Über die Wirkung des Benzols und seiner höheren Kernhomologen auf die Regenwurmmuskulatur.

Von

Shizuka Uchimi.

(内海 静)

(Aus dem pharmakologischen Institut der kaiserlichen Tohoku Universität zu Sendai. Direkter: Prof. S. Yagi.)

Trendelenburg¹⁾ fand, dass das Santonin auf isolierte ganglienfreie Muskelstreifen von Regenwürmern wirkt, deren rhythmische Bewegungen unter Ansteigen des Muskeltonus zu verstärken, und führte diese Wirkung auf seine askaridenaustreibende Eigenschaft zurück. Wenn diese Ansicht richtig ist, so muss auch das Naphthalin auf die Regenwurmmuskulatur dieselbe Wirkung ausüben, da es bekanntlich im Molekül des Santonins als Kern enthalten ist und sogar wie dieses die askaridenaustreibende Wirkung besitzt, wenn es auch seiner starken Giftigkeit wegen gegenwärtig praktisch kaum Anwendung findet. Es scheint auch möglich zu sein, dass das Benzol, dessen einfachste kondensierte Verbindung das Naphthalin darstellt, dieselbe Wirkung hat, wenn man sich daran erinnert, dass das Benzol gegen Darmtrichinen, wenn auch nicht gegen den Askariden, verwandt wird. Diese Vermutung veranlasste mich die Wirkung des Benzols und Naphthalins auf die isolierte Regenwurmmuskulatur zu untersuchen. Um die Beziehungen zwischen der Konstitution der kondensierten Verbindungen des Benzols und der Wirkung derselben klar zu machen, wurde auch untersucht, ob anderen kondensierten Verbindungen des Benzols, dem Anthracen und Phenanthren, die gleiche Wirkung zukommt, obgleich sie keine wurmaustreibende Eigenschaften zu haben scheinen.

Meine Versuche wurden im grossen und ganzen nach Trendelenburg etwa folgendermassen durchgeführt: Aus dem hinter dem Klitellum gelegenen Körperteil eines frisch gefangenen, grossen Regenwurms, *Pheretima hilgendorfi*, wurden einige Stückchen, die aus drei

1) Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1915, 79, 190.

Segmenten bestanden, herausgeschnitten. Jedes Stückchen wurde ungefähr in der Mittellinie der Bauchseite zu einem Band aufgeschnitten und nach Entfernung der daran haftenden Bauchorgane und der Bauchganglienkeite mit froschisotonischer Ringerlösung gewaschen. Es wurde dann in zwei Klammern eingespannt und in ein Bad eingehängt, welches aus 50 ccm einer 1% Gummi arabicum haltigen froschisotonischen Ringerlösung bestand, um den Zustand der Ringmuskeln des Wurmes festzustellen. Die Nährflüssigkeit wurde beständig mit Luftperlen durchströmt und auf einer Temperatur von etwa 20°C erhalten. Wegen der schlechten Wasserlöslichkeit der zu prüfenden Substanzen wurde eine abgewogene Menge derselben mit 0,5 g Gummi arabicum gemischt, zerrieben, und 50 ccm der froschisotonischen Ringerlösung allmählich zugesetzt, um eine Emulsion herzustellen. Diese wurde, nachdem der Tonus und die Bewegungen des Muskelpräparates fast stationär geworden waren, der Nährflüssigkeit hinzugefügt, um die dadurch verursachte Veränderung des Muskelzustandes zu beobachten.

1. Naphthalin.

Die niedrigste Konzentration des Naphthalins, die irgendeine konstante Veränderung des Muskelzustandes hervorzurufen vermag, liegt bei 1 : 100 000. Bei dieser Konzentration beginnt der Tonus nach einigen Minuten allmählich zuzunehmen und steigt 10 bis 20 Minuten danach auf das höchste Mass, um dann stundenlang auf dieser Höhe anzuhalten. Mit der Tonussteigerung werden die Bewegungen erheblich häufiger und lebhafter, und dieser Zustand dauert so lange fort, als die Tonussteigerung fortbesteht, wie aus Fig. 1 ersichtlich ist.

