I.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. B.

Untersuchungen über die Darmwirkung des Colchicins¹⁾.

Von

H. Fühner und M. Rehbein.

(Mit 12 Figuren.)

Die Wirkung des Colchicins auf den Darm ist in ihrem Mechanismus noch nicht aufgeklärt. Es ist unentschieden, ob die charakteristische, von Hyperämie und Blutungen der Schleimhaut begleitete abführende Wirkung des Giftes nach Art des Muskarins durch Beeinflussung nervöser Gebilde im Erfolgsorgan zustande kommt, ob es dem Arsenik und Emetin als »Kapillargift« an die Seite zu stellen ist oder ob es sich als lokal entzündungserregende Substanz den drastischen Abführmitteln anreihet.

Bekannt ist durch die Untersuchungen von Jacobj²⁾ am freigelegten Darm im Kochsalzbad, daß das Colchicin die normale Peristaltik verstärkt. Dabei verlaufen die Bewegungen »in einer der normalen Funktion des Darms entsprechenden Reihenfolge und treten nur häufiger und mit größerer Heftigkeit auf«. Diese vermehrte Tätigkeit kann durch Atropin gehemmt werden. Da nach früheren Untersuchungen Roßbachs³⁾ Darmvagus und Splanchnikus durch Colchicin nicht beeinflußt werden, so schließt Jacobj aus seiner Beobachtung des Atropinantagonismus, daß das Gift nicht auf die Darmmuskulatur direkt, sondern auf »in der Darmwand gelegene nervöse

1) Versuchsprotokolle sind in der später erscheinenden Freiburger Dissertation von M. Rehbein, Pharmakologische Untersuchungen über die Darmwirkung des Colchicins, wiedergegeben.

2) C. Jacobj, Pharmakologische Untersuchung über das Colchicumgift. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 27, 119 (1890).

3) M. J. Roßbach, Die physiologischen Wirkungen des Colchicins. Pflügers Arch. 12, 308 (1876).

Gebilde« wirkt, ebenso wie das Muskarin. Diese Nervenapparate werden durch das Muskarin nach Jacobj direkt erregt, so daß sich seine Wirkung gleichzeitig und mit gleicher Heftigkeit über den ganzen Darm hin äußert, während sich aus der Tatsache der normalen Reihenfolge der Darmbewegungen bei der Colchicinvergiftung schließen läßt, daß dieselben hier nur »in einen Zustand erhöhter Reizbarkeit versetzt werden, so daß jeder die Schleimhaut des Darms berührende Inhalt (Speisereste, Schleim, Luft), abnorm heftige peristaltische Bewegungen auslöst«. Die Arbeit von Roßbach, auf welche sich Jacobj stützt, ist 1876 veröffentlicht. Eigene Versuche über die Beeinflussung der Darminnervation durch Colchicin scheint Jacobj nicht angestellt zu haben. Nun beschrieb aber 1883 Paschkis¹⁾ eine Beobachtung, nach der Colchicin den Darmvagus lähmt, so daß sich hier entgegengesetzte Resultate gegenüberstehen. Der von Jacobj aus dem Atropinantagonismus gezogene Schluß über den Angriffsort des Colchicins entspricht der damals allgemein üblichen Argumentierung. Derartige Schlüsse aus antagonistischen Giftwirkungen sind aber, wie Magnus²⁾ überzeugend dargetan hat, durchaus trügerisch.

Jacobj ließ in seinen Versuchen unentschieden, ob das Colchicin neben der beschriebenen noch eine lokal hyperämisierende Wirkung auf die Magendarmschleimhaut besitzt, wie solche den drastischen Abführmitteln und den Kapillargiften in gleicher Weise zukommt. Roßbach hatte früher Versuche in dieser Richtung am Froschmagen angestellt, jedoch mit negativem Erfolg. Über entsprechende Versuche am Warmblüter ist nichts bekannt geworden.

Die bisher betrachtete Darmwirkung des Colchicins ist eine Spätwirkung: sie tritt bekanntlich selbst bei größten Giftdosen erst mehrere Stunden nach Applikation derselben auf. Neben dieser Wirkung besitzt das Colchicin aber auch eine, früher wohl übersehene, neuerdings von Dixon und Malden³⁾ beschriebene Anfangswirkung, welche nach den Genannten eine muskarinähnliche ist: Intravenöse Gaben von mehreren Milligrammen bewirkten an Katzen vorübergehende Blutdrucksenkung und Tonusanstieg des Darmes. Auch an anderen Organen (Uterus, Bronchien) soll die Colchicinwirkung dem

1) H. Paschkis, Wiener med. Jahrbücher 1883, S. 278, zit. nach Jacobj.

