

III.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Dorpat.

16.

Pharmakologische Studien über *Podophyllum peltatum*.

Von

Dr. Valerian Podwysstzki,

Privatdocent und Assistent am pharmakologischen Institut.

Das Rhizom von *Podophyllum peltatum* (amerik. May-apple; mandrake) wird seit dem Ende des vorigen Jahrhunderts in Nordamerika auf Grund seiner emetischen und purgirenden Wirkungen als Arzneimittel gebraucht. In den letzten drei Decennien wurde es theils durch die amerikanischen, theils durch zahlreiche englische Publicationen¹⁾ auch den europäischen Aerzten bekannt und das daraus bereitete Podophyllin ist in neuerer Zeit vielfach nach seinen chemischen und therapeutischen Eigenschaften untersucht worden. Bekanntlich ist dieses Präparat keine reine einheitliche Substanz, sondern ein Gemenge, das in Form eines grau-gelblich-grünlichen Pulvers durch Fällung einer concentrirten alkoholischen aus dem Rhizom gewonnenen Tinctur mit Wasser erhalten wird. Alle bisherigen Versuche, dieses Podophyllin weiter zu reinigen und ein chemisches Individuum daraus zu isoliren, sind erfolglos geblieben.

Die meisten Autoren stellen das wirksame Princip zu den „Harzen“ — Buchheim hält es auf Grund seiner Untersuchungen für das Anhydrid einer unwirksamen Säure, der Podophyllinsäure, welche durch Einwirkung von Alkalien aus dem Podophyllin entsteht.

Als ich vor Jahresfrist einige chemische Versuche mit dem käuflichen Podophyllin anstellte, beobachtete ich, dass man in sehr einfacher Weise eine schön krystallinische Substanz aus demselben isoliren kann, welche allen früheren Untersuchern entgangen war. Es

1) Vgl. Literaturverzeichniss am Ende dieser Abhandlung.

schien mir daher lohnend genug, diese Droge sowie auch das Rhizom selbst von Neuem einer eingehenden chemischen Bearbeitung zu unterwerfen. Unsere Kenntnisse über die wirksamen Bestandtheile der *Drastica* haben seit Buchheim's Untersuchungen keine wesentlichen Fortschritte mehr gemacht. Es bot sich mir einige Aussicht, durch das Studium der Podophyllumstoffe der Erkenntniss einerseits der chemischen Natur und andererseits dem bisher so räthselhaften Wesen der Wirkung dieser interessanten Gruppe von Heilmitteln etwas näher zu rücken, wenn auch gerade die bisherigen Ergebnisse der therapeutischen Anwendung des Podophyllins ihm nach der Seite der praktischen Verwendbarkeit kein allzu günstiges Prognosticum stellen liessen. Im Verlaufe meiner Untersuchungen bemerkte ich indessen bald, dass man es im Podophyllin nicht nur mit einem, sondern mit verschiedenen, theils wirksamen, theils unwirksamen Bestandtheilen zu thun hat. Die Trennung und Reindarstellung derselben kostete mehr Zeit, als es beim Beginn der Arbeit den Anschein hatte. Und wenn ich auch heute nach einjährigem Arbeiten in der Lage bin, im Allgemeinen über die wesentlichen Bestandtheile der Podophyllumwurzel, ihre Eigenschaften, Zusammensetzung und Wirkung befriedigende Auskunft zu geben, so bleibt mir doch noch reichliches Material für eine zweite Arbeit über den [gleichen Gegenstand übrig. Für dieselbe bedarf ich eines grösseren Vorraths des Rhizoms. Da derselbe mir gegenwärtig nicht zu Gebote steht und voraussichtlich erst nach einigen Monaten hier anlangen wird, so nehme ich keinen Anstand, einstweilen die bisher erlangten Resultate der Oeffentlichkeit zu übergeben.

Was den experimentell pharmakologischen Theil meiner Arbeit betrifft, so habe ich bisher nur im Allgemeinen die Wirkung der von mir isolirten Stoffe untersucht — die Symptomatologie. Eine physiologische Analyse der interessanten und intensiv toxischen Wirkungen hoffe ich in der nächsten Abhandlung nachliefern zu können.

Im Interesse der Kürze und Uebersichtlichkeit greife ich der Detailschilderung meines Versuchsplanes vor, indem ich zunächst in groben Umrissen die erhaltenen Resultate skizzire.

1. Aus *Rhizoma podophylli* und aus Podophyllin erhält man nach einer nachher darzulegenden Methode eine farblose, nur schwierig krystallisirende Substanz, die in Wasser wenig, in Spiritus leicht löslich ist, enorm bitter schmeckt und in alkoholischer Lösung ganz schwach sauer reagirt. Ihre Wirkung ist eine sehr intensive. 1—5 Milligramm tödten eine Katze; ich nenne sie bis auf weiteres Podophyllotoxin.

2. Aus diesem Körper sowie aus der Wurzel und aus dem käuflichen Podophyllin erhält man durch Einwirkung von wässrigem Ammon oder Kalkhydrat zwei weitere Körper, deren einer krystallinisch, chemisch indifferent, in Wasser unlöslich und wirksam ist; wegen seines stark bitteren Geschmacks schlage ich für ihn den Namen Pikropodophyllin vor; mit dem Alkali verbindet sich eine zweite Substanz, die isolirt stark sauer reagirt, in heissem Wasser sich leicht löst. Ich bezeichne sie als Podophyllinsäure.

Beide Körper sind vermuthlich im Podophyllotoxin zu einer Substanz vereinigt.

3. Enthalten Rhizoma Podophyll. und Podophyllin eine unwirksame, in gelben Nadeln krystallisirende Substanz mit den Eigenschaften des Quercetins.

4. Aus beiden Drogen erhält man reichliche Mengen eines grünen Oels und einer krystallinischen Fettsäure, welche beide ohne Wirkung sind.

Bei der Reindarstellung der wirksamen Substanzen aus Podophyllum peltatum handelt es sich vor Allem darum, die unter 3 und 4 genannten Stoffe möglichst vollständig abzutrennen. — Als Material für meine Arbeiten diente mir entweder das aus verschiedenen Fabriken bezogene käufliche Podophyllin oder das Rhizom. Aus letzterem bereitete ich mir behufs weiterer Verarbeitung eine dem käuflichen Podophyllin analoge Substanz. In neuerer Zeit werden die käuflichen Podophylline aus der alkoholischen Tinctur der Wurzel durch Wasser mit Zusatz von Salzsäure oder Alaunlösung gefällt. Ich vermied diese Zusätze, weil ich die Erfahrung machte, dass durch die Einwirkung derselben stark gefärbte Zersetzungsproducte entstehen, welche die Gewinnung ganz reiner Endproducte wesentlich erschweren.

Die Reinigung meiner Präparate von dem Quercetin-ähnlichen Körper und den Fetten erzielte ich nun durch folgende einfache Methode. Die käuflichen, oder aus dem Rhizom bereiteten Podophylline wurden in einem geräumigen Kolben in fein gepulvertem Zustande mit etwa dem zehnfachen Volumen Chloroform übergossen und auf dem Wasserbade einige Zeit damit digerirt. Das Chloroform wird so lange von dem ungelösten Rückstande abfiltrirt und durch neues ersetzt, als die Auszüge noch gefärbt erscheinen und deutlich bitter schmecken. Die Operation muss in der Regel 6—8-mal wiederholt werden. Von den gesammelten Chloroformauszügen wird das Chloroform abdestillirt, bis die Masse die Consistenz eines dünnen Syrups erlangt hat. Dieser wird dann in einer Porzellan-

schale auf dem Wasserbade vollends von Chloroform befreit. (Setzt man die Destillation des Chloroformauszuges zu lange fort, so gelingt es nur schwer den ungemein zähen Rückstand aus dem Destillationskolben zu entfernen.) Nunmehr wird der eingedickte Chloroformauszug so lange mit erneuten Mengen von Petroleumäther auf dem Wasserbade ausgelaugt, bis alles Fett in Lösung gegangen ist.

Die ersten Portionen des Petroleumäthers färben sich intensiv dunkelgrün, die späteren hell grünlichgelb. Während des Digerirens mit dem Petroleumäther bläht sich die zähe Masse des Chloroformextracts stark auf und muss fortwährend mit einem Glasstab gut zerdrückt werden. Mit der fortschreitenden Befreiung von Fett wird die Masse mehr und mehr bröcklig und pulvrig und verwandelt sich zuletzt von selbst in ein hell graugelbliches Pulver. Die letzten Petroleumätherauszüge enthalten viel von diesem feinen Pulver aufgeschlämmt und werden behufs Trennung von demselben nach längerem Absetzen durch ein Filter gegossen.

Nach dem Verdunsten dieser Auszüge hinterbleibt eine dunkelgrüne Salbe, aus welcher nach einiger Zeit eine farblose Fettsäure in Krusten reichlich auskrystallisirt. In der Mutterlauge bleibt ein grünes unangenehm riechendes fettes Oel. Ich habe diese fetten Substanzen zunächst nicht weiter untersucht, da sie sich als völlig unwirksam erwiesen.

Der Petroleumäther nimmt also von den wirksamen Bestandtheilen des Podophyllum nichts in Lösung auf, während der Chloroformauszug in hohem Grade sich als wirksam erweist. Die Herstellung dieses Auszugs aus dem Podophyllum empfiehlt sich aus dem Grunde, weil der unwirksame Quercetin-artige Körper nur sehr schwer und in kleinen Mengen in Chloroform löslich ist. Auf diese Weise gelingt es also, gerade denjenigen Stoff zum grössten Theil abzutrennen, der besonders durch seine gefärbten Zersetzungsproducte die schwierigst zu beseitigenden Verunreinigungen bedingt.

Der in Chloroform unlösliche Rückstand ist in der Regel nicht ganz unwirksam, weil eine ganz vollständige Erschöpfung derselben nur schwer und mit einem unverhältnissmässig grossen Kostenaufwand zu erreichen ist. Der Rückstand dient weiter zur Darstellung des Quercetin-artigen Stoffes (s. unten), während das entfettete, feingepulverte Chloroformextract die Muttersubstanz für die wirksamen reinen Podophyllumstoffe abgibt.

Ich wende mich nun zu der Beschreibung der Darstellung und der Eigenschaften jedes einzelnen der oben angeführten von mir erhaltenen Producte.

1. Das Podophyllotoxin.

Aus später darzulegenden Gründen war es mir in hohem Grade wünschenswerth, den Chloroformauszug ohne Anwendung irgend welcher differenter Reagentien möglichst von allen Farbstoffen und Verunreinigungen zu trennen. Ich gewahrte sehr bald, dass trotz der energischen Behandlung mit Petroleumäther in dem Extract immer noch kleine Mengen von Fett zurückgehalten werden, und dass ausserdem, wenn auch geringe, so doch deutlich nachweisbare Mengen des färbenden Quercetin-artigen Körpers mit in den Chloroformauszug übergehen. Von diesen Resten galt es also die gewonnene Masse zu befreien.

Zur weiteren Reinigung des entfetteten Chloroformauszuges löst man denselben von Neuem in Chloroform, wozu längeres Digeriren auf dem Wasserbade dienlich ist. Die hellbraun gefärbte Lösung lässt man erkalten und 1—2 Tage in der Kälte stehen. Dabei scheiden sich mehr oder weniger erhebliche Mengen eines gelblichen Stoffes aus, von dem die Lösung abfiltrirt wird. Es sind dies zum grössten Theil die kleinen Quantitäten des von dem Chloroform aufgenommenen Quercetins.

Das Filtrat wird durch Destillation bis auf Consistenz eines leicht flüssigen Syrups eingedickt und dieser in ein Gefäss gegossen, welches circa das 100fache Volum Petroleumäther enthält. Letzterer färbt sich dabei stets noch deutlich gelb; der in ihm unlösliche wirksame Stoff fällt als feines weisses Pulver heraus. Man lässt etwa 24 Stunden absetzen und filtrirt sodann. Auf dem Filter hinterbleibt das Podophyllotoxin als weisses Pulver, das bei 30—40° C. getrocknet wird.

Erhält man so ein noch etwas gefärbtes Präparat, so wiederholt man die oben beschriebene Procedur (Auflösen in Chloroform, 24-stündiges Stehen, Filtriren, Eingiessen des Syrups in Petroleumäther u. s. w.). Das so erhaltene Product ist amorph, farb- und geruchlos und wird beim Zerreiben ungemein stark elektrisch. Es löst sich kaum in kaltem, etwas mehr in kochendem Wasser, beim Erkalten erfolgt neblige Trübung der wässrigen Lösung. Chloroform, Aether, schwacher und starker Spiritus lösen die Substanz, besonders beim Erwärmen in allen Verhältnissen. Aus einer heiss bereiteten schwach alkoholischen Lösung fällt beim Erkalten nichts heraus. Die spirituös-wässrige Lösung schmeckt ungemein intensiv und anhaltend bitter und röthet schwach das blaue Lakmuspapier. Sämmtliche Lösungen haben eine ganz schwache gelbliche Farbennüance, um so

mehr, je concentrirter sie sind. Zur Controle für die Reinheit des Präparates dient ausser der Farbe das Verhalten desselben in alkoholischer Lösung zu Eisenchlorid. Je mehr es noch mit dem Quercetin-artigen Bestandtheil des Podophyllins verunreinigt ist, desto stärker wird die Lösung durch Eisenchlorid dunkelgrün resp. schwarz gefärbt. (Diese Reaction stellt man am besten so an, dass man eine kleine Menge der trockenen Substanz auf ein Stückchen Filtrirpapier bringt, durch einen Tropfen starken Spiritus auflöst und dann das mit der Lösung durchtränkte Papier mit Eisenchlorid betupft.)

Die Substanz schmilzt bei 115—120 ° C., nachdem sie schon bei 95 ° C. aus dem pulvrigen in einen gummiartigen Zustand übergegangen ist. Bei 230 ° C. beginnen sich weisse Dämpfe zu entwickeln, während die Masse mehr und mehr sich bräunt und bei weiterem Erhitzen allmählich verkohlt. Auf dem Platinblech verbrennt sie ohne Spur eines Rückstandes.

Kurz vor Abschluss dieser Arbeit gelang es mir noch, das Podophyllotoxin, welches man entschieden für den genuin wirksamen Bestandtheil der Rad. Podophylli betrachten muss, nach einer anderen einfacheren Methode in noch grösserer Reinheit zu gewinnen. Ich vermischte eine alkoholische Lösung meines entfetteten Chloroformauszuges mit Bleioxydhydrat, und dampfte das so erhaltene breiartige Gemisch auf dem Wasserbade zur Trockene ein. Der Rückstand wurde gepulvert und mit Aether extrahirt und das noch gefärbte ätherische Extract durch Thierkohle entfärbt. Man erhält so zuletzt eine fast völlig farblose ätherische Lösung, woraus bei spontaner Verdunstung das Podophyllotoxin in weissen Flocken und Krusten ausfällt, die noch feucht unter dem Mikroskop betrachtet deutliche nadelförmige Krystalle erkennen lassen. Ueber die elementare Zusammensetzung des Podophyllotoxins hoffe ich in der nächsten Abhandlung die erforderlichen Mittheilungen machen zu können.

Was die Wirkung des Podophyllotoxins anlangt, erweist es sich nach zahlreichen theils mit der nach der ersten Methode gewonnenen amorphen, theils mit der zuletzt beschriebenen krystallinischen Modification angestellten Versuchen an Hunden und Katzen als intensiv giftig. 0,005 Grm. tödten bei subcutaner Application mit Sicherheit eine Katze unter den später zu beschreibenden Erscheinungen.

2. Das Pikropodophyllin.

Die Darstellung dieses neuen und interessanten Körpers geschieht nach meinen Erfahrungen am zweckmässigsten in folgender Weise.

Der entfettete Chloroformauszug des Podophyllins (vgl. o. S. 32) wird in wenig Spiritus von 85° gelöst, so dass die Lösung die Consistenz eines dünnen Syrups erhält. Dieser wird mit der erforderlichen Menge frisch gelöschten Kalks zu einem dicken Brei angerührt und im Wasserbade unter beständigem Umrühren bis zur Trockene eingedampft.

Der Rückstand wird gepulvert und in einem Kolben mit 95° Spiritus übergossen, so dass die Flüssigkeit etwa einen Finger breit über der pulvrigen Masse steht. Dieses Gemisch wird auf dem Wasserbade unter beständigem Umrühren bis zum Kochen erwärmt, hierauf nach einigem Absetzen die spirituöse Flüssigkeit in eine Porcellanschale filtrirt und der spontanen Verdunstung überlassen. Der auf dem Filter gebliebene Rückstand wird in den Kolben zurückgebracht und von Neuem so lange mit 95° Spiritus ausgekocht bis dieser nicht mehr deutlich bitter schmeckt. Die einzelnen spirituellen Filtrate lässt man getrennt in Porcellanschalen verdunsten. Sie zu vereinigen ist deshalb unzuweckmässig, weil die späteren immer weniger Farbstoff enthalten, als die ersteren. Beim allmählichen Verdunsten des Spiritus, das bis zum völligen Eintrocknen mehrere Tage lang fortgesetzt wird, scheiden sich grosse Mengen nadelförmiger Krystalle aus, die mit mehr oder weniger braungelben Farbstoffen verunreinigt sind. Um sie davon zu befreien, werden sie mit 50° Spiritus übergossen und wiederum einen Tag in der Kälte stehen gelassen. Dieser Spiritus löst die Farbstoffe, nicht aber die Krystalle. Nach dem Abgiessen der gefärbten Flüssigkeiten bringt man die Krystallmassen auf ein Papierfilter und wäscht nun noch so lange mit 70° Spiritus bis der letzte Rest von Farbstoff ausgezogen ist. Der kleine Mengen von Pikropodophyllin in Lösung mitführende Waschspiritus wird gesammelt und ebenso weiter verarbeitet. Schliesslich erhält man so auf dem Filter reichliche Quantitäten schneeweisser, seideglänzender Krystalle, die beim Trocknen im Luftbade zu einer asbestartigen glänzenden Masse verfilzen.

Die Ausbeute an dieser Substanz beträgt ungefähr 8—10 pCt. des käuflichen Podophyllins. — Ebenso leicht wie aus diesem kann Pikropodophyllin auch aus dem oben beschriebenen amorphen Podophyllotoxin gewonnen werden. Eine andere, weniger bequeme, aber kaum weniger einfache Methode der Darstellung des Pikropodophyllins besteht darin, dass man den entfetteten Chloroformauszug des Podophyllins mit wässrigem Ammoniak so lange in der Kälte extrahirt, bis die Flüssigkeit nur noch eine schwach gelbe Farbe hat. Anfangs färbt sich das Wasser stark braun; die Färbung nimmt

aber allmählich an Intensität ab. Der bei der Behandlung mit Ammoniakliquor unlöslich gebliebene Theil besteht fast aus reinem Pikropodophyllin; man sammelt denselben auf einem Filter, wäscht gut aus bis alles Ammoniak beseitigt ist und löst dann in starkem Spiritus, woraus das Pikropodophyllin wie oben beschrieben, leicht rein erhalten wird.

Was nun die näheren Eigenschaften dieses Stoffes betrifft, so zeichnet er sich vor Allem durch seine leichte Krystallisirbarkeit aus. Er krystallisirt aus allen Lösungsmitteln und wird auch aus der spirituösen Lösung durch Wasser in Form äusserst feiner Nadeln krystallinisch ausgefällt. Beim langsamen Verdunsten seiner stark concentrirten Lösungen krystallisirt Pikropodophyllin in makroskopischen Nadeln von beträchtlicher Länge, die sich meistens zu zierlichen Sternen centrisch anordnen. Unter dem Mikroskop ist zu erkennen, dass die Krystalle äusserst dünne, biegsame Prismen sind, die an den Endflächen häufig Einkerbungen zeigen. Ist das Pikropodophyllin nicht völlig von fremden Beimischungen gereinigt, so krystallisirt es in kleinen mikroskopischen Nadeln, die meistens kleine Sterne bilden. Reines Pikropodophyllin löst sich langsam in kaltem, rascher in heissem Alkohol von 95°. Schwächerer Spiritus nimmt in der Kälte nur wenig auf. Das beim Erwärmen gelöste fällt aus schwach alkoholischer Lösung beim Erkalten in Krystallen wieder heraus. Sehr leicht löst es sich in Chloroform, reichlich auch in Aether und Essigäther, gar nicht in Benzin und Petroleumäther. In kaltem sowie in kochendem Wasser ist Pikropodophyllin so gut wie unlöslich, wenn es auch bei längerem Kochen dem Wasser einen deutlich bitteren Geschmack verleiht. Fette (Oliven-Mandelöl) lösen das Pikropodophyllin reichlich in der Wärme, ebenso auch wässrige Lösungen von Natronseife. Doch erfolgt auch aus diesen Lösungsmitteln nach dem Erkalten theilweise Ausscheidung von krystallinischem Pikropodophyllin.

Die alkoholische Lösung der Substanz verändert Pflanzenfarben absolut nicht; ihr Geschmack ist geradezu unerträglich bitter und ungemein nachhaltig. Pikropodophyllin ist geruchlos. Es schmilzt erst zwischen 195—200° C. zu einer farblosen, syrupdicken Flüssigkeit. Bei 260° C. fängt es an sich stark zu bräunen und bei weiterer Erhitzung allmählich zu verkohlen. Es ist nicht sublimirbar. Auf Platinblech verbrennt es unter sehr starkem Russen ohne Rückstand.

Dass es unter 200° C. sich nicht zersetzt geht daraus hervor, dass das geschmolzene Präparat zu einer krystallinischen Masse er-

starrt, die alle Eigenschaften des reinen Pikropodophyllins erkennen lässt.

Concentrirte Schwefelsäure löst und färbt die Substanz rothbraun. Die rothbraune Farbe geht allmählich in schmutziggrün über.

Interessant ist das Verhalten der Substanz zu Eisessig. Sie löst sich darin bei leichtem Erwärmen in reichlicher Menge; lässt man den Eisessig spontan allmählich verdunsten, so scheiden sich daraus prachtvolle zu Sternen gruppirte breite tafelförmige Prismen aus. Auch wässrige Essigsäure löst ziemlich viel Pikropodophyllin beim Erwärmen. Nachdem zunächst mit voller Bestimmtheit ermittelt worden war, dass das Pikropodophyllin keinen Stickstoff enthält, wurden behufs Feststellung der elementaren Zusammensetzung 0,2958 Grm. im Platinschiffchen im Sauerstoffstrom bei vorgelegtem Kupferoxyd verbrannt. 0,3100 Grm. über Schwefelsäure getrockneten Pikropodophyllins verloren nach mehrstündigem Erhitzen im Luftbad (bis zur Gewichtsconstanz) 0,0142 = 4,58 pCt. 0,2958 Grm. gaben bei der Verbrennung

$$\begin{array}{r} 0,7345 \text{ CO}_2 = 0,2003 \text{ C} = 67,71 \text{ pCt.} \\ 0,1415 \text{ H}_2\text{O} = 0,0174 \text{ H} = 5,88 \text{ pCt.} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \text{O} = 26,41 \text{ pCt.} \\ \hline 100,00 \end{array}$$

Durch Einwirkung oxydirender Substanzen (Salpetersäure, Braunerstein und Schwefelsäure u. s. w.) erhielt ich bis jetzt keine charakteristischen Producte. Durch Alkalien in alkoholischer Lösung (spirituösen Ammoniakliquor) wird das Pikropodophyllin in eine Substanz von deutlich saurer Reaction übergeführt, deren nähere Untersuchung ich mir für die nächste Abhandlung vorbehalte.

Das Pikropodophyllin äussert bei zweckentsprechender Application an Menschen und Thieren die charakteristischen emetokathartischen Wirkungen des Podophyllins. Nach meinen ersten Versuchen, bei welchen ich dasselbe Katzen in Substanz und per os beibrachte, hielt ich es für völlig unwirksam. Bald stellte es sich indessen heraus, dass dies ein Irrthum war, dass vielmehr nur das Zustandekommen der Wirkung durch die ungemein geringe Löslichkeit des Präparats sehr erschwert wird. In heissem Olivenöl gelöst wirkt der Stoff ganz analog dem Podophyllotoxin; nur erweist sich die Wirkung als eine bedeutend schwächere; zur Tödtung einer Katze sind mindestens 0,03 Grm. erforderlich. Diese relativ geringe Wirksamkeit wird offenbar durch schwierige Assimilirbarkeit des krystallinischen Körpers bedingt. Auf subcutanem Wege kann er überhaupt nicht gut applicirt werden, da die alkoholischen Lösungen, sobald sie mit

den wässrigen Gewebssäften in Berührung kommen, sofort alles Pikropodophyllin krystallinisch ausfallen lassen, wovon man sich durch genaue Besichtigung der Einstichwunde leicht überzeugen kann. Bei der Application per os geht stets ein grosser Theil der Substanz durch das Erbrechen wieder verloren und dass auch im Verdauungskanal stets ein Theil der gelösten Substanz wieder auskrystallisirt, geht daraus hervor, dass die ersten Fäcalentleerungen immer mit den charakteristischen nadelförmigen Krystallen des Körpers gemengt sind.

3. Die Podophyllinsäure.

Buchheim, der aus dem käuflichen Podophyllin durch Reinigung mittelst Aether und essigsäuren Bleis eine meinem amorphen Podophyllotoxin ähnliche Substanz gewonnen hatte, gibt an, dass durch Behandlung derselben mit alkoholischer Kalilauge eine Säure entstehe, die wohl noch etwas bitter schmecke, die purgirenden Wirkungen des Podophyllins aber nicht mehr besitze. Sie ist in Aether unlöslich und zeichnet sich besonders dadurch aus, dass ihre heiss bereiteten alkoholischen oder wässrigen Lösungen beim Erkalten gelatinös erstarren.

Buchheim hält die wirksame Substanz des Podophyllins für das Anhydrid dieser Säure. Letztere bildet sich nach seiner Meinung nicht nur unter dem Einfluss von Alkalien, sondern auch beim Abdestilliren und Eintrocknen ätherischer Lösungen des Anhydrids unter der Luftpumpe, weshalb auch letzteres niemals ganz frei von der Säure erhalten wird und auch das käufliche Podophyllin stets geringe Menge davon enthält.

Ich bin in der Lage, im Folgenden mehrere der Buchheim'schen Beobachtungen vollständig bestätigen zu können. Dagegen glaube ich, dass sich seine Anhydridhypothese für das Podophyllin schwer wird aufrecht erhalten lassen.

Hinsichtlich der Podophyllinsäure habe ich selbst folgende Erfahrungen gemacht.

Ich habe sie nach zwei verschiedenen Methoden dargestellt.

Man löst das entfettete Chloroformextract des Podophyllins in wenig Aether und schüttelt die ätherische Lösung mit Kalkwasser, das sofort eine stark gelbe Farbe annimmt; Pikropodophyllin scheidet sich in flockigen Krystallmassen aus. Man lässt nunmehr den Aether verdunsten und versetzt die wässrige Flüssigkeit nach dem Abfiltriren des ausgeschiedenen Pikropodophyllins mit einer Säure, am besten Essigsäure. (Auch durch Einleiten von Kohlensäuregas gelangt man zum Ziel.)

Durch die Säure wird die Kalkverbindung der Podophyllinsäure zersetzt und letztere fällt, als in kaltem Wasser unlösliche Substanz in Form eines voluminösen Niederschlages aus. Dieser Niederschlag wird auf dem Filter gesammelt, mit Wasser gut gewaschen und hierauf in Alkohol gelöst. Bei langsamem Verdunsten bildet sich eine voluminöse, froschlauchähnliche Gallerte, die unter dem Mikroskop betrachtet, sphäroidale, manchmal auch sternförmige durchsichtige Bildungen erkennen lässt. Diese Substanz schmeckt intensiv bitter, röthet sehr stark Lakmus und wirkte bei subcutaner Application an Katzen zu 0,02 Grm. tödtlich.

Ich glaubte anfangs in dieser Säure eine zweite wirksame Substanz gefunden zu haben.

Da sie indessen beim Umkrystallisiren aus Alkohol stets noch etwas gefärbt erschien, so versuchte ich sie noch weiter zu reinigen und erfuhr hierbei, dass die Säure noch mit reichlichen Mengen von Pikropodophyllin vermenget war. Ich band sie nochmals an Kalk, zersetzte die Kalkverbindung wieder mit Essigsäure und löste die ausgeschiedene Gallerte von Neuem in starkem Alkohol. Aus diesem krystallisirte nun zunächst während der Nacht eine reichliche Menge von Pikropodophyllin heraus, das den Wänden der Glasschale anhaftete. Ich goss nun die klare alkoholische Lösung von diesen ausgeschiedenen Krystallen ab in eine andere Schale und liess vollends verdunsten. Es bildete sich auch hier wieder eine diesmal völlig farblose Gallerte, die aber nicht mehr aus sphäroidalen Krystallen bestand, sondern völlig amorph war und absolut nicht mehr bitter schmeckte. Sie hatte ausserdem alle Wirkung auf Thiere verloren. Ihre sonstigen Eigenschaften waren geblieben. Sie reagirte stark sauer, löste sich reichlich in kochendem Wasser und in Spiritus und gestand beim Auskrystallisiren aus concentrirter alkoholischer Lösung zu einer froschlauchartigen Gallerte. Beim völligen Eintrocknen verwandelte sie sich in ein grauliches, sandartig anzuführendes Pulver.

Ganz hiermit übereinstimmende Resultate erhielt ich, indem ich den entfetteten Chloroformauszug mit Liquor Ammonii auf dem Filter extrahirte und das ammoniakalische Filtrat nach dem Eindampfen und Verjagen des Ammoniaks mit kochendem Wasser extrahirte. Auch hier erhielt ich zunächst die Säure mit Pikropodophyllin gemengt und in Folge dessen bitter schmeckend und wirksam.

Die näheren chemischen Eigenschaften, besonders die elementare Zusammensetzung dieser Gallertsäure habe ich noch nicht ermittelt, hoffe aber diese Lücke demnächst ausfüllen zu können.

Es entsteht nun die wichtige Frage, in welchem Verhältniss diese Säure zu der wirksamen Substanz, dem Pikropodophyllin steht. Die Buchheim'sche Anschauung, dass sie durch Wassereintritt aus der wirksamen Substanz entstehe, wird durch die Thatsache widerlegt, dass neben ihr stets das wirksame krystallinische Pikropodophyllin auftritt, dessen Existenz Buchheim vollständig entgangen war. Eine andere Frage aber ist die, ob Pikropodophyllin und Podophyllinsäure in der Radix Podophylli präformirt vorhanden sind, oder aber, ob beide durch die Einwirkung der Alkalien aus dem Podophylloxin als Spaltungsproducte entstehen. Ohne in dieser Frage jetzt schon ein definitives Urtheil fällen zu können, glaube ich doch mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen zu dürfen, dass der genuine wirksame Bestandtheil des Podophyllum, das Podophylloxin, durch die Einwirkung von Alkalien in zwei neue Körper zerfällt, deren einer in seinen Wirkungen der Muttersubstanz noch sehr nahe steht, während der andere eine unwirksame eigenthümliche Säure ist.

Nähere Aussagen über die chemischen Beziehungen dieser verschiedenen Substanzen zu einander sind selbstverständlich nur auf Grund weiterer eingehenderer chemischer Untersuchungen möglich.

4. Der Quercetin-artige Bestandtheil des Podophyllum.

Behufs der Reindarstellung dieses Körpers wird das mit Chloroform erschöpfte käufliche Podophyllin wiederholt mit Schwefeläther extrahirt. Von den vereinigten, stark gelb gefärbten Extracten wird der Aether abdestillirt und der Rückstand mehrmals auf dem Wasserbade mit Chloroform behandelt bis dieses nichts mehr von der Masse aufnimmt. Es hinterbleibt so eine strohgelbe Masse, die nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus Alkohol in Form äusserst kleiner citronengelber Nadeln erhalten wird.

Das gelbe Pulver ist geruch- und geschmacklos und färbt sich bei längerem Liegen an der Luft allmählich oberflächlich grünlich. Von Wasser wird es in der Kälte fast nicht, etwas reichlicher beim Kochen gelöst. In Spiritus, Aether und Essigäther ist es leicht löslich, sehr schwer löslich in Chloroform. In Alkalien löst es sich mit gesättigt gelber Farbe; essigsaures Blei erzeugt in der alkoholischen Lösung einen orangerother Niederschlag. Eisenchlorid färbt die alkoholische Lösung dunkel grünschwarz, eine Reaction, durch welche sich auch noch sehr kleine Mengen dieses Stoffes nachweisen lassen.

Durch concentrirte Schwefelsäure und Salpetersäure wird der

Stoff blutroth gefärbt; er schmilzt bei 247—250° C.; weiter erhitzt fängt er an sich zu schwärzen, zugleich entwickeln sich gelbe Dämpfe und an den Wänden des Gefässes setzt sich ein gelbes Sublimat ab, das, wie das Mikroskop zeigt, aus feinen, zu Sternen gruppirten gelben Nadeln besteht. 0,2115 Grm. bei 120° C. getrocknet gaben bei der Verbrennung im Sauerstoffstrome mit Kupferoxyd 0,4610 Grm. CO₂ entsprechend 0,1257 Grm. oder 59,37 pCt. C und 0,0765 Grm. H₂O entsprechend 0,0094 Grm. oder 4,47 pCt. H.

Da die Substanz als stickstofffrei befunden wurde, so ergibt sich für sie die procentweise Zusammensetzung:

C	59,37 pCt.
H	4,47 pCt.
O	<u>36,16 pCt.</u>

Beim Trocknen gab die Substanz 12,4 pCt. Wasser ab; dem Quercetin kommt nach Hlasiwetz und Pfaundler¹⁾ die Formel C₂₇H₁₈O₁₂ zu entsprechend der procentischen Zusammensetzung:

C	60,67
H	3,37
O	<u>35,96</u>

Die Uebereinstimmung dieser Zahlen mit den Resultaten unserer Analyse ist immerhin gross genug, um die Identität unseres Körpers mit dem Quercetin sehr wahrscheinlich zu machen. Auch in allen anderen Stücken (Sublimirbarkeit, Schmelzpunkt, Löslichkeitsverhältnisse, Verhalten gegen Eisenchlorid und Alkalien) zeigt der aus Podophyllin erhaltene Körper die grösste Aehnlichkeit mit dem Quercetin. Bei dem relativ untergeordneten Interesse, welches dieser völlig unwirksame Stoff für mich bot, habe ich es unterlassen weitere Analysen anzustellen, durch welche vielleicht die Identität mit dem Quercetin hätte sicher dargethan werden können.

5. Die Wirkungen der reinen Podophyllinstoffe.

Die Wirkungen des Podophyllins bei Thieren und Menschen sind durch die Untersuchungen von Anstie (17) und zahlreiche klinische Beobachtungen im Allgemeinen bekannt.

Ich habe bereits oben bemerkt, dass ich in dieser Abhandlung eine eingehendere Analyse derselben noch nicht zu geben beabsichtige; ich habe mich bisher nur zur Orientirung mit der Symptomatologie derselben beschäftigt.

Meine Thierversuche sind mit Podophyllotoxin, mit Pikropodo-

1) Ann. Chem. u. Pharm. CXII. 96.

phyllin und mit unreiner Podophyllinsäure (noch Pikropodophyllin-haltig) angestellt.

Es wurde bereits oben angeführt, dass das Podophyllotoxin am stärksten und raschesten toxisch wirkt. Dieser Stoff, sowie auch die unreine Podophyllinsäure können bei ihrer relativ leichten Löslichkeit bequem subcutan applicirt werden, während ich das Pikropodophyllin bisher nur bei interner Anwendung der Auflösung in Oel wirksam befand. Die mit den beiden zuerst genannten Substanzen angestellten Versuche machen es nun zunächst unzweifelhaft, dass die Wirkung keine locale genannt werden kann, und dass dem Podophyllin neben seinen emetokathartischen exquisite Wirkungen auf das centrale Nervensystem zukommen.

Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen wirkt das Podophyllin, intern applicirt, beim Menschen auffallend langsam; zum mindesten dauert es 12, häufig aber 24—36 Stunden ehe die purgirende Wirkung sich einstellt. Damit stimmen auch unsere Versuche mit Pikropodophyllin an Katzen überein, wo die Wirkung, wenn auch niemals 12, so doch mindestens 3—7 Stunden auf sich warten liess, aber nach Qualität und Intensität der Vergiftungserscheinungen nicht im Geringsten hinter den Wirkungen der leichter resorbirbaren Substanzen zurückblieb. Die Wirkung beginnt bei Katzen und Hunden regelmässig damit, dass die Thiere häufige Leckbewegungen ausführen, etwas unruhig werden und hierauf einmal oder zweimal heftig erbrechen. Daran reihen sich nun nach subcutaner Application des Giftes rascher, nach interner langsamer häufig wiederholte Darmausleerungen, durch welche anfangs breiige später schleimige, gegen das Ende des Lebens blutig tingirte Massen heraufbefördert werden. Häufig, aber keineswegs regelmässig, sind die Dejectionen stark gallig gefärbt. Bald sind sie sehr copiös und dünnflüssig, bald spärlich. Gegen das Ende des Lebens habe ich mehrmals farblose glasig-gallertige, fast nur aus Epithel und Schleim bestehende Massen beobachtet. Das Erbrechen sistirt zuweilen in den späteren Stadien, kann aber auch bis zuletzt mit grosser Heftigkeit sich wiederholen.

Sehr häufig befinden sich im Erbrochenen Eingeweidewürmer. Zu den selteneren Erscheinungen gehört profuse Salivation, die ich bisher nur nach interner Anwendung des Giftes auftreten sah. Die nervösen Symptome beginnen bei subcutaner Application des Podophyllotoxins sehr bald ($1\frac{1}{2}$ —2 Stunden nach der Vergiftung) mit Coordinationsstörungen in den hinteren Extremitäten. Die Thiere werfen beim Gehen die Hinterbeine ungeschickt durch einander und

fallen leicht zu Boden. Dazu gesellt sich eine rasch zunehmende Schwäche, die nicht immer im geraden Verhältniss zu der Heftigkeit der gastrointestinalen Symptome steht. Die Respiration wird enorm frequent und die Temperatur sinkt bedeutend. Gegen das Ende des Lebens sah ich mehrmals heftige klonische Krämpfe sich einstellen. Der Tod erfolgt in einem komatösen Zustande.

Bei sofort nach seinem Eintritt vorgenommener Section findet man das Herz noch thätig, die Schleimhaut des Magens ist fast ausnahmslos stark fleckig geröthet, sehr feucht und mässig geschwellt; die Därme meistens stark contrahirt; die Darmschleimhaut in der Regel viel weniger hyperämisch als der Magen, aber in der ganzen Ausdehnung sehr stark succulent und mit Schleim und abgestossenem Epithel bedeckt. Bei Hunden fand ich mehrmals kleine Substanzverluste im Ileum. Die Leber ist auffallend klein und matsch, sehr dunkel und blutreich, die Gallenblase häufig prall angefüllt.

ANHANG.

Versuchsprotokolle.

I. Käufliches Podophyllin.

No. 1. Weisse Katze, erhielt den 3. Mai um 1 Uhr 45 Nachmittags 0,06 des käuflichen Podophyllins in Pulverform in einer Oblate innerlich.

Um 6 Uhr — Erbrechen.

„ 6 „ 30' Darmausleerung.

„ 6 „ 40' Erbrechen von Schleim.

In der Nacht einmal Darmausleerung. Den 4. Mai Morgens nahm sie keine Nahrung; den Tag über erfolgte einmal eine geringe Darmausleerung. Den 5. Mai frass sie, es erfolgte den Tag über keine weitere Wirkung; das Thier war munter und wurde freigelassen.

No. 2. Grosse Katze, 10. Mai 10 Uhr Vormittags erhält 0,02 Grm. käufliches Podophyllin als Pulver in einer Oblate 0,02 per os.

Um 4 Uhr 30' Nachmittags als erste Wirkung eine sehr flüssige Ausleerung. Um 5 Uhr 30' abermalige Ausleerung von Schleim und Erbrechen einer hellen Flüssigkeit. Um 6 Uhr, aus dem Anus fliesst etwas schleimige Flüssigkeit.

11. Mai nimmt keine Nahrung, verhält sich ruhig. Im Laufe des Tages einige Ausleerungen nicht grosser Mengen Schleims, kein Erbrechen.

12. Mai nimmt etwas Nahrung, hatte den Tag über keine Ausleerungen mehr.

13. Mai fängt an Fleisch zu fressen und wird munterer.

14. Mai frisst gehörig.

15. Mai freigelassen.

II. Chloroformextract.

No. 3. Eine Katze erhält am 7. Mai 10 Uhr Vormittags 0,02 Grm. trocknes Chloroformextract des Podophyllins als Pulver in einer Oblate.

2 Uhr — Nachmittags Erbrechen.

2 „ 15' Darmausleerung.

3 „ — heftiger Durchfall, die Ausleerung von gelber Farbe, sehr flüssig und in grosser Menge.

4 „ — Erbrechen von weissem Schleim.

4 „ 20' Entleerung von Schleim in nicht grosser Menge, der Schleim ist etwas mit Blut gefärbt. Bis zum Abend erfolgt nichts weiter; in der Nacht noch einigemal sehr flüssige gelbe Entleerungen und Erbrechen weisser schleimiger Flüssigkeit.

8. Mai Morgens, verhält sich ruhig und ist sehr matt, nimmt nur etwas Milch. Eine Stunde darauf Erbrechen geronnener Milch und den Tag über einige dünnflüssige, gelbgefärbte Darmausleerungen.

9. Mai Derselbe Zustand; nimmt nur etwas Milch zu sich, hierauf erfolgte von Neuem Erbrechen, von Zeit zu Zeit Stuhl. Grosse Schwäche, das Athmen erschwert.

10. Mai Morgens Tod.

Section: Der gewöhnliche Befund im Magen und Darmkanal. Stellenweise starke Röthung der Dünndarmschleimhaut (vgl. ausführliches Protokoll No. 7).

No. 4. Eine schwarzgraue Katze erhält den 6. Mai um 10 Uhr Vormittags 0,01 Grm. Chloroformextract in einer Oblate per os.

Um 1 Uhr 30' heftiges Erbrechen von Speise.

„ 4 „ — Erbrechen von Schleim und Eingeweidewürmern.

„ 5 „ — Erbrechen flüssigen Schleims.

„ 5 „ 10' halbfüssige Darmausleerung.

„ 5 „ 30' Erbrechen von Flüssigkeit, Schleim und Würmern.

„ 6 „ — Ausleerung blutigen Schleims.

„ 7 „ — abermalige geringe Ausleerung von Schleim.

In der Nacht keine Wirkungen.

7. Mai Morgens keine Nahrungsaufnahme.

8. Mai Morgens Erholung beginnt.

9. Mai frisst gut; ist munter; freigelassen.

III. Podophyllotoxin.

No. 5. Ein ausgewachsener grosser Hund — Dachshund, erhält den 16. Mai um 10 Uhr Vormittags 0,02 Grm. amorphes Podophyllotoxin (spirituöse Lösung) in subcutaner Injection.

Um 12 Uhr — Mittags Schleimerbrechen.

„ 12 „ 20' bis 5 Uhr häufig wiederholtes Erbrechen von Schleim. (Der Schleim ist farblos, die Flüssigkeit durchsichtig wie Wasser.)

„ 5 „ — erfolgt eine Darmausleerung; das Thier wird sehr schwach. In der Nacht mehrmals Erbrechen einer durchsichtigen Flüssigkeit.

17. Mai Morgens, nimmt keine Nahrung. Um $\frac{1}{2}$ 3 Uhr Nachmittags Erbrechen einer ungeheuren Quantität gelber Flüssigkeit mit Schleim; bis 4 Uhr erfolgt zweimal Darmausleerung. In der Nacht reichliche, gelbe, flüssige Darmausleerungen.
18. Mai das Thier verhält sich sehr ruhig, säuft etwas Wasser, nimmt aber keine Nahrung; den Tag über zahlreiche Darmausleerungen von grünlich-schleimigen Massen. Am Abend nimmt der Hund ein wenig Nahrung zu sich.
19. Mai Morgens, der Hund nimmt etwas Nahrung zu sich, wird munterer.
20. Mai frisst wenig; von Zeit zu Zeit Durchfall mit Blut gemischt. Die folgenden Tage bleibt das Thier in derselben Verfassung. Erst nach mehreren Tagen völlige Erholung.

No. 6. Einer ausgewachsenen hellgrauen Katze wird um $\frac{1}{2}$ 10 Uhr Vormittags 0,001 des amorphen Podophyllotoxins, das, wie bei den früheren Versuchen in einigen Tropfen Spiritus in der Wärme gelöst und dann mit 1 Drachme Wasser versetzt war, subcutan injicirt.

Um 1 Uhr 30' Ausleerung alten harten Koths.

- " 1 " 45' erfolgt eine sehr flüssige schwarze Ausleerung.
- " 3 " — Erbrechen.
- " 3 " 15'—abermalige Darmausleerung und darauf noch einigemal bis 5 Uhr.
- " 6 " 30' Ausleerung von Schleimstücken mit Beimischung von Blut. Das Thier ist sehr schwach, athmete schwer.
- " 6 " — die Temperatur $33,6^{\circ}$ C.
- " 7 " — $33,2^{\circ}$ C., schwach bis zur Unbeweglichkeit. In der Nacht Tod.

Section: Dieselben Erscheinungen wie in den anderen tödtlich endenden Fällen. Im Darmkanal grosse Mengen Schleim und abgestossenes Epithel.

7. Ausgewachsene graue Katze erhält um 12 Uhr Mittags 0,02 Grm. amorphes Podophyllotoxin in schwach spirituöser Lösung subcutan injicirt.

Um 2 Uhr — erfolgt eine feste Darmausleerung.

- " 2 " 30' Erbrechen von Schleim mit Eingeweidewürmern.
- " 3 " — flüssige Darmausleerung.
- " 3 " 30' noch flüssigere, sehr gelbe Darmausleerungen mit Schleim.
- " 4 " 30' sehr flüssige, gelbe Darmausleerungen mit bedeutenden Schleimmengen, in denen viel Epithel. Das Thier kann sich nicht mehr auf den Füßen halten und stöhnt.
- " 5 " — Das Athmen ist schwer; Entleerung eines unbedeutend gelb gefärbten Schleims, tödtliche Schwäche; das Thier wälzt sich von einer Stelle zur anderen.
- " 8 " — Es liegt ruhig auf dem Bauche, ist sehr schwach, kann sich kaum bewegen. Tod.

Section: Der Magen ist diffus geröthet, namentlich im Fundus, die Schleimhaut des ganzen Darmkanals mit zähem Schleim bedeckt. Am Pylorus ist die Röthung am stärksten, die Schleimhaut des ganzen Dünndarms, besonders des Duodenums, ist stark geschwellt, die Peyer'schen

Plaques stellenweise sehr erhaben, die ganze Schleimhaut bis zum Ausgange rosaroth gefärbt, die Leber sehr hyperämisch, die Gallenblase sehr angefüllt.

No. 8. Eine ausgewachsene weisse Katze erhält um $\frac{1}{2}$ 10 Uhr Vormittags 0,005 des amorphen Podophyllotoxins subcutan injicirt.

Um 11 Uhr 30' Ausleerung verhärteten Koths.

„ 12 „ 30' Erbrechen von Speise.

„ 12 „ 45' schwarze, sehr flüssige Darmausleerung.

„ 1 „ 30' Erbrechen weissen Schleims.

„ 4 „ — schleimige Darmausleerungen, Tod während der Nacht.

Section: Im Magen, der Leber, der Gallenblase und den Gedärmen dieselben Erscheinungen und Veränderungen wie bei No. 7.

No. 9. Eine schwarze Katze erhält um $\frac{1}{2}$ 11 Uhr Vormittags 0,02 des amorphen Podophyllotoxins subcutan injicirt.

Um 11 Uhr 30' diarrhoische Ausleerung.

„ 12 „ — Erbrechen von Speise.

„ 12 „ 40' starke Darmausleerung.

Von 1 bis 3 Uhr häufige Darmausleerungen grünlicher flüssiger Massen; das Thier wird sehr schwach, und krepirt um 4 Uhr Nachmittags.

Section: Der Magen und ganze Darmkanal stark geröthet, die Schleimhaut stark geschwellt, die Leber dunkelroth gefärbt.

IV. Pikropodophyllin.

No. 10. Eine sehr grosse, wilde, im Walde eingefangene Katze erhält in Oel den 27. April um 10 Uhr Vormittags 0,002 Grm. des gelösten krystallinischen Pikropodophyllins in einer Gelatine kapsel. Ein ganzer Tag vergeht ohne eine Wirkung. Den 28. wurde ihr 0,02 des krystallinischen, in Oel gelösten Pikropodophyllins mittelst einer Sonde in den Magen eingeführt, ebenfalls um 10 Uhr Vormittags.

Um 5 Uhr — Nachmittags erfolgt eine Darmausleerung.

„ 5 „ 15' Erbrechen sehr gelben Schleims.

„ 6 „ 10' dasselbe Erbrechen.

„ 6 „ 40' Erbrechen weissen Schleims mit Eingeweidewürmern.

In der Nacht erfolgt einmal Ausleerung; den 29. am Morgen, nimmt keine Nahrung zu sich, um 10 Uhr 25' Vormittags abermals 0,02 des in Oel gelösten Pikropodophyllins mittelst einer Sonde innerlich.

Um 1 Uhr — Nachmittags sehr starke, sehr flüssige Ausleerung; heftige Tenesmen.

„ 1 „ 30' gelb gefärbtes Erbrechen mit Eingeweidewürmern.

„ 2 „ — flüssige gelb gefärbte Ausleerung.

Von 2 bis 7 Uhr Nachmittags vielmals abwechselnd Erbrechen und Durchfall, das zuletzt Erbrochene besteht aus einer geringen Menge weissen Schleims; die letzte Ausleerung aus Schleimklumpen. In der Nacht erfolgte eine ebensolche Ausleerung mit Blut.

Den 30. Morgens grosse Schwäche; Athmung beschwerlich, um 1 Uhr Nachmittags Tod.

Section: Das Herz bewegte sich noch ein wenig, der Magen ist sehr geröthet, ebenso die Gedärme, die Schleimhaut derselben ist geschwellt und stellenweise das Epithel abgestreift. Die Leber ist hyperämisch, die Gallenblase sehr angefüllt.

No. 11. Ein 6 monatliches weisses Hündchen erhält den 25. April um 10 Uhr Vormittags mittelst einer Sonde in Oel gelöstes Pikropodophyllin 0,04 innerlich.

Um 2 Uhr Nachmittags stellt sich Darmausleerung ein.

„ 4 „ abermals.

„ 6 „ wieder.

In der Nacht geringe Ausleerung.

Den 26. April Morgens nimmt es widerwillig Nahrung zu sich und im Laufe des Tages finden beständig Ausleerungen statt, jedesmal nicht reichlich, von grünlicher Farbe.

Den 27. April, nimmt keine Nahrung zu sich.

Den 28. April Tod.

Section: Der Magen und die Gedärme stark geröthet, mit stellenweise erhabenen Peyer'schen Plaques. Schleimhaut sehr succulent und geschwellt.

No. 12. Ausgewachsene schwarzgraue Katze, erhält den 6. Mai um 10 Uhr Vormittags 0,01 des krystallinischen, in Olivenöl gelösten Pikropodophyllins in einer Gelatine kapsel per os.

Um 1 Uhr halbflüssige Ausleerung, dann noch einmal in der Nacht.

Den 7. Mai Morgens keine Nahrungsaufnahme.

Um 10 Uhr 30' wegen Zweifels an der Wirkung der in der Kapsel gegebenen Arznei nochmals 0,02 Grm. des krystallinischen in Oel gelösten Pikropodophyllins mittelst einer Sonde in den Magen eingespritzt.

Um 1 Uhr 30' Nachmittags Erbrechen von Speise.

„ 1 „ 40' Darmausleerung.

„ 2 „ — abermalige sehr gelbe und flüssige Darmausleerung.

„ 2 „ 10' Erbrechen von Speise.

„ 2 „ 25' Darmausleerung.

„ 2 „ 35' Erbrechen gelbgefärbten Schleims.

„ 3 „ 10' Darmausleerung.

„ 3 „ 30' Erbrechen von Schleim.

„ 4 „ — Heftiger Durchfall, das Entleerte ist gelblich-roth.

„ 6 „ 45' Brechneigung mit Anstrengung, kein Erbrechen.

In der Nacht einigemal Erbrechen und Ausleerung mit Blut.

Den 8. Mai Morgens sitzt sie ruhig, nimmt keine Nahrung zu sich; im Laufe des Tages häufige Tenesmen.

Den 9. Mai, den Tag über einige Ausleerungen, nimmt keine feste Nahrung zu sich, trinkt aber ein wenig Milch, und 1/2 Stunde darauf erfolgt starke Darmausleerung.

Den 10. Mai um 9 Uhr Morgens nach dem Genuss von etwas Milch Erbrechen, geronnene Milch.

Um 12 Uhr Mittags eine heftige Darmausleerung, die flüssig und gelb war, um 6 Uhr Nachmittags abermals.

Den 11. Mai wiederholte sich nach Genuss von Milch dasselbe.

Um 1 Uhr Nachmittags und gegen Abend heftige Ausleerung.

Den 12. Mai nimmt sie keinerlei Nahrung zu sich, um 11 Uhr Vormittags heftige gelbe Darmausleerung mit Stücken Schleims, um 2 Uhr Nachmittags, um $\frac{1}{2}$ 3 Uhr heftige Darmausleerung, um 6 Uhr abermals. Grosse Schwäche. Tod während der Nacht.

Section: Magenschleimhaut, besonders an der grossen Curvatur stark fleckig geröthet; im ganzen Verlauf des Dünndarms gleichfalls fleckige Röthung, dann mit grossen Mengen Schleims und abgestossenen Epithels angefüllt und stark contrahirt. Leber sehr dunkel, hyperämisch.

No. 13. Eine grosse, wilde, grau-gelbe Katze erhält den 25. April um 10 Uhr Vormittags mittelst einer Sonde per os 0,05 des krystallinischen in Oel gelösten Pikropodophyllins.

Um 1 Uhr — Nachmittags erfolgt eine Darmausleerung von alten, harten Massen.

„ 1 „ 30' Erbrechen von Speiseresten und weissem Schleim, ziemliche Schwäche.

„ 2 „ — Erbrechen.

„ 3 „ 10' Erbrechen sehr gelbgefärbter schleimiger Flüssigkeit.

„ 3 „ 20' starke Darmausleerung.

„ 3 „ 30' abermals.

„ 3 „ 45' die Ausleerungen sind grünlich.

„ 4 „ — schleimiges Erbrechen mit grosser Anstrengung, ohne Galle.

„ 4 „ 15' Erbrechen einer sehr geringen Menge einer weissen schleimigen Flüssigkeit.

„ 5 „ — Starke Darmausleerung.

„ 6 „ 15' Erbrechen wie früher. In der Nacht Erbrechen und Durchfall und am folgenden Morgen Tod.

Section: Die Leber ist von sehr dunkelrother Farbe, die Gallenblase sehr mit Galle angefüllt, die grosse Curvatur des Magens, der mittlere Theil des Duodenum zeigen rothe Flecken. Die Gedärme sind sehr contrahirt, mit Schleim angefüllt. Schleimhaut stark geröthet und geschwellt.

No. 14. Eine dunkelgraue Katze erhält um 10 Uhr Vormittags 0,02 des in Oel gelösten Pikropodophyllins in einer Gelatine kapsel.

Um 1 Uhr 30' flüssige Darmausleerung.

„ 1 „ 50' abermalige sehr flüssige Darmausleerung.

„ 2 „ — Erbrechen schleimiger Flüssigkeit.

„ 3 „ 10' Erbrechen gelber Flüssigkeit.

„ 4 „ 15' Darmausleerung.

„ 5 „ Erbrechen einer geringen Menge weissen Schleims.

In der Nacht keine Wirkungen vor, am Morgen säuft das Thier begierig Wasser, nimmt aber keine feste Nahrung, den Tag über weder Erbrechen noch Ausleerung. Freigelassen.

No. 15. Eine rothe gefleckte Katze erhält um 10 Uhr 30' 0,03 Grm. Pikropodophyllin, das vorher in Essigsäure gelöst, aus der essigsäuren Lösung durch Wasserzusatz wieder ausgeschieden und getrocknet wurde in einer Oblate per os.

- Um 2 Uhr — wurden Eingeweidewürmer erbrochen.
 „ 2 „ 10' halbfüssige Darmausleerungen.
 „ 2 „ 30' sehr flüssige Darmausleerungen, dann bis 7 Uhr Abends keine Wirkungen.
 „ 7 „ — sehr flüssige Darmausleerungen gelber Flüssigkeiten in grossen Mengen. Während der Nacht wurden grosse Mengen Schleims mit Blut per anum entleert.
14. Mai den Tag über keine Erscheinungen. Nimmt keine Nahrung.
 15. Mai Morgens desgleichen, von Zeit zu Zeit Entleerung geringer Mengen Schleim.

In der Nacht vom 15. auf den 16. Mai krepirte sie.

Section: Magenschleimhaut stark geröthet und geschwellt, besonders am Pylorus stärker als gewöhnlich, Darmschleimhaut in der ganzen Ausdehnung geröthet und geschwellt; Epithel stellenweise abgestossen.

No. 16. Eine bunte Katze erhält den 2. April 0,09 Grm. Pikropodophyllin um 4 Uhr Nachmittags in Pillenform. Es erfolgt keine Wirkung. 3. April erhält dieselbe Katze 0,08 Grm. desselben Präparats in spirituöser Lösung 10 Uhr Vormittags. Nach 40 Minuten fängt das Thier an zu lecken und erbricht bald darauf. Weiter keine Wirkung. Das Thier verweigert aber fortan Nahrungsaufnahme.

4. April 0,05 Grm. Pikropodophyllin in Spiritus und Wasser. Abermals keine Wirkung. Nur Nahrungsaufnahme unterbleibt.
 5. April 9 Uhr Morgens 0,05 Grm. mit Tannin in Spiritus aufgelöst und mit Wasser verdünnt durch die Sonde in den Magen. — Alsbald hierauf starker Speichelfluss. 40' später Erbrechen mit Galle; bald darauf wiederholtes Erbrechen. 11 Uhr Tenesmen und wenig Darmausleerung; Faeces gelb. $\frac{1}{4}$ Stunde später wieder Erbrechen. Grosse Schwäche in den hinteren Extremitäten beginnend. 1 Uhr Erbrechen galligen Schleims. 1 Uhr 15' Tenesmen und profuse flüssige Entleerung per anum. 1 Uhr 30' Salivation; fortwährendes Ausfliessen von Speichel aus dem Maule. 3 Uhr wiederholtes Erbrechen. 6 Uhr Erbrechen. Speichelfluss dauert fort. Etwas später profuse Durchfälle. Während der Nacht Tod.

Section: Leber hyperämisch; Gallenblase prall gefüllt. Magenschleimhaut an der grossen Curvatur und am Pylorus stark geröthet. Im Darm keine Hyperämie.

5. April. Schwarze grosse Katze, erhält 11 Uhr Vormittags 0,05 Grm. Pikropodophyllin nach vorheriger Bearbeitung mit Tannin in Oblate. 12 Uhr ruhig geworden. 3 Uhr 30' Erbrechen von Schleim. Speichelfluss. 4 Uhr Erbrechen. 5 Uhr 30' profuser Durchfall, gelbe schleimige Masse. 5 Uhr 45' Durchfall. 6 Uhr 30' schleimiger Durchfall. Während der Nacht erfolgen noch 3—4 diarrhoische Entleerungen.

6. April früh frisst nicht, zweimal Durchfall.

7. April frisst etwas, 2 Uhr Nachmittags wieder profuser Durchfall. 3 Uhr desgleichen. 4 Uhr 30' abermals flüssige Darmausleerung mit weissen

Schleimfetzen, worin unter dem Mikroskop sich Pikropodophyllinkrystalle nachweisen lassen. 6 Uhr Durchfall, etwas blutiger Schleim.

In der Nacht vom 7—8. April ein Durchfall.

8. April völlige Erholung.

V. Unreine Podophyllinsäure.

No. 16a. 3. April. Katze erhält 0,09 Grm. unreine Podophyllinsäure per os. 9 Uhr 45' sofort darauf starker Speichelfluss. 10 Uhr 45' Laxiren. Andauerndes Abfliessen des Speichels. 11 Uhr 15' Erbrechen mit Eingeweidewürmern. 11 Uhr 25' profuse Diarrhoe schwarzbraun flüssiger Massen. 12 Uhr Erbrechen. 12 Uhr 15' Erbrechen mit Eingeweidewürmern. 12 Uhr 30' schleimiger Durchfall. 3 Uhr 30' Erbrechen. 4 Uhr Erbrechen galligen Schleims, grosse Schwäche. 5 Uhr Erbrechen, zunehmende Schwäche. 6 Uhr Tod.

Section: Herz schlägt noch. Magenschleimhaut stark geschwellt und geröthet. Darmschleimhaut zeigt keine Röthung; wohl aber Schwellung. Leber sehr hyperämisch. Gallenblase stark gefüllt.

2. April. 6 monatlicher Hund. 5 Uhr 0,06 unreinen Pikropodophyllins in Oblaten. 2 Stunden später beginnen profuse Durchfälle von dunkelgrün-schleimigen Massen, welche die ganze Nacht über andauern.

3. April. Purgiren dauert fort.

4. April. Anhaltende Durchfälle; frisst nicht.

5. April. Status idem. Grosse Schwäche. Tod.

Section: Leber hyperämisch. Gallenblase prall gefüllt. Magenschleimhaut nicht geröthet. Vom Pylorus beginnend in den Därmen Schleimhaut fleckweise stark geröthet und in der ganzen Ausdehnung geschwellt, an angegebenen Stellen oberflächliche Substanzverluste. Im Magen ein grosses Paquet Spulwürmer.

No. 16b. Eine braune Katze erhielt die gelöste unreine Podophyllinsäure zu 0,06 um 12 Uhr Mittags subcutan.

Um 2 Uhr — Nachmittags Darmausleerung.

„ 2 „ 8' desgleichen.

„ 2 „ 15' abermals und Erbrechen. Die Katze ist sehr schwach geworden und liegt ausgestreckt auf dem Bauche. Von 2 Uhr 15' bis 4 Uhr erfolgen mehrmals grün-schwarze schleimige Ausleerungen und einmal Erbrechen.

Rasche Zunahme der Entkräftung; Athmung enorm beschleunigt. Leichte Krämpfe. Tod um 7 Uhr.

Section: Dieselben Erscheinungen wie immer, nur war die Röthung des Magens nicht so deutlich, wie bei früheren Versuchen. Das Herz zeigte bei der Berührung noch Reizbarkeit.

No. 17. Eine ziemlich wilde Katze erhält subcutan um 11 Uhr Vormittags 0,04 der wie früher gelösten unreinen Podophyllinsäure.

Um 12 Uhr — Mittags Ausleerung alter Fäcalmassen.

„ 1 „ 30' Entleerung grünlich-schwarz schleimiger Flüssigkeit per anum.

- Um 2 Uhr — Erbrechen von Speisen; das Athmen wird plötzlich häufig, 100 mal in der Minute.
- „ 2 „ 20' abermaliges Erbrechen, die Katze wird so schwach, dass sie sich nicht auf den Füssen halten kann.
- Von 2 „ 30' bis 4 Uhr erfolgen grünlich-schwarze Ausleerungen flüssiger Massen 4 mal und Erbrechen von Speiseresten mit Schleim 3 mal. Die Frequenz der Athemzüge sinkt auf 50 in der Minute.
- Um 5 „ — wird das Thier in Krämpfen, die 2—3 Secunden dauerten, hin- und hergeworfen.
- „ 6 „ 20' aus dem After fliesst eine dicke schleimige Flüssigkeit. Temperatur 33,5 C. in ano.
- „ 7 „ — derselbe Zustand. Grosse Schwäche. Während der Nacht Tod.

Section: Magenschleimhaut zeigt zahlreiche grössere Sugillationen. Darmschleimhaut stellenweise fleckig geröthet. Epithel lässt sich mit grosser Leichtigkeit abstreifen. Leber dunkel, Gallenblase stark gefüllt. Nieren hyperämisch.

No. 18. Einer grossen schwarzen Katze werden um 10 Uhr Vormittags 0,06 der unreinen Podophyllinsäure subcutan injicirt.

- Um 12 Uhr 30' halbflüssige Darmausleerung.
- „ 12 „ 40' Erbrechen von Speise.
- „ 1 „ 10' sehr flüssige Darmausleerung.
- „ 1 „ 15' Erbrechen von Speise mit Schleim zugleich.
- „ 2 „ — starke Ausleerung wässriger Flüssigkeiten.
- Von 2—5 Uhr einigemal Ausleerung und Erbrechen.

Um 5 Uhr ist sie sehr schwach und von Zeit zu Zeit erfolgen Ausleerungen von Klumpen Schleim.

- „ 6 „ ist sie so schwach, dass sie sich kaum bewegen kann. Um 7 Uhr Tod.

Section: Magenschleimhaut stark geröthet und geschwellt. Darm stark contrahirt; Darmhöhle mit Schleim erfüllt; Darmschleimhaut sehr succulent. Leber dunkel, hyperämisch.

No. 19. Einer grauen Katze werden 0,03 Grm. unreiner Podophyllinsäure subcutan um 10 Uhr 15' Vormittags injicirt.

Um 1 Uhr fingen dieselben Erscheinungen an, wie auch in No. 18, d. h. Abwechseln des Brechens mit Darmausleerungen und zwar erst gelblichen, dann schleimigen und um 8 Uhr erfolgte der Tod.

Section: Dieselben Erscheinungen in weit höherem Grade: der Magen blauroth, die Gedärme intensiv geröthet, überfüllt mit Schleim; die Leber sehr dunkel und die Gallenblase sehr angefüllt.

No. 20. Eine grosse graublaue Katze erhält den 20. Mai um 1 Uhr Nachmittags 0,02 der aus dem Pikropodophyllin als Zeretzungsproduct erhaltenen, in Wasser mit Zusatz einiger Tropfen Spiritus gelösten Säure. Ein ganzer Tag verging ohne irgend eine Wirkung. Den 21. Mai um 10 Uhr Vormittags werden derselben Katze 0,04 der aus dem Podophyllin erhaltenen unreinen Podophyllinsäure subcutan injicirt.

Nach 2 Stunden erfolgt eine Ausleerung schwarzen Schleims, nach $\frac{1}{2}$ Stunde abermals eine schwarze, flüssige Ausleerung. Um 1 Uhr Nachmittags Erbrechen von Speise, dann bis 5 Uhr 6 mal Ausleerungen. Das Thier wird sehr schwach, so dass es sich nicht aufrecht erhalten konnte, die Athmung äusserst beschleunigt, 130 mal in der Minute. Tod während der Nacht.

Section: Dieselben Erscheinungen wie früher, nur war die Röthe des Magens und der Gedärme nicht so ausgesprochen.

Literatur-Verzeichniss.

Die mit einem * versehenen Abhandlungen waren mir im Original nicht zugänglich.

1. *Catesby, Nat. Histor. of Carolina. I. p. 24. 1731. — 2. *Baillou, Histoire des plantes. ? — 3. Barton, Collections for an Essay on Mater. med. of United states Philadelph. 1798. p. 31. — 4. *Hodgson, Journ. of the Philadelph. College of Pharmac. vol. VIII. p. 273. — 5. Schöpf, Mater. medic. Americ. 1787. p. 86. — 6. Lewis, J., Americ. Journ. Pharmac. V. XIX. p. 165. — 7. Allen Harvey, Pharmac. Journ. and Transact. V. XVIII. p. 180. — 8. Kedrery, Pharmac. Journ. and Transact. XVIII. p. 179. — 9. Cadbury, J., *ibid.* — 10. Procters, Americ. Journ. of Pharmac. XXX. 1858. p. 508. — 11. Bantley, Pharmac. Journ. and Transact. 1861—62. p. 456. — 12. Klerk, Med. Times a. Gaz. 1862. 1. p. 10. — 13. *Percy, Americ. med. Tim. IV. 1862. — 14. Haims, Lancet. 1. 19. p. 503. 1862. — 15. Ramskill, Med. Tim. a. gaz. 1862. p. 10, 204. — 16. *Habersohn, Guy's Hosp. Rep. VIII. 1862. Lancet 1862. — 17. Anstie, Medic. Tim. a. Gaz. 1863. p. 326. — 18. Babington, Dublin quart. Journ. XXXVI. 1863. p. 248. — 19. Laycook, Med. Tim. a. Gaz. 1863. p. 53. — 20. Mayer, T. Americ. Journ. of Pharm. V. XXXV. 1863. p. 97. — 21. Blondeau, Bullet. génér. de Thérap. V. LXVII. 1864. p. 172. — 22. Harrod, Medic. Tim. a. Gaz. 1864. — 23. Schmidt, E., Bayr. Intell.-Bl. 1866. — 24. Rousselet, Gaz. des Hôpit. 1867. — 25. Saunder, Pharmac. Journ. London 1868. — 26. Smith, *ibid.* vol. X. 1868—69. — 27. Credner, T., Inaug.-Diss. Giessen 1869. — 28. *Bennet, Brit. med. Journ. 1869. — 29. Squibb, E., Proceed. of the Amer. pharm. Societ. 1869. p. 459. — 30. Duffield, *ibid.* 1869. — 31. Philips, Practitioner 1871. — 32. Husemann, A. u. Th., Pflanzenstoffe. 1871. S. 1126. — 33. Pocklington, Pharmac. Journ. a. transact. 1872—73. p. 161. — 34. Buchheim, R., Archiv d. Heilk. 13. 1872. — 35. *Hjaltelin, T., Edinb. med. journ. XVII. 1872. — 36. Paul, C., Gaz. méd. de Paris. 1873. — 37. Labadie Lagrave, Gaz. hebdom. 1873. — 38. Röhrig, Wien. med. Jahrb. 1873. S. 240. — 39. Marchant, G., Bullet. génér. de Thérap. 1874. — 40. Kobryner, Bullet. génér. de Thérap. 1874. — 41. Dyes, Practitioner 1874. p. 29. — 42. Lewis Diehl, Proceed. of the americ. Pharmac. Societ. 1872. — 43. Rutherford a. Vignal, Brit. med. journ. 1875. — 44. Rivière, Gaz. des Hôpit. 1876. — 45. Busch, Americ. Journ. of Pharm. 1877. p. 548. — 46. Senier Lowe, Pharmac. Journ. 1877—78. — 47. Klie, Americ. Journ. of Pharm. 1877. — 48. Webster, New-York medic. Record. 1877. — 49. Buffalini, Le Sperimentale. 1877. — 50. Power, T., Proceed. of the Americ. pharm. Societ. 1879. — 51. Maisch, *ibid.* 1878. — 52. Lloyd, *ibid.* 1878. — 53. Biddle, Americ. pharmac. Journ. 1879. — 54. Wood, G. B., Therap. a. Pharmakol. III. Ed. II. vol. 1868. — 55. Philips, C. D. F., Mater. medic. a. therap. Vegetable Kingdom. London 1874. — 56. Ringer Sydney, Handbook of Therap. London 1876. — 57. Guareschi, J., Acad. d. Lincei. 1879. — 58. *Feil, New Remedies. V. LX. New-York 1880.