VI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Die pharmakologischen Wirkungen der Simarubarinde.

Von

Dr. Hans Eberhard Krogmann.

Die Simarubarinde wird in ihrer Heimat schon von jeher als Arzneimittel verwendet. Auch bei uns ist sie officinell, findet aber verhältnismäßig nur selten Anwendung. Unsere Kenntnisse über die Rinde und deren Wirkungen sind auch dementsprechend unvollkommen.

Trotzdem diese Droge schon seit Jahrhunderten in den Tropen und seit 1713 auch in Europa zur Bekämpfung von Darmkrankheiten verordnet wird, herrschten bis in die neueste Zeit über Art und Abstammung der Rinde die verschiedensten Ansichten und nicht selten offenbare Irrtümer.

Linné hatte den Baum nicht gesehen, meinte aber auf Grund von Beschreibungen anderer im Jahre 1753 ihn für eine Art Pistazie oder *Terebinthus* halten zu sollen. Die gleiche Ansicht sprach Brown im Jahre 1756 aus. 15 Jahre nach seiner ersten Äußerung hatte jedoch Linné seine Meinung geändert und hielt für die Stammpflanze der Simarubarinde nunmehr einen Baum, den er *Bursera gummifera* nannte. Einige Jahre später wies aber Jacquin nach, daß die sogenannte Simarubarinde nicht von diesem Baume stammte. Vielmehr sollte sie nach Wright (1773) von einer *Quassia*art herkommen; dieser Ansicht schloß sich dann Linné auch an.

Im Pharmazeutischen Zentralblatt 1833 findet sich folgende Notiz: Simarubeen sind eine kleine, nur aus den Gattungen *Simaruba*, *Simaba* und *Raputia* bestehende Familie. Die Rinde enthält einen nach Thompson mit Quassin identischen Bitterstoff. Dann heißt es, Morin habe die *Simaruba officinalis* wieder neu eingeführt. Ihr Gebrauch sei aber ziemlich aufgegeben, da ihr Bitterstoff mit dem der einheimischen Pflanzen übereinstimme.

Hager bezeichnet als die zu therapeutischen Zwecken verwendeten Simarubaarten die in französisch Guiana und Westindien wachsende *Simaruba amara* Aubl. und die in Panama, Florida und Westindien heimische *Simaruba officinalis* Macf.

Die gleiche Einteilung gibt Falck.

Villarets Handwörterbuch der gesamten Medizin erwähnt drei zu medizinischen Zwecken verwendete Arten der Simaruba, nämlich 1. die auf Jamaika wachsende *Simaruba excelsa*, 2. die ebenfalls aus Jamaika stammende *Simaruba medicinalis*, 3. die in Guiana heimische *Simaruba officinalis*.

Boas rechnet die *Simaruba amara* Aubl. und die *Simaruba officinalis* Macf. zur Unterfamilie *Simaruboidae* der Simarubazeen.

Wir sehen also, daß die Rinde von verschiedenen Arten der Simaruba zur Arzneibereitung verwendet wird.

Anfangs dieses Jahrhunderts ist dann die Rinde verschiedentlich genauer untersucht worden. So gibt v. d. Marck als ihre Bestandteile an: einen Bitterstoff, einen gelben, bitter schmeckenden Körper, einen Gerbstoff, Ellagengerbsäure, einen dem Tannin ähnlichen Gerbstoff, anorganische Salze. Dagegen werden von Gilling als Bestandteile der Rinde bezeichnet: ein fettes Öl, Harz, ein weißer krystallinischer Bitterstoff, eine krystallinische, nicht bittere Substanz, ein fluoreszierender Stoff. Ob der von Gilling gefundene Bitterstoff mit dem von Kobert erwähnten Simarubin identisch ist, geht aus der mir zur Verfügung stehenden Literatur nicht hervor.

Von Beginn des 18. Jahrhunderts an finden sich wiederholt Mitteilungen über mit Simarubarinde bei der Behandlung von Ruhr und ähnlichen Erkrankungen erzielte gute Erfolge.

Die Simarubarinde wurde im Jahre 1713 von einem Grafen Pontcharrain in Paris eingeführt, da sie als Heilmittel gegen die Krankheiten des Darmkanals von den »Urbewohnern« — gemeint sind wohl die Bewohner des tropischen Amerika und Westindiens — mit großem Erfolg angewendet wurde. Im Jahre 1741 sagte Geoffroy über die Rinde: *Est cortex radices arboris ignotae in Guiana nascentis et ab incolis Simaruba nuncupatae*. Jussieu gebrauchte die Simarubarinde mit gutem Erfolg im Jahre 1818 zur Bekämpfung der in Paris herrschenden roten Ruhr.

Vom Jahre 1748 an wurde die Simarubarinde zunächst in den *Codex parisiensis* und später in die Pharmakopöen anderer Länder aufgenommen. In der Folgezeit war sie dann bis 1855 in fast allen Ländern Europas offizinell.

Später jedoch verschwand die Simaruba wieder aus den Pharmakopöen trotz ihrer Wertschätzung in den heißen Ländern. Sie wurde auch in die Pharmakopöe germanica im Jahre 1872 nicht mehr aufgenommen, und 1905 war sie nur noch in Holland offizinell, wohl mit Rücksicht auf dessen Kolonien, in denen sie sicher häufig angewendet wurde. Seit 1907 ist die Simarubarinde wieder in der Schweiz offizinell und seit 1910 auch in Deutschland. Doch wird im Deutschen Arzneibuch nur die getrocknete Rinde älterer dicker Wurzeln von *Simaruba amara* Aubl. anerkannt.