2) R. Magnus, Kann man den Angriffspunkt eines Giftes durch antagonistische Giftversuche bestimmen? Pfügers Arch. 123, 99 (1908).

3) W. E. Dixon and W. Malden, Colchicine with special Reference to its Mode of Action and Effect on Bone-Marrow. Journ. of Physiology 37, 50 (1908).

Effekt parasymphathischer Reizung entsprechen. Läßt sich schon nach Jacobj die Spätwirkung des Colchicins auf den Darm der des Muskarins vergleichend an die Seite stellen, so deckt sich nach Dixon und Malden die Anfangswirkung des Giftes auf die glatte Muskulatur vollkommen mit der des Muskarins. In der Tat finden sich auch bei der Muskarinvergiftung, sowohl mit Pilz- wie mit Cholinmuskarin, Hyperämien und Ekchymosen der Schleimhaut des Magen-Darmkanals; jedoch der Charakter beider Gifte, schon in physikalisch-chemischer Hinsicht, ist ein so vollkommen verschiedener, daß ein und derselbe Mechanismus ihrer Darmwirkung sehr unwahrscheinlich ist.

Die nachstehende Untersuchung wird darüber näheren Aufschluß geben.

1. Versuche am isolierten Darm.

Entspricht die Anfangswirkung des Colchicins der des Muskarins, so mußte sie sich am isolierten Darm leicht feststellen lassen. Wir begannen, dieser Überlegung gemäß, unsere Untersuchung mit einer vergleichenden Prüfung von Cholinmuskarin¹⁾ und Colchicin¹⁾ am isolierten Dünndarm von Katzen und Kaninchen in der bekannten Versuchsanordnung von Magnus. Wir verwandten mehrere Zentimeter lange Darmstücke, welche in 150 cem körperwarmer durchlüfteter Ringer- oder Tyrodelösung eingehängt wurden und bei optimaler Belastung des Schreibhebels unter Anwendung von Stirnschreibung die Bewegungen ihrer Längsmuskulatur in sechsfacher Vergrößerung zur Aufzeichnung brachten. Alle Kurven sind in $\frac{2}{3}$ Originalgröße im Druck wiedergegeben.

Mit Cholinmuskarin (Grübler) hat früher Magnus²⁾ Versuche am isolierten Katzendarm angestellt. Sein Präparat scheint nur schwach wirksam gewesen zu sein. Auf 200 cem Flüssigkeit gab er, um Kontraktion zu erzielen, 2—6 mg Muskarin. Wir gebrauchten jeweils, um maximale Darmkontraktion zu erhalten, 0,05—0,2 mg unseres Muskarins auf 150 cem Flüssigkeit. Fig. 1 zeigt die Wirkung von $\frac{5}{100}$ mg der Substanz an einem Stück Dünndarm der Katze. Durch Auswaschen (↓) läßt sich die sofort nach der Gift-

1) Cholinmuskarin (künstl. Muskarin) wurde von dem einen von uns (F.) nach der Vorschrift von Schmiedeberg und Harnack aus Cholinplatinchlorid hergestellt. Von Colchicin verwandten wir ein reines amorphes Produkt der Firma Boehringer & Söhne, Mannheim. Bei den Blutdruckversuchen diente uns zur Vergleichung ein krystallisiertes Colchicin Merck.

2) R. Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. Pflügers Arch. 108, 21 (1905).

zugabe einsetzende Tonussteigerung restlos entfernen. Wir gaben nun in gleicher Weise Colchicin. Dosen von 1 mg haben keine deutliche

Fig. 1. Katze. Isolierter Darm. 0,05 mg Muskarin. Nach 8 Minuten ausgewaschen. Zeit = 30 Sekunden.

Wirkung. Gut wirksam sind am Katzen-, weniger am Kaninchendarm, Dosen von 7,5—10 mg auf 150 ccm Lösung, also Konzen-

Fig. 2. Katze. Isolierter Darm. 10 mg Colchicin. Zeit = 30 Sekunden.

trationen von 1:20000 und darüber. Hierbei zeigt sich aber niemals ein der Muskarinwirkung analoger fördernder Effekt, sondern

man sieht nur, von der Schwelle der Wirkung (3 mg) bis zu den geprüften Mengen von 20 mg (auf 150 cem), lediglich hemmende Wirkung, bestehend in Tonusabfall und Verkleinerung der Pendelbewegung. Fig. 2 zeigt diese Wirkung an einem Stück Katzendarm. Der Tonusabfall hängt vom ursprünglich vorhandenen Tonus ab und war darum in den verschiedenen Versuchen ein wechselnder. Er war, wie zu erwarten, am Kaninchendarm weniger ausgeprägt als am Katzendarm. Konstant zeigt sich aber auch am Kaninchendarm als Wirkung des Colchicins die Abnahme der Höhe der Pendelbewegungen (Fig. 3). Die sofort einsetzende Colchicinwirkung währte bei Dosen von 10 mg etwa $\frac{1}{2}$ Stunde. Allmählich erreichten, ohne daß das Gift entfernt wurde, die Pendelbewegungen wieder ihre normale Höhe; auch der Tonus nahm wieder zu. Wurden noch weitere Giftdosen zugegeben, so war ihre Wirkung gegenüber dem Anfangseffekt stark abgeschwächt.

