

# Geschichten, die der "Baselt" nicht erzählt - Auf Spurensuche zu den Strukturformeln auf den Einbänden der zwölf Auflagen

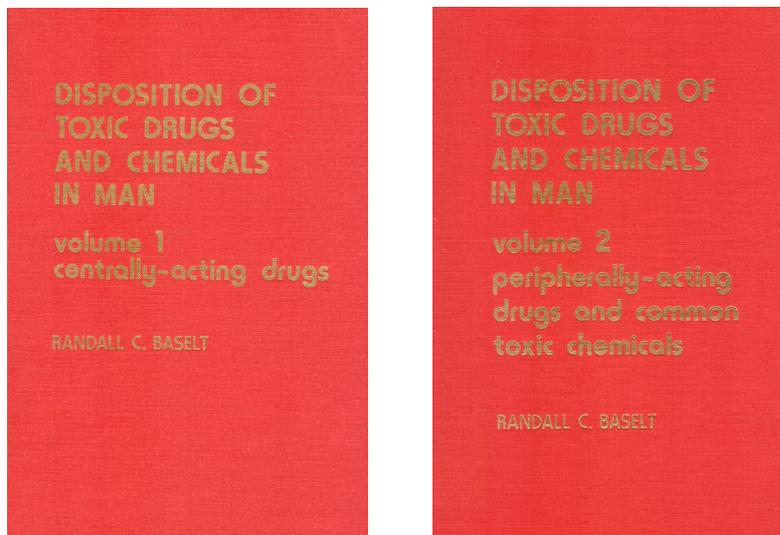
Karsten Stemmerich und Torsten Arndt

Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, 55218 Ingelheim

## Prolog

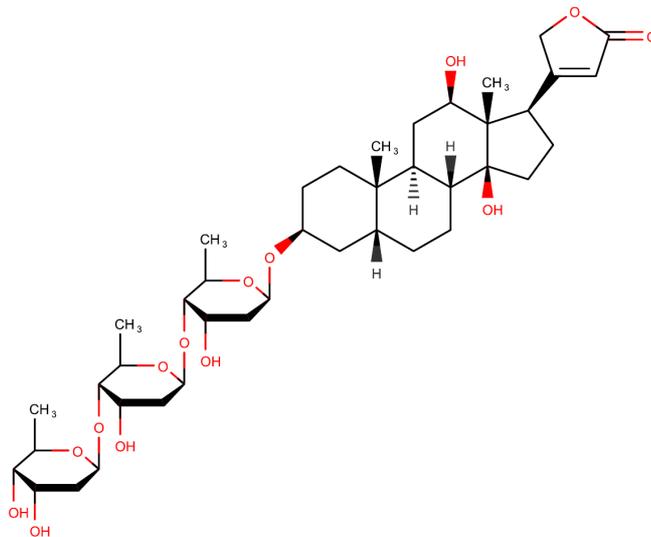
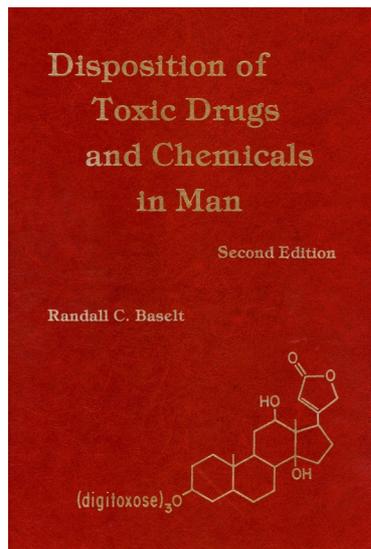
„Welches Molekül ist auf dem ‚Baselt‘ dieses mal abgebildet?“ fragte KS, als die 12. Auflage in unserem Labor eintraf. Ein irritiertes Staunen war die Antwort. „Ist Ihnen nicht aufgefallen, dass jede Auflage des ‚Baselt‘ eine andere Strukturformel auf dem Einband hat?“. Diese Frage weckte unsere Neugier. Natürlich konnten wir die Strukturformel nicht direkt zuordnen. Das Buch verrät deren Identität weder im Impressum noch im Vorwort. Also begann das große Blättern in den immerhin 2343 Seiten der 12. Auflage. Seite für Seite wurden Strukturen verglichen, bis wir schließlich (nach dem Durchblättern von etwa dreiviertel der Ausgabe) fündig wurden: Sanguinarin. Nun fragten wir uns, welche Strukturformeln die anderen Auflagen zeigen und durchstöberten die in unserem Labor auch vorhandenen Auflagen 8 bis 11. Frühere Ausgaben suchten wir im Internet, wobei schnell klar wurde, dass antiquarische Exemplare kaum zu finden sind. Wir borgten einige Ausgaben bei befreundeten Kollegen und konnten nach Monaten der Internetsuche die Ausgaben 1 und 3 antiquarisch erwerben. Die „Serie“ war somit fast komplett. Nur Auflage 6 blieb unerreichbar, wenn man von dem kurz vor Redaktionsschluss für beachtliche 1200 US \$ angebotenen Exemplar absieht.

## 1. Auflage 1978



Die erste Auflage von Baselts „Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man“ wurde 1978 als zweibändiges Werk veröffentlicht. Die beiden Buchdeckel zeigten noch keine Abbildungen. Seit 1982 erschien jedoch nicht nur jede neue Auflage einbändig, sondern auch jeweils mit der Strukturformel einer toxikologisch relevanten Substanz im Titelbild. Das Erscheinen der inzwischen 12. Auflage dieses Standardwerks – eine 13. Ausgabe soll schon in Vorbereitung sein – ist uns Anlass für eine kurze Übersicht zu den Substanzen, deren Strukturformeln Randall Clint Baselt für die einzelnen Ausgaben ausgewählt hat.

## 2. Auflage 1982 - Digoxin



Mit dem schottischen Arzt und Botaniker William Withering begann im Jahr 1775 die rationale Digitalis-Therapie bei Herzinsuffizienz [1]. Er wurde von einem Patienten aufgesucht, welcher an massiver Herzschwäche litt. Da ihm der Arzt nicht helfen konnte, suchte der kranke Mann eine kräuterkundige Frau auf. In kurzer Zeit erholte er sich von seinen Herzbeschwerden. Beindruckt durch die Genesung seines Patienten suchte Withering die Naturheilerin auf, welche dem Arzt ihr Geheimnis verriet: der (giftige) Rote Fingerhut (*Digitalis purpurea* L.).

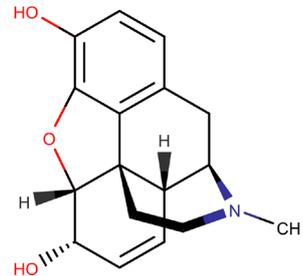
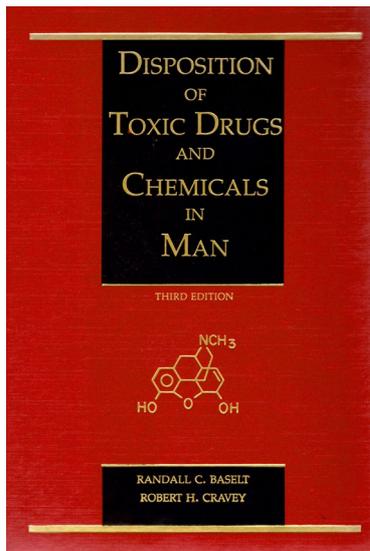
Withering untersuchte nun systematisch die Wirksamkeit des Roten Fingerhuts, indem er unterschiedliche Aufbereitungen an insgesamt 163 Patienten verabreichte. Dabei fand er heraus, dass die beste Formulierung aus den getrockneten und pulverisierten Blättern bestand. Da eine toxische Dosis schnell erreicht wurde, empfahl Withering fortan die Einnahme einer verdünnten Präparation in wiederholten Dosen, bis der gewünschte therapeutische Effekt eintrat [2].