Wir sehen also, wie die Simarubarinde zunächst zu Anfang des 18. Jahrhunderts nach Europa gelangt und dann dort etwa 150 Jahre

lang gern zur Bekämpfung von Darmkatarrhen und ähnlichen Erkrankungen in Anwendung genommen wird. Anschließend kommt eine Zeit, in der ihre Wirkung mehr und mehr in Vergessenheit gerät, bis die Rinde in allerletzter Zeit wieder in Aufnahme kommt.

Pharmakologisch ist die Simarubarinde überhaupt noch nicht untersucht worden, obwohl sie jetzt wieder seit über 10 Jahren officinell ist. Unter Hinweis darauf veranlaßte mich Herr Professor Dr. Kionka in Jena über die Wirkungsweise der Droge Versuche anzustellen¹⁾.

Zum Studium der Einwirkung der Simarubarinde auf Frösche verwendete ich als Ausgangsmaterial ein Extrakt von 5 g Rinde : 50 g 70%igen Alkohol. Dabei mußte ich in Betracht ziehen, daß bei direkter Verwendung desselben durch den Alkohol die Wirkung der Rinde verdeckt oder, falls überhaupt Vergiftungserscheinungen auftreten würden, deren Deutung durch die gleichzeitige Alkoholwirkung erschwert, wenn nicht unmöglich gemacht werden würde. Aus diesem Grunde verdampfte ich einen Teil des Ausgangsextraktes im Vakuum und erhielt im Durchschnitt aus 500 g Extrakt, entsprechend 50 g Droge, einen Rückstand von etwa 3 g. Hiervon ging etwa die Hälfte in heißem Wasser in Lösung, der Rest wurde in heißem, 96%igem Alkohol aufgenommen.

Zunächst nahm ich an Fröschen Einspritzungen in den Rückenlymphsack vor, und zwar sowohl mit der wässerigen wie mit der alkoholischen Lösung. Ich suchte dann bei letzteren zu bestimmen, welcher Teil der Einwirkungen dem Alkohol zuzuschreiben war und spritzte deshalb in Parallelversuchen Fröschen die gleichen Mengen 96%igen Alkohols ein. Tabelle 1 zeigt die Wirkung der Einspritzungen von der wässerigen, Tabelle 2 solche von der alkoholischen Lösung, Tabelle 3 solche von reinem, 96%igem Alkohol. Die Angaben in Spalte 3 in den Tabellen sind reduziert auf 10 g Frosch.

Aus Tabelle 1 ist zu ersehen, daß schon eine Dosis von 0,15 g Droge auf eine Froscheinheit von 10 g tödlich wirken kann, wenn auch erst nach fast 3 Tagen (Nr. 1). In einem anderen Fall (Nr. 5) wurde freilich eine tödliche Wirkung durch eine Dosis von 0,37 g nicht erzielt. Danach liegt also die Dosis letalis für 10 g Frosch etwa bei 0,2—0,23 g Droge. Leichtere Erscheinungen von Vergiftungen sind jedoch in allen Fällen aufgetreten, und zwar hauptsächlich starke Reflexverminderung, die bereits

1) Ausführlicher ist über diese Versuche berichtet in der medizinischen Inauguraldissertation Jena 1921, welche nicht gedruckt ist. Dasselbst finden sich auch weitere Literaturangaben, namentlich über die Pharmakognosie der Simarubarinde.

Tabelle 1.
Injektionen von wässriger Simarubalösung.

1	2	3	4	5
Versuch Nr.	Gewicht des Frosches in g	g Droge auf 10 g Frosch	Erscheinungen	Tod in Stunden
1	52	0,15	4½ Stunden nach der Injektion ohne Befund. Nach 7 Stunden Reflexe herabgesetzt. Nach 23 Stunden Reflexe wieder hergestellt. Nach 33 Stunden Reflexe herabgesetzt. Nach 47 Stunden Reflexe bedeutend herabgesetzt. Nach 49 Stunden Lidreflexe eben erhalten. Nach 59 Stunden Exitus durch Herzstillstand in Systole.	59
2	29	0,175	24 Stunden nach der Injektion ohne Befund. Nach 41 Stunden Reflexe leicht herabgesetzt. Nach 44 Stunden Reflexe wieder hergestellt. Nach 68 Stunden Exitus durch Herzstillstand in Systole.	68
3	46	0,29	24 Stunden nach der Injektion keine Schädigung. Nach 41 Stunden Exitus durch Herzstillstand in Diastole.	41
4	22	0,29	30 Minuten nach der Injektion Reflexe herabgesetzt. Nach 4 Stunden Reflexe wieder hergestellt. Nach 7 Stunden Reflexe herabgesetzt. Nach 23 Stunden Reflexe unverändert. Nach 33 Stunden ebenso. Nach 48 Stunden Reflexe wieder lebhafter. Nach 72 Stunden Reflexe herabgesetzt. Nach 78 Stunden Exitus durch Herzstillstand in Systole.	78
5	40	0,37	45 Minuten nach der Injektion Reflexe herabgesetzt. Nach 1 Stunde Reflexe wieder hergestellt. Keine Nachwirkung.	—
6	52	0,44	24 Stunden nach der Injektion keine Schädigung. Nach 41 Stunden Reflexe herabgesetzt. Nach 44 Stunden Reflexe wieder lebhafter. Nach 116 Stunden Exitus durch Herzstillstand in Systole.	116

1	2	3	4	5
Versuch Nr.	Gewicht des Frosches in g	g Droge auf 10 g Frosch	Erscheinungen	Tod in Stunden
7	27	0,44	5 Stunden nach der Injektion keine Schädigung. Nach 7 Stunden Reflexe herabgesetzt. Nach 22 Stunden ebenso. Nach 32 Stunden unverändert. Nach 46 Stunden keine Lidreflexe. Nach 48 Stunden Exitus durch Herzstillstand in Diastole.	48
8	48	0,58	30 Minuten nach der Injektion Reflexe herabgesetzt. Nach 1 Stunde Reflexe wieder hergestellt. Nach 24 Stunden ebenso. Nach 96 Stunden freiwillige Rückenlage. Oedeme, Reflexe fast erloschen. Nach 100 Stunden Exitus durch Herzstillstand in Mittelstellung.	100
9	52	0,73	1 Stunde nach der Injektion ungeordnete Bewegungen, Reflexe herabgesetzt. Nach 1 1/2 Stunde Exitus durch Herzstillstand in Diastole.	1 1/2

Tabelle 2.