Die beschriebene Hemmungswirkung des Colchicins ist die einzige, welche sich am isolierten Dünndarm beobachten läßt. Wir haben manche Versuche über 6—7 Stunden ausgedehnt, ohne jemals irgendwelche, später einsetzende Erregungserscheinungen gesehen zu haben.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß das Colchicin keine dem Muskarin entsprechende, erregende Wirkung am Dünndarm besitzt.

Wir versuchten weiterhin festzustellen, ob sich die von Jacoby angenommene erregbarkeitssteigernde Wirkung am isolierten Darm beobachten läßt. Zu dieser Prüfung erschien uns das Muskarin geeignet, dessen erregende Wirkung am Darm nach der heute gültigen Anschauung an den Vagusenden angreift¹⁾. Wird durch das Colchicin die Erregbarkeit dieser Innervation gesteigert, so war zu erwarten, daß nach Colchicineinwirkung geringere Muskarinmengen denselben Wirkungsgrad haben, wie größere Gaben am nicht mit Colchicin behandelten Darm. In einer Vorprüfung stellten wir fest,

Fig. 3. Kaninchen. Isolierter Darm. 10 mg Colchicin. Zeit = 30 Sekunden.

1) Nach Magnus (a. a. O.) greift Muskarin am Auerbachschen Plexus an, eine Annahme, die wenig glaubhaft erscheint. Es dürfte sich bei Pilokarpin und Muskarin nur um das Vagusende oder die Muskulatur selbst handeln (Fühner).

daß sich, ebenso wie am isolierten Herzen (Fühner), am Darm die erste Muskarin-gabe so vollständig auswaschen läßt, daß eine zweite gleichgroße dieselbe Wirkung wie die erste ergibt.

Fig. 4 zeigt im Anfangsteil die Wirkung von $\frac{5}{100}$ mg Muskarin am isolierten Kaninchendarmstück. Diese Menge wurde ausgewaschen. Eine zweite Dose — in der Kurve nicht wiedergegeben — bewirkte denselben Tonusanstieg. Nun wurden 7,5 mg Colchicin zugegeben, das nur geringe Wirkung zeigte. Nach 13 Minuten wurde wieder die anfängliche Muskarindose zugefügt, deren Wirkung stark

Fig. 4. Kaninchen. Isolierter Darm. 0,05 mg Muskarin. Ausgewaschen. 7,5 mg Colchicin. Nach 13' wieder 0,05 mg Muskarin. Zeit = Minuten.

vermindert erschien. Darauf wurden Colchicin + Muskarin ausgewaschen. In einer späteren Probe hatte das Muskarin zwar nicht mehr die ursprüngliche — das Colchicin war durch das Auswaschen offenbar nicht vollständig entfernt —, aber doch von neuem eine viel stärkere Wirkung als die in der Kurve wiedergegebene. Jedenfalls ließ sich in diesem und ähnlichen Versuchen durch Colchicin keine Erregbarkeitssteigerung am Darm gegenüber der Reizwirkung des Muskarins zeigen. Es trat solche auch nicht nach mehrstündiger Einwirkung des Colchicins auf das Darmstück zutage. Immer war eine Verringerung der Muskarinwirkung bei gleichzeitiger Colchicinwirkung festzustellen.

Erwähnt sei, daß wir im Anschluß an diese Versuche statt der sonst gebrauchten beiderseits offenen Darmstücke beiderseits abgebundene Stücke mit Darminhalt in die Versuchslösung brachten, um zu prüfen, ob an ihnen vielleicht, entsprechend der Vorstellung Jacobys, eine verstärkte Tätigkeit unter Colchicineinwirkung beobachtet werden könne. Wie zu erwarten, hatten auch diese Versuche kein positives Resultat.

2. Versuche am Darm in situ.

Zur Aufzeichnung der Tätigkeit des Darmes in situ verwandten wir die von P. Trendelenburg¹⁾ angegebene Methode, wobei ein

Fig. 5. Kaninchen. Darm in situ. 20 mg Colchicin intravenös. Zeit = 30 Sekunden.

begrenztes Darmstück durch ein weites, in die Bauchdecken eingenahtes Glasrohr mittelst eines Fadens seine Bewegungen auf den Schreibhebel überträgt. Die Bauchhöhle wird während des Versuches mit warmer Ringerlösung gefüllt gehalten. Wir haben an narkotisierten Kaninchen und Katzen die Versuche durch 6—7 Stunden ausgedehnt und die Methode auch für diese lange Zeitdauer als brauchbar befunden.