Trotz Witherings pharmakologischer Erkenntnisse über die Wirkung des Roten Fingerhuts wurde dieser bis in das späte 19. Jahrhundert hinein in durchaus hohen Dosen als Medikament gegen auch nicht-kardiale Krankheiten verwendet. So wird beispielsweise diskutiert, dass Vincent van Goghs Verwendung der Farben Gelb, Grün und Violett auf Erinnerungen an typische visuelle Symptome einer Digitalis-Überdosierung zurück zu führen sind. Hinweise darauf finden sich in zwei berühmten Bildern von Goghs, in denen der Arzt Dr. Gachet zusammen mit Digitalis-Pflanzen abgebildet ist („Portrait des Dr. Gachet“, zwei Versionen, 1890). Der französische Arzt Paul-Ferdinand Gachet war bekannt für die Behandlung von Neurosen mit Digitalis, einer damals üblichen Vorgehensweise [3].

William Withering starb im Jahr 1799 an Tuberkulose (und nicht an einem Herzleiden). Sein Grabstein wurde mit einer Abbildung des Roten Fingerhuts verziert [4].

Die klassische (Kriminal-)Literatur kommt um eine Giftpflanze wie Digitalis nicht herum; die allseits bekannte Agatha Christie „mordet“ damit gleich fünfmal [4]. Bei William Shakespeare wird der Rote Fingerhut zwar nicht wörtlich erwähnt, steht aber möglicherweise im Drama „Hamlet“ mit Ophelias Tod in Zusammenhang. Ophelia wird als mit Fingerhut-artigen Blumen geschmückt beschrieben. Diese werden im englischen Text „Dead Men’s Fingers“ genannt, einem altertümlichen Namen, der durchaus auch mit Digitalis in Verbindung gebracht wird: "Here with fantastic garlands did she come . . . and long purples that likened shepherds give a grosser name, but our cold maids do dead men's fingers call them." (4. Akt 7. Szene) [5].

### 3. Auflage 1989 - Morphin



Als weiteres klassisches Mordgift der (Kriminal-)Literatur ist Morphin möglicherweise für die meisten Vorfälle bei Agatha Christie verantwortlich. In acht ihrer Romane findet es Anwendung und ist als „Morphium“ (1940) sogar als einer der deutschen Titel verewigt [4]. In Arthur Conan Doyles Roman „Das Zeichen der Vier“ (1890) muss sich Sherlock Holmes gleich im ersten Kapitel von seinem Freund und Kollegen Dr. Watson zu seiner Drogenabhängigkeit fragen lassen: „Was ist es denn heute? [...] Morphium oder Kokain?“ [6].

Shakespeare lässt Jago, den möglicherweise hinterlistigsten aller Schurken seines Repertoires, in „Othello“ über Schlafmohn und Alraune sprechen: “Not poppy, nor mandragora, Nor all the drowsy syrups of the world, Shall ever medicine thee to that sweet sleep, Which thou owed’st yesterday.” (3. Akt 3. Szene) [7].

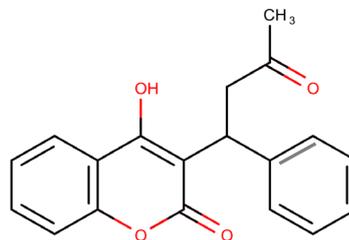
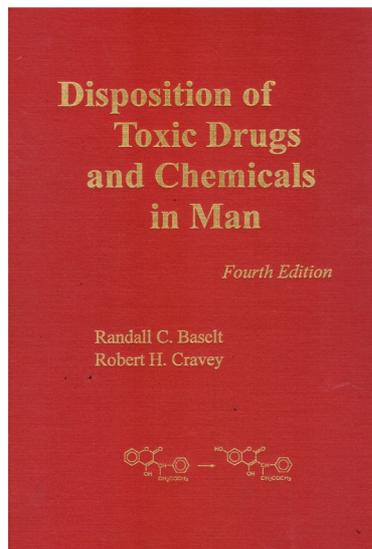
Die Erwähnung von Morphin ist dabei keineswegs auf die englische Literatur begrenzt. Dem Dichterfürsten und begeisterten Naturforscher Johann Wolfgang von Goethe war die schmerzlindernde Wirkung von Opium natürlich bekannt. In vielen seiner Werke wird es erwähnt, am beeindruckendsten möglicherweise im "Faust. Der Tragödie erster Teil“ (1808). Hier wird das Opium allerdings rein metaphorisch beschrieben [8]:

Ich grüße dich, du einzige Phiole,  
Die ich mit Andacht nun herunterhole!  
In dir verehr’ ich Menschenwitz und Kunst.  
Du Inbegriff der holden Schlummersäfte,  
Du Auszug aller tödtlich feinen Kräfte,  
Erweise deinem Meister deine Gunst!

Ich sehe dich, es wird der Schmerz gelindert,  
Ich fasse dich, das Streben wird gemindert,  
Des Geistes Fluthstrom ebbet nach und nach.  
Ins hohe Meer werd’ ich hinausgewiesen,  
Die Spiegelfluth erglänzt zu meinen Füßen,  
Zu neuen Ufern lockt ein neuer Tag.

Zur Behandlung von Schmerzen hat Goethe selbst Opium eingenommen. Er wurde jedoch nicht davon abhängig, möglicherweise weil er auf eigenen Wunsch von Opiumpräparaten zur Behandlung seiner Nierenkoliken zu Bilsenkrautrezepturen wechselte [9].

#### 4. Auflage 1995 - Warfarin und Metabolit



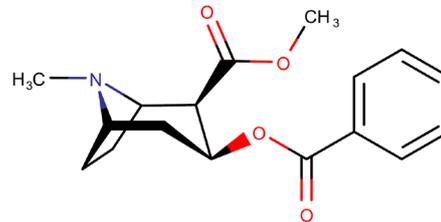
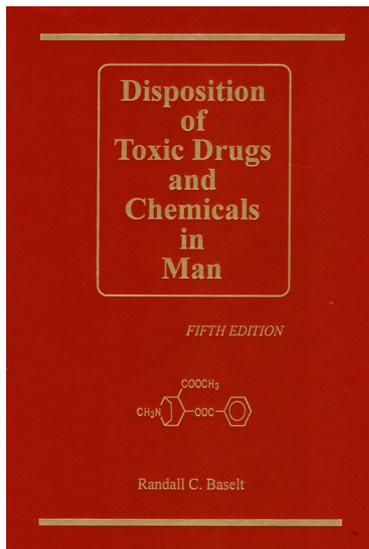
Im Februar 1933 tobte in Wisconsin ein heftiger Schneesturm. Schlimmer als die eisigen Temperaturen waren für den Farmer Ed Carlson jedoch mehrere Todesfälle unter seinen Rindern. Seit den 1920er Jahren wütete in North-Dakota (USA) und Alberta (Kanada) eine neuartige Krankheit unter den Weiderindern, die innerlich verbluteten. Das Problem lag am verfütterten Heu, welches in der Gegend traditionell viel Klee enthält. Die Krankheit wurde „Sweet Clover Disease“ genannt. Es war bis dahin unbekannt, dass der bei schlechter Heulagerung gebildete Schimmel Cumarine des Klees in das gerinnungshemmende Dicumarol umwandelt [10,11].