Injektionen von alkoholischer Simarubalösung.

1	2	3	4	5
Versuch Nr.	Gewicht des Frosches in g	g Droge auf 10 g Frosch	Erscheinungen	Tod in Stunden
1	25	0,1	10 Minuten nach der Injektion Rückenlage. Ungeordnete Bewegungen. Nach 25 Minuten Reflexe herabgesetzt. Nach 1 1/2 Stunden Reflexe stark herabgesetzt. Nach 5 1/2 Stunden keine Schädigung.	—
2	25	0,1	30 Minuten nach der Injektion keine Schädigung. Nach 1 Stunde Reflexe verlangsamt. Nach 20 Stunden Exitus durch Herzstillstand in Diastole.	21
3	45	0,1	Nach 30 Minuten Reflexe herabgesetzt. Lidreflexe erhalten. Nach 5 Stunden ebenso. Nach 15 Stunden keine Schädigung mehr.	—

1	2	3	4	5
Versuch Nr.	Gewicht des Frosches in g	g Droge auf 10 g Frosch	Erscheinungen	Tod in Stunden
4	28	0,1	Nach 15 Minuten Reflexe herabgesetzt. Nach 1½ Stunden spontane Kriechbewegungen. Nach 2½ Stunden Exitus durch Herzstillstand in Mittelstellung.	21½
5	55	0,1	Nach 15 Minuten Reflexe herabgesetzt. Nach 3 Stunden ebenso. Nach 21 Stunden keine Schädigung.	—
6	64	0,15	15 Minuten nach der Injektion Reflexe herabgesetzt. Nach 1½ Stunden gestreckte Bauchlage. Nach 2 Stunden Lidreflexe erhalten. Nach 3 Stunden Reflexe fast erloschen. Nach 4½ Stunden Exitus durch Herzstillstand in Diastole.	4½
7	34	0,15	15 Minuten nach der Injektion rasch zunehmende Herabsetzung der Reflexe. Nach 1½ Stunden Lidreflexe erhalten. Nach 4 Stunden Exitus durch Herzstillstand in Diastole.	4
8	40	0,2	30 Minuten nach der Injektion Reflexe stark herabgesetzt. Nach 1 Stunde Lidreflex erloschen. Nach 2 Stunden Reflexe wieder etwas lebhafter. Nach 2½ Stunden ungeordnete Bewegungen. Nach 3½ Stunden ebenso. Nach 17 Stunden Exitus durch Herzstillstand in Systole.	17
9	52	0,2	½ Stunde nach der Injektion Reflexe herabgesetzt. Nach 4 Stunden Reflexe fast erloschen. Nach 5 Stunden Reflexe wieder lebhafter. Nach 45 Stunden Exitus durch Herzstillstand in Systole.	45
10	27	0,2	½ Stunde nach der Injektion Reflexe etwas herabgesetzt. Nach 3 Stunden Reflexe stark herabgesetzt. Nach 6 Stunden Reflexe wieder lebhafter. Nach 45 Stunden Exitus durch Herzstillstand in Systole.	45

1	2	3	4	5
Versuch Nr.	Gewicht des Frosches in g	g Droge auf 10 g Frosch	Erscheinungen	Tod in Stunden
11.	47	0,2	$\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injektion sämtliche Reflexe erloschen. Nach $3\frac{1}{2}$ Stunden Exitus durch Herzstillstand in Diastole.	$3\frac{1}{2}$
12	35	0,3	15 Minuten nach der Injektion selbstgewählte Rückenlage. Reflexe fast ganz erloschen. Nach 45 Minuten Lidreflexe erloschen. Nach $1\frac{1}{4}$ Stunde Reflexe wieder lebhafter. Nach 3 Stunden Exitus durch Herzstillstand in Diastole.	3

Tabelle 3.

Injektionen von 96 $\frac{0}{10}$ igem Alkohol in gleicher Quantität wie in Tabelle 2.

1	2	3	4	5
Versuch Nr.	Gewicht des Frosches in g	g Alkohol auf 10 g Frosch	Erscheinungen	Tod in Stunden
1	57	0,1	Nach 15 Minuten Reflexe herabgesetzt. Nach 24 Stunden keine Schädigung.	—
2	25	0,1	Nach 15 Minuten selbstgewählte Rückenlage. Reflexe herabgesetzt. Nach $1\frac{1}{2}$ Stunde keine Schädigung mehr.	—
3	27	0,2	Nach 15 Minuten Reflexe nicht herabgesetzt. Nach 30 Minuten ausgestreckte Bauchlage. Lidreflexe erloschen. Nach $6\frac{1}{2}$ Stunden keine Schädigung mehr.	—
4	52	0,2	Nach 15 Minuten Reflexe etwas herabgesetzt. Nach 45 Minuten Lidreflexe erloschen. Nach 2 Stunden Reflexe nur mehr wenig herabgesetzt. Nach 3 Stunden keine Schädigung mehr.	—
5	35	0,3	Nach 3 Minuten Lidreflexe erloschen. Nach 30 Minuten ebenso. Nach 45 Minuten Reflexe lebhafter. Nach 5 Stunden keine Schädigung mehr.	—

kurz nach der Injektion bemerkbar geworden ist und verschiedene Dauer und Intensität gezeigt hat. In mehreren Versuchen ist der Exitus erst ziemlich lange Zeit nach der Injektion eingetreten (Nr. 6, 8), und zwar nach einer Zeit ziemlicher Wiederherstellung. Bei einem anderen Versuch ist der Frosch jedoch bereits nach kurzer Zeit gestorben (Nr. 9). In den 8 tödlich verlaufenen Fällen ist viermal, nach den kleineren Gaben, der Herzstillstand in Systole eingetreten, nach den größeren Gaben aber dreimal in Diastole und einmal in Mittelstellung.