Gleich unsere ersten Versuche schienen die Resultate, welche Jacoby am Darm im Kochsalzbade erhalten hatte, zu bestätigen. Fig. 5

1) P. Trendelenburg, Eine neue Methode zur Registrierung der Darmtätigkeit. Zeitschrift f. Biologie 61, 67 (1913).

zeigt am Darm eines Kaninchens im Anfangsteil die normale Darmtätigkeit, welche durch Injektion von 20 mg Colchicin in die Jugularvene keine nennenswerte Veränderung erlitt. Einige Zeit nach der Injektion setzten sich auf die nicht sehr regelmäßigen Pendelbewegungen große Zacken auf, die peristaltischen Kontraktionen entsprechen konnten. Diese in Teil 2 und 3 der Figur wiedergegebene Darmtätigkeit erreichte einige Stunden nach der Colchicininjektion ihr Maximum und fiel dann allmählich wieder ab.

Auch am Katzendarm können entsprechende Kurven erhalten werden. Doch ist es nicht angängig, die im Versuch von Fig. 5 und

Fig. 6. Kaninchen. Darm in situ. 11,10 Uhr: 1 mg Atropinsulfat intravenös.
12,20 Uhr: 40 mg Colchicin intravenös. Zeit = 30 Sekunden.

ähnlichen Fällen beobachtete gesteigerte Darmtätigkeit als Colchicinwirkung anzusprechen, denn wir konnten ganz ähnliche Kurven erhalten, auch ohne daß die Versuchstiere Colchicin bekommen hatten. Auch sahen wir andererseits Fälle, in denen nach Colchicingabe eine irgendwie auffallende Veränderung der Darmtätigkeit überhaupt nicht eintrat. So war die in Fig. 6 wiedergegebene Kurve, welche ein Kaninchendarm im Anfang des Versuches, vor der Colchicininjektion, aufschrieb, kaum verschieden von solchen, die er 2, 3 und 5 Stunden nach derselben schrieb. Im 3. Abschnitt der Figur ist die Darmtätigkeit etwa 5 Stunden nach intravenöser Vergiftung des Versuchstieres mit 40 mg Colchicin aufgezeichnet.

Nach Jacobys Beobachtungen arbeitet der Darm des Hungertieres im Kochsalzbade schlecht. Gut nur der des frisch gefütterten Tieres. Man hätte darum denken können, daß in unseren Versuchen

die Kurven ohne gesteigerte Tätigkeit von ungenügend gefütterten Tieren erhalten wurden, doch ist dies nicht der Fall; auch bei sicherlich genügend gefütterten Versuchstieren konnte nach Colchicingaben jegliche Veränderung der Kurven fehlen. Es erschien uns weiter möglich, daß die lang andauernde Narkose und überhaupt die lange Versuchsdauer die Darmtätigkeit störend beeinflussen und die Colchicinwirkung verdecken könnte. Wir gaben darum in einem Versuche einer Katze die sicher tödliche Dose von 5 mg Colchicin per os vormittags 10,30 Uhr. Nachmittags traten Erbrechen und Durchfälle ein, und erst jetzt wurde das Tier mit Äther narkotisiert und mit der Darmschreibung begonnen. Fig. 7 zeigt

Fig. 7. Katze. [10,30 Uhr: 5 mg Colchicin per os.] Darm in situ: 5,30 und 7,00 Uhr. Zeit = 30 Sekunden.

Fig. 8. Katze. Darm in situ. [20 mg Colchicin intravenös.] 4 Stunden nach Colchicin 0,2 mg Adrenalin. Später 5 mg Atropin. Zeit = 30 Sekunden.

zunächst ein Stück der 5,30 Uhr, also 7 Stunden nach der Colchicingabe, aufgezeichneten Kurve. Die Darmtätigkeit war eine relativ schwache, aber durchaus regelmäßige. Von irgendwie vermehrter Darmtätigkeit war weder zu dieser Zeit noch $1\frac{1}{2}$ Stunden später etwas zu sehen.

In unseren Versuchen am Darm in situ konnten wir demnach, trotz vieler darauf verwandter Mühe, keine als Colchicinwirkung auszusprechende Steigerung der Darmtätigkeit beobachten.

Die Wirkung von Atropinsulfat und Adrenalin (Suprarenin HCl synth. Hoechst) war nach Colchicineinwirkung auf den Darm in situ eine vollkommen der Normalwirkung entsprechende. Aus dem ersten Teil der Fig. 6 ist die vorübergehende Hemmung der Tätigkeit des Kaninchendarmes durch 1 mg Atropin zu ersehen. Genau die gleiche

Fig. 9. Kaninchen. Darm in situ. Vagusreizung. Teil I: normal; Teil II: 5 Stunden nach 40 mg Colchicin intravenös. Zeit = 30 Sekunden.

