Über die Wirkung der gesamten Alkaloide des *Chelidonium majus*, L. auf den Darmzustand und die Kotentleerung von Kaninchen.

Von

Muneki Sato.

(佐藤宗樹)

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Kaiserlichen Tohoku Universität zu Sendai. Direktor: Prof. S. Yagi.)

Chelidonium majus, L., das früher als Stopfmittel therapeutische Verwendung fand, enthält verschiedene Alkaloide, die man für die günstigen, aber allerdings wissenschaftlich nicht nachgewiesenen Erfolge verantwortlich gemacht hat. Unter diesen Alkaloiden ist das Chelidonin das wichtigste. Nach Hanzlik¹⁾ wirkt es, wie das Papaverin, auf die herausgeschnittenen glattmuskuligen Organe tonuserabsetzend und bewegungshemmend ein. Der Verfasser²⁾ konnte in seinen früheren Untersuchungen feststellen, dass das Morphin, das auf den Darm tonussteigernd einwirkt, ebenso wie auch das Papaverin, das diesen dagegen tonuserabsetzend beeinflusst, eine Hemmung der grossen peristaltischen Darmbewegungen von verschiedenem Grade als Folge zentraler Erregungen herbeiführt, und infolgedessen eine mehr oder weniger starke Verzögerung der Kotentleerung hervorrufen kann. Es muss deshalb angenommen werden, dass die Verzögerung der Kotentleerung nicht mit der Veränderung des Darmtonus, wohl aber mit Hemmungen zentraler Natur der grossen peristaltischen Bewegungen in ursächlichem Zusammenhang steht. Falls die Droge wirklich eine Verstopfung verursacht, so soll das Chelidonin, oder die gesamten Alkaloide neben der tonuserabsetzenden Wirkung noch eine hemmende Wirkung von zentraler Natur auf die grossen peristaltischen Bewegungen besitzen. Um diese Frage zu lösen, habe

1) Hanzlik, Journ. of pharm. and exp. therap., 1915, 7, 99.

2) Sato. Dieses Journ., 1935, 26, 104.

ich die vorliegenden Versuche an Kaninchen mit den aus dieser Droge hergestellten gesamten Alkaloiden ausgeführt.

Darstellung der gesamten Alkaloide: Die genannte Pflanze, die im Juli gesammelt wurde, wurde nach dem Trocknen zerschnitten und zerstoßen, und mit der 10 fachen Menge 95%igen Alkohols auf einem Wasserbad mehrere Stunden lang digeriert. Der gewonnene dunkle grünliche Auszug wurde vom Alkohol befreit und der Rückstand dann mit schwefelsäurehaltigem Wasser mehrmals extrahiert. Der Extrakt wurde nach Neutralisation mit kohlensaurem Natrium auf dem Wasserbade bis auf ein kleines Volumen eingedampft, und nach mehrmaligem Auswaschen mit Äther, mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit einer grossen Äthermenge mehrmals ausgeschüttelt. Die erhaltene Ätherlösung wurde nach Auswaschen mit Wasser eingedampft, dem Rückstand Wasser zugesetzt und unter Umrühren so viel Schwefelsäure hinzugefügt, bis die Lösung eine neutrale Reaktion zeigte. Diese wurde dann filtriert, das Filtrat auf dem Wasserbade eingedampft, und der übriggebliebene Rückstand im Vakuum über Schwefelsäure stehen gelassen. Man erhielt dann nach einigen Tagen eine bräunliche zerbrechliche Masse, die gesamten Alkaloide der Droge enthalten musste. 1 kg der Droge lieferte etwa 0,22 g dieser Substanz, die in Wasser in beliebigen Konzentration gelöst und so in den Versuchen verwendet wurde. Die Giftmenge bezieht sich im folgenden auf das Gewicht der angegebenen Masse.

1. Über den Einfluss auf die Kotentleerung.

Die Beobachtung der Kotentleerung wurde an Kaninchen nach der gleichen Methode wie meine früheren Untersuchungen über die Morphin- und Papaverinverstopfung ausgeführt. Nach der intravenösen Darreichung der gesamten Alkaloide erfolgte bei 5 mg pro kg Körpergewicht eine unbedeutende Verzögerung der Kotentleerung, bei 10 mg eine 3–4 Stunden lang anhaltende, und bei 20 mg eine 7 Stunden andauernde vollständige Verstopfung. Ausser dieser Erscheinung traten bei Dosen unter 10 mg keine nennenswerten Veränderungen des allgemeinen Zustandes auf, wohl aber bei einer Dosis von 20 mg, bei der eine etwa 30 Minuten lang anhaltende Unruhe und Zuckungen der Kaumuskeln und Extremitäten auftraten.