In Tabelle 2 zeigt sich, daß die tödliche Dosis der Droge etwa bei 0,1 g für 10 g Frosch liegt (Nr. 2, 4). Doch ist hierbei in Betracht zu ziehen, daß außer der Droge noch der Alkohol eingewirkt hat. Da außerdem bei 3 Versuchen mit 0,1 g Droge der Exitus nicht eingetreten ist (Nr. 1, 3, 5), andererseits aber auch regelmäßig bei Dosen von 0,15 g (Nr. 6 ff.) und darüber, so dürfen wir wohl annehmen, daß die tödliche Dosis der alkoholischen Lösung für 10 g Frosch etwa bei 0,15—0,2 g Droge liegt. Die sonstigen Erscheinungen sind bei dieser Versuchsreihe die gleichen wie bei der ersten: schlaaffe Bauchlage, Aufhören der Reflexe. In 5 von 9 tödlich verlaufenen Versuchen ist der Herzstillstand in Diastole und einmal in Mittelstellung eingetreten, und zwar nach den ganz kleinen und den ganz großen Dosen, dreimal nach mittleren Gaben in Systole. Offenbar ist bei den kleinen Gaben die Wirkung des Alkohols hinzugekommen, der eine Erhöhung der Toxizität bewirkte.

Tabelle 3 zeigt lediglich, daß Injektionen von 96%igem Alkohol in den angewandten Quantitäten allein keine tödlichen Wirkungen hat, wohl aber im gleichen Sinne wie die Simarubarinde herabsetzend auf die Reflexe wirkt.

Die tödliche Herzwirkung der Simarubarinde weist also Verschiedenheiten auf, und zwar insofern, als bei kleinen Dosen der Herzstillstand in Systole, bei großen in Diastole eintritt. Freilich bewirken ganz kleine Dosen von alkoholischer Simarubalösung ebenfalls Herzstillstand in Diastole, doch sind infolge des Einflusses des Alkohols diese Resultate nicht eindeutig. Es scheint also eine spezifische Wirkung auf den Herzmuskel stattzufinden. Ich glaube, daß dies auch aus den durch die weiteren Untersuchungen festgestellten Wirkungen der Droge auf glatte Muskulatur hervorgeht.

Als Versuchsobjekt benutzte ich zu diesen Feststellungen zunächst den Hautmuskelschlauch des *Lumbricus hereuleus*.

Der Regenwurm wurde kurz hinter dem Clitellum durchgeschnitten, dann von dort nach abwärts auf der Bauchseite in einer Länge von etwa 25 Segmenten längs aufgeschnitten und die inneren Organe, wie Darmrohr, Nervenstränge, genau, doch unter größter Vorsicht mit der Pinzette entfernt. Dann wurde der Hautmuskelschlauch an einem Ende an einen rechtwinkelig gekrümmten Glasstab mit einem Seidenfaden angeschlungen; am anderen Ende wurde ein S-förmig gekrümmtes Silberhäkchen durchgestoßen, welches mit einem Seidenfaden armiert war. So vorbereitet wurde das Präparat in ein etwa 11 cm hohes Zylinderglas eingebracht,

welches einen Durchmesser von etwa 4 cm aufwies und mit Kaltblüter-Ringerlösung (Kochsalz 0,6%, Chlorkalzium 0,024%, Chlorkalium 0,042%, Natrium bicarbonicum 0,015%) gefüllt war. Nun wurde der freie Faden an einem Aluminiumschreibhebel befestigt, der an einem Stativ über dem Zylinderglas angebracht war und die Bewegungen des Präparates auf der Trommel eines Kymographions aufschrieb. Bei den Präparaten war darauf zu achten, daß sie mit größter Schonung angefertigt wurden, da bei jedem brüskem Vorgehen der Versuch mißlang. Der Schreibhebel mußte an seinem freien Arm so belastet werden, daß er möglichst wagerecht stand.

In der warmen Jahreszeit wurden die Regenwürmer zu den Versuchen im Garten frisch aus der Erde ausgegraben. Im Winter, bei Frost und Schnee, war dies nicht möglich, deshalb mußten die Regenwürmer in dieser Zeit in Gefangenschaft gehalten werden. Geeignet schien mir zu diesem Zweck feuchte, reichlich mit Laub durchmischte Gartenerde, die in gleichmäßiger, niedriger Temperatur in Holzkästen gehalten wurde.

Ein gutes Präparat zeichnete in der oben beschriebenen Weise mit dem Schreibhebel auf dem Papier des Kymographions seine Bewegungen in Gestalt einer ziemlich regelmäßig abwechselnd steigenden und fallenden Kurve auf. Diese sogenannte Automatie zeigte in ihrer durchschnittlichen Höhe eine große Gleichmäßigkeit. Der Abstand der Kurve von der als 0 angenommenen Linie blieb mehrere Stunden unverändert, und die Exkursionen behielten eine annähernd konstante Höhe und Frequenz. Es war stets möglich, eine vollkommen gleichmäßige Kurve von etwa 4—5 Stunden Dauer schreiben zu lassen. Bei längerer Dauer traten dann Ermüdungserscheinungen auf. Die Pendelbewegungen wurden seltener und weniger ausgiebig bis sie in der 6.—7. Stunde ganz aufhörten. Während der ganzen Zeit sank jedoch der Tonus nur ganz unwesentlich ab.