Ed Carlson fuhr 200 Meilen weit durch den Schneesturm zum zuständigen Amtstierarzt. Dessen Büro war samstags aber geschlossen, Personal war nur noch im biochemischen Labor anwesend: Karl Paul Link und dessen Student Eugen Wilhelm Schoeffel. Also präsentierte der Farmer seine Beweise, die er die ganze Strecke durch den Schneesturm gefahren hatte, den beiden überraschten Wissenschaftlern: eine tote Kuh, eine Milchkanne gefüllt mit immer noch ungeronnenem Blut und etwa 50 kg des kleehaltigen Heus [10, 11].

Das Schicksal oder der Zufall brachte den Farmer Carlson zum richtigen Ort. Die Isolation und Kristallisation des antikoagulierend wirkenden Dicumarols gelang der Arbeitsgruppe von Link allerdings erst nach mehreren Jahren 1939. Zwischen 1940 und 1944 wurden über 100 verwandte Verbindungen in Links Labor synthetisiert, schneller als man mit der biochemischen Bewertung der Derivate vorankam [10, 11]. Während Dicumarol für medizinische Verwendungen als Alternative zu Heparin geprüft wurde, entwickelte Link 1945 eine Lungentuberkulose und verbrachte Monate mit der Genesung. In dieser Zeit las er die Laboraufzeichnungen und dazu Bücher über die Geschichte der Nagetierbekämpfung von der Antike bis zur Moderne. Da die Aktivität von Dicumarol für einen praktischen Einsatz als Rattengift zu gering war, suchte Link gezielt in den Daten der synthetisierten Verbindungen nach einer geeigneten Substanz. Im Jahr 1948 wurde Verbindung Nr. 42 ausgewählt und ein Einsatz zur Nagetierbekämpfung durch die Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) gefördert.

Der Name WARF-arin setzt sich aus den Anfangsbuchstaben dieser Förderstiftung und der Endung von Cumarin zusammen [10, 11]. Dicumarol trat seinen Weg als Antikoagulant in der medizinischen Nutzung an, Warfarin wurde zum damals wichtigsten Rattengift der Welt [10]. Ironischerweise entwickelte sich Warfarin später in den USA zum Antikoagulant der Wahl im klinischen Einsatz und verdrängte seinen Vorgänger Dicumarol damit größtenteils [11].

## 5. Auflage 2000 - Cocain



Ähnlich wie Morphin hat auch Cocain seinen Platz in der Literatur. Agatha Christie „verwendet“ es zweimal in ihren Romanen [4], Arthur Conan Doyle lässt seinen Protagonisten Sherlock Holmes aus Langeweile neben Morphinium auch Cocain einnehmen (siehe Beitrag zur 3. Auflage) und Robert Louis Stevenson schrieb seinen wohl berühmtesten Roman „Der seltsame Fall des Dr. Jekyll und Mr. Hyde“ (1886) innerhalb von nur sechs Tagen und Nächten - wohl mit Hilfe und unter Einfluss von Cocain [12].

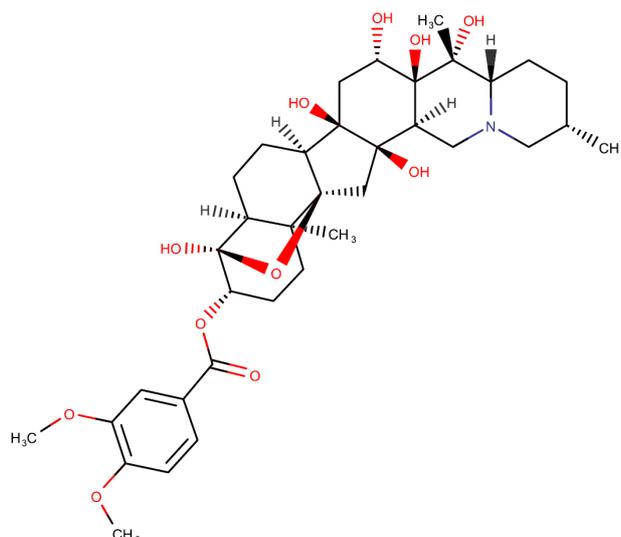
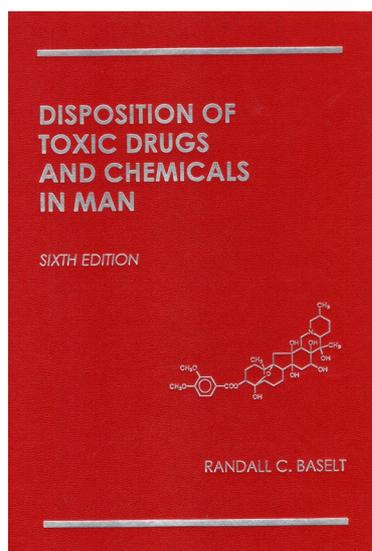
Cocain war auch der Gegenstand des sogenannten „Mumienstreits“: Wissenschaftler der Universität München veröffentlichten 1992 ihre Ergebnisse über die erstmalige Identifizierung und Bestimmung von Cocain (nebst Haschisch und Nicotin) in Haaren, Knochen und Gewebe von über 3000 Jahre alten ägyptischen Mumien [13].

Das Vorkommen des Tropanalkaloids Cocain beschränkt sich auf die beiden Species *Erythroxylum coca* Lam. und *Erythroxylum novogranatense* (D. Morris) Hieron. Beide Pflanzen sind ausschließlich in Südamerika beheimatet [12]. Nach gängiger Auffassung wurde aber der transatlantische Handel erst im Jahr 1492 durch den italienischen Seefahrer Christoph Kolumbus begründet. Wie konnte dann Cocain über 2500 Jahre vorher nach Ägypten gelangen? Gab es bisher unbekannte Kontakte und Handelswege zwischen Südamerika und Afrika oder war dieses ein Hinweis auf Atlantis [14]?

Es gab teilweise unerwartet heftige Reaktionen auf die Veröffentlichung der Wissenschaftler aus München [15]. Dies waren Vorwürfe zu fehlerhaften Befunden oder gefälschter Mumien jüngerer Herkunft [15], zu Verunreinigungen bei der Probenahme oder bei der Bearbeitung im Labor oder betreffs einer Kontamination der Mumien in den Museen [15] bzw. bei dem als exzentrisch geltenden König Ludwig II. von Bayern, in dessen Besitz eine der Mumien zeitweise war [16]. Weiterhin wurden fehlendes Wissen über die necrobiochemischen Prozesse durch die Mumifizierung kritisiert oder eine bewusste Manipulation des Probenmaterials vermutet [15]. Ein Verdacht bezog sich auf eine absichtlich falsche Publikation, um den Herausgeber des wissenschaftlichen Journals zu blamieren [15]. Es wurden auch eine Verwechslung der Begriffe Cocain und Codein oder ein Druckfehler in die Diskussion eingebracht [15].

