

III. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität
Berlin.

Ueber Inula graveolens.¹⁾

Von Dr. Martin Mendelsohn.

Ein Heilmittel, das früher die mannigfachste Anwendung gefunden, das die Alten bereits als wirksamen Arzneikörper benutzt haben, ist seither so gut wie ganz aus dem Arzneischatze verschwunden: das Extractum Helenii mit seinem wirksamen Bestandtheile, dem Helenin, dem Alantkampher.²⁾ Früher im Rufe

¹⁾ Vortrag, gehalten im Verein für innere Medicin zu Berlin am 9. Juli 1894.

²⁾ Die Bezeichnung „Helenin“ wird offenbar verschiedenen Substanzen beigelegt. In dem Handwörterbuche der Pharmacie von Geissler und Möller, Bd. V, S. 189, führt Hartwich unter den Bestandtheilen der Alantwurzel einmal den Alantkampher, $C_{10}H_{16}O$, mit dem Schmelzpunkt 64° , und ausserdem das Stearopten Helenin, C_6H_8O , mit dem Schmelzpunkt 110° auf. In dem gleichen Bande dagegen wird (Bd. V, S. 188) von Ganswindt Alantkampher als Synonym für Helenin bezeichnet, mit einem Schmelzpunkt von $109-110^{\circ}$. Auch B. Fischer (Die neueren Arzneimittel) identificirt Helenin mit Alantkampher, giebt aber als Schmelzpunkt für die reine Substanz 100° an. Und schliesslich weist E. Merck in seinem Jahresbericht 1892 auf die widersprechenden Angaben über den

eines ausgezeichneten Reizmilderungsmittels bei Katarrhen der Luftwege, sodann vielfach als Diureticum und auch Diaphoreticum in Anwendung gezogen, fristet es jetzt nur noch ein bescheidenes Dasein in der Volksmedizin und der Thierheilkunde, und auch die verschiedenen Empfehlungen des Helenin als eines antibacteriell wirksamen Mittels, zum Wundverband oder gar zur Vernichtung der Bacillen bei der Tuberculose, haben ihm keine ausgedehntere ärztliche Anwendung mehr verschaffen können.

Das Extractum Helenii stammt aus der Inula Helenium (Linné). Diese Inula Helenium ist aus den zahlreichen Gliedern derjenigen Gattung der Compositen, welche den Namen Inula führt, die einzige Pflanze, welche bisher eine ärztliche Verwendung gefunden hat, eine ärztliche Verwendung mehr als bescheidener Art. Keine der anderen 34 Inulaarten³⁾ ist in pharmakologischer Hinsicht studirt.⁴⁾ Es war daher schon an sich von Interesse, eine Pflanze auf eine eventuelle Arzneiwirkung hin zu untersuchen, welche in einer kleinen Zahl von Stauden mir zu näherer Prüfung aus Australien unter dem Namen „Stinkkraut“ zugesandt worden war, und welche von dem Direktor des botanischen Museums, Herrn Geheimen Regierungsrath Prof. Dr. Engler, in der zuvorkommendsten Weise geprüft und als Inula graveolens verificirt wurde. Dieses „Stinkkraut“ soll in Australien eines gewissen Ansehens als Antiasthmaticum geniessen, und bemerkenswerth ist nur, dass die Pflanze ihre eigentliche geographische Verbreitung lediglich im Mittelmeergebiet hat, in Europa besonders in Spanien, Italien und dem südlichen Frankreich; wobei allerdings bekannt ist, dass sie sich so weit zu verbreiten pflegt, als sie die ihr geeigneten klimatischen Bedingungen vorfindet und dass sie auf ihrer Wanderung bereits Madeira und Teneriffa, wie mit Sicherheit constatirt ist, erreicht hat. Da sich nun auch ihr Vorkommen in Australien herausstellt, so ist sie dorthin jedenfalls mit europäischem Getreide verschleppt worden; ob sie hier jedoch wild wächst oder als Arzneipflanze cultivirt wird, entzieht sich vorläufig noch meiner Kenntniss. Für uns in Deutschland würde sie gegebenen Falles am ehesten aus Südfrankreich in ausreichenden Mengen bezogen werden können.