Setzte ich nun zu der Nährflüssigkeit eines Präparates — je 70 ccm Ringerlösung — 1 ccm des anfangs gewonnenen alkoholischen Extraktes von Simarubarinde (entsprechend 0,15 g Droge, bzw. einer 0,22%igen Lösung derselben), hinzu, so zeigte sich ein langsames, aber deutliches Absinken des Tonus mit gleichzeitigem Kleinerwerden der Exkursionen der Automatie. Bei weiteren Zusätzen ließ sich dann der Tonus noch mehr herabsetzen, und die Exkursionen wurden schließlich ganz aufgehoben. Nun ließ sich einwenden, daß diese Wirkungen nicht durch die Simarubarinde, sondern durch den Alkohol hervorgebracht seien. Aus diesem Grund stellte ich auch Versuche an mit 70%igem Alkohol, wie er im Ausgangsextrakt enthalten war. Es zeigte sich nun, daß bei Anwendung der den obigen Versuchen entsprechenden Mengen Alkohols ebenfalls ein Nachlassen des Tonus und allmählicher Stillstand der Exkursionen zu beobachten war. Doch trat diese Wirkung wesentlich langsamer ein, zog sich über

längere Zeit hin und war weniger ausgiebig, als bei Zusatz des Extraktes aus Simarubarinde.

Um aber den Einfluß des Alkohols auch bei diesen Versuchen auszuschließen, machte ich Versuche mit der wie oben beschrieben hergestellten wässerigen Simarubalösung. Nach Zusatz von 1 ccm einer solchen Lösung (entsprechend 1,4 g Droge oder einer 2%igen Lösung derselben) trat ein deutlich merkbarer Tonusabfall ein und die Exkursionen wurden allmählich kleiner, bis sie nach Ablauf von 1—2 Stunden ganz aufhörten. Durch weitere gleichbleibende Giftgaben konnte ich diese Wirkung der Simarubarinde beschleunigen.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe war also das gleiche, wie bei der ersten, die mit dem alkoholischen Extrakt angestellt wurde. Ein langsam zunehmender Tonusabfall, ein allmählicher Stillstand jeglicher Peristaltik.

Nach den bisherigen Versuchen schien also eine Einwirkung der Simarubarinde auf glatte Muskulatur außer Zweifel zu stehen. Meine weiteren Experimente betrafen nunmehr die Beeinflussung der überlebenden Darmmuskulatur durch die Simarubarinde.

Zunächst wurde ein 2 cm langes Stück eines Froschdarmes in die Ringerlösung eingebracht. Die automatische Bewegung dieses Präparates war außerordentlich langsam, nur etwa eine Kontraktion und Erschlaffung in der Minute. Nachdem im Verlauf von etwa 45 Minuten 45 Exkursionen mit unverändertem Tonus aufgeschrieben waren, setzte ich zu der Ringerlösung 0,25 ccm einer neu hergestellten wässerigen Simarubalösung hinzu (0,85% Droge). Es zeigte sich ein sofortiger Erfolg: augenblickliches tiefes Absinken des Tonus, der sich jedoch bald wieder herstellte. Daher setzte ich nach 20 Minuten nochmals 0,5 ccm der wässerigen Lösung hinzu (zusammen 2,5% Droge). Es trat wieder sofort ein tiefes Absinken des Tonus ein, der sich nur unvollkommen wieder herstellte. Außerdem wurden die Exkursionen wesentlich niedriger und seltener und hörten nach 1 Stunde fast ganz auf.

Ich ging nunmehr zu Versuchen am Warmblüterdarm über. Meine Versuchstiere waren Meerschweinchen und zum Teil Kaninchen, da mir Katzen nicht zur Verfügung standen. Bei seinen Versuchen über Uzara benutzte Hirz (1, 2) Kaninchen und Magnus' (3) Untersuchungen am überlebenden Dünndarm wurden an Katzen und Kaninchen vorgenommen, deren Darm gegenüber den Eingriffen bei der Präparation selbstverständlich weniger empfindlich ist als derjenige von Meerschweinchen. Deshalb lassen sich von ersterem Material leichter und besser Präparate gewinnen. Gemäß den An-

gaben von Magnus wurde jedesmal das Tier mit Äther leicht narkotisiert und dann nach erfolgter Herausnahme des Darmes durch Chloroform getötet. Von größter Wichtigkeit war es, daß die Operation möglichst rasch erfolgte, daß der Darm nach der Abtrennung schnellstens und mit größter Schonung und ohne Abkühlung in körperwarmer Ringerlösung gebracht, und daß alsdann die Temperatur möglichst auf gleicher Höhe gehalten wurde.