Fig. 1. Isolierte Regenwurmmuskulatur. Bei N kommt Naphthalin in 1 : 100 000 zur Einwirkung. II: 1 Stunde nach I. III: 2 Stunden nach I. Zeitmarkierung: Minuten.

Diese Veränderungen gehen bei Auswechselung der Giftlösung gegen giftfreie Ringerlösung in beliebigen Stadien schneller oder

langsamer, je nach der Dauer der Giftwirkung, bis zum anfänglichen Zustande zurück.

Bei höherer Konzentration, wie 1 : 10 000, erfolgen die Tonussteigerung und Bewegungsförderung in auffallender Weise fast gleichzeitig mit der Giftdarreichung, sodass sie nach einigen Minuten ihr Maximum erreichen, und dann allmählich nachlassen. So kommt der Tonus nach etwa einer Stunde auf den anfänglichen Wert zurück und die Bewegungen werden immer seltner und schwächer, werden jedoch noch längere Zeit fortgesetzt, wie Fig. 2 zeigt.

Fig. 2. Isolierte Regenwurmmuskulatur. Bei N Naphthalin in 1 : 10 000 zur Einwirkung. Zeitmarkierung: Minuten.

Bei noch höherer Konzentration, wie 1 : 1 000, ist die Veränderung des Tonus ungefähr dieselbe, wie bei den obigen Konzentrationen. Die Bewegungen werden ebenfalls beschleunigt und verstärkt, mit dem Beginn der Tonusherabsetzung fängt jedoch der Umfang sehr rasch abzunehmen an, sodass die Bewegungen nach einigen Minuten

Fig. 3. Isolierte Regenwurmmuskulatur. Bei N kommt Naphthalin in 1 : 1 000 zur Einwirkung. Bei B kommt Bariumchlorid in 1 : 1 000 zur Einwirkung. Zeitmarkierung: Minuten.

vollkommen stillstehen. Im Stadium, wo der Tonus wieder auf die ursprüngliche Höhe zurückkehrt oder darunter herabgeht, reagiert das Muskelpräparat auf Zusatz von Bariumsalz weder mit Tonussteigerung noch mit Kontraktion. Fig. 3 erläutert dieses Verhalten.

Aus diesen Resultaten geht hervor, dass das Naphthalin die Regenwurmuskulatur anfänglich erregt, deren Tonus steigert und die Bewegungen beschleunigt und verstärkt; später wird durch Lähmung der Tonus herabgesetzt und die Bewegungen aufgehoben. Bei niedrigen Konzentrationen, wie bei den Versuchen von Trendelenburg mit dem Santonin, kommt nur die erregende Wirkung zum Vorschein.

2. Benzol.

Auch das Benzol führt in einer Konzentration von 1 : 10 000 neben einer Tonussteigerung eine Beschleunigung und Verstärkung der Bewegungen herbei, etwa wie die beim Naphthalin in der Konzentration von 1 : 100 000. Diese Veränderungen entwickeln sich nach einigen Minuten bis zu ihrem Maximum und lassen dann ganz allmählich nach, jedoch bei weitem schneller als die beim Naphthalin, sodass der Tonus nach 30 Minuten bis auf die normale Höhe oder darunter herabgeht, während die Bewegungen etwas später zu verschwinden pflegen. Bei einer Konzentration von 1 : 1 000 erreichen die Tonussteigerung und Bewegungsförderung bald nach der Giftdarreichung ihren höchsten Grad, um dann allmählich nachzulassen. Im Verlaufe dieses Nachlassens erfolgen in der Mehrzahl der Versuche noch einmal Tonussteigerung und Bewegungsförderung, welche aber nach mehreren Minuten vorübergehen, wie in Fig. 4 veranschaulicht ist. Versuche an der Längsmuskulatur ergeben dieselben Resultate.

Fig. 4. Isolierte Regenwurmuskulatur. Bei B kommt Benzol in 1 : 1 000 zur Einwirkung. Zeitmarkierung: Minuten.