Wirkung hatte dieselbe Atropindose 5 Stunden nach der Colchicinvergiftung. Von einem Versuch am Darm der Katze rühren die Kurven der Fig. 8 her. Ziemlich rasch gehen Tonusabfall und Hemmung der Pendelbewegung nach 0,1—0,2 mg Suprarenin vorüber. Meist länger währt das Hemmungsstadium durch 0,5—1 mg Atropin. Die intravenöse Gabe von 5 mg Atropin bewirkte eine sehr lang anhaltende Hemmung der erst kräftigen Darmtätigkeit.

In einigen Versuchen haben wir die Wirkung der Vagusreizung auf den Darm vor und nach Colchicinvergiftung geprüft. In Übereinstimmung mit Roßbach konnten wir keine Vaguslähmung fest-

stellen. Die Kurvenausschnitte der Fig. 9 zeigen im ersten Teil die Wirkung einer 10 Sekunden währenden Vagusreizung bei Rollenabständen von 45 und 50 cm. 5 Stunden nach der Vergiftung des Versuchstieres (Kaninchen) mit 40 mg Colchicin intravenös wurde die Wirkung der elektrischen Reizung des Halsvagus von neuem geprüft. Die Anspruchsfähigkeit erschien in dem Versuche gegenüber früher eine gesteigerte. Doch soll hierauf kein besonderes Gewicht gelegt werden, da es kaum möglich erscheint, die äußeren Bedingungen der Vagusreizung während der langen Versuchsdauer genau

Fig. 10. Kaninchen. Blutdruck (B) und Darm (D). 40 mg Colchicin. 0,2 mg Muskarin intravenös. Zeit = 30 Sekunden.

gleich zu erhalten und somit Unterschiede in der Reaktion dadurch bedingt sein können. Jedenfalls zeigt der Versuch zur Genüge, daß Lähmung des Darmvagus unter der Colchicineinwirkung nicht eintrat.

Wir müssen dann hier auf die von Dixon und Malden beschriebene Anfangswirkung des Colchicins zurückkommen. Schon die oben wiedergegebenen Fig. 5 und 6 zeigen, daß am Kaninchen das Colchicin keine dem Muskarin entsprechende Tonussteigerung am Darm hervorbringt. Im Gegenteil: Auch am Darm in situ zeigt sich ein der Wirkung am isolierten Organ entsprechender Hemmungseffekt, kaum durch 20 mg (Fig. 5), hingegen gut ausgeprägt durch 40 mg intravenös, wie dies deutlich aus Fig. 10 zu erkennen ist,

deren Kurve von einem sehr regelmäßig arbeitenden Darmpräparat geschrieben wurde. Die Hemmungswirkung des Colchicins zeigt sich sogar am Darne, der noch unter Atropineinwirkung steht. (Vgl. Fig. 6, 2. Teil.) Wie absolut verschieden die Darmwirkung des Colchicins von der des Muskarins ist, zeigt dann sehr deutlich der in Fig. 10 wiedergegebene Versuch am Kaninchen, in welchem 7 Minuten nach einer Gabe von 40 mg Colchicin, mit der erwähnten Wirkung, 0,2 mg Muskarin gegeben wurden. Diese geringe Muskarinmenge bewirkte einen außerordentlich starken Tonusanstieg des Darmes. Auch am

Fig. 11. Katze. Blutdruck (B) und Darm (D).
30 mg Colchicin. 0,2 mg Muskarin intravenös.
Zeit = 30 Sekunden.

Katzendarm in situ, an welchem Dixon und Malden ihre Versuche angestellt haben, hat das Colchicin in intravenösen Gaben von 20 bis 40 mg so gut wie keine (Fig. 11) oder leicht hemmende Wirkung. Muskarin ist am Katzendarm in situ — im Gegensatz zum isolierten Darm — weniger wirksam als am Kaninchen-darm, wie dies Fig. 11 zeigt. Ausnahmsweise haben wir am Katzendarm allerdings eine der von Dixon geschilderten Wirkung entsprechende gesehen: Wir geben einen solchen Versuch in Fig. 12 wieder. In diesem

Versuch erfolgte auf intravenöse Injektion von 40 mg Colchicin eine starke Tonsunahme, doch die Regel ist dies nicht. Ob diese Wirkung, wie Dixon behauptet, durch Atropin antagonistisch beeinflusst wird, läßt sich nach dem Gesagten nicht entscheiden. Regelmäßig bewirken intravenöse Colchicingaben von 20—40 mg an Katzen und Kaninchen geringe Blutdrucksenkung. Die Wirkung zeigt sich auch bei wiederholter Injektion. Milligrammdosen von Atropin beeinflussen sie aber nicht antagonistisch.