Im Laufe meiner Versuche stellte sich heraus, daß beim Meerschweinchen der unterste Teil des Darmes die lebhaftesten Bewegungen zeigte. Dieser enthielt aber stets auf weite Strecken feste, längliche Skybala, die nicht mechanisch entfernt werden durften, um den Darm nicht zu reizen. Am besten war es, ihn in etwa 3—4 cm lange Stücke zu zerschneiden, diese in gleichmäßig körperwarmer Ringerlösung zu bringen und dann abzuwarten, bis sie spontan die Kotballen entfernt hatten. Dann wurde mittels eines an einer Seite durch Serosa und Muskularis hindurchgeführten Seidenfadens und eines am anderen Ende des Darmrohres durchgestoßenen Silberhäkchens, an dem ein Seidenfaden befestigt war, das Präparat in derselben Weise, wie oben beim Regenwurm beschrieben, hergestellt. Hierbei mußte der Darm an beiden Enden an der gleichen Stelle der Peripherie durchbohrt werden, da sonst Torsionen auftraten. Verengerungen des Darmlumens mußten vermieden werden, weil anderenfalls die entstehenden Schnürringe die freie Bewegung verhinderten. Die ganze Präparation war in kürzester Zeit in körperwarmer Ringerlösung auszuführen. Diese hatte bei meinen Versuchen am überlebenden Warmblüterdarm die von Locke (4) angegebene Zusammensetzung: Kochsalz 0,9%, Chlorkalzium 0,024%, Chlorkalium 0,042%, Natrium bicarbonicum 0,03%.

Ich folgte in meiner Versuchsanordnung den Vorschriften von Holste (5), der zum Zweck der Beschleunigung und Vereinfachung des Verfahrens die Methode von Magnus (3) gewissen Modifikationen unterzogen hatte. Zur Beobachtung und Erhaltung der Temperatur in der Ringerlösung wurde ein in diese tauchendes Thermometer und am Wasserbad, in welches das die Ringerlösung enthaltende Zylinderglas hineingestellt wurde, ein Thermoregulator angebracht. Die von Sauerstoff durchperlte Nährflüssigkeit wurde gleichmäßig auf 37,5 bis 38,0° C gehalten.

Nach diesen Vorbereitungen wurde der Glasstab mit dem Darmstück in das Zylinderglas eingebracht. Erst nach Ablauf einer halben Stunde wurde dann der freie Seidenfaden am Schreibhebel befestigt, so daß sich das Präparat senkrecht aufgehängt in der Nährflüssigkeit

befand. Zum genauen Equilibrieren des Schreibhebels wurde dicht am Aufhängepunkt an seinem freien Arm ein Gewicht von 0,5 g angebracht, welches nach Belieben verschoben werden konnte. Bei starkem Tonus mußte eventuell das Gewicht der Schreibspitze mehr genähert werden. Regelmäßige Sauerstoffzufuhr gehörte mit zu den wichtigsten Vorbedingungen zum Gelingen der Experimente. Bei zu langsamen Zuströmen des Sauerstoffes traten Erstickungserscheinungen am Präparat auf, die sich durch Kontraktion der Ring- und Erschlaffung der Längsmuskulatur kennzeichneten.

War ein solches Präparat gut gelungen, so ließ sich am Kymographion eine Kurve von 5--6 Stunden Dauer gut erzielen. Es waren deutlich die von Magnus (3) beschriebenen, den Tonusschwankungen aufgesetzten Pendelbewegungen auf der Kurve wahrzunehmen.

Um den gewöhnlichen Verlauf dieser Versuche anzugeben, bringe ich die Beschreibung eines solchen, bei dem ich viertelstündlich 0,25 ccm wässrige Simarubalösung zur Ringerlösung bis zu einer Gesamtdosis von 1,5 ccm (entsprechend 6% Droge) hinzusetzte. Die erste Dosis verabfolgte ich nach Ablauf einer halben Stunde; der sofortige Erfolg bestand darin, daß der Tonus augenblicklich absank und die Exkursionen gleichmäßiger wurden. Nach einer Viertelstunde wurde die gleiche Menge abermals zugesetzt. Nunmehr sank der Tonus langsam noch um ein Geringes ab, die Ausgiebigkeit der rhythmischen Bewegungen blieb die gleiche. Diese verringerten sich erst ganz allmählich auf weitere Zusätze, bis sie nach der 6. Dosis langsam ganz aufhörten. Nach einer weiteren Viertelstunde nahm ich eine Auswaschung in reiner Ringerlösung vor mit dem Erfolg, daß der Tonus vollkommen und die Exkursionen bis zu einem gewissen Grade wieder hergestellt wurden.

Bei diesem Versuche führten also nach und nach zugesetzte kleine Dosen von Simarubarinde ganz allmählich einen vollständigen Stillstand der Darmbewegungen herbei, verbunden mit einer erheblichen Abnahme des Tonus. Da ich durch einfache Auswaschung den ruhiggestellten Darm seine Tätigkeit wieder aufnehmen lassen und auch seinen früheren Tonus wieder herstellen konnte, so ging des weiteren daraus hervor, daß die kontraktile Substanz als solche nicht bleibend geschädigt, sondern nur temporär beeinflußt sein konnte.

Den eben beschriebenen Versuchsablauf modifizierte ich nun bei anderen Experimenten in der verschiedensten Weise.

Besser jedoch als das Meerschweinchen eignete sich zu Versuchen am überlebenden Darm das Kaninchen.

Auch hier erfolgte die Operation in Äthernarkose. Ein großes Stück des Dünndarmes wurde in körperwarmer Ringerlösung gebracht und dann folgte die Herstellung des Präparates in der üblichen Weise. Die Pendelbewegungen waren hier ausgiebiger und gleichmäßiger. Nachdem das Präparat 25 Minuten geschrieben hatte, setzte ich zur Nährflüssigkeit 0,5 ccm (1,7%) in wässriger Simarubalösung hinzu. Das Resultat war hier, daß die Pendelbewegungen erheblich gleichmäßiger wurden. Gleichzeitig ließ ganz allmählich und gleichmäßig der Tonus nach, bis die Kurve nach Verlauf einer halben Stunde die nunmehr eingenommene Höhe beibehielt. Die gleiche Dosis setzte ich dann 35 Minuten nach der ersten hinzu. Jetzt blieb der Tonus der gleiche, doch verkleinerten sich langsam die Pendelbewegungen und hörten nach 40 Minuten ganz auf. In den nächsten $1\frac{1}{4}$ Stunden traten keine Exkursionen mehr auf. Nach der dann vorgenommenen Auswaschung sank die Kurve in den nächsten 10 Minuten noch ganz erheblich. Anschließend begannen langsame große Pendelbewegungen, die sich allmählich beschleunigten, verbunden mit starker Zunahme des Tonus. Nach 20 Minuten begannen die Pendelbewegungen wieder kleiner zu werden, eine Tatsache, die durch Ermüdung hinreichend erklärt werden konnte, da die Versuchsdauer bereits $3\frac{1}{2}$ Stunden betrug.