Diese Inula graveolens nun, von der ich in der gesamten medicinischen Litteratur nur die eine Spur habe auffinden können, dass sie gegen Vipernbiss mit Erfolg angewendet werden könne,⁵⁾ eine Eigenschaft, die in früherer Zeit so ziemlich allen Arzneipflanzen überhaupt ohne weiteres beigelegt wurde, eine Pflanze von ausgesprochenem, specifischem, aromatischem Geruch, habe ich im pharmakologischen Institute der Universität des Näheren untersucht und möchte mir erlauben, hier über die Resultate dieser Prüfung zu berichten, die das gar nicht so seltene, aber immer wieder interessante und lehrreiche Ergebniss gehabt hat, dass sich an einem Heilmittel, welches ursprünglich nur in einfacher Empirie und ohne besondere Vorstellung von der ihm innewohnenden Wirkung bei bestimmten Krankheitszuständen Anwendung gefunden hat, bei wissenschaftlicher Prüfung in der That die Eigenschaften herausstellen, welche mit der supponirten, praktischen Wirkung in physiologischem Einklang stehen. Zunächst jedoch möchte ich den Herren Liebreich und Langgaard, welche mich in der ausserordentlichsten Weise hierbei unterstützten, für ihre Förderung und ihr Interesse meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Da über die Art der volkstümlichen Anwendung der Arzneipflanze nichts Näheres bekannt war, so musste zunächst angenommen werden, dass die einfachste Form der Arzneibereitung: ein Theeaufguss, bei ihrer Verabfolgung in Anwendung gebracht werde und dass daher die grünen Theile zunächst bei der Untersuchung des wirksamen Princips in Betracht kommen mussten. Es wurden die mannigfachsten Auszüge angefertigt, mit heissem Wasser, mit 70 %igem und 95 %igem Spiritus, mit säurehaltigem Alkohol, heiss und kalt, Auszüge, welche je nach dem angewandten Extractionsmittel eine grössere oder geringere Ausbeute ergaben; die Gesamtextracte wurden mit Wasser oder mit sehr verdünnter Essigsäure oder Weinsäure aufgenommen, und diese Lösung zur Untersuchung gebracht.

An Fröschen angewendet, hatten nun alle diese Lösungen eine im grossen Ganzen übereinstimmende Wirkung: sie setzten

Schmelzpunkt der Heleninpräparate hin; er giebt diesen für das von ihm hergestellte Helenin auf 68–70° an und meint, dass die Verschiedenheit des Schmelzpunktes von der Qualität und besonders dem Alter der zur Herstellung benutzten Alantwurzel abhängig ist.

³⁾ Eine vortreffliche systematische Darstellung der europäischen Inulaarten enthält die Abhandlung von Dr. Günther Beck: Inulae Europae. Denkschriften der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften, mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse, Wien 1882, Band 44.

⁴⁾ Das Inulin, welches sich nicht nur in den Inulaarten, sondern auch noch in einer ganzen Reihe anderer Compositen findet, so besonders in den Wurzeln und Knollen von Taraxacum officinale, Helianthus tuberosus u. a., ist ein der Stärke nahestehendes Kohlehydrat und kommt pharmakodynamisch gar nicht in Betracht.

⁵⁾ Guibourt, Les drogues simples, 4. édition, III, 56.

die Herzaction erheblich herab und lähmten die Thiere besonders in deren hinteren Extremitäten. Ausserdem beeinflussten sie sehr deutlich die Athmung, setzten sie in Frequenz wie in Energie stark herab und brachten sie schliesslich bei ausreichender Einwirkung ganz zum Stillstand.⁶⁾ Bei einer grösseren Zahl von Versuchen, welche regelmässig zu den gleichen Resultaten führten, ergab sich schliesslich als das Wesentliche, dass die Lösungen mit angesäuertem Wasser sich weniger wirksam erwiesen und dass Extracte mit stärkerem Alkohol und heiss bereitet die allgemeinen Erscheinungen der Lähmungen und der Athmungsstörungen stärker in den Vordergrund treten liessen als andere Präparate.

Ebenso wie die Extracte der grünen Pflanzentheile, waren die Wurzelauszüge wirksam, mit dem gleichen Unterschiede in der Intensität der Folgeerscheinungen, je nach der Art des zur Anwendung gebrachten Extractionsweges. Da jedoch aus den alkoholischen Extracten der Wurzel durch Wasser nur geringfügige Mengen von Harzen ausgefällt wurden — im Gegensatz zu den grünen Extracten, wo die harzigen, wasserunlöslichen Bestandtheile überwogen — und diese auch in sehr feinen und zarten Flocken ausfielen, so liessen sie sich ohne Schwierigkeit in die Pravaz'sche Spritze bringen und gleichzeitig mit der klaren Lösung injiciren. Es ergab sich, dass die stärkere Wirkung, welche bei sonst gleichen Mengen von Mutterdrogue an diesen Thieren beobachtet wurde, auf die Mitwirkung dieser Harzbestandtheile zurückzuführen sei.⁷⁾

Schon bei den ersten Untersuchungen war aufgefallen, dass in der Siedehitze mit absolutem Alkohol bereitete Wurzelauszüge schliesslich auskrystallisirten, und zwar in grösseren, schon makroskopisch erkennbaren Krystallen. Diese erwiesen sich als Chlorkalium, wie es ja in Pflanzen in ausgedehntester Verbreitung vorkommt, hier jedoch unverhältnissmässig reichlich enthalten zu sein schien. Es musste demnach die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass ein Theil der bisher ermittelten Wirkungen der einzelnen Extracte, wenn nicht gar überhaupt ihre Wirksamkeit, auf diesen reichlichen Chlorkaliumgehalt der Pflanze zurückzuführen sei. Um das festzustellen, wurde der Gehalt an Chlorkalium in einer bestimmten Menge des Extracts in der üblichen Weise dadurch ermittelt⁸⁾, dass mit Silbernitratlösung das vorhandene Chlor titirt und der gefundene Werth als Chlorkalium berechnet wurde. Da hierbei alles gefundene Chlor von vornherein als Chlorkalium angesehen wurde, was thatsächlich nicht der Fall zu sein braucht, so würde der Gehalt des Extractes an Chlorkalium bei den angestellten Vergleichen eher zu hoch als zu niedrig bemessen worden sein. Diese Vergleiche nun ergaben, dass die Einwirkung von reinem Chlorkalium in der entsprechenden Concentration, bei Anwendung von einfachen Chlorkaliumlösungen, lediglich die beobachteten Herzercheinungen hervorzurufen vermag, indem dadurch die Herzaction erheblich verlangsamt und die Contractionskraft des Ventrikels stark herabgesetzt wird, dagegen die übrigen Störungen

⁶⁾ So erhielt ein grösserer, kräftiger Frosch von einem Extracte, welcher, aus 30 g grüner Bestandtheile der Pflanze durch einstündiges Sieden mit 95 %igem Alkohol gewonnen, zur Trockne gebracht und mit 3,3 ccm Aqua destillata aufgenommen wurde, 0,6 ccm dieser wässrigen Lösung in den Rückenlymphsack injicirt:

Stunden	Minuten	Herzschläge in der Minute	Stunden	Minuten	Herzschläge in der Minute
—	—	44	1	5	29
—	8	42	1	13	28
—	18	43	1	24	24
—	24	Injection	1	32	22
—	32		1	43	20
—	34	42	2	6	14
—	36	38	2	12	16
—	39	39	2	22	15
—	44	37	3	1	11
—	56	33			

Das Thier zeigte schwere Lähmungserscheinungen, blieb regungslos auf dem Rücken liegen, wenn es umgedreht wurde; die Athmung stand vollständig.

⁷⁾ Als Beispiel hierfür mag dienen, dass ein Frosch, welcher eine Injection, entsprechend 4 g Wurzel, erhalten hatte, noch zehn Minuten lang sehr lebhaft umhersprang, dann still wurde, zwanzig Minuten nach der Injection schon schlief da sass, nach weiteren fünf Minuten, den Rücken bogenförmig gekrümmt, mit herabgeneigtem Haupte, die Vorderfüsse nach innen eingeknickt, flach auf dem Bauche lag, wenn er umgedreht wurde auf dem Rücken liegen blieb, unter vollständigem Stillstand der Athmung. Ein nummehr (35 Minuten nach der Injection) angelegtes Herzfenster zeigte die Contraktionen des Ventrikels unvollkommen und schlief, nur zehn Herzschläge in der Minute. Nach zwei Stunden Tod.

⁸⁾ Es fanden sich im Cubikcentimeter der untersuchten Flüssigkeit 0,00784 g Chlor; es würden dementsprechend, wenn das Chlor hier nur an Kalium gebunden wäre, 0,01637 g Chlorkalium im gleichen Volumen enthalten sein.

der Motilität und der Athmung dem Pflanzenextracte als solchem zuzuschreiben sind.⁹⁾ Um jedoch noch einwandsfreier festzustellen, dass die in der Pflanze enthaltenen Mengen von Chlorkalium selbst für den Fall, dass alles gefundene Chlor als Chlorkalium vorhanden ist, nicht allein für sich die sämtlichen Erscheinungen veranlasst, wurde eine bestimmte Menge des Extracts im Platintiegel zur Trockne gebracht und verascht, der Rückstand in wenig destillirtem Wasser sorgfältig gelöst und so Parallelversuche angestellt, wobei auf der einen Seite die organischen Substanzen im Extract zerstört waren, während sie in der anderen Versuchsreihe erhalten und wirksam geblieben waren. Auch hier zeigte sich das gleiche Ergebniss: die beobachteten Erscheinungen mussten, ausser der Herzlähmung, auf eine spezifische Wirkung der Pflanze zurückgeführt werden.¹⁰⁾

Ich habe bereits erwähnt, dass diejenigen Versuche, in welchen auch in Wasser nicht lösliche Theile des Extracts in der Injectionsflüssigkeit suspendirt und mit einverleibt wurden, zu ergiebigeren Resultaten führten; und dort, wo diese unlöslichen Bestandtheile absichtlich mit zur Verwendung gebracht wurden, trat dies Verhältniss noch deutlicher hervor.¹¹⁾ Es musste demnach die nächste Aufgabe sein, auch die eventuelle Wirksamkeit derjenigen Bestandtheile der Extracte, welche durch Wasser gefällt werden, einer Prüfung zu unterziehen. Und hier ergab sich, dass eine Lösung der Harze in Natriumcarbonat¹²⁾ in gleicher Weise wirksam war, nur mit dem von vornherein zu erwartenden Unterschiede, dass das Herz nun nicht mehr beeinflusst wurde.

Damit war es nothwendig geworden, ein Lösungsmittel zu suchen, welches, physiologisch indifferent, möglichst den gesammten Extract aufzunehmen vermag. Denn ein wässriger Auszug nimmt gerade die wirksamen Bestandtheile nur zum Theil auf; und zudem ist in ihm das Chlorkalium unverhältnissmässig stark vertreten. Es gelang schliesslich, im Borax ein solches Lösungsmittel zu finden, der schon so oft beim Auflösen sonst unlöslicher Harze werthvolle Hilfe geleistet hat. Bei leichtem Erwärmen löst sich der Extract fast vollständig mit gelbbrauner Farbe in einer 6%igen Boraxlösung auf; die beim Erkalten wieder ausfallenden, geringfügigen Bestandtheile sind ohne Bedeutung. Mit derartigen Boraxlösungen wurden die weiteren Versuche vorgenommen; und zwar kamen fortan nur Extracte zur Verwendung, welche nach dem Abdestilliren des ätherischen Oels¹³⁾ mit siedendem Alkohol bis zur Erschöpfung hergestellt waren.

⁹⁾ Bei zwei, ziemlich gleichen Fröschen, von denen der eine die wässrige Lösung des Extracts, der andere die gleiche Menge einer wässrigen Chlorkaliumlösung von entsprechender Concentration erhielt, war die Einwirkung auf das Herz die folgende:

Extract			Chlorkalium		
Stunden	Minuten	Herzschläge in der Minute	Stunden	Minuten	Herzschläge in der Minute
—	—	46	—	—	48
—	7	46	—	7	46
—	9	1 ccm Extract	—	9	1 ccm Chlorkaliumlösung
—	15	44	—	15	46
—	28	40	—	28	42
—	41	38	—	41	36
1	5	36	1	5	34
1	10	34	1	10	24

Während jedoch bei dem Chlorkaliumthier diese Herzwirkung die einzige war, das Thier sonst keine weiteren Erscheinungen aufwies, zeigte sich das andere in Athmung und Motilität schwer beeinträchtigt.

¹⁰⁾ Es ergab sich bei diesen letzteren Versuchen, dass 1 ccm eines Extracts einen Frosch tödtete und schon frühzeitig an ihm sehr erhebliche motorische Störungen hervorrief, während die feuerbeständigen Bestandtheile derselben Menge des gleichen Extracts nur eine geringfügige Einwirkung auf das Herz auszuüben imstande waren.

¹¹⁾ Von besonderem Werthe, auch darum, weil er des weiteren die Nebensächlichkeit der Chlorkaliumwirkung bewies, war mir ein Versuch, in welchem ein Frosch einen nur oberflächlich und trübe filtrirten, reichlich concentrirten Extract erhielt, schon nach 12 Minuten gelähmt war, nach 17 Minuten nicht mehr athmete, bei der danach erfolgenden Eröffnung der Brusthöhle jedoch 46 — die normale Zahl — Herzschläge in der Minute aufwies. Das Thier zeigte also bereits Lähmungs- und schwere Vergiftungserscheinungen zu einer Zeit, wo das Herz selber noch kaum alterirt war.

¹²⁾ Dass die hier mit zur Verwendung gebrachte Menge Natriumcarbonat, abgesehen von den ersten Aeusserungen der lokalen Reizwirkung, die Thiere nicht weiter beeinflusste, wurde durch Controllversuche festgestellt.

¹³⁾ Die vorhergehende Entfernung des ätherischen Oels und die Destillation mit heissen Wasserdämpfen an sich machten die Pflanze viel geeigneter zu einer reichlicheren Abgabe ihrer wirksamen Bestandtheile an den absoluten Alkohol. Die wirksamsten Extracte wurden erhalten, wenn nach geschehenem Abdestilliren des ätherischen Oels die Droge je eine halbe Stunde lang mit immer neuen Portionen von siedendem absolutem Alkohol behandelt wurde, so lange, als sie noch an das Extractionsmittel abgab. Durchschnittlich lieferten 50 g Droge 7,38 g Extract. Eine pharmakologische Prüfung des gewonnenen ätherischen Oels, welches den eigen-

Die Versuche an Warmblütern zeigten sich in Uebereinstimmung mit dem, was bisher über die Wirksamkeit des Pflanzenextracts ermittelt worden war. Weisse Mäuse wurden ungefähr 40 Minuten nach der Injection somnolent, bewegten sich, trotzdem sie vorher sehr lebhaft gewesen waren, bald nicht mehr von der Stelle, lagen dann flach auf dem Leibe mit schlaffen Hinterfüssen und starben zum Theil nach einigen Stunden. Auch die Versuche an Meer-schweinchen zeigten sämtlich die lähmende Wirkung des Extractes, und diese ganz besonders auch seinen Einfluss auf die Athmung.¹⁴⁾ Kaninchen dagegen verhalten sich der Droge gegenüber refractär; selbst bei grösseren Mengen zeigten sie nach subcutaner Injection nur eine, allerdings ziemlich deutliche, sedative Wirkung. Es ist das ein nicht seltenes Vorkommniss, dass Pflanzenfresser, und speciell Kaninchen, selbst gegen starke Gifte immun sind. Um daher die Beeinträchtigung der Athmung, das hervorstechendste und für eine arzneiliche Anwendung bedeutsamste Symptom, zahlenmässig festzustellen, mussten Meerschweinchen zur Verwendung kommen¹⁵⁾. Alle diese Versuche führten zu einer schliesslich voll-

thümlichen Geruch besitzt, dem die Pflanze ihren volksthümlichen Namen verdankt, war bei der Geringfügigkeit der vorhandenen Pflanzenmenge und der ohnedies so unbedeutenden Ausbeute an ätherischem Oel ausgeschlossen.

¹⁴⁾ Ein schwarzes, kleines Meerschweinchen erhält 6 ccm Extract-Boraxlösung subcutan an verschiedenen Stellen injicirt:

Stunden	Min.	Injection:
—	—	Das vorher sehr lebhaftes Thier sitzt, frei auf den Tisch gestellt, mit weit auseinander gespreizten Hinterbeinen, den hinteren Theil des Leibes auf dem Tisch aufliegend, die Vorderfüsse dagegen aufstehend. Werden die Hinterfüsse schnell zurückgenommen, so zieht es sie wieder an; beim langsamen Zurücknehmen bleiben sie liegen. Wird es gereizt sich fortzubewegen, so thut es das nur mit den Vorderbeinen, der Hinterleib und die hinteren Extremitäten sind gelähmt.
—	31	Auch die Vorderbeine bleiben, wenn sie auseinandergenommen werden, gespreizt liegen. Das Thier verhält sich ganz ruhig. Die Athmung ist verlangsamt, 48 in der Minute.
—	47	Athmung 40 in der Minute.
—	59	Athmung 36 in der Minute. Auf die Seite gelegt, bleibt das Thier in dieser Lage; sonst liegt es flach auf dem Leibe.
1	18	Deutliche Dyspnoe. Athmung 32—36 in der Minute.
1	35	Die Athmung steht sechs, acht, auch zwölf Secunden lang vollständig, um nur durch einzelne schnappende Respirationen unterbrochen zu werden. Die Athmungspausen werden vorschreitend immer länger.
2	5	Die Athmung steht seit fünf Minuten ganz. Die Brusthöhle wird eröffnet, das Herz schlägt, 60—70 in der Minute.

¹⁵⁾ Der Gang der Beeinflussung und schliesslichen Lähmung der Athmung zeigt deutlich der folgende Versuch. Ein grosses Meerschweinchen wurde mittels einer Trachealcantile und geeigneter Ventile mit einer Gasuhr in Verbindung gebracht, welche gestattete, die in regelmässigen Zeiträumen die Lunge passirende Luftmenge zu messen. Die nachstehende Tabelle giebt in der einen Columne die Frequenz, in der zweiten die Ergiebigkeit der Athmung wieder, und zwar enthält die letztere, in Cubikcentimetern ausgedrückt, diejenige Luftmenge, welche in je fünf Minuten durch die Lungen hindurchging:

Stunden	Min.	Zahl der Athemzüge in der Minute	Gesammtluftmenge in je fünf Minuten
—	—	80	743
—	15	82	736
—	25	80	752
—	40	82	741
—	50	80	748
1	—	80	755
1	3	Injection von 0,3 Extract, subcutan.	
1	9	78	1153
1	17	78	892
1	25	82	873
1	33	84	926
1	43	80	692
1	51	76	703
2	2	74	638
2	9	72	609
2	17	64	553
2	31	72	564
2	37	68	525
2	45	64/54	339
2	51	52/48	161
2	56	32/18	64
2	54	Athmung steht völlig.	—
3	4	Athmung steht seit zehn Minuten. Die Brusthöhle wird eröffnet, das Herz schlägt regelmässig, 52 Schläge in der Minute.	
3	9	40 Herzschläge in der Minute.	
3	15	28 Herzschläge in der Minute.	
3	24	22 Herzschläge in der Minute, die Contractionen des Ventrikels nur noch schwach.	
3	31	18 Vorhof-Contractionen in der Minute; der Ventrikel steht.	

ständigen Lähmung der Athmung, und auch hier liess sich erkennen, dass der Extract wohl die Athmung, nicht aber das Herz beeinträchtigt. Das Herz pulsirte oft noch eine halbe Stunde nach völligem Stillstande der Athmung und späterer Eröffnung der Brusthöhle fort.

Nichtsdestoweniger war es nöthig, in direkten Blutdruckmessungen das Verhalten des Herzens bei Einverleibung der Substanz festzustellen. Da Kaninchen nicht in Betracht kommen konnten, mussten hier Hunde in Verwendung gezogen werden. In der That zeigten denn auch die Kymographion-Curven, dass der Blutdruck nur wenig herabgesetzt wird und dass das Herz auch bei völligem Stillstande der Athmung in normaler Weise weitergeht, wenn künstliche Respiration eingeleitet wird. Bei nicht tödtlichen Dosen liessen sich die Thiere durch künstliche Respiration über die Zeit der Giftwirkung hinwegbringen und am Leben erhalten. Gerade diese Kymographionversuche¹⁶⁾ zeigen deutlich die isolirte Wirkung der Substanz auf die Athmung.

Wir hätten also nach alledem hier eine Arzneipflanze vor uns, deren Extract bei Thieren verschiedenster Gattung Lähmung der Athmung und des Locomotionsapparates erzeugt. Diese Lähmung betrifft in besonderem Maasse, wie das bei vielen Substanzen der Fall ist, welche die Leitungsfähigkeit für motorische Impulse herabsetzen, zunächst die hinteren Extremitäten. Dabei wäre nun nichts eigentlich bemerkenswerthes gewesen, wenn nicht vereinzelte Versuche bei Fröschen nicht nur ein Ausbleiben der Lähmung an den vorderen Extremitäten, sondern vielmehr eine direkte Spannung an diesen hätten bemerken lassen. Es war also an solchen Thieren, wenn auch öfters nur in mässigem Grade, gleichzeitig sowohl Krampf in den vorderen als Lähmung in den hinteren Extremitäten vorhanden. Das konnte nun von zwei verschiedenen, im Extract wirksamen Körpern herrühren; es war aber auch nicht gerade ausgeschlossen, dass nur eine einzige Substanz beide Erscheinungen veranlasste, und es war nun zu ermitteln, ob hier nur ein einziger Körper in verschiedenen Stadien seiner Wirksamkeit zur Geltung kam, oder ob zwei sich gegenüberstehende Substanzen einwirkten. Es stellte sich heraus, dass zwei verschiedene Dinge vorlagen. Bei den hierauf gerichteten Untersuchungen gelang es nämlich, den Extract so zu trennen, dass derjenige Theil, von welchem die erregende Wirkung ausging, isolirt wurde. Behandelt man den Extract mit 90%igem Alkohol, so löst sich hierin nur ein Theil, und zwar der grössere, in einem constanten Verhältniss¹⁷⁾ zur Gesamtmenge mit grünlicher Farbe auf, ein anderer, kleinerer Theil bleibt ungelöst. Dieser kleinere Theil fällt als ein gelbliches, lockeres Pulver aus dem zähen, schmierigen Extract aus und bleibt am Boden liegen; wird das Pulver vom Alkohol befreit, so lässt es sich gänzlich in 6%iger Boraxlösung lösen und wirkt, Fröschen injicirt, direkt erregend auf das Krampfcentrum in der Medulla oblongata: denn trennt man nach Eintritt der oft erst nach 1½–2 Stunden erscheinenden Wirkung das verlängerte Mark ab, so schwinden die Krampferscheinungen sofort mit der Durchtrennung.¹⁸⁾ Der in Spiritus von 90% lösliche Körper dagegen zeigt genau die gleichen lähmenden Wirkungen, wie die Boraxlösungen des Gesamtextractes. Es ist demnach wahrscheinlich, dass hiermit die Trennung der beiden entgegengesetzt wirkenden Substanzen erreicht ist; da aber auch der unlösliche Körper neben seiner erregenden Wirkung gleichzeitig lähmende Eigenschaften hat, so ist es immer noch nicht ganz ausgeschlossen, dass trotz alledem nur ein einziger wirksamer Körper im Spiele ist. Die Geringfügigkeit des zur Verfügung

stehenden Materials liess diese Frage nicht weiter verfolgen, die jedoch als ein noch zu lösendes Problem durchaus wird im Auge behalten werden müssen.

Jedenfalls kommt es auch hier wieder einmal zu der in der Toxikologie so häufigen Erscheinung, dass von zwei gleichzeitig einwirkenden Substanzen, von welchen die eine erregenden, die andere lähmenden Einfluss hat, ceteris paribus die lähmende in der Gesamtwirkung die Oberhand gewinnt, wie das beispielsweise in dem Antagonismus von Strychnin und Chloralhydrat zum Ausdruck kommt. Diese Wahlwirkung der Arzneistoffe auf die Nervencentren würde hier so zu denken sein, dass diejenigen Centren, welche der motorischen Function der hinteren Körperhälfte vorstehen, um so viel mehr in ihrer Leitungsfähigkeit durch den lähmenden Körper herabgesetzt werden wie die der vorderen Körperhälfte entsprechenden motorischen Centren, dass die von dem gleichzeitig erregten Krampfcentrum in der Medulla oblongata ausgehenden Impulse zwar die nach oben hin gelegenen Centren noch zu passiren vermögen, die hinteren, von der lähmenden Substanz besonders befallenen dagegen nicht mehr, und dass sich so in absteigender Folge die Lähmung nach hinten hin immer mehr und mehr bemerkbar macht. Dass die Lähmungserscheinungen lediglich centrale sind, wurde besonders festgestellt;¹⁹⁾ die Nervenstämme und der motorische Apparat waren nicht betroffen. —

Ich musste mich hier darauf beschränken, lediglich über die pharmakodynamische Prüfung der in Rede stehenden Droge zu berichten. War eine vollständige Prüfung derart bei der Geringfügigkeit des vorhandenen Materials auch nur mit Schwierigkeiten zu erreichen, so ist diese jedoch soweit durchgeführt, dass die weitere Erprobung der Arzneiwirkung nunmehr am Menschen wird vorgenommen werden können. Sobald ein ausreichender Vorrath der Pflanze zur weiteren Herstellung des Präparats vorhanden ist, wird es sich dann in erster Linie darum handeln, die Einwirkung des Pflanzenextracts bei Zuständen gesteigerter Erregbarkeit des Athmungsapparats zu studiren, und in erster Linie dürfte hier das Asthma nervosum in Frage kommen, vielleicht auch der Keuchhusten und ähnliche Affectionen.

Natürlich ist auch der Versuch nicht unterlassen worden, die wirksamen Substanzen aus dem Extract in chemisch reiner Form, krystallisirt, darzustellen. Aber auch von der weiteren Verfolgung dieses Bestrebens musste, obwohl bereits im Kleinen krystallisirte Körper aufgefunden wurden, aus Mangel an genügendem Material vor der Hand Abstand genommen werden. Wie dem aber auch sei, ob es in Zukunft gelingen sollte, einen einheitlichen Körper zu gewinnen oder nicht; jedenfalls besitzen wir hier eine Pflanze von nachgewiesenem pharmakodynamischem Werthe, eine Arzneipflanze, deren thatsächliche Einwirkung auf menschliche Krankheitszustände allerdings noch zu erproben sein wird. Wenn aber, wie es hier zu erwarten ist, diese Einwirkung im Einklang mit dem steht, was die bisherigen Versuche in pharmakologischer Hinsicht bereits ergeben haben, so würden wir in Zukunft, auch für den Fall, dass es nicht gelingt, krystallisirte Körper von bestimmter chemischer Constitution als das wirksame Prinzip zu erkennen und darzustellen, vielleicht in dem blossen Extract der Pflanze schon eine nicht unwichtige Bereicherung des Arzneischatzes erhalten, und es würde dann, trotz des vorläufigen Mangels einer Erkenntniss, die bis zu den chemischen Elementen hinabreicht, die Inula graveolens in ihrer praktischen Anwendung der exacten Erforschung ihres wirksamen Prinzips im gleichen Maasse vorausseilen wie der Strophanthus, das Secale cornutum und die Digitalis.

¹⁶⁾ Da Hunde infolge ihres Körpergewichtes relativ grosser Dosen bedürfen, um eine ausreichende Wirkung aufzuweisen, so wurde hier, bei der Nothwendigkeit mit dem geringen Material haushälterisch umzugehen, intravenöse Einverleibung zur Anwendung gebracht. Der Blutdruck wurde in der Arteria cruralis gemessen. Während bei subcutaner Application der Eintritt der vollen Wirkung 40–50 Minuten in Anspruch nahm, kam es bei intravenöser Injection viel früher zur Lähmung; bei Fröschen, nach Injection in die mittlere Bauchvene, oft schon nach ein bis zwei Minuten.

¹⁷⁾ Dies Verhältniss ist genau 1 : 2; löst man 0,28 g Extract in 20,0 g 90%igem Alkohol, filtrirt man nach 24 Stunden ab und dampft nun in einem gewogenen Bechergläschen allmählich die entstandene alkoholische Tinctur wieder ganz zur Trockne ein, so erhält man das Gewicht des gelöst gewesenen Theiles, in diesem Falle 0,186 g. Eine Quantität von 0,28 Gesamtextract scheidet sich demnach bei diesem Verfahren in zwei Theile von 0,186 und 0,094 g, also in 1/3 und 2/3 der ursprünglichen Menge.

¹⁸⁾ Wird der in 90%igem Alkohol unlösliche Theil von 0,15 g Extract gereinigt und in wenig Borax gelöst, einem Frosch injicirt, so beginnt nach ungefähr 30 Minuten die erste Wirkung, nach 40–50 Minuten sind alle spontanen Bewegungen aufgehoben, der Bauch ist prall aufgeblasen und gespannt; dabei sind die hinteren Extremitäten schlaff und gelähmt, die Vorderbeine nach innen unter den Leib geschlagen, ähnlich wie bei der Picrotoxinvergiftung, die Muskulatur der Vorderbeine gespannt. Wird dem Thier das verlängerte Mark abgetrennt, so geht eine sofortige Abschwellung des Bauches und Aufhebung der Spannung in den Vorderbeinen vor sich.