Oder man akzeptiert einfach die Möglichkeit von Kontakten zwischen Ägyptern und präkolumbianischen Amerikanern (weit vor Kolumbus). Eine Verwendung bisher unbekannter Cocainhaltiger Pflanzen in Ägypten wäre eine weitere Erklärungsmöglichkeit [15].

## 6. Auflage 2002 - Veratridin



Die erste Beschreibung des Steroid-Alkaloids Veratridin stammt vom deutschen Apotheker Carl Friedrich Wilhelm Meißner [17]. Veratridin ist im wörtlichen Sinn das „erste Alkaloid“: Meißner fand bei seinen Untersuchungen von Sabadill (*Schoenocaulon officinale* A. Gray) eine Substanz, die er Sabadillin nennen wollte - es sei denn, diese Verbindung fände sich auch bei anderen Arten der Gattung *Veratrum*. Für diesen Fall schlug er den Namen Veratrin vor. Nebenbei erwähnt Meißner, dass ihm die zu dieser Zeit gängige Bezeichnung „Alkalien“ für basische Pflanzeninhaltsstoffe (aus diversen Gründen) nicht mehr angemessen scheint und verwendet zum ersten Mal die Bezeichnung „Alkaloid“ [17].

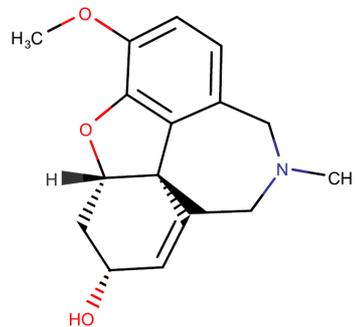
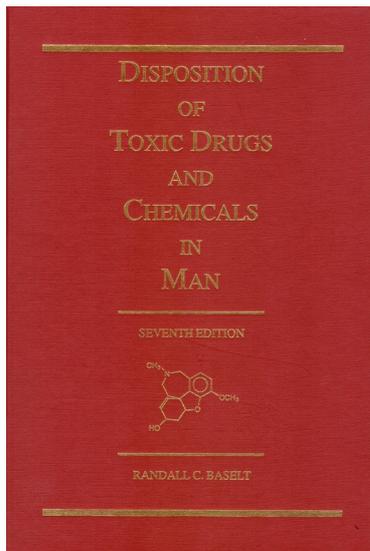
Alexander der Große verstarb am 11. Juni 323 v. Chr. in Babylon nach 12 Tagen schweren Siechtums. Der Todeszeitpunkt ist genau dokumentiert, allerdings sind der Standort seines Grabes und die Todesursache nach wie vor unbekannt. Starb er an Spätfolgen von Verwundungen aus seinen zahlreichen Schlachten oder an Malaria, Typhus oder dem West-Nil-Fieber?

Eine Theorie beschreibt die Möglichkeit einer Vergiftung durch den engsten Kreis seiner Vertrauten. Die in der historischen Literatur beschriebenen Symptome aus Alexanders letzten Tagen können laut Shep et al. [18] durch eine Vergiftung mit dem Weißen Germer (*Veratrum album* L.) erklärt werden. Diese Pflanze war in der Antike weit bekannt und verfügbar, sie hätte über den Wein auch unauffällig verabreicht werden können. Im Gegensatz zu Arsenik oder Strychnin oder im Altertum bekannten Giftpflanzen wie Eisenhut, Schierling, Artemisia-Arten, Schwarzes Bilsenkraut oder Herbstzeitlose, könnte eine Vergiftung mit Weißem Germer die oben genannte lange Sterbensphase von Alexander erklären (sowie weitere in der Literatur erwähnte Krankheitssymptome) [18].

Die Comicserie „Die Schlümpfe“ des belgischen Autors Peyo beschreibt die Figur des Papa Schlumpf als einen begabten Alchemisten. Er braut immer wieder Zaubertränke aus *Veratrum album* L., deren Effekte dann durch amüsante Zeichnungen dargestellt werden [12].

*Obwohl wir rund ein Jahr lang danach suchten, konnten wir kein Exemplar der 6. Auflage erwerben oder ausleihen. Das ist besonders ärgerlich, weil wir uns sicher sind, dass mit dieser Ausgabe die Arbeit mit dem „Baselt“ in unserem Labor begann. Offenbar haben wir das Buch wohl leider irgendwie „verbaselt“. Das oben gezeigte Titelfoto stellte uns freundlicherweise der Verlag zur Verfügung.*

## 7. Auflage 2004 - Galantamin



Auf seinen Irrfahrten landet Odysseus mit seinen Gefährten nach diversen überstandenen Strapazen auf der Insel Aiaia. Er schickt die Hälfte seiner Besatzung aus, um das Gebiet zu erkunden. Dabei treffen die Männer auf Kirke, welche ihnen Speisen und Getränke anbietet. Die Zauberin mischt „verderbliche Säfte“ [19] in den Wein und verwandelt mit Hilfe dieses Tranks die Männer in Schweine. Als Odysseus zur Rettung aufbricht, begegnet er auf seinem Weg zu Kirke dem Gott Hermes, der ihn vor der kräuterkundigen Frau warnt. Als Gegenmittel zu deren Zaubertrank pflückt Hermes vom Waldboden eine Pflanze namens „Moly“ und reicht sie Odysseus: „Schwarz an der Wurzel war sie, wie Milch erglänzte die Blüte.“ [19]. So gegen Kirkes Zauber gefeit kann Odysseus seine Männer befreien und die abenteuerliche Reise fortsetzen.

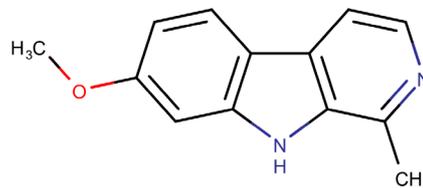
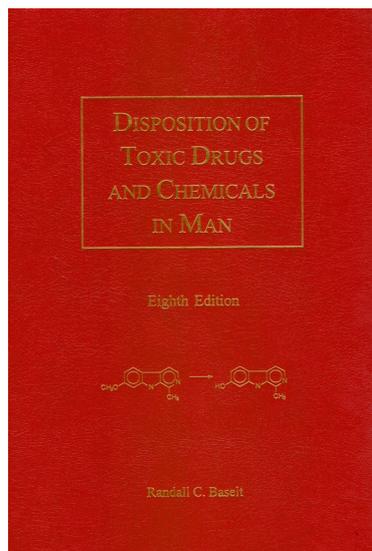
Einer Theorie nach war der Gemeine Stechapfel (*Datura stramonium* L.) eine Hauptzutat von Kirkes „verderblichen Säften“ [20]. Die psychotropen Effekte von Pflanzen mit anticholinerg wirkenden Alkaloiden wie Stechapfel, Tollkirsche (*Atropa belladonna* L.) oder Schwarzes Bilsenkraut (*Hyoscyamus niger* L.) waren den antiken Griechen wahrscheinlich bekannt. Kirke bewirkte möglicherweise mit Hilfe der im Gemeinen Stechapfel enthaltenen Alkaloide einen Gedächtnisverlust bei Odysseus' Männern und erzeugte dadurch Halluzinationen, die eine Verwandlung in Schweine vorgaukelten [20].

Die Pflanze „Moly“ wird von Homer als ein spezifisches Antidot gegen Kirkes Zaubertrunk beschrieben. Aufgrund dieses Berichtes wird einer Theorie nach das Kleine Schneeglöckchen (*Galanthus nivalis* L.) als Mittel gegen Kirkes Zauberkünste vermutet [20].

*Galanthus nivalis* enthält das Alkaloid Galantamin. Dieses ist ein Acetylcholinesterase-Inhibitor und kann gegen zentrale anticholinerge Wirkungen verwendet werden [20]. Während das klassische Anticholinergicum-Antidot Physostigmin empfindlich gegenüber Hydrolyse ist und daher nur eine kurze Wirkzeit hat, ist Galantamin hydrolyseresistent und kann dadurch einen Langzeiteffekt auslösen. Möglicherweise dauerte die Schutzwirkung vor Kirkes Zauberkünsten lang genug an, damit Odysseus seine Männer retten konnte [20].

*Baselt wählte als Einbandillustration für die frühen Auflagen Strukturformeln, die Toxikologen sicher allgemein bekannt waren. Später werden Formeln „exotischerer“ Verbindungen gezeigt. Insgesamt dominieren Alkaloide mit 8 von 11 Abbildungen. Lediglich Digoxin, Warfarin und JWH-018 fallen nicht in diese Kategorie.*

## 8. Auflage 2008 - Harmin und Metabolit



Namensgebend für dieses Alkaloid (und die Klasse der Harman-Alkaloide) ist die Steppenraute (*Peganum harmala* L.), der mystische Eigenschaften nachgesagt werden.

Auch bei ihr könnte es sich um die Pflanze „Moly“ aus der Odyssee handeln (siehe Beitrag zur 7. Auflage). Die Steppenraute könnte auch die Pflanze des „Soma“ (Haoma) sein, einem hinduistischen Göttertrank (ähnlich dem Ambrosia der griechischen Mythologie) [12].

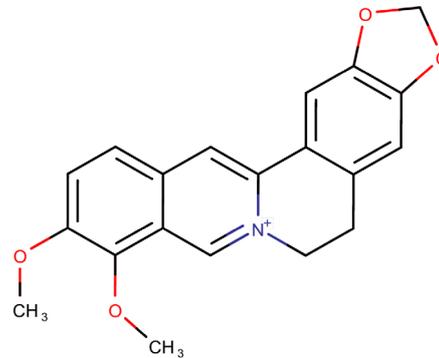
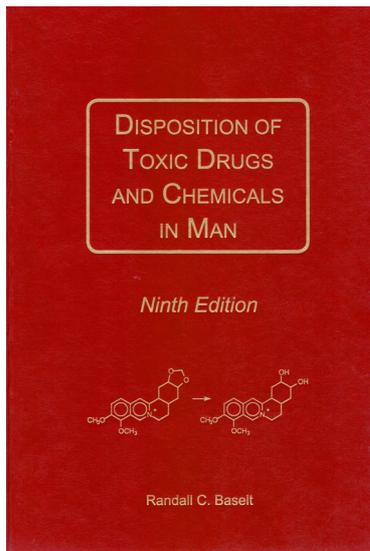
In Syrien und Ägypten wurde die Pflanze im Altertum dem Gott Bes zugeordnet und sollte vor dem Bösen schützen. In Persien soll der Rauch von verbrannten Samen der Steppenraute Unglück von einem Haus fernhalten, und die Samen wurden bei Hochzeiten auf glühende Kohlen geworfen, um böse Geister abzuwehren. In Pakistan galten die Steppenrautensamen als Mittel gegen die Verzauberung durch einen Dschinn und auch generell, um böse Geister abzuwehren. In Marokko wurden sie ebenfalls zur Verteidigung gegen Dämonen verwendet [12].

Die Samen der Steppenraute zeigen antidepressive Wirkungen und stimulieren die Vorstellungskraft. Die enthaltenen Alkaloide wie Harmin wirken hemmend auf die Monoaminoxidase (MAO). Dadurch wird der Abbau bestimmter endogener Substanzen wie des Neurotransmitters Serotonin (aber auch exogener Toxine) verzögert [12].

Erst durch die Verlangsamung des Abbaus von halluzinogen wirksamen Inhaltsstoffen erhalten bestimmte Substanzen wie beispielsweise die im psychedelisch wirkenden südamerikanischen Pflanzensud „Ayahuasca“ enthaltenen Alkaloide *N,N*-Dimethyltryptamin oder 5-Methoxy-Dimethyltryptamin eine ausreichende orale Wirksamkeit [12].

*In der 8. Auflage wurde erstmals der Buchrücken waagrecht bedruckt, der Titel ist nun direkt lesbar und der Kopf muss nicht mehr geneigt werden. Diese Neuerung war allerdings von kurzer Dauer und wurde nur bis zur 10. Auflage beibehalten, danach kehrte Baselt zur senkrechten Beschriftung des Buchrückens zurück. Dessen Gestaltung wurde mit jeder Auflage mehr oder weniger stark verändert, wobei die Setzung des Buchtitels in einem Kasten für die Auflagen 8 und 9 besonders auffällt. Da uns die Auflage 6 nicht haptisch vorlag, wurde in unserer nebenstehenden Abbildung an deren Stelle ein „Platzhalter“ eingefügt.*

## 9. Auflage 2011 - Berberin und Metabolit

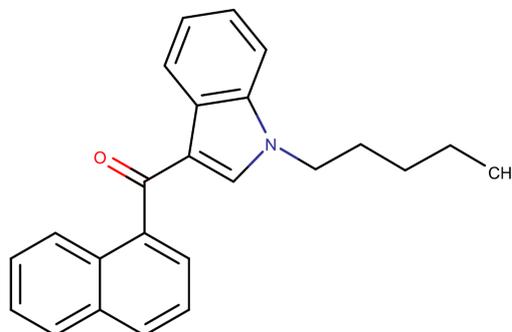
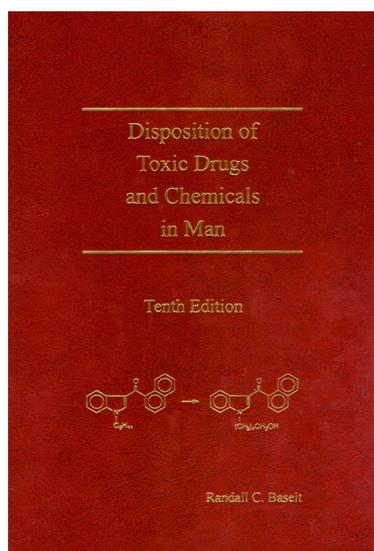


Die Gattung *Berberis* L. (Berberitzen) ist umfangreich und kommt auf allen Erdteilen vor. Der Name basiert auf der bis in das 19. Jahrhundert „Berberei“ genannten nordafrikanischen Region. Dies sind Teile des heutigen Marokko, Algerien, Tunesien und Libyen. Die medizinische Nutzung von *Berberis* ist seit dem Altertum belegt. Inschriften auf Tontafeln aus der Bibliothek des Assyrischen Königs Asurbanipal von 650 vor Christus erwähnen blutreinigende Eigenschaften von Berberitzen. Der berühmte persische Gelehrte und Arzt Avicenna (Abu Ali al-Husain ibn Abd Allah ibn Sina, 980-1037) verwendete im Mittelalter *Berberis* zur Herstellung von Medikamenten gegen Leber- und Magenbeschwerden, sowie zur Behandlung von Gallenblase und Milz. Hauptinhaltsstoff ist das Isochinolin-Alkaloid Berberin, welches im Pflanzenreich weit verbreitet ist [21].

Berberis-Extrakte finden in der Ayurvedischen und Chinesischen Medizin seit über 3000 Jahren Anwendung, insbesondere wegen der antimikrobiellen Wirksamkeit des Berberins gegen eine Vielzahl von Bakterien, Pilzen, Protozoen, Helminthen, Chlamydien und Viren [22]. Berberin wurde in China zum Färben von Papier und Seide verwendet, die es vor dem Befall durch Insekten schützt [23].



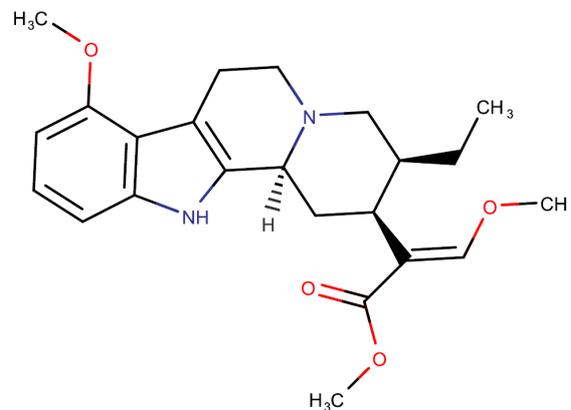
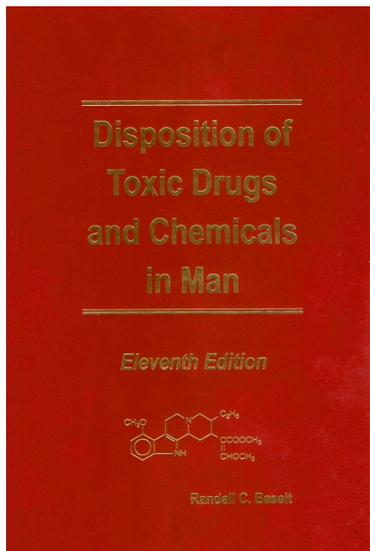
## 10. Auflage 2014 - JWH-018 und Metabolit



Der emeritierte Professor für organische Chemie der Clemson Universität (South Carolina) John W. Huffman erhielt im Jahr 2008 eine E-Mail. Ein deutscher Blogger berichtete ihm darin, dass eines der Syntheseprodukte aus Huffmans universitärer Forschung - JWH-018 - als Bestandteil von Kräutermischungen identifiziert wurde und als legaler Ersatz für Marihuana über das Internet verkauft wird. JWH-018 wurde in Huffmans Labor 1995 entwickelt und ist die 18. Verbindung einer Serie von über 470 Analoga und Metaboliten von THC. Huffman synthetisierte diese Substanzen, um deren Interaktionen mit Cannabinoid-Rezeptoren des Gehirns zu untersuchen [24]. Das Auftauchen von „Spice“-Kräutermischungen kann im Internet bis in das Jahr 2006 zurückverfolgt werden. Nachdem darüber in Zeitungen und Fernsehen berichtet wurde, stieg die Popularität der Kräutermischungen bis 2008 stark an. Als mit JWH-018 und CP 47,497-C8 zwei synthetische Komponenten als Quelle der pharmakologischen Wirkungen in den Mischungen identifiziert wurden, kam es Ende Januar 2009 zu einem Verbot beider Substanzen in Deutschland [25]. In Reaktion auf die Vielfalt von ständig neu auftkommenden Derivaten gerade erst identifizierter sogenannter Designerdrogen wurde in Deutschland Ende 2016 das Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetz (NpSG) verabschiedet. Es ergänzt das Betäubungsmittelgesetz (BtMG) und das Arzneimittelgesetz. Novität war, dass nicht Einzelstoffe (wie im BtMG), sondern Substanzklassen anhand chemischer Grundstrukturen dem NpSG unterstellt wurden. Der Auslöser für diese tiefgreifende juristischen Neuerung war ein offensichtlicher Missbrauch von Huffmans wissenschaftlichen Forschungen aus dem Jahr 1995.

12. Auflage 2020	11. Auflage 2017	10. Auflage 2014	9. Auflage 2011	8. Auflage 2008	7. Auflage 2004	6. Auflage 2002	5. Auflage 2000	4. Auflage 1995	3. Auflage 1989	2. Auflage 1982	1. Auflage 1978
2343 Seiten	2371 Seiten	2211 Seiten	1877 Seiten	1717 Seiten	1254 Seiten	1146 Seiten	919 Seiten	802 Seiten	875 Seiten	795 Seiten	587 Seiten
2058 Einträge	1794 Einträge	1520 Einträge	1241 Einträge	957 Einträge	735 Einträge	598 Einträge	482 Einträge	407 Einträge	364 Einträge	305 Einträge	188 Einträge
2130 g	2576 g	2451 g	2775 g	2494 g	2323 g	? g	1778 g	1585 g	1706 g	1228 g	1306 g

## 11. Auflage 2017 - Mitragynin



Das Indolalkaloid Mitragynin wurde 1921 von Ellen Field in Edinburgh erstmals aus Pflanzenmaterial isoliert und benannt [26]. Es handelt sich dabei um eines der 54 bisher im tropischen Kratombaum (*Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil.) identifizierten Alkaloide [27]. Die Gattung *Mitragyna* wurde durch den niederländischen Botaniker Pieter Willem Korthals aufgrund der Form der Blätter benannt, welche an die Kopfbedeckung eines Bischofs (Mitra) erinnern [28].

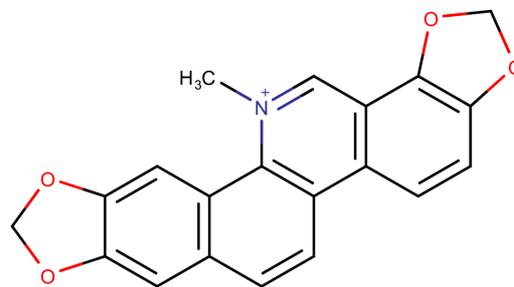
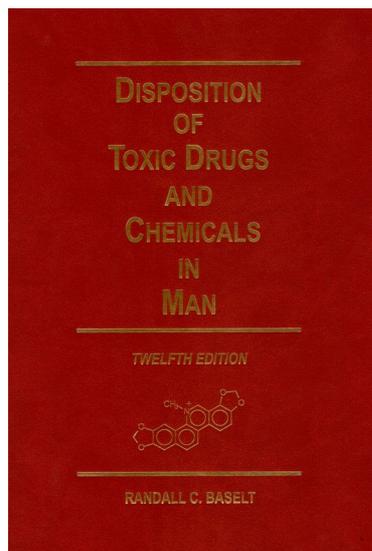
Kratom wirkt niedrig dosiert stimulierend, ähnlich den Amphetaminen oder Cocain und hoch dosiert sedierend und narkotisierend, ähnlich den Opiaten [28].

Aufgrund dieser Eigenschaften wurde Kratom auch als Opiumersatz verwendet [28]. Das staatliche Labor von Siam (heute größtenteils Thailand) berichtete bereits 1929 über die Tradition des Kauens von Kratomblättern: „[...] Kratom leaves from *Mitragyna speciosa* are much used for chewing in Peninsular Siam and, to a small extent, in Bangkok. Investigations of the physiological action of the alkaloid, mitragynine, are still in progress. According to the reports of the officials of the Revenue Department the chewing of kratom leaves is habit-forming. Addicts appear to be able to endure great fatigue and exposure to heat. The habit has not a bad reputation, like opium smoking, nor does there seem to be any progressive change in the condition of the addict or in his character. On the other hand, educated people avoid the habit. [...]” [29].

In Südostasien ist die Verwendung von Kratom als Stimulans eine sehr alte und offenbar noch heute gepflegte Tradition. Beispielsweise wurden in einer Studie aus dem Jahr 2006 in Thailand von 1635 untersuchten Autofahrern 0,9% positiv auf Mitragynin getestet [28]. Die Anwendung zur Leistungssteigerung bei anstrengenden Tätigkeiten erinnert an das Kauen von Cocablättern in den Anden oder an die Verwendung von Khat im Yemen oder in Somalia. Diese traditionelle Konsumform gilt als eher sicher und wenig gefährlich.

Dies trifft auf die „Westernisierung“ des Kratoms nicht unbedingt zu. Ein bei Jugendlichen in Thailand beliebter moderner Cocktail nennt sich „4 x 100“. Er besteht aus einem Kratomblätter-Extrakt, Coca-Cola, Hustensaft und Codein und wird auf Eis serviert. Mitunter wird er mit Zusätzen wie Benzodiazepinen oder Antidepressiva verfeinert. In den USA sind Kratomextrakte ebenso populär. Sie werden gerne mit dem Aufkonzentrierungsfaktor der in den Blättern enthaltenen Alkaloide bezeichnet, z. B. „8X“ oder „20X“ [30]. Das um 2009 in Europa aufgetauchte „Krypton“ enthielt neben Kratom oft zusätzlich hohe Dosen von O-Desmethylnaltradol [31] und führte so zu Todesfällen [28].

## 12. Auflage 2020 - Sanguinarin



Das Rhizom des kanadischen Blutwurz (*Sanguinaria canadensis* L.) kann einen klebrigen, blutroten Milchsaft absondern. Daher stammt der Gattungsname *Sanguinaria* (lat. „sanguineus“ für blutig oder blutrot). Der Milchsaft enthält eine Mischung von Isochinolin-Alkaloiden. Dabei dominiert mit Sanguinarin eine zytotoxisch und escharotisch wirksame Verbindung, das heißt, Sanguinarin fördert den Zelltod und löst Gewebe ab oder auf. Aus diesem Grund fand das Alkaloid Anwendung gegen Hautkrebs, Warzen oder Muttermale [32].

Sanguinarin kann auch eine „Ödembildungs-Epidemie“ auslösen. Die massive Häufung solcher Fälle kann beispielsweise durch die Einnahme von Speiseölen eintreten, welche mit *Argemone mexicana* L. (Mexikanischer Stachelmohn) verunreinigt wurden [33].

Zu den größten Ausbrüchen kam es in Indien. Diese waren auf kontaminiertes Senföl zurückzuführen. Mexikanischer Stachelmohn wächst dort zwischen den Senfpflanzen und wird unbeabsichtigt zusammen mit dem Senf geerntet. Der erste bekannte Ausbruch dieser Art ereignete sich 1877 in Westbengalen. Einer der schwersten Ausbrüche mit 2552 registrierten Fällen und 65 Toten wurde im Jahr 1998 gemeldet [33].

Der Mechanismus der Sanguinarin-induzierten Ödembildung ist nicht geklärt. Todesfälle nach einer Sanguinarin-Intoxikation sind typischerweise Folge kardialer Schädigungen [33].

Auch ganz andere Gründe können einen Sanguinarin-Konsum tödlich enden lassen. Schon im Jahr 1869 beschrieb der Arzt und Botaniker William H. Cook in "The Physio-Medical Dispensatory": "The U. S. Dispensatory says four persons lost their lives at Bellevue Hospital, New York, by drinking largely of blood root tincture in mistake for ardent spirits – a due share in the disaster being of course due to the alcohol, and the report failing to note the symptoms peculiar to sanguinaria." [34]. Wir möchten anmerken, dass der deutsche „Blutwurzschnaps“ seine rote Farbe aus der Blutwurz (*Potentilla erecta*) bezieht, welche kein Sanguinarin enthält.

*In den neueren Auflagen wählte Baselt für die Buchtitel Strukturformeln von Verbindungen aus, die Toxikologen spontan eher ungeläufig sein dürften. Die Auswahlkriterien sind unbekannt. Unsere erste Theorie, nach der Strukturen aus neu in das Buch aufgenommenen Substanzen verwendet werden, hatte eine recht kurze Halbwertszeit. Sie wurde durch Nachschlagen in älteren Ausgaben aus unserer Präsenzbibliothek schnell widerlegt.*

## Epilog

*Der „Baselt“ ist nicht einfach ein umfangreiches toxikologisches Standardwerk. Es ist das Lebenswerk von Dr. Randall Clint Baselt und wird sein Vermächtnis werden. Er ist der Alleinautor und verlegt sowie vertreibt dieses für unsere Arbeit wichtige Buch im Eigenverlag zusammen mit Lana Mak. Regelmäßig erscheinen seit 1978 - meist im 3-Jahres-Rhythmus - neue Auflagen, in denen jeweils viele weitere Substanzen aufgenommen werden. Zudem wird R. C. Baselt nicht müde, die Literatur zu den bereits vorhandenen Einträgen zu sichten und die Informationen zu aktualisieren.*

*Erstaunlich ist, dass trotz steigender Seitenzahlen der „Baselt“ immer noch einbändig erscheint - dem hochwertigen Dünndruckpapier („Bibeldruckpapier“) sei Dank. So wurden die Auflagen 10 und 12 im Vergleich zu den jeweils vorangehenden Auflagen 9 und 11 sogar optisch deutlich dünner, obwohl sie erheblich mehr Substanzmonographien enthalten.*

*Möglicherweise eignet sich eine Rubrik „Geschichten, die der ‚Baselt‘ nicht erzählt...“ als Fortsetzungsserie oder Blog. Die Einträge in diesem Nachschlagewerk halten sicher noch genügend Geschichten bereit.*

## Danksagung

*Wir danken herzlich Frau Dr. Gabriela Zurek (Medizinisches Labor Bremen) und Herrn Prof. Dr. Stefan Tönnies (Institut für Rechtsmedizin, Frankfurt am Main). Beide stellten uns freundlicherweise ältere Auflagen des „Baselt“ zu Verfügung.*

*Unser großer Respekt gilt Dr. Randall Clint Baselt und Lana Mak für die Erstellung von bisher 12 Auflagen dieses Referenzwerkes. Wir warten bereits gespannt auf die 13. Ausgabe. Welche Strukturformel wird diese zieren? Wird sie weiterhin einbändig erscheinen? Welche Substanzen werden neu aufgenommen? Wie bewältigt Baselt die Flut neuer psychoaktiver Stoffe?*

## Literatur

- [1] Schunack W, Mayer K und Haake M. Arzneistoffe: Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie. Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft mbH, 2. überarb. Auflage 1983.
- [2] Klebe G. Wirkstoffdesign. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, 2. Auflage 2009.
- [3] Somberg J, Greenfield B und Tepper D. Digitalis: Historical Development in Clinical Medicine. J Clin Pharmacol 1985;25:484-489.
- [4] Harkup K. A is for Arsenic – The Poisons of Agatha Christie. Bloomsbury Sigma, 2015.
- [5] Burchell H. Digitalis Poisoning: Historical and Forensic Aspects. J Am Coll Cardiol 1983;1(2):506-516.
- [6] Arthur Conan Doyle. Das Zeichen der Vier. Sherlock Holmes Werkausgabe in neun Einzelbänden nach den Erstausgaben neu und getreu übersetzt. Kein & Aber AG, Zürich, 2005.
- [7] William Shakespeare. Othello. Zweisprachige Ausgabe. Neu übersetzt und mit Anmerkungen versehen von Frank Günther. Erste Auflage, Ars Vivendi, 2003.
- [8] Johann Wolfgang von Goethe. Faust. Eine Tragödie. Erster Theil. Nacht. Verlag der J. G. Cotta'schen Buchhandlung, Stuttgart, 1868.
- [9] Nuhn P. Goethe und die Arzneikunde. DAZ 2008;29:82ff.
- [10] Link KP. The Discovery of Dicumarol and Its Sequels. Circulation 1959;19:97-107.
- [11] Last JA. Profiles in Toxicology – The Missing Link: The Story of Karl Paul Link. Toxicological Sciences 2002;66:4-6.
- [12] Rätsch C. The Encyclopedia of Psychoactive Plants – Ethnopharmacology and its Applications. Park Street Press, Rochester, Vermont 2005.

- [13] Balabanova S, Parsche F und Pirsig W. First Identification of Drugs in Egyptian Mummies. *Naturwissenschaften* 1992;79:358.
- [14] Schütz H. Mumienstreit. *PTA Magazin* 2015; 5:99-100.
- [15] Balabanova S, Parsche F und Pirsig W. Responding to First Identification of Drugs in Egyptian Mummies. *Naturwissenschaften* 1993;80:243-246.
- [16] Nesmerak K, Kudlacek K und Babica J. Analytical chemistry studying historical pharmaceuticals and health care formulations. *Monatsh Chem* 2017; 148:1557-1568.
- [17] Meißner W. II. Über ein neues Pflanzenalkali (Alkaloid). *Schweiggers Journal für Chemie und Physik* 1819; 25:379-381.
- [18] Schep LJ, Slaughter RJ, Vale JA und Wheatley P. Was the death of Alexander the Great due to poisoning? Was it *Veratrum album*? *Clinical Toxicology* 2014; 52:72-77.
- [19] Homer. Werk in zwei Bänden. Aus dem Griechischen übersetzt von Dietrich Ebener. Aufbau-Verlag Berlin Weimar, 2. Auflage 1976.
- [20] Plaitakis A und Duvoisin RC. Homer's Moly Identified as *Galanthus nivalis* L.: Physiologic Antidote to Stramonium Poisoning. *Clinical Neuropharmacology* 1983; 6(1):1-5.
- [21] Karimov A. Berberis Alkaloids. *Chemistry of Natural Compounds* 1993; 29(4):415-437.
- [22] Birdsall TC und Kelly GS. Berberine: Therapeutic Potential of an Alkaloid Found in Several Medicinal Plants. *Alternative Medicine Review* 1997; 2(2):94-103.
- [23] Leona M und Lombardi JR. Identification of berberine in ancient and historical textiles by surface-enhanced Raman scattering. *J. Raman Spectrosc.* 2007; 38:853-858.
- [24] Wang L. John W. Huffman. *Chem. Eng. News* 2010; 88(26):43.
- [25] Lindigkeit R, Boehme A, Eiserloh I, Luebbecke M, Wiggermann M, Ernst L und Beuerle T. Spice: A never ending story? *Forensic Science International* 2009; 191:58-63.
- [26] Field E. XCVIII.-Mitragynine and Mitraversine, Two New Alkaloids from Species of *Mitragyna*. *J. Chem. Soc., Trans.* 1921; 119:887-891.
- [27] Flores-Bocanegra L, Raja HA, Graf TN, Augustinovic M, Wallace ED, Hematian S, Kellogg JJ, Todd DA, Cech NB und Oberlies NH. The Chemistry of Kratom [*Mitragyna speciosa*]: Updated Characterization Data and Methods to Elucidate Indole and Oxindole Alkaloids. *J. Nat. Prod.* 2020; 83:2165-2177.
- [28] Cinosi E, Martinotti G, Simonato P, Singh D, Demetrovics Z, Roman-Urrestarazu A, Bersani FS, Vicknasingam B, Piazzon G, Li JH, Yu WJ, Kapitany-Fövény M, Farkas J, Di Giannantonio M und Corazza O. Following "the Roots" of Kratom (*Mitragyna speciosa*): The Evolution of an Enhancer from a Traditional Use to Increase Work and Productivity in Southeast Asia to a Recreational Psychoactive Drug in Western Countries. *BioMed Research International* 2015, Article ID 968786, 11 Seiten.
- [29] Siam. Report of the Government Laboratory. *The Analyst* 1929; 54(641):475-76.
- [30] Brower J. <https://naturespoisons.com/2014/07/01/mitragynine-kratom/>; zuletzt aufgerufen 02.03.2021
- [31] Arndt T, Claussen U, Güssregen B, Schröfel S, Stürzer B, Werle A und Wolf G. Kratom alkaloids and O-desmethyltramadol in urine of a "Krypton" herbal mixture consumer. *Forensic Science International* 2011; 208:47-52
- [32] Brower J. <https://naturespoisons.com/2018/03/05/bloodroot-sanguinaria-canadensis-black-salve/>; zuletzt aufgerufen am 02.03.2021
- [33] Brower J. <https://naturespoisons.com/2014/04/24/sanguinarine-mexican-prickly-poppy-epidemic-dropsy/>; zuletzt aufgerufen am 02.03.2021
- [34] <https://www.americanherbalistsguild.com/sites/americanherbalistsguild.com/files/1869-cook-physiomedical-dispensatory-combined.pdf>; zuletzt aufgerufen am 08.03.2021