Ich sah also auch hier, daß selbst durch langedauernde Einwirkung der Simarubarinde auf den Darm die Muskulatur nicht bleibend geschädigt, sondern nur temporär in ihrer Tätigkeit beeinflusst wurde.

Eine weitere Versuchsreihe betraf nun noch solche Präparate, die Magnus als »plexushaltige« bezeichnet (3). Zu ihrer Herstellung wurde das Darmrohr längs aufgeschnitten. Magnus hatte empfohlen, die Trennung von Ring- und Längsmuskulatur mit einer zwischen ihnen hindurchgeführten Präpariernadel vorzunehmen oder aber die Schichten ein kleines Stück weit voneinander abzulösen und dann manuell zu trennen; ersterer Methode gab er den Vorzug. Mir schien folgendes Verfahren am leichtesten durchführbar zu sein: Ich legte das eine Ende der aufgeschnittenen Darmplatte über die Kuppe des linken Zeigefingers, so daß das längere Stück mit der Schleimhaut nach oben über den Finger hing. Sodann löste ich vorsichtig mit der Präpariernadel ein kleines Stück Schleimhaut plus Ringmuskulatur ab. Von diesem ausgehend zog ich dann langsam mit einer breiten anatomischen Pinzette Schleimhaut und Ringmuskulatur von der auf dem Finger ruhenden Längsmuskulatur und Serosa ab. Ich erhielt dann nach einiger Übung leicht Präparate bis zu

4 cm und mehr Länge. Die ganze Ausführung der Präparation mußte in Ringerlösung vorgenommen werden, deren Temperatur gleichmäßig auf 38,0° C gehalten wurde. Starke Temperaturschwankungen verursachten sofort ein Versagen der Präparate. Magnus benutzte den Darm von Katzen; mir stand für meine Versuche lediglich Kaninchendarm zur Verfügung. Dieser war natürlich viel empfindlicher und gab leichter Versager.

Bei gut gelungener Trennung sollten die Auerbachschen Plexus an der Längsmuskulatur haften bleiben. Das war auch sofort erkennbar, denn die Ringmuskulatur mit der Mukosa sank vollkommen bewegungslos auf den Boden des Gefäßes, während sich die Längsmuskulatur mit der Serosa zusammenrollte und deutliche Bewegungen ausführte, namentlich wenn sie in mit Sauerstoff durchströmte, gleichmäßig körperwarmer Ringerlösung gebracht wurde.

Die an Präparaten dieser Art gewonnenen Resultate waren vollkommen eindeutig. In einer Reihe von Versuchen nahm ich lediglich Zusätze von wässriger Simarubalösung vor und ließ dann das Präparat längere Zeit — bis zu 3 Stunden — schreiben. Es fand sich in diesen Fällen schon bei einem Gehalt der Nährflüssigkeit von 2—2,4% Droge ein sofortiger Tonusabfall mit allmählichem Stillstand der Exkursionen. Im weiteren Verlauf stellten sich die Pendelbewegungen nicht wieder ein, wohl aber war in einzelnen Fällen eine ganz allmähliche Tonuszunahme bis zur Höhe derselben beim Beginn des Versuchs wahrzunehmen.

In einer zweiten Reihe von Versuchen wusch ich kurze Zeit nach dem Giftzusatz, wenn die Exkursionen eben erloschen oder kurz vor dem Aufhören waren, in unvergifteter Ringerlösung aus. Infolge dieser Maßnahme traten dann alsbald die Exkursionen wieder auf, und der Tonus stieg auf die Höhe zu Beginn des Versuchs.

Aus den beschriebenen Versuchen am überlebenden Darm geht so viel mit Sicherheit hervor, daß die Simarubarinde nicht, wie Hirz (2) angegeben hatte, Tonussteigerung und Erregungen der Darmbewegungen bewirkt, sondern Tonussenkungen und allmählich eintretenden Stillstand jeder Bewegung. Ich kann also zwei gleichsinnige Einwirkungen der Simarubarinde auf den überlebenden Darm feststellen.

Am Darm bestehen 3fache nervöse Einflüsse: 1. das automatische Spiel des Auerbachschen Plexus, 2. erregende Impulse vom Nervus vagus, 3. hemmende vom Nervus sympathicus. Sicherlich werden die rhythmischen Darmbewegungen durch die autonomen Zentren des Auerbachschen Plexus verursacht, weniger wird jedoch der Tonus

von ihnen beeinflußt, denn ihre Reizung führt nie zu tonischem Krampf, sondern lediglich zu verstärkten Bewegungen. Da jedoch die Simarubagaben sowohl eine Senkung des Tonus als auch einen Stillstand der rhythmischen Bewegungen bewirkten, so ist wohl die Annahme berechtigt, der Angriffspunkt der Droge liege im Gebiet des Nervus sympathicus, der durch seine Hemmungsvorrichtungen sowohl zum Tonus als auch zu den Pendelbewegungen in Beziehung steht. Diese Vermutung gewinnt noch deswegen an Wahrscheinlichkeit, weil die Präparate bewegungsfähig blieben, wie aus den Versuchen, bei denen eine Auswaschung vorgenommen wurde, hervorgeht. Bei lähmenden Giften bleibt sonst die Bewegungsfähigkeit nicht erhalten (2, 3).

Es war weiter die Frage zu stellen nach dem Verhalten der Blutgefäße unter dem Einfluß der Simarubarinde. Nach den klinischen Erfahrungen mit Simarubapräparaten konnte eine Verminderung der Blutzufuhr vermutet werden, da die Entzündungserscheinungen und die Blutungen sofort zurückzugehen pflegen, wenn dieses Mittel verabreicht wurde. Andererseits sah ich aber bei den pharmakologischen Versuchen am überlebenden Darm eine Erschlaffung der glatten Muskulatur. Um der Beantwortung obiger Frage näher zu kommen, nahm ich eine Reihe von Versuchen vor, wie sie von Trendelenburg zur Feststellung etwaiger peripherer Gefäßwirkungen an Fröschen angegeben worden waren. Gemäß seinen Vorschriften wurde in die Bauchvene und die Aorta des Frosches je eine Kanüle eingeführt und entweder reine Ringerlösung oder solche mit Zusatz von wässriger Simarubalösung in die Aorta eingeleitet, die aus der Vena abdominalis wieder abtropfte.

Um bei ständig gleichbleibendem Druck zu arbeiten, brachte ich die Überlaufapparatur in Anwendung, die von Fleisch (6) angegeben worden war.

Die Resultate der Versuche sind aus Tabelle 4 zu ersehen.

Tabelle 4.

Abgeflossene Tropfenzahl aus dem Überlauf in einer Minute bei:

	Unvergiftete Lösung	Vergiftete Lösung	Ausschaltung des Präparats
1.	26	40	48
2.	4	7	13
3.	11	17	—

Aus ihr geht hervor, daß am Überlauf unter Einwirkung der mit Simarubarinde vergifteten Ringerlösung etwa um die Hälfte der Tropfen mehr abfloß, als wenn unvergiftete Ringerlösung das Präparat durchströmte. Daß heißt, anders ausgedrückt, daß, gemessen an den Tropfen des Überlaufes, die Hälfte der Anzahl weniger durch das Präparat floß. Es ergab sich mithin eine erhebliche Verengung im Gefäßsystem des Froschpräparates.

Weiterhin stellte ich Blutdruckversuche am Kaninchen an. Dem am Kymographion liegenden Tier wurde die wässrige Lösung in die eine Vena jugularis mittels einer Spritze injiziert, und der jeweils in der Arteria carotis der anderen Seite herrschende Druck mittels eines auf einem Quecksilbermanometer lastenden Schreibhebels auf einer Kymographiontrommel registriert. Bei 3 Versuchen dieser Art erhielt ich jedoch keine typische Änderung im Ablauf der Kurven, obwohl ich die Versuche bis zur Dauer einer Stunde ausdehnte und allmählich bis zu einer Menge injizierte, die 5,5 g Droge entsprach.

Als Ergebnis meiner Versuche kann ich nunmehr folgendes zusammenstellen: Simarubarinde wirkt bei Kaltblütern tödlich von einer Dosis von 0,15 g auf 10 g Frosch an. Von den Vergiftungserscheinungen ist vor allen Dingen die Herabsetzung bzw. Aufhebung der Reflexerregbarkeit zu bemerken. Kleine Dosen bewirkten Herzstillstand in Systole, große in Diastole.

Am Hautmuskelschlauch des Regenwurms ließ sich eine allmählich zunehmende Tonussenkung und Abnahme der Peristaltik bis zu vollständiger Erschlaffung feststellen. Das gleiche Resultat bekam ich am überlebenden Darm des Kalt- und Warmblüters und auch an der sogenannten plexushaltigen Darmmuskelpatte.

Am Trendelenburgschen Durchströmungspräparat ließ sich eine Zusammenziehung der Gefäße nachweisen. Eine Beeinflussung des Gesamtblutdruckes ließ sich beim Kaninchen durch die angewendeten Dosen nicht erzielen.

Es wäre nun die Frage zu erörtern, wo die Angriffspunkte der Simarubarinde liegen. Es darf wohl angenommen werden, daß es sich bei den Wirkungen am Darm um Einflüsse auf die Endorgane des Nervus sympathicus handelt, wenngleich der exakte Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme noch nicht geführt ist. Es spricht dafür auch die festgestellte allgemeine gefäßverengernde Wirkung. Bis zu einer nachweisbaren Erhöhung des allgemeinen Blutdruckes führten aber die in meinen Versuchen angewendeten Mengen beim Kaninchen noch nicht.

Hiernach wäre also die Simarubarinde angezeigt in Krankheitszuständen, bei denen es sich z. B. um durch entzündliche Vorgänge am Darm bewirkte erhöhte Peristaltik und vermehrte Blutzufuhr handelt, also klinisch bei Katarrhen des Darmes, Tenesmen und ähnlichen Erscheinungen.

Literatur.

1. Hirz, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Uzara und Opium. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 14, S. 2220. — 2. Derselbe, Untersuchungen am überlebenden Darm, mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung von Uzaon. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 74, S. 318. — 3. Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 102, 103, 108. — 4. Locke, The action of Ringers fluid and of dextrose on the isolated rabbit heart. Verh. d. int. Phys. Kongr. Turin 1901. — 5. Holste, Über das Pöoniaalkaloid. Ztschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 18, Hft. 1. — 6. Fleisch, Experimentelle Untersuchungen über die Kohlensäurewirkungen auf die Blutgefäße. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 171, S. 36.
-