

# Pharmakologische Studien über die Wirkung der Laubblätter von *Veratrum album* L. und ihre Gesamtalkaloidextrakte an der isolierten Wand von Pansen und Uterus des Rindes, den Einfluss auf die Gasgärung im Panseninhalt und die Giftigkeit für weisse Ratten

Autor(en): Graf, H. / Shihata, I.M. / Schumacher, E.

Objