XV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

42. Zur Kenntniss des giftigen Bestandtheils der Oenanthe crocata und der Cicuta virosa.[1])

Von

Dr. **Julius Pohl**,
Assistent am Institut.

Cicuta virosa, der Wasserschierling[2]), und Oenanthe crocata, die giftige Rebendolde[3]), gehören zu den ältest bekannten Giftpflanzen. Bedenkt man, dass beide zahlreiche Opfer gefordert haben, so muss es Wunder nehmen, dass so wenig über die nähere Natur ihrer giftigen Bestandtheile festgestellt worden ist.

Die Literatur über die chemischen Bestandtheile der Cicuta virosa ist wiedergegeben durch Anführung der ausgezeichneten Arbeit Böhm's[4]) aus dem Jahre 1876. Vorher wurde nichts von Bedeutung und seitdem überhaupt nichts mehr über diesen Gegenstand mitgetheilt. Ueber Oenanthe crocata liegt nur eine Dissertation von P. Bloc (1873) vor, der, wie schon Cormerais und Pihan im Jahre 1830, das „Harz" der Pflanze als den Träger ihrer Giftigkeit erkannte.

I. Oenanthe crocata.

Da diese ein heftiges Krampfgift enthaltende Pflanze in Deutschland wild nicht vorkommt, das Vergiftungsbild derselben dem deut-

---

1) Nur durch Unterstützung der „Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen" wurde mir die Beschaffung und Verarbeitung genügender Mengen der bei uns nicht einheimischen Oe. crocata ermöglicht. Ich spreche hierfür der Gesellschaft meinen ergebensten Dank aus.

2) Cicuta des Plinius ist Conium maculatum.

3) Die Pflanze wird in Frankreich als Oenanthe à suc jaune oder Oe. safrané oder Navet du diable, in England als Hemlock Water dropwort, Five-finger root, Dead tongue bezeichnet.

4) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. V.

schen Leser somit nicht geläufig sein dürfte, sei vorerst gestattet, über die Verbreitung derselben und die Art der Vergiftung Näheres zu berichten.

In England, Frankreich, den Niederlanden, an vereinzelten Stellen Italiens kommt Oenanthe crocata in Sumpfgegenden und an Wasserläufen in grösseren Beständen vor.

Giftig ist vorwiegend das Rhizom, doch ist auch ein Vergiftungsfall nach Genuss der Blätter mitgetheilt.[1]) Ich selbst habe nur die Wurzel toxisch gefunden, indem das frische Laub von aus Florenz bezogenen Exemplaren sich für Kaninchen als gänzlich unschädlich erwies, während die Wurzel typische Erscheinungen hervorrief.

Die Wurzel der erwachsenen Pflanze ist makroskopisch äusserst charakteristisch gestaltet, so dass sie gleich der der Cicuta virosa auf den ersten Blick erkannt und gemieden werden kann.

Von einem etwa 1½ cm dicken, gemeinschaftlichen Stock entspringen fingerförmig gespreizt 3—5—7, je nach dem Alter der Pflanze 5—15 cm lange, in ihrem oberen Theil spindelig oder knollig verdickte, im untersten Theil die ursprünglich fadenförmige Beschaffenheit beibehaltende Wurzeln. Frisch zeigen diese eine gelbbraune, getrocknet eine graubraune gerunzelte Aussenrinde, sowie von der Basis bis zur Spitze in gleichmässigen Abständen seichte Längsriefen, 10—12 an der Zahl.

Der Querschnitt zeigt unter dem dünnen Periderm ein homogenes weisses Grundgewebe, in dem die quergetroffenen Gefässbündel und Harzschläuche als braune Punkte unregelmässig zerstreut liegen.[2])

Der angebrochenen frischen Wurzel entquillt ein eigenthümlicher, im Geruch an Petersilie erinnernder Milchsaft, der anfangs blassgelb, allmählich an der Luft dunkelgelb wird.

In der oben erwähnten, mir leider im Original nicht zugänglichen Dissertation von Bloc aus dem Jahre 1873 werden 124 Fälle von Vergiftungen, darunter **54** mit tödtlichem Ausgang angeführt. Seitdem wächst die Casuistik alljährlich um einen oder mehrere Todesfälle.

Die meisten Vergiftungsfälle kommen durch Verwechslung mit einigermaassen ähnlich riechenden Umbelliferen, Pastinak oder Seller zu Stande. Nur in einem Falle wurde die Oenanthe zu einem Mordversuch benutzt.

Die Pflanze ist natürlich nicht in allen Entwicklungsstadien, nicht

1) Siehe Beckurt's Jahresbericht 1869. S. 529.

2) Näheres über die Mikroskopie der Oenanthe, der Cicuta und verwandter Umbelliferenwurzeln siehe Lotos, Bd. XIV. Prag 1893 bei F. Tempsky.

an allen Orten, zu allen Jahreszeiten gleich giftig. So erzählt Christison[1]), dass die Wurzel von Woolwich sehr wirksam sei, unwirksam hingegen jene von Liverpool. Jedenfalls bedarf es von den reifen Knollen sehr wenig, um tödtliche Vergiftungen zu erzielen. Der Tod erfolgt bei genügender Menge in 1—2 Stunden. Selbst so grosse Thiere, wie Kühe und Pferde, erliegen dem Gifte rasch. Ich hebe aus der Casuistik einen Fall heraus, wo ein Fuhrmann, der, um sich von Scorbut zu heilen, Oenantheknollen genossen hatte, in 1½ Stunden nach ihrer Aufnahme starb, während sein Pferd, das ebenfalls mit den Knollen gefüttert wurde, nach 2½ Stunden zu Grunde ging.

Die Vergiftungserscheinungen bestehen der Hauptsache nach aus Anfällen von klonischen Krämpfen, die schliesslich unter allgemeiner Erschöpfung, durch Athemstillstand zum Tode führen. Statt einer allgemeinen Schilderung sei hier ein Fall von Massenvergiftung nach Bossey mitgetheilt.[2])

„Eine Anzahl Sträflinge assen, während sie an der Arbeit beschäftigt waren, von den Blättern und Wurzeln der Oenanthe. Nach ungefähr 20 Minuten stürzte ein Mann anscheinend ohne Vorboten unter starken Convulsionen nieder, welche bald aufhörten, aber einen wilden Ausdruck in seinem Gesicht zurückliessen. Bald nachher verfielen neue in eben solche Convulsionen und in Unempfindlichkeit. Das Gesicht des zuerst Befallenen wurde roth und livid, aus Mund und Nase drang blutiger Schaum; das Athmen war stertorös und convulsivisch, dabei starke Prostration der Kräfte und Gefühllosigkeit: er starb 5 Minuten nach Beginn der Symptome. Ein zweiter starb unter ähnlichen Symptomen in einer viertel Stunde, obgleich die Magenpumpe angewendet und einige Blätter mit der Flüssigkeit entfernt worden waren. Ein dritter, welcher beim Wegschaffen der ersten beiden geholfen hatte, wurde selbst von Convulsionen befallen und starb in ungefähr einer Stunde, und bald nach ihm starb ein vierter trotz der eingreifenden Behandlung mit kalten Uebergiessungen, Brechmitteln, Reizmitteln, reizenden Einreibungen und dem Gebrauch der Magenpumpe. Zwei andere Fälle verliefen tödtlich, der eine am 9., der andere am 11. Tage, und in diesem Falle zeigte sich Reizung der Darmschleimhaut."

Wohl die ersten Versuche mit der Wurzeln von Oenanthe crocata stellten Cormerais und Pihan 1830 an, die ihre Thiere unter allgemeinen Krämpfen der quergestreiften Musculatur — also dem Haupt-

1) Treatise on Poisons, Edinbourg 1844. p. 860.
2) Aus Taylor, „Die Gifte". Bd. III. S. 346.

symptom aus dem Vergiftungsbild am Menschen — an Erschöpfung zu Grunde gehen sahen. 1876 sprach Böhm die Vermuthung aus, dass die Oenanthe mit Cicuta virosa, Coriaria myrtifolia, dem Toxiresin u. s. w. zur Gruppe der nach Art der Pikrotoxin wirkenden Gehirnkrampfgifte gehört: d. h. Gifte, die an Fröschen durch Erregung des sogenannten Heubel'schen Krampfcentrums eigenartige Krämpfe erregen, während am Warmblüter Krämpfe auftreten, die durch ihren ausgesprochen coordinirten klonischen Charakter (Laufbewegungen, Schwimmbewegungen) deutlich von den vorwiegend spinal angreifenden Krampfgiften, z. B. Strychnin scheidbar sind.

Meine eigenen Versuche erhoben die Böhm'sche Vermuthung zur Gewissheit: das Oenanthotoxin ist in seinem Vergiftungsbild, seinen Angriffspunkten beim Kalt- wie Warmblüter mit dem Cicutoxin identisch.

In den letzten Jahren haben sich mehrere Autoren (Köppen, Gottlieb, Kossa) mit der feineren Ausarbeitung der Symptomatologie der Pikrotoxinwirkung beschäftigt, in der Deutung der Krampferscheinungen aber sind wir über den Böhm'schen Standpunkt nicht hinausgekommen. In welcher Weise sich am Warmblüter durch Abtragung einzelner Hirntheile Aenderungen im Ablauf der Giftwirkung ergeben, lehrt die Studie Kramer's[1]) über das in seiner Wirkung verwandte Santonin.

a) Darstellung und Eigenschaften des Oenanthotoxins.

Das von mir verwendete Material bestand aus frisch von Nantes (Westfrankreich) bezogenen Wurzeln.

Die zu kleinen Scheiben geschnittenen lufttrockenen Stücke werden mit 96 proc. Alkohol in der Wärme extrahirt, die Extracte durch Destillation eingeengt; wenn die Consistenz derselben anfängt dickflüssig zu werden, werden sie im Trockenofen bei 40° zur Syrupdicke eingeengt, dann mit kaltem Wasser gewaschen, bis keine Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirende Substanz vorhanden ist. Die braunen Extracte werden nun wieder in der nothwendigen Alkoholmenge gelöst, mit alkoholischem Bleiacetat gefällt, das Filtrat mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumsulfat entbleit, das Filtrat im Vacuum eingedampft, mit Aether gefällt. Das ätherische Filtrat wird auf ein kleines Volumen gebracht und mit starkem wässrigen Alkali versetzt. In dem letzteren löst sich eine beträchtliche Menge einer physiologisch unwirksamen Harzsäure, während die wirksame Substanz in Aether gelöst bleibt. Durch Wechseln der Alkalilösung wird alle Harzsäure entfernt, dann wird der Aether so lange mit Wasser gewaschen, bis dasselbe neutral reagirt. Die ätherische

1) Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. XIV (aus Prof. Knoll's Institut).

Lösung wird nun nach Filtriren durch trockene doppelte Filter bis zur Syrupdicke eingeengt.

Nun beginnt die zeitraubendste Phase der Darstellung: Die Befreiung des Secretes von einem in demselben theils krystallinisch, theils gelöst enthaltenen unwirksamen Phytosterin durch Extraction mit Petroläther. Dieser in feinen strahligen Drusen oder in grösseren Platten krystallisirende, farblose, mit concentrirter Schwefelsäure roth werdende Körper ist löslich in Aether, Chloroform, Aceton, Benzol, Eisessig und Petroläther. Da in die erstgenannten Lösungsmittel das wirksame Princip selbst übergeht, so bleibt nur die Extraction mit Petroläther übrig, in dem das Oenanthotoxin nur schlecht löslich ist. Man extrahirt also vorerst mit niedrig siedendem Petroläther im Schwarz'schen Apparat und fällt dann die ätherische Lösung noch etwa 20—30mal mit Petroläther nach vorangehendem Lösen in Aether. Filtrirt man immer die concentrirten ätherischen Lösungen, so bleibt bei der Schlechtlöslichkeit des Phytosterins in Aether ein Theil am Filter zurück, während der andere Theil allmählich in den Petroläther übergeht. Erst dann, wenn ein Tröpfchen des eingedickten ätherischen Extracts bei starker mikroskopischer Vergrösserung sich als ganz homogen erweist, nirgends farblose krystallinische Nadeln oder Druschen, auch nicht nach Aetherzusatz, zu finden sind, ist die Darstellung beendet.

Das endlich gewonnene Product stellt eine dunkelbraune, homogene, selbst in dünner Schicht nur schwer trocknende harzähnliche Substanz dar, die einen eigenthümlich fettigen, kaum mehr an die Mutterpflanze erinnernden Geruch besitzt.

Die Thatsache, dass es trotz anhaltender Bemühung nicht möglich war, durch ein indifferentes Lösungsmittel eine weitere Trennung dieses Productes in physiologisch wirksame und unwirksame Antheile zu erzielen, sowie der Umstand, dass man durch das eingeschlagene Verfahren auch bei verschiedenen Darstellungen schliesslich analytisch gleich zusammengesetzte Präparate erhielt, macht es wahrscheinlich, dass in diesem Körper, wenn er auch amorph erhalten wurde, doch eine einheitliche Substanz vorlag.

Das Oenanthotoxin hatte folgende Eigenschaften. Es ist löslich in: Methyl-Aethyl-Amylalkohol, Chloroform, Aether, Aceton, Eisessig, Essigsäureanhydrid, Essigäther, Benzol, Carbolsäure, Pyridin, unlöslich in Petroläther, Wasser, verdünnten kalten Alkalien und Säuren.

Beim Erwärmen mit wässriger Natronlauge trübt es sich durch Emulsionsbildung. Das Filtrat ist schwach gelb gefärbt und giebt mit verdünnter Schwefelsäure eine ätherlösliche Trübung.

Durch mehrstündiges Kochen mit alkoholischer Kalilauge wird es in amorphe, in kalter Lauge lösliche Säuren übergeführt von denen eine in Aether und Alkohol, die andere nur in Alkohol löslich ist. Diese Säuren stehen in ihren Eigenschaften jenen Substanzen nahe,

die man mit dem Sammelnamen „Harzsäuren" zu bezeichnen pflegt. Diese Harzsäuren des Oenanthotoxins sind physiologisch unwirksam, durch die Alkalibehandlung wurde ein anderes Product neben den Säuren aus dem Oenanthotoxin nicht gebildet. Vermuthlich steht das letztere zu den ersten im Verhältniss eines Säureanhydrids zur Säure.

Das Oenanthotoxin verliert durch tagelanges Erwärmen auf 70° und durch wochenlanges Stehen über Schwefelsäure bei Zimmertemperatur an Wirksamkeit, ferner büsst es allmählich an Lösungsfähigkeit in Aether ein.

Die zur Elementaranalyse benutzten Präparate waren durch Eintrocknenlassen der ätherischen Lösungen in grossen flachen Schalen gewonnen und über Schwefelsäure zur Gewichtsconstanz gebracht. Die Analysen sind sämmtlich im offenen Rohr, im Sauerstoffstrom ausgeführt.

I. 0,2969 g geben 0,7229 CO_2 und 0,195 H_2O = 66,40 Proc. C, 7,29 Proc. H.

II. Diese und die folgenden Analysen stammen von einem Präparate einer 2. Darstellung: 0,2791 g geben 0,6787 CO_2 und 0,1835 H_2O = 66,41 Proc. C, 7,30 Proc, H.

III. 0,1751 g geben 0,4273 CO_2 und 0,1164 H_2O = 66,55 Proc. C, 7,39 Proc. H.

IV. 0,2114 g geben 0,5162 CO_2 und 0,1432 H_2O = 66,44 Proc. C, 7,52 Proc. H.

Mittelwerth: C = 66,45
H = 7,37.

Die aus diesen Zahlen berechenbaren Formeln sind $C_{17}H_{22}O_5$ oder ein Multiplum mit C = 66,66 H = 7,18 oder $C_{33}H_{42}O_{10}$ mit C = 66,38, H = 7,02 Proc.

Ein bei 60° im Trockenkasten getrocknetes, noch wirksames Präparat ergab folgende Werthe:

V. 0,1664 g geben 0,4069 CO_2, 0,1076 H_2O = 66,69 C, 7,18 Proc. H.

Zahlen, die zu den Werthen der erst angeführten Formel recht gut stimmen.

Vom lufttrockenen Oenanthotoxin genügen für den Frosch wenige Milligramm, um nach ½—1 Stunde heftige und tödtliche, ganz mit dem Pikrotoxinbild übereinstimmende Krämpfe auszulösen. Als Beispiel der Giftwirkung an Kaninchen sei folgender Versuch angeführt.

Ein 830 g schweres Kaninchen erhält um 10 h. 45 m. nicht ganz 0,02 g in Alkohol gelösten, mit Wasser ausgefällten Oenanthotoxins subcutan. 11 h. 55 m. treten krampfhafte Bewegungen in den vorderen Extremitäten auf, die Respiration steigt von 27 auf 41 in 10 Secunden, leichter Opistothonus stellt sich ein. Nach Vorübergehen desselben hockt das vordem sehr unruhige Thier still zusammengekauert im Käfig. Nach einigen Minuten treten wieder Streckungen in den Vorderbeinen auf;

aus dem Käfig genommen läuft das Thier anfangs eine Strecke zurück, dann zwei-, dreimal im Kreise herum, jagt dann wie gehetzt durch den Laboratoriumsraum, einen Schlupfwinkel aufsuchend. Dort brechen alsbald sich wiederholende allgemeine klonische Krämpfe (Laufbewegungen, Schwimmbewegungen, Trismus) aus, und nach $^1/_2$ Stunde tritt Tod durch Respirationsstillstand ein.

b) Cicutoxin.

Nachdem das Oenanthotoxin in vorbeschriebener Weise dargestellt war, benutzte ich dasselbe Verfahren zur Darstellung des Cicutoxins. Die schliesslich erhaltene Substanz stimmte in ihren Eigenschaften ganz mit den von Böhm für diesen Körper angegebenen: sie war homogen, zähflüssig, amorph und physiologisch kräftig und typisch wirksam. Insbesondere sei hervorgehoben, dass sich in den unreinen Extracten dasselbe Phytosterin befand, wie in denen der Oe. crocata, und dass es auch hier oft 20facher Fällung mit Petroläther bedurfte, um diesen Körper völlig zu entfernen. Es fiel mir auf, dass das Cicutoxin im Vergleich zum Oenanthotoxin viel schwerer eintrocknet, selbst in dünnster Schicht auf Porzellanplatten ausgegossen Tage lang zäh bleibt. Ferner unterscheidet sich das Cicutoxin von dem Oenanthotoxin noch dadurch, dass es in kaltem Alkali zwar in ganz geringer Menge, aber deutlich mit gelber Farbe löslich ist, während das Oenanthotoxin fast unlöslich ist.

Analysen:

I. Lufttrockenes, durch Stehen über Schwefelsäure zur Gewichtsconstanz gebrachtes Präparat.

0,1001 g geben 0,2539 CO_2 und 0,0704 H_2O = 69,17 Proc. C und 7,81 Proc. H.

II. 0,0920 g geben 0,2326 CO_2 und 0,0717 H_2O = 68,95 Proc. C und 8,65 Proc. H.

Mittelwerth C = 69,06
H = 8,23.

Bei 70° getrocknetes, feinst pulverisirtes Cicutoxin giebt folgende Werthe:

III. 0,1279 g geben 0,3272 CO_2 und 0,095 H_2O = 69,77 C und 8,25 H.

IV. 0,1266 g geben 0,3226 CO_2 und 0,0938 H_2O = 69,49 C und 8,23 H.

Wird das Cicutoxin mit alkoholischer Kalilauge digerirt, so liefert es gleich dem Oenanthotoxin Säuren, die wasserlösliche Salze bilden.

Cicutoxin wurde mit alkoholischer Kalilauge durch 5 Stunden im Wasserbade digerirt, der trockene Rückstand in Wasser gelöst, mit ver-

dünnter Schwefelsäure gefällt, bis zur neutralen Reaction des Waschwassers gewaschen, in Aether aufgenommen, zur Trockene gebracht. Als es noch einmal dieser Procedur unterworfen wurde, ging nur etwa die Hälfte der freien Säure in Aether über, die andere Hälfte löste sich jedoch vollständig in Alkohol.

Die in Aether und Alkohol lösliche Harzsäure, zur Gewichtsconstanz getrocknet, gab folgende analytische Werthe:

I. 0,1913 geben 0,4775 CO_2 und 0,1346 H_2O = 68,07 C und 7,81 Proc. H.

II. 0,1847 geben 0,4590 CO_2 und 0,1272 H_2O = 67,77 C und 7,63 Proc. H.

Die Zahlen lehren, dass durch Ueberführung in die physiologisch unwirksamen Harzsäuren eine weitgehende Zersetzung des Cicutoxins nicht stattgefunden hat.

Beim Schmelzen des Cicutoxins mit Kali erhielt ich zweimal — bei kleinen Mengen Substanz — aus der angesäuerten Schmelze einen ätherlöslichen, gelben Körper, der mit Eisenchlorid eine dunkelviolette Färbung gab, mit Bleiacetat aus der wässrigen Lösung gefällt wurde. Hingegen gab er keine Vanillinreaction und ebensowenig die Millon-Plugge'sche Reaction.

Die Oxydation mit Kaliumpermanganat lieferte ausser Oxalsäure und flüchtigen Fettsäuren kein verlässlich bestimmbares Product.

Reducirt man Cicutoxin mit Zinkstaub im Wasserstoffstrom, so geht bei starkem Erhitzen in Form von gelben Dämpfen ein sich in gelbbraunen Tropfen im kälteren Theil des Rohres condensirender und ganz allmählich im vorgelegten Alkohol oder Benzol mit gelber Farbe lösender Körper über.

Dabei nimmt die vorgelegte Lösung eine prächtige blaugrüne Fluorescenz an, die bei Verdünnung besonders deutlich wird. Der starke Geruch des Körpers erinnert an Guajacol. Die Substanz ist löslich in Alkohol, Aether, Benzol, Eisessig, unlöslich in verdünnten Alkalien und Säuren.

Nach Befreiung vom Lösungsmittel durch Abdampfen stellt sie eine dickflüssige, dunkelbraune, theerartige Flüssigkeit dar, die unter Ausstossung gelber, schwer beweglicher Dämpfe zwischen 180 und 190° überdestillirt; der grösste Theil geht bei 185° über. Eine zur Orientirung unternommene Analyse dieses Körpers, der mit Millon's Reagens nicht reagirte, ergab folgende Zahlen:

0,1457 g geben 0,4447 CO_2 und 0,1228 H_2O_1 = 83,24 Proc. C und 9,36 H.

Ein Körper von der Zusammensetzung $C_{15}H_{20}O$ verlangt 83,33 Proc. C. und 9,25 Proc. H.

Ein in seinen äusseren Eigenschaften völlig mit dem vorstehenden übereinstimmender Körper wurde auch aus dem Oenanthotoxin gewonnen. Derselbe ist in Gaben, in denen die Muttersubstanzen tödtlich wirken, physiologisch wirkungslos.

Nach dem Vorstehenden unterscheidet sich das Cicutoxin vom Oenanthotoxin durch die etwas grössere Löslichkeit in Alkali, durch die Schwierigkeit, beim Trocknen fest zu werden, und durch den höheren Kohlenstoffgehalt. Doch möchte ich hieraus noch keinen endgültigen Schluss auf die chemische Verschiedenheit beider Substanzen ziehen, da es doch möglich ist, dass diese Unterschiede noch auf die Gegenwart geringer Mengen von Verunreinigungen zu beziehen sind. Insbesondere sei hervorgehoben, dass die dauernde Befreiung des Cicutoxins von alkalilöslichen Bestandtheilen niemals so vollständig gelingt wie beim Oenanthotoxin.

Weitere Untersuchungen werden sich mit dem Abbau dieser Stoffe, insbesondere mit den beschriebenen Reductionsproducten zu beschäftigen haben. Vielleicht führen diese dann zu einem Aufschluss über die chemische Zugehörigkeit dieser so mühsam darstellbaren, räthselhaften Körper.

Prag, 15. Juli 1894.