Zum Schlusse machten wir noch eine Anzahl Versuche mit dem Zwecke, festzustellen, ob das Colchicin eine lokal reizende Wirkung am Darm besitzt. Jacobj hat in einem Selbstversuche festgestellt,

daß subkutane Injektion von Colchicin (1 mg) starke Entzündung hervorruft. Die Frage nach einer entsprechenden Wirkung auf den Darm ließ er offen. Rossbach hatte versucht, am Froschmagen durch Colchicin Entzündung hervorzurufen, aber ohne Erfolg. Wir hatten zunächst am Kaninchenauge gesehen, daß Einträufeln 1%iger Lösung kaum eine Wirkung an der Conjunctiva äußert. Hingegen konnten wir durch 5%ige Lösung (in 0,9% NaCl) und durch Col-

Fig. 12. Katze. Blutdruck (B) und Darm (D). 40 mg Colchicin intravenös.
Zeit. = 30 Sekunden.

chicin in Substanz Hyperämie der Bindehaut hervorrufen. 5%ige Lösung bewirkt auch bei subkutaner Injektion unter die Rückenhaut weißer Mäuse in der Menge von $\frac{1}{2}$ ccm im Verlauf von 24 Stunden Hyperämie des Unterhautzellgewebes. Zur Prüfung am Darm verwandten wir die bekannte Versuchsanordnung von A. Moreau (1871).

Um ein Dünndarmstück einer am Tage vor der Operation nur mit etwas Milch gefütterten Katze wurden in Entfernung von 3—4 cm voneinander vier Ligaturen gelegt und so drei gleichgroße Darmstücke abgeschnürt. In das Lumen der äußeren Stücke injizierten wir $\frac{1}{2}$ bis

1 cem physiologische Kochsalzlösung, in das mittlere dieselbe Menge Colchicinlösung, und zwar 1 mg Colchicin Boehringer in 0,9 % NaCl gelöst. Bei gelungenem Versuche waren nach Verlauf von 24 Stunden die äußeren Stücke leer und äußerlich normal. Das mittlere Stück war prall gefüllt und erschien schon äußerlich gerötet. Beim Aufschneiden des Darmes entleerte es rotgefärbten Inhalt. Die Schleimhaut war geschwollen, hyperämisch und zeigte zahlreiche Ekchymosen. Die Schleimhaut der äußeren Stücke erschien normal. Es kommt jedoch schon bei dieser untertödlichen Gabe von 1 mg vor, daß nicht nur das injizierte Darmstück verändert ist, sondern auch das distal davon gelegene Stück, sowie der Darm von der Unterbindungsstelle an abwärts. Wurde im Versuche mit 1 mg der Darm schon 8 Stunden nach der Injektion untersucht, so war am mittleren Darmstück nur vermehrter Inhalt und Schwellung der Schleimhaut, aber noch keine Hyperämie festzustellen. Nach Dosen von 2 mg war dagegen auch letztere vorhanden, aber die Lokalisation ist bei dieser Menge schon nicht mehr auf das injizierte Stück beschränkt.

Bei Injektion größerer Colchicinmengen (5 mg) in das Darmstück traten innerhalb 8 Stunden die schwersten hämorrhagischen Darmerscheinungen auf. Irgendwelche Beschränkung der krankhaften Erscheinungen auf das injizierte Stück war hier nicht mehr zu sehen. Bei diesen Dosen zeigten die Versuchstiere den typischen Verlauf der Colchicinvergiftung, und wir beobachteten dabei wiederholt blutiges Erbrechen und blutige Durchfälle.

5 mg Colchicin Boehringer sind auch per os für Katzen sicher tödlich. Bei Injektion in den Darm erfolgt Allgemeinwirkung und Tod rascher, als bei Einbringung in den Magen mit der Schlundsonde. Da das Colchicin im Reagenzglase sehr säureempfindlich ist und durch Entmethylierung leicht in das wenig wirksame Colchicein übergeht, könnte ein Teil davon im Magen zerstört werden. Um dies zu entscheiden und um zugleich festzustellen, ob Colchicin vom Magen aus resorbiert wird, banden wir in einigen Versuchen nüchternen Katzen den Magen am Pylorus ab und gaben dann Colchicin, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, in den Magen. Die mehrfach tödliche Dose von 10 mg bewirkte im Verlaufe von 10 Stunden bei einer Katze von 2600 g weder Erbrechen noch Durchfall. Im Verlauf weiterer 10 Stunden starb das Tier. Der Magen zeigte starke Hyperämie und submuköse Blutungen. Im Dünndarm waren die pathologischen Erscheinungen gering, stärker dagegen im Dickdarm. 5 mg erwiesen sich in derselben Versuchsanordnung innerhalb 24 Stunden noch nicht als tödlich. Bei längerer Versuchsdauer wäre das Tier

aber sicher der zentrallähmenden Wirkung des Giftes erlegen. Die Katze erbrach während der Beobachtungszeit schleimige Massen, hatte aber keine Kotentleerung. Bei der Sektion war die Magenschleimhaut stark hyperämisch. Die blässere Darmschleimhaut zeigte vereinzelte Suggillationen.

Diese Versuche am Magen und Darm ergaben, daß das Colchicin hier lokale Hyperämien und Blutaustritte an der Applikationsstelle verursacht. Es wird vom Darm rascher als vom Magen aus resorbiert. Bei Magenresorption wird es zum Teil in den Darm ausgeschieden. Irgendwelche stärkere Zerstörung des Giftes im Magen findet nicht statt. Die verminderte Wirkung vom Magen aus dürfte auf die langsame Resorption zurückzuführen sein.

3. Diskussion der Resultate.

I. Die Anfangswirkung des Colchicins. Nach Dixon und Malden soll das Colchicin »Nervenendigungen« der glatten Muskulatur wie das Muskarin erregen. Die Muskarinwirkung am Darm gleicht der Wirkung elektrischer Vagusreizung. Sie läßt sich nicht nur am Darm *in situ* (Fig. 10 und 11), sondern auch am isolierten Darm (Fig. 1 und 4) schon durch kleinste Giftgaben erhalten. Das Colchicin besitzt nun durchaus keine entsprechende Wirkung, weder am isolierten noch am intakten Organ. Die Colchicinanfangswirkung gleicht vielmehr der des Atropins oder Adrenalins (Fig. 6 und 8). Da das Colchicin auch bei mehrstündiger Einwirkung großer Dosen sicherlich den Darmvagus nicht lähmt, so könnte es sich bei dieser Darmwirkung um eine Sympathikuswirkung handeln, um eine Erregung der Splanchnikusenden im Darm, und zwar um eine isolierte Darmwirkung — auch im Versuch am ganzen Tier — da die für Splanchnikusreizung charakteristische Blutdruckwirkung fehlt. Sympathikusreizung durch das Colchicin würde auch die Dixonische Beobachtung eines Tonusanstieges durch Colchicin erklären, welcher in der Tat bei bestehendem niederen Tonus unter Splanchnikusreizung vorkommt. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, daß diese einer Sympathikusreizung ähnliche Colchicinwirkung nicht am Nervenende fördernd, sondern an der Muskulatur selbst hemmend angreift. Ja, es erscheint uns eine irgendwie erregende Wirkung des Colchicins überhaupt wenig wahrscheinlich, und es dürfte sich auch schon bei dieser Anfangswirkung um eine Lähmungserscheinung handeln.

II. Die Spätwirkung des Colchicins. Vermehrte Peristaltik als Spätwirkung des Colchicins ist in den Versuchen von Jacobj wohl mit Sicherheit erwiesen. Bei der graphischen Registrierung

der Darmtätigkeit konnten wir eine solche nicht einwandfrei feststellen, trotzdem wir Versuchstiere im Stadium ausgesprochener Darmerscheinungen in unseren Versuchen vor uns hatten. Für die Beobachtung von Veränderungen der Peristaltik erscheint nach unseren Versuchen die graphische Registrierung ungeeignet und die Okularinspektion vorzuziehen, ein Ergebnis, zu dem auch Boehm¹⁾ in seinen Darmversuchen gelangt ist. Definitive Klärung über Änderungen der Peristaltik und der Darmsekretion unter dem Einfluß des Colchicins dürfte die Röntgenuntersuchung bringen.

Die gesteigerte Peristaltik ist aber wohl kaum auf eine Erregbarkeitssteigerung derselben »nervösen Gebilde«, die durch Muskarin erregt werden, zurückzuführen, wie dies Jacobj annimmt. Es war zu erwarten, daß wir sonst bei Versuchen am isolierten Darm eine solche gegenüber der chemischen Reizung des Muskarins oder der mehr mechanischen durch Darminhalt oder die durch das Darmstück perlende Luft hätten konstatieren können. Für den negativen Ausfall dieser Versuche konnte der Umstand in Betracht kommen, daß wir dieselben mit reinem Colchicin anstellten. Nach den Vorstellungen von Jacobj und Schmiedeberg²⁾ geht dieses im Organismus des Warmblüters in Oxydicolchicin über, und auf das Oxydationsprodukt ist die eigentliche Giftwirkung des Colchicins zurückzuführen. Um diesem Einwand zu begegnen, stellten wir uns aus alten braunen Colchicinlösungen nach der Vorschrift Jacobjs durch Petrolätherfällung Oxydicolchicin her und prüften dieses in gleichen Dosen wie das Colchicin am isolierten Darm: Auch an diesem Produkt konnten wir nur hemmende, keine erregende oder erregbarkeitssteigernde Wirkung am isolierten Darm feststellen.