Somit besteht kein Zweifel, dass das Alkaloidgemisch ebenso wie das Morphin und das Papaverin eine Verzögerung der Kotentleerung verursachen kann. Der Grad der Wirksamkeit des erstgenannten

Giftes liegt zwischen dem der beiden letzten, da, wie bereits erwähnt, das Morphin schon in einer Dosis von 10 mg pro kg Körpergewicht eine 7 Stunden lang dauernde Verstopfung und das Papaverin selbst in einer Menge von 20 mg eine deutliche Verzögerung der Kotentleerung, aber keine vollständige Verstopfung herbeiführen kann.

2. Einfluss auf den Darmzustand und die Verschiebung des Darminhaltes.

Ein mit Urethan narkotisiertes Kaninchen wurde nach Blosslegung des Darms in ein körperwarmes Ringerbad eingetaucht, in dem dann der Darmzustand und die Verschiebung des Darminhaltes beobachtet wurde. Dabei wurde auch der Zustand des Dün- und Dickdarms, wie bei meinen früheren Versuchen mit Morphin und Papaverin, registriert.

Die Dosis des Alkaloidgemisches, die bei intravenöser Injektion merkliche Zustandsänderungen des Darms herbeizuführen imstande war, betrug 5 mg pro kg Körpergewicht. Bei dieser Dosis trat gleich nach der Darreichung stets eine deutliche Tonussteigerung des Ring- sowie des Längsmuskels und eine ebenfalls deutliche Verstärkung der peristaltischen und Pendelbewegungen nebst einer Beschleunigung der Inhaltsverschiebung sowohl im Dün- als auch Dickdarm auf, die im Dünndarm nach etwa 10 Minuten, im Dickdarm aber schon nach einigen Minuten verschwanden. In den meisten Fällen folgten hierauf keine nennenswerten Zustandsänderung, nur in seltenen Fällen traten einige Minuten nach dem Verschwinden dieser vorangehenden Veränderungen noch einige andere auf, die im Gegensatz zu den ersten in einer Tonusherabsetzung des Ring- sowie des Längsmuskels und in einer Hemmung der peristaltischen und Pendelbewegungen bestanden. Diese Veränderungen waren nicht sehr beträchtlich, hielten aber doch etwa 1 Stunde lang an, und infolgedessen fand eine mehr oder weniger deutliche Verzögerung der Inhaltsverschiebung statt. Bei einer Dosis von 10 mg traten ebenfalls anfänglich vorübergehende und darauffolgend langanhaltende Zustandsänderungen auf, die an Intensität und Dauer die bei einer Dosis von 5 mg übertrafen. Diese Zustandsänderungen machten sich in einer Tonusherabsetzung und einer Hemmung der grossen peristaltischen und Pendelbewegungen bemerkbar. Die kleinen peristaltischen Bewegungen erfuhren keine konstante Veränderung, denn diese bestand manchmal in einer Verkleinerung und manchmal auch in einer Vergrösserung. Ohne Unter-

schied der Veränderungen innerhalb der kleinen peristaltischen Bewegungen zeigte die Inhaltsverschiebung dabei stets eine merkliche Verzögerung. Bei 20 mg waren die Zustandsänderungen ähnlich wie bei 10 mg, doch auffallender und ausserdem traten dabei noch Anfälle von allgemeinen Zuckungen auf, sodass die Registrierung nicht selten gestört wurde.

Fig. 1. Kaninchen von 1,8 kg Körpergewicht unter Urethannarkose. A: Peristaltische Bewegungen des Dünndarms. B: Pendelbewegungen desselben. C: Peristaltische Bewegungen des Dickdarms. Bei x intravenöse Injektion von 18 mg der gesamten Alkaloide des *Chelidonium majus*. 1: Vor und direkt nach der Injektion. 2: 1 Stunde nach der Injektion. Zeitmarkierung in 10 Sekunden.

Sonach ist es leicht verständlich, dass die durch das Alkaloidgemisch verursachte Verstopfung nicht mit der bald nach der Darreichung einsetzenden, vorübergehenden, wohl aber mit den darauffolgenden, langanhaltenden Zustandsänderungen des Darmes in Zusammenhang steht. Diese Annahme steht mit dem Befund in Einklang, dass die Verstopfung erst bei Dosen eintritt, die die letzteren Zustandsänderungen hervorzurufen vermögen. Es ist auch begreiflich, dass die Verstopfung durch die Hemmung der grossen, aber nicht der kleinen peristaltischen Bewegungen bedingt wird. Auch die Tonusherabsetzung scheint dabei keine wichtige Rolle zu spielen, wenn man die Ergebnisse der früheren Untersuchungen des Verfassers mit beurteilt. Deshalb wurde nun eine Reihe von Versuchen angestellt, um den Mechanismus zu klären, durch den die eben erwähnten Veränderungen des Darmes zustande kommen.

Bei Kaninchen, deren beide Vagi im Halsteil durchschnitten wor-

den waren und denen man das Sakralmark zerstört und gleichzeitig die Ganglia coeliaca und das Ganglion mesent. sup. und inf. exstirpiert hatte, traten nach intravenöser Injektion von 10 mg des Alkaloidgemisches pro kg Körpergewicht keine konstanten, eindeutigen Veränderungen des Darmzustandes auf. Es zeigte sich also, dass die bei den nervenintakten Tieren auftretenden Veränderungen des Darmzustandes mindestens zum grossen Teil auf der zentralen Wirkung des Giftes beruhen.

Die gleiche Menge des Giftes verursachte bei Tieren, denen nur beide Vagi im Halsteil durchschnitten und das Sakralmark zerstört worden waren, entweder von Anfang an oder erst nach einer vorübergehenden Tonussteigerung und Bewegungsverstärkung eine Tonusherabsetzung und eine Hemmung der grossen peristaltischen Bewegungen, die etwa 1 Minute nach der Darreichung in Erscheinung traten und 4 Stunden lang anhielten. Diese Veränderungen fielen anscheinend stärker aus, als die bei Tieren mit intakten Innervationen (Fig. 2).

Nach dem Ergebnis dieses Versuches ist es sehr wahrscheinlich, dass die bei Tieren mit intakten Innervationen bald nach der Giftapplikation erfolgenden, vorübergehenden Zustandsänderungen des Darmes von der Wirkung des Giftes auf das parasymphatische Ner-

Fig. 2. Kaninchen von 2 kg Körpergewicht unter Urethannarkose. Beide Vagi im Halsteil durchschnitten und das Sakralmark zerstört. A: Peristaltische Bewegungen des Dünndarms. B: Pendelbewegungen desselben. C: Peristaltische Bewegungen des Dickdarms. Bei X intravenöse Injektion von 20 mg der gesamten Alkaloide des *Chelidonium majus*. 1: Vor und direkt nach der Injektion. 2: 1 Stunde nach der Injektion. Zeitmarkierung in 10 Sekunden.

venzentrum herrühren, während die später einsetzenden mit dieser Wirkung nichts zu tun haben.

Dagegen rief die gleiche Menge des Giftes bei Tieren, deren Ganglia coeliaca sowie Ganglion mesent. sup. und inf. exstirpiert worden waren, von Anfang an eine mehrere Stunden lang anhaltende Tonussteigerung und Verstärkung sowohl der kleinen als auch der grossen peristaltischen Bewegungen hervor, die in den oben beschriebenen Versuchen niemals bemerkt worden waren. Es muss also angenommen werden, dass das Alkaloidgemisch erregend auf das parasympathische Nervenzentrum einwirkt. Die anhaltenden Hemmungsercheinungen des Darmes bei nervenintakten Tieren dürften also wohl durch die Wirkung des Giftes auf das sympathische Nervenzentrum zustande kommen.

Fig. 3. Kaninchen von 1,9 kg Körpergewicht unter Urethannarkose. Gangl. coeliaca und Gangl. mesent. sup. und inf. exstirpiert. A: Peristaltische Bewegungen des Dünndarms. B: Pendelbewegungen desselben. C: Peristaltische Bewegungen des Dickdarms. Bei x intravenöse Injektion von 19 mg der gesamten Alkaloide des *Chelidonium majus*. 1: Vor und direkt nach der Injektion. 2: 30 Minuten nach der Injektion. Zeitmarkierung in 10 Sekunden.

Aus den Ergebnissen der erwähnten Versuche geht eindeutig hervor, dass das Alkaloidgemisch sowohl auf die hemmenden, sympathischen als auch auf die fördernden, parasympathischen Nervenzentren erregend einwirkt. Die Wirkung auf die ersteren scheint später als die auf die letzteren einzutreten, jedoch an Intensität diese bei weitem zu übertreffen, sodass das Gift bei den nervenintakten Tieren anfänglich vorübergehende, beschleunigende und später langanhaltende, hemmende Erscheinungen des Darmzustandes herbeiführt, auf

denen die Kotverstopfung beruhen soll. Wie schon erwähnt, bewirkt das Chelidonin nach Hanzlik und Anan³⁾ durch peripheren Angriff ebenfalls eine Tonusherabsetzung und eine Abschwächung der peristaltischen Bewegungen, die aber bei den obigen Versuchen nicht konstatiert wurden. Das Ausbleiben dieser Wirkungen mag davon abhängig sein, dass durch diese Applikationsmethode im Blute nicht die Giftkonzentration erreicht wird, die die periphere Wirkung herbeiführen kann. Wenn es wirklich so wäre, so müsste die periphere Wirkung bei der Giftapplikation ins Darmlumen erfolgen.

Wurden Kaninchen von etwa 2 kg Körpergewicht mit unversehrten Innervationen 2 ccm einer körperwarmen 1%igen Giftlösung ins Darmlumen eingespritzt, so trat gleich nach der Injektion in dem mit der Lösung in Berührung kommenden Darmabschnitt eine auffallende Tonusherabsetzung des Ring- und Längsmuskels und eine beträchtliche Abschwächung der peristaltischen Bewegungen nebst einer deutlichen Verlangsamung der Inhaltsverschiebung auf. Diese Zustandsänderungen verschoben sich mit der Fortbewegung der Giftlösung immer weiter in analer Richtung und wurden während des Fortschreitens immer schwächer, sodass sie etwa 10 Minuten nach der Applika-

Fig. 4. Kaninchen von 2,1 kg Körpergewicht unter Urethannarkose. A: Peristaltische Bewegungen des Dünndarms. B: Pendelbewegungen desselben. C: Peristaltische Bewegungen des Dickdarms. Bei x Injektion von 2 ccm einer 1%igen Lösung der gesamten Alkaloide des *Chelidonium majus* ins Dünndarmlumen. 1: Vor und direkt nach der Applikation. 2: 1 Stunde nach der Injektion. Zeitmarkierung in 10 Sekunden.

3) Anan, *Folia pharm. jap.*, 1928, 8, 42.

tion fast vollständig verschwunden waren. Etwa 30 Minuten nach der Applikation kamen dieselben Veränderungen am ganzen Darm von neuem zum Vorschein, und dauerten nun aber mehrere Stunden lang an (Fig. 4).

Die Hemmungserscheinungen, die nur in dem mit der Giftlösung in Berührung kommenden Darmabschnitt eintreten, sind ohne weiters als Folge der Giftwirkung auf die Darmwand selbst zu betrachten, während die später am ganzen Darm auftretenden wohl nur einer solchen auf die autonomen Nervenzentren zuzuschreiben sind. Die erstere Wirkung muss also bei der innerlichen Darreichung ebenfalls in Erscheinung treten, aber so kurz anhalten, dass sie für die Entstehung der langanhaltenden Kotverstopfung keine wichtige Rolle spielen kann.

Zusammenfassung.

Die gesamten aus *Chelidonium majus* gewonnenen Alkaloide bewirken bei Kaninchen eine Verstopfung, deren Intensität und Dauer zwischen dem Morphin und Papaverin steht.

Sie führen bei der direkten Applikation ins Darmlumen durch ihre periphere Wirkung eine Tonusherabsetzung und Abschwächung der peristaltischen Bewegungen nebst einer Verzögerung der Inhaltsverschiebung herbei. Diese Erscheinungen halten aber nur kurze Zeit an, sodass sie kaum als eine wichtige Ursache der langanhaltenden Verstopfung betrachtet werden können.

Nach der Resorption wirkt das Alkaloidgemisch sowohl auf das sympathische als auch auf das parasympathische Zentrum erregend ein. Die Erregung des ersteren tritt etwas später, aber intensiver ein, als die des letzteren, sodass zuerst vorübergehende beschleunigende Erscheinungen des Darmes, die bei langsamer Resorption ausbleiben können, und dann langanhaltende, hemmende auftreten, die neben einer Tonusherabsetzung in einer Abschwächung der grossen peristaltischen Bewegungen bestehen, durch die die Verstopfung verursacht wird.

Die Entstehungsweise der durch die gesamten Alkaloide von *Chelidonium majus* hervorgerufenen Verstopfung ist deshalb die gleiche wie beim Morphin und Papaverin.