XVIII.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium von Professor L. Lewin in Berlin.

Untersuchungen über Buphane disticha (Haemanthus toxicarius).

Von

L. Lewin.

Schon die ersten Ansiedler und Reisenden, die in Südafrika eindrangen und Sitten und Gewohnheiten der Eingeborenen, besonders der Buschmänner, kennen lernten, berichten von Giften, womit diese ihre Pfeile tränkten. Diese durch eine kümmerliche Lebensfristung bedingte Giftanwendung, die nur gelegentlich zum Angriff und zur Verteidigung von Menschen diente, hat sich bis in die Neuzeit fortgesetzt. Freilich kann man jetzt überhaupt noch kaum von dem Bestehen einer Rasse von Buschmännern sprechen, da die in den letzten dreißig Jahren noch vorhanden gewesenen, hauptsächlich in den Klüften der Drachenberge hausenden Reste derselben durch die Unmöglichkeit der Lebenserhaltung infolge der vordringenden Kultur hinschwanden. Was heute noch von ihnen unvermischt vorhanden ist, sind Absprengsel, die in der Kalahariwüste ein durch tiefste Erhaltungsnot trauriges Dasein führen.

Von den Giften, die sie seit unvordenklichen Zeiten gebraucht haben, und von denen die Haiumga-Gabe- und Nkung-Buschleute noch heute Gebrauch machen, sind einige, wie der Käfer Diamphidia simplex[1]) und Acokanthera venenata genauer untersucht worden, andere, wie Schlangengift und vielleicht auch Euphorbiumarten sind in ihren Wirkungen bekannt.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist eine Pflanze, die schon vor über hundert Jahren als ein wesentlicher Bestandteil des Buschmann-Pfeilgiftes angegeben worden ist, und als der am leichtesten erlangbare Teil der Giftmischung auch heute noch Verwendung findet. Schon Lichtenstein gab an, daß der ausgepreßte „scharf alkalische,

1) L. Lewin, Archiv für pathologische Anatomie, 1895.

die Blutmasse schnell zersetzende" Saft der Zwiebel von Haemanthus toxicarius, den die zahmen Buschmänner in holländischer Übersetzung „Bolletjes-Gift" nennen, zu einem Euphorbiasaft und dem „Klipgift", vielleicht dem Saft von Adenium Boehmianum, hinzugefügt würde.

Im Jahre 1822 wurde der Gebrauch dieser von den Kolonisten als „Gift bol" bezeichneten Pflanzenwurzel bestätigt. Die älteren Angaben erfuhren insofern eine Erweiterung, als man feststellte, daß für die Gewinnung des Pfeilgifts der Saft der Zwiebel durch Sonnenhitze oder Kochen so stark eingedickt wird, daß er mit ausgedrücktem Schlangengift, Euphorbium und einer großen Sorte einer zum Genus Mygale gehörenden schwarzen Spinne gemischt, eine auf die Pfeilspitze auftragbare, halbvisköse, gummiartige Masse darstellt.

Der Kombinationen aus den angegebenen Giftstoffen scheint es, je nach dem beabsichtigten Zweck, mehrere zu geben. Immer tritt aber in dieselben die Buphane disticha ein, gleichgültig ob kleinere Antilopen oder — was qualitative und quantitative andere Zusammensetzungen erfordert — Löwen oder Quaggas oder gar Büffel und Strauße, die die stärkste Giftmischung erforden, dadurch getötet werden sollen.

Die Zwiebel wird um die Zeit ausgegraben, wo die ersten Blätter hervorsprießen, und durch transversale, vom Wurzelende beginnende und je nach Bedarf weiter nach oben gehende Schnitte wird ihr Saft zum Ausfließen gebracht und dann eingedickt.

Über die verderblichen Giftwirkungen des Buschmanngiftes auch für Menschen liegen genügende Angaben vor, aber nicht über den Anteil, den die Buphane disticha an ihnen hat. Dies sollen die folgenden Ergebnisse erfüllen.

Buphane disticha Herb.

Buphane disticha Herb., Buphane toxicaria Thunb., Haemanthus toxicarius Art., Amaryllis disticha L., Brunsvigia toxica Ker. kommt in weiter Verbreitung in Afrika bis zu Höhen von 2000 m und mehr vor, hauptsächlich im Süden, sowohl in dem Küstengebiet als auch in der Zentralregion, im Kalaharigebiet, in Griqualand, Betschuanaland und im Osten in Natal, ferner in Angola, im Mozambiquedistrikt, am Tanganika und Nyassasee und in Britisch Zentralafrika. Sie hat 8—16 blaugrüne, schwertförmige, lederartige, mit Flaum versehene Blätter, langgestielte rote Blüten und eine Zwiebelknolle, deren Durchmesser 15—22 cm beträgt, und die von zahlreichen, außen bräunlichen Zwiebelhäuten gedeckt ist.

Im Jahre 1902 sandte mir Herr Marloth in Cape-Town auf meine Bitte mehrere ausgewachsene Zwiebeln, die alsbald zerkleinert und mit absolutem Alkohol übergossen wurden. Erst in den letzten Jahren bin ich zu einer systematischen chemischen Untersuchung dieses alkoholischen Extraktes gekommen.

Der alkoholische mehrjährige Auszug der in Stückchen zerschnittenen Zwiebel wurde eingedampft und der alkoholfreie, mit Zitronensäure schwach sauer gemachte Rückstand, so lange die Masse noch warm war, mit Papierbrei geschüttelt und nach dem Erkalten filtriert. Der jetzt nur wässrige Auszug wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht, mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Alkaloidlösung mit wenig Kohle geschüttelt und etappenweise mit Pottasche vom Wasser befreit. Die Entfernung des Äthers erfolgte zuerst im gespannten Dampf und alsdann im Wasserbad.

Es blieb nach genügender Reinigung das Alkaloid farblos zurück. Ich bezeichne es als Haemanthin. Es liefert ein amorphes, salzsaures, bzw. salpetersaures Salz[1]). Beide sind hygroskopisch. Sie werden an der Luft gelb und klebrig. Das salzsaure Haemanthin ist leicht in Wasser und in 96 proz. Alkohol löslich. Es gibt mit Phosphorwolframsäure einen weißen, mit Pikrinsäure und Goldchlorid gelbe Niederschläge. Keiner dieser Niederschläge war, auch nach langer Zeit, kristallinisch zu erhalten.

Das Haemanthinnitrat löst sich augenblicklich in Wasser. Die Base fällt auf Ammoniakzusatz ganz weiß aus.

Eine außerordentlich scharfe Farbenreaktion liefern die Base und ihre Salze. Mischt man einen Tropfen einer 2 proz. Lösung und weniger mit einem Tropfen reiner Schwefelsäure, so wird die Mischung in allmählicher Entwicklung schön violett. Konzentrierte Lösungen, bzw. das reine Salz, machen dies augenblicklich. Fügt man zu der violett gewordenen Lösung einen Tropfen Salpetersäure (spez. Gew. 1,153) so geht die Farbe in Gelb und allmählich in Grün über. Das Haemanthinnitrat wird bei der gleichen Behandlung grasgrün. Die Farbe bleibt lange bestehen. Schon im Jahre 1894 fand ich an einem Buschmann-Pfeilgift, das Prof. Lichtenstein im Jahre 1806 aus Südafrika mitgebracht hatte, genau die gleiche Reaktion[2]) ohne zu wissen und wissen zu können, welchem Stoffe sie zukomme.

Eine scharfe Bestimmung des Schmelzpunktes gelang mir trotz mehrerer Bestimmungen und Variationen der Bestimmungsart nicht, da sich sowohl das Haemanthinnitrat als auch das Haemanthinhydrochlorid langsam bei der Schmelzpunktaufnahme zersetzen.

1) Dr. Körner stellte mir in der Fabrik von Teichgraeber eine kleine Alkaloidmenge dar.

2) Archiv für path. Anatomie 1894, Bd. 136, S. 419.

Das Nitrat wird bei langsamem Erhitzen im offenen Schmelzpunktröhrchen bei ca. 125° C weich, und bei weiterem Erhitzen bildet sich eine mit Tröpfchen durchsetzte schaumige Masse.

Das salzsaure Salz schrumpft bei 161° C etwas unter Blasenbildung zusammen. Bei 175° ist die Substanz vollkommen mit Schaum durchsetzt.

Bei schnellem Erhitzen des Schmelzpunktkolbens oder bei Aufnahme in einem kapillar ausgezogenen Schmelzpunktröhrchen erweichen beide Salze schon unter 100°.

Die Lösungen des Haemanthin drehen links. Die polarimetrische Untersuchung ergab für eine 2 proz. Lösung des salzsauren Haemanthin

$$\alpha_D = 1{,}3^0.$$

Die Elementaranalyse des im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Haemanthinhydrochlorids ergab:

I. 0,1826 g Substanz lieferten 0,3961 CO_2 = 59,16 Proz. C und 0, 1093 g Wasser = 6,65 Proz. H.

II. 0,1457 g Substanz lieferten 0,3151 CO_2 = 58,98 Proz. C und 0,0757 Wasser = 5,77 Proz. H.

Stickstoffbestimmungen.

I. 0,1504 g Substanz lieferten 4,95 ccm N bei 19,8° C und 761,9 mm Hg = 3,76 Proz. N.

II. 0,1727 g Substanz lieferten 5,6 ccm N bei 20° C und 764 mm Hg = 3,71 Proz. N.

III. 0,1501 g Substanz lieferten 4,53 ccm N bei 15° C und 755 mm Hg = 3,51 Proz. N.

Berechnet für:	Gefunden:		
$C_{18}H_{23}NO_7$	I.	II.	III.
C 59,2	59,1	58,98	—
H 6.3	6,65	5,77	—
N 3,8	3,51	3,71	3,76.

Das Platinsalz einer Verbindung $(C_{18}H_{23}NO_7HCl)_2PtCl_4$ verlangt einen Gehalt von:

17,1 Proz. Pt. Gefunden: 17,98 Proz. Pt.

Die Giftwirkungen von Buphane disticha und Haemanthin.

Das Haemanthin und die durch Haemanthin wirkende Pflanze gehört zu denjenigen chemischen Stoffen, die außerordentlich konstante und typische Zustandsänderung bei Tieren und Menschen hervorzubringen vermögen. Es stellt sich in diesen Beziehungen etwa

dem Strychnin oder Atropin an die Seite. In der Art der Wirkung besteht zwischen dem alkoholischen Extrakt und der Base kein Unterschied.

Bei Kaninchen, denen eine wässrige Lösung des alkoholischen Extraktes subkutan beigebracht wird, zeigen sich, neben einer anfänglich beschleunigten Atmung, narkotische Symptome seitens der Bewegung und des Sensoriums, mit nur teilweisem Verlust der Reflexerregbarkeit. Von Zeit zu Zeit wird dieser Zustand durch Zitterbewegungen und, wenn die Dosen hoch waren, durch klonische Zuckungen unterbrochen. Die Atmung ist gewöhnlich beschleunigt und kann gegen das tödliche Ende der Vergiftung dyspnoetisch werden. Die Wiederherstellung nach 1—2 Stunden ist nicht ungewöhnlich.

Vom Haemanthinnitrat können bereits 0,005 g bei subkutaner Einbringung Kaninchen krank machen. Es stellen sich nach 15 Minuten Zitterbewegungen ein, besonders bei jedem Fortbewegungsversuch. Der Kopf fällt langsam herab, schnellt aber immer wieder, wahrscheinlich durch den stärkeren Willensimpuls, empor. Die Atmung wird nach etwa 25 Minuten jagend. Nach 35 Minuten beginnen die Symptome abzuklingen, die Zitter- bezw. Krampfbewegungen nachzulassen und die Haltung normal zu werden. Nach etwa einer Stunde scheint das Tier wieder normal zu sein.

Unterschiede in der Wirkung zwischen dem Nitrat und dem Haemanthinhydrochlorid lassen sich nicht feststellen. Nach 0,01 g des Hydrochlorids werden bei Tieren von $^3/_4$—1 kg Gewicht anfangs als Ausfallserscheinungen Paresen der Rumpf- und Gliedmaßenmuskulatur beobachtet. Nach etwa 25 Minuten stellen sich außerdem Reizsymptome der bezeichneten Art, besonders Muskelzittern und Pupillenerweiterung ohne Atmungsstörung, wie es scheint, verschieden stark nach der Individualität, ein. Auch nach dieser Dose kann nach 2—3 Stunden Genesung erfolgen.

Für Kaninchen von 1 kg erwiesen sich 0,015 g als tödlich. Schon 5 Minuten nach der subkutanen Einspritzung begann der Kopf niederzusinken, und nach 15 Minuten setzten Muskelkrämpfe sowie schwere, der Blausäurewirkung ähnelnde Dyspnoe ein, die in den Tod führte.

Noch größere Dosen — 0,02 g des salzsauren Haemanthins pro Kilo — lassen schon nach etwa 6 Minuten die ersten der geschilderten Symptome eintreten. Jede intendierte Bewegung wird von Zittern des ganzen Körpers und Schüttelbewegungen des Kopfes begleitet. Die Herzzahl nimmt zu, aber nicht etwa so, wie es einer Vagus-

lähmung entsprechen würde; die sichtbaren Gefäße erweitern sich stark, klonische Zuckungen des Rumpfes lassen von Zeit zu Zeit für Augenblicke das Tier eine känguruhartige Stellung einnehmen, wobei der Kopf zwischen die hochgehobenen Vorderläufe sinkt. Die Pupillen sind erweitert. Es folgen dann schwere Dyspnoe mit Maulaufsperren, allgemeine Krämpfe, Exophthalmus und nach 20—30 Minuten der Tod durch Erstickung.

Noch empfindlicher für das Gift scheinen Meerschweinchen zu sein. Es riefen 0,008 g des salzsauren Haemanthin nach 6 Minuten Unregelmäßigkeit der Atmung, Mydriasis, Unmöglichkeit der Fortbewegung und nach 10 Minuten Dyspnoe mit Maulaufsperren und den Tod hervor.

Diese Vergiftungsbilder erscheinen auch bei andern warmblütigen Tierklassen. Freilich erfahren sie, wenn die Versuche an Vögeln und besonders an Tauben angestellt werden, nicht unwesentliche Erweiterungen. Nach subkutaner Beibringung von 0,005 g des salzsauren Salzes stellt sich schon nach 5 Minuten mehrmaliges Erbrechen ein.

Die Sicherheit dieser Brechwirkung ist fast absolut. Vergleichende Untersuchungen, die ich mit salzsaurem Apomorphin anstellte, zeigten die unbedingte Überlegenheit des neuen Alkaloids. Tauben, die auch auf 0,03 g und mehr Apomorphin nicht reagierten — und solche kommen sehr häufig vor — erbrechen auf 0,003—0,005 g prompt. Steigen die Dosen auf 0,007—0,01 g, dann schließt sich an das Erbrechen offensichtlich ein Ruhebedürfnis. Die Tiere hocken unbeweglich und verlieren nach einiger Zeit allmählich das Lagegefühl. Man kann sie auf den Rücken legen, ohne daß sie den Versuch machen, sich aufzurichten. Völlig unbeweglich verharren sie in jeder Lage, die man ihnen gibt. Bei anfangs ruhiger, auch in der Häufigkeit normaler Atmung, schlafen sie zwei und mehr Stunden. Dann stellt sich Dyspnoe ein und in dieser gehen sie zugrunde.

Bei noch höheren Mengen — 0,0015 g und mehr — treten die bei Kaninchen beobachteten Reizungen des zentralen Nervensystems stärker hervor: zeitweilige Zitterbewegungen des ganzen Körpers mit Abspreizen der zuletzt auf dem Käfigboden stehenden Flügel und vereinzelte allgemeine Zuckungsbewegungen. Darauf folgt die völlige Bewegungslosigkeit. Das Tier läßt sich auf den Rücken legen. Die Augen sind geschlossen. Aus dem Schlafzustande durch Rütteln erweckt, öffnen sich die Augen und der Kopf wird etwas bewegt. Bald darauf versinkt das Tier wieder in Narkose. Setzt man es in

Hochstellung hin, so verbleibt es so, läßt aber bald den Kopf sinken. Die spontane Bewegungsmöglichkeit ist nicht ganz aufgehoben, da von Zeit zu Zeit von dieser Stellung aus der Versuch gemacht wird, den Kopf wieder zu heben. Legt man das Tier wieder auf den Rücken, so bleibt es ohne jede Atemstörung auch in dieser Lage. Die Endwirkung ist die Lähmung des Atmungszentrums.

Bei Fröschen zeigt sich nach subkutaner Beibringung von 0,003—0,005 g des Haemanthinhydrochlorids nach zirka 10 Minuten eine Trägheit und Schlaffheit der Bewegung, die allmählich in Lähmung übergeht. Ein so behandeltes Tier kann man nach der angegebenen Zeit auf den Rücken legen, ohne daß es den Wunsch betätigt, seine normale Haltung wieder einzunehmen. Dagegen sitzt es normal mit richtig angezogenen Beinen, wenn man es umdreht. Es macht auch dieses Verhalten durchaus den Eindruck eines bestehenden narkotischen Stadiums. Dies hält freilich nicht lange an. Schon nach etwa 15 Minuten stellt sich eine erhöhte Reflexerregbarkeit ein, die in allmählicher Zunahme zu einem Reflextetanus auswächst, der 24 Stunden und länger anhalten kann. Dabei besteht eine absolute Bewegungslähmung.

Die Herzpulsationen ändern sich quantitativ und qualitativ nur wenig. Bisweilen fand ich nach einer halben Stunde eine belanglose Zunahme um 6—8 Schläge, die aber bald wieder ungefähr der Normalzahl wich. In der Regel bleibt diese bis auf kleine Schwankungen — etwa 5 bis 6 Schläge abwärts — auch im tetanischen Stadium die gleiche. So sehr überlebt das Herz die übrigen Körperfunktionen, daß es ganz ohne Schutz freiliegend noch pulsiert, wenn das auf dem Rücken liegende Tier für sicher tot auch dadurch gelten kann, daß die Weichteile der vorderen Extremitäten trocken und eingeschrumpft aussehend geworden sind.

Die bei Warmblütern örtlich und resorptiv zustande kommende Pupillenerweiterung wurde etwas näher verfolgt. Sie wird nie maximal, hält aber nach Einbringung einer 2proz. Lösung in den Konjunktivalsack von Kaninchen 6—8 Stunden an.

Einem Kaninchen, dessen Pupillen 6 mm weit waren, wurden subkutan 0,02 g Haemanthinhydrochlorid injiziert. Die nun folgenden Symptome deckten sich mit den bereits geschilderten. Nach 11 Minuten hatten die Pupillen 6,5 mm und nach 28 Minuten, als der Kopf anfing herabzusinken, 7 mm, nach einer Stunde, als die Erholung wieder im Gange war, 6,5 mm und nach einer Stunde und 10 Minuten wieder 6 mm Durchmesser.

Ein Selbstversuch, den Herr Guillery anstellte, ergab das folgende:

Um 10 Uhr 35 Min. wurde ein Tropfen einer 2 proz. Lösung in das rechte Auge gebracht. Es stellte sich ziemlich lebhaftes Brennen und sofort starke Injektion mit vermehrter Tränenabsonderung ein. Das Brennen dauerte etwa 1/2 Minute und war von einem Gefühl der Spannung und Trockenheit, ähnlich wie nach Cocain gefolgt. Anästhesie war nicht vorhanden.

Nach 7 Minuten begann die Pupillenerweiterung und wurde nach 15 Minuten etwas deutlicher.

Nach 20 Minuten setzte die Akkomodationsstörung ein. Der Nahepunkt war um 3—4 cm abgerückt.

Nach 25 Minuten war die Pupille etwa doppelt so weit wie die dem Fenster zugewandte linke.

Der Zustand war nach 50 Minuten noch der gleiche, die Hyperämie war fast wieder geschwunden, ganz erst nach 1 Stunde 25 Minuten.

Nach 3 Stunden 25 Minuten nahm die Mydriasis ab. Die Akkomodationsstörung war verschwunden.

Am folgenden Morgen bestand noch eine geringe aber deutliche Differenz.

* * *

In dem Haemanthin ist ein Narkotikum zu erblicken. Bis auf die in meinen Versuchen wenig ausgesprochene Herzwirkung ähneln die übrigen Symptome am meisten denen der Tropeïne. Die Ähnlichkeit tritt auch, nach dem, was aus Vergiftungen an Menschen mit dem Pflanzensaft hervorgeht, in manchen subjektiven Empfindungen hervor, z. B. in der Trockenheit des Mundes, der allgemeinen Körperschwäche und den Delirien. Es werden sich, sobald einmal das Alkaloid Handelsobjekt geworden sein wird und man umfangreichere Versuche an Menschen damit wird anstellen können, spezielle Indikationen für den arzneilichen Gebrauch festlegen lassen. Vor allem käme die, auch vom Unterhautgewebe aus erzielbare, Brechwirkung sowie die narkotische Einwirkung in Frage. Man wird dann abzuwägen haben, welche der angeführten Wirkungen als die arzneilich wertvollste in den Vordergrund zu stellen ist.