Nach dem Ausfall unserer Versuche erscheint die von Jacobj lediglich auf Grund des Atropinantagonismus erschlossene erregbarkeitssteigernde Wirkung des Colchicins wenig wahrscheinlich. Die gesteigerte Peristaltik durch das Colchicin läßt sich vollkommen auf Grund der lokalen Gefäßwirkung des Giftes verstehen, wie sie durch unsere Versuche am Magen und Darm erwiesen ist. Dies gilt auch für das Zustandekommen der lokalen Darmerscheinungen bei subkutaner oder intravenöser Injektion, da hierbei das Gift nach

1) G. Boehm, Über den Einfluß des Nervus sympathicus und anderer autonomer Nerven auf die Bewegungen des Dickdarms. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 72, 11 (1913).

2) O. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie, 6. Aufl., Leipzig 1909, S. 221.

Laborde-Houdé¹⁾ und nach Speyer²⁾ in den Magen-Darmkanal ausgeschieden wird.

Das Zustandekommen der lokalen Darmerscheinungen durch Colchicin muß hierbei in anderer Weise erfolgen als beim Muskarin. Injiziert man Cholinmuskarin Katzen in nichttödlichen oder tödlichen Dosen in ein abgebundenes Darmstück in gleicher Weise wie das Colchicin, so bekommt man hier keine Hyperämie. Soweit wir aus unseren wenigen diesbezüglichen Versuchen ersehen konnten, ist die Gefäßwirkung hier vorzugsweise an den Stellen lokalisiert, die beim Tode der Versuchstiere tonisch maximal kontrahiert waren. Die Hyperämie steht in diesem Falle vielleicht mit der krampfhaften Kontraktion des Darmes in ursächlichem Zusammenhang. Beim Colchicin handelt es sich dagegen, wie bei den drastischen Abführmitteln, um eine lokale Erscheinung an der Applikationsstelle des Giftes. Diese Wirkung scheint beim Colchicin aber weniger eine lokal reizende³⁾ zu sein, wie bei den Drasticis, als eine lähmende. Verbringt man Colchicin auf die Zungenspitze, so bewirkt es — im Gegensatz zu Aconitin oder Veratrin — ohne vorherige Erregung Lähmung der sensiblen Nervenenden. In gleicher Weise mag es auch nach Art von Emetin, Arsenik u. a. die Blutkapillaren lähmen und auf diesem Wege seine lokale Darmwirkung entfalten. Colchicin ist aber ein sehr langsam wirkendes und relativ schwaches Kapillargift, und damit hängt es wohl zusammen, daß bei ihm die sonst für diese Klasse von Giften nach Heubner⁴⁾ charakteristische Blutdrucksenkung im Verlauf seiner Wirkung nicht beobachtet wurde.

Zusammenfassung.

Das Colchicin bewirkt am isolierten Darm von Katzen und Kaninchen Tonusabfall und Verkleinerung der Pendelbewegung. Irgendwelche erregende oder erregbarkeitssteigernde Wirkung läßt sich am isolierten Darm nicht feststellen.

Am Darm in situ konnte bei graphischer Registrierung keine konstant auftretende Veränderung der Darmtätigkeit unter Colchicin-

1) J. V. Laborde et A. Houdé, *Le Colchique et la Colchicine*. Paris 1887, p. 124.

2) C. Speyer, *Nachweis des Colchicins*. Dissert. Dorpat 1870.

3) Es erscheint mir fraglich, ob eine scharfe Grenze zwischen drastischen Abführmitteln und Kapillargiften besteht (Fühner).

4) W. Heubner, *Über Vergiftung der Blutkapillaren*. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 56, 378 (1907).

wirkung gesehen werden. Lähmung des Darmvagus bewirkt Colchicin nicht.

Im Unterhautzellgewebe und der Bindehaut des Auges verursacht Colchicin lokale Hyperämie. Ebenso schon in kleinen Dosen an der Schleimhaut von Magen und Dünndarm. Durch Colchicin hervorgerufene Steigerung der Darmperistaltik erklärt sich aus der lokalen Wirkung des Giftes. Hierbei handelt es sich wohl weniger um eine primär-entzündungserregende Wirkung des Colchicins nach Art der drastischen Abführmittel, als um eine Vergiftung der Blutkapillaren, wie sie für die Klasse der »Kapillargifte« charakteristisch ist.