Bei einer Konzentration von 1 : 100 sinkt der Tonus nach vorangehender, auffallend rascher Tonussteigerung immer mehr herab, bis

er sich nach etwa einer halben Stunde unter der Norm befindet. Dabei werden die Bewegungen von Anfang an aufgehoben. Im Stadium vollständiger Erschlaffung antwortet die Muskulatur auf Barium mit keiner Kontraktion.

Das Benzol wirkt also auf die Regenwurmmuskulatur in niedriger Konzentration den Tonus steigernd, die Bewegungen fördernd, und in höherer Konzentration den ersteren zuerst steigernd und dann herabzusetzen, während die letzteren aufgehoben werden. Das Benzol wirkt daher in gleicher Weise wie das Naphthalin, wenn es auch an Intensität bei weitem hinter dem letzteren zurücktritt.

3. Anthracen und Phenanthren.

Das Anthracen übt keine Wirkung auf die Regenwurmmuskulatur aus, selbst in solcher Konzentration wie 1 : 100 nicht, während das Phenanthren in derselben Konzentration eine deutliche Tonussteigerung sowie Beschleunigung und Verstärkung der Bewegungen hervorbringt. Diese Veränderungen kommen aber erst 30 bis 60 Minuten nach der Giftherabreichung zum Vorschein und werden dann ganz allmählich deutlicher, doch keineswegs hochgradig und halten in diesem Zustande lange Zeit an, ohne innerhalb von zwei Stunden Neigung zum Nachlassen zu zeigen. Diese Veränderungen werden durch Umstellung der Giftlösung auf die giftfreie Ringerlösung zum Verschwinden gebracht.

Fig. 5. Isolierte Regenwurmmuskulatur. I: Bei P kommt Phenanthren in 1 : 100 zur Einwirkung. II: 1 Stunde nach I. Zeitmarkierung: Minuten.

Aus diesen Versuchen erhellt sich, dass auch das Phenanthren wie das Naphthalin und Benzol auf die Regenwurmmuskulatur tonussteigernd und bewegungsfördernd einwirkt, wenn es diesen auch an Promptheit und Intensität sehr weit nachsteht. Dies ist vielleicht auf seine enorme Schwerlöslichkeit zurückzuführen. Auch das Fehlen jeglicher Wirkung des Anthracens dürfte wahrscheinlich einen ähnlichen Grund haben.

Aus diesen Resultaten geht hervor, dass das Benzol, Naphthalin und Phenanthren in gewisser Konzentration auf die Regenwurm-muskulatur tonussteigernd und bewegungsfördernd wirken. In dieser Hinsicht gleichen sie dem Santonin. Wenn die anthelmintische Eigenschaft desselben tatsächlich auf diese Wirkung beruhen sollte, so könnte diese auch für die anthelmintische Eigenschaft des Benzols und Naphthalins verantwortlich sein.

In der Wirksamkeit auf die Regenwurm-muskulatur übertrifft das Naphthalin, das aus zwei Benzolringen mit je zwei gemeinsamen Kohlenstoffatomen besteht, das Benzol, während das Phenanthren, das drei Benzolringe enthält, dem Benzol nachsteht. Das Anthracen, welches ebenfalls aus drei Benzolringen besteht, hat aber keine Wirkung.

Die erregende Wirkung des Santonins auf die Regenwurm-muskulatur dürfte auf den in seinem Molekül enthaltenen Naphthalinkern zurückzuführen sein, im Gegensatz zu der Angabe von Trendelenburg, welcher die Wirkung auf den Laktoncharakter des Santonins zurückführte. Die Unwirksamkeit der Santoninsäure trotz des Vorhandenseins des Naphthalinkerns in ihrem Molekül beruht vielleicht nicht auf Abwesenheit der Laktongruppe, wohl aber auf Anwesenheit der Karboxylgruppe, deren Einführung in das Molekül einer Reihe verschiedener Substanzen Abschwächung der eigenen Wirkung verursacht.