0,2°, in den folgenden 12 Stunden ein Steigen um 1,5° C. Dass sowohl das Curare wie das Chinin eine Steigerung der Körpertemperatur hervorbringen, hätte an sich wenig Auffallendes, wenn nicht dazu käme, dass nach den Untersuchungen von Bonwetsch<sup>4)</sup> sowohl das Chinin<sup>5)</sup> als auch das Curare in gleicher Weise eine Beschleunigung der Reduction des Oxyhämoglobin's bewirken. Ob diese Thatsache mit der durch Curare wie durch Chinin bedingten Temperatursteigerung und mit der therapeutischen Wirkung beider gegen typische fieberhafte Zustände in Zusammenhang zu bringen ist, lässt sich freilich nach dem bisherigen Stande der wissenschaftlichen Erkenntniss nicht angeben, immerhin aber bleibt diese Uebereinstimmung berücksichtigungswerth. Dazu kommt noch, dass sowohl Chinin wie Curare die Erregbarkeit der vasomotorischen Nerven herabsetzen. Bei dem Ditaïn, welches im Uebrigen dem Curare ganz analog wirkt, scheint diese letztere Wirkung besonders ausgesprochen zu sein: es lähmt die Gefässnerven augenscheinlich in sehr vollkommener Weise. Es ist nicht unmöglich, dass gerade dieses Moment mit der antifebrilen Wirkung der Dita-Rinde in Zusammenhang steht. Auf den Versuch, eine Erklärung für diese Beziehungen

1) Bonwetsch, Ueber d. Einfluss verschied. Stoffe a. d. Umsetz. d. Sauerstoffs im Blute. In-Diss. Dorpat 1869. S. 27 ff.

2) Gell und Sidney Ringer, Lancet II. 18. Oct. 1868. — (Referat in Schmidt's Jahrb. 142. S. 157 ff.)

3) Dumeril, Demarquay und Lecointe, Gaz. méd. de Paris. 1852. p. 423.

4) Bonwetsch, l. c. S. 21 ff. und S. 35 f.

5) Mit dieser Thatsache steht allerdings die von Bonwetsch selbst, sowie von anderen Forschern, wie Harley, Binz, Scharrenbroich, Zuntz, Schulte, gemachte Beobachtung, dass das Chinin selbst die Bildung reducirender Substanzen im Blute hemmt, resp. auf das entleerte Blut oxydationsvermindernd wirkt, in einem scheinbaren Gegensatze, welcher bisher ebensowenig aufgeklärt ist, wie die Unterschiede in der durch Chinin bedingten Veränderung der Körpertemperatur. Man darf gewiss Bonwetsch Recht geben, wenn er bemerkt, dass die ganze Frage sich endgiltig wohl nur auf chemischem Wege, durch Blutgasanalysen und Bestimmungen über die Kohlensäure-Exhalation bei Chinisirten werde erledigen lassen.

zu geben, muss man gegenwärtig noch von vorneherein verzichten: eine solche könnte, so lange der dem Wechselfieber zu Grunde liegende Process noch so völlig dunkel ist, keinen grösseren Werth beanspruchen, als jedes beliebige subjective Dafürhalten. Dennoch bleiben die genannten Thatsachen, dass das Ditaïn analog dem Curare wirkt, dass das Curare eine Reihe von wichtigen Wirkungen mit dem Chinin gemeinsam hat und dass Chinin, Curare und Dita-Rinde als antifebrile und „tonische“ Mittel geschätzt und vielfach angewendet werden, bemerkenswerth. Es ist wohl möglich, dass einst von dieser Seite her ein Beitrag zur Lösung der Frage, von welchen Wirkungen der genannten Mittel ihre antifebrile Eigenschaft abhängig sei, geliefert werden wird. Die Wirkungen des Chinin's einerseits und des Curare's, resp. des dem Curare analog wirkenden Ditaïn's andererseits differiren zum Theil sehr erheblich, stimmen aber anderentheils miteinander überein. Die Annahme, dass die antifebrile Eigenschaft dieser Substanzen von einer ihnen gemeinsamen Wirkung auf den Thierkörper abhängig ist, liegt nahe und ist ohne Zweifel gerechtfertigt. Die soeben genannten, dem Chinin und dem Curare gemeinsamen Wirkungen verdienen daher eine ganz besondere Berücksichtigung. Die Beobachtung, dass das Chinin reflexvermindernd wirkt und die Erregbarkeit der vasomotorischen Nerven herabsetzt, ist auch bereits von verschiedenen Seiten her mit der antifebrilen Wirkung des Chinin's in Zusammenhang gebracht worden. Wie weit diese Annahme den thatsächlichen Verhältnissen entspricht, lässt sich freilich durchaus nicht angeben, und jeder Versuch, den angenommenen Zusammenhang erklären zu wollen, wäre, wie schon erwähnt, vergeblich.

---

Es ist nach den obigen Auseinandersetzungen wahrscheinlich gemacht, dass die Dita-Rinde ihre Bedeutung als Fiebermittel in der That der curareartigen Wirkung des Ditaïn's, welches in ihr enthalten ist, verdankt. Endgiltig können über diese Frage nur directe, mit dem reinen Ditaïn an Malariakranken angestellte therapeutische Versuche entscheiden. Das Mittel in den dazu erforderlichen Quantitäten zu gewinnen, würde gegenwärtig zwar noch einige Schwierigkeiten bereiten, da das Rohmaterial bisher noch nicht in bedeutenderer Menge in Europa eingeführt ist; doch liessen sich diese Schwierigkeiten, sobald das Ditaïn ein erhöhtes praktisches Interesse gewänne, gewiss leicht beseitigen.

Strassburg, im März 1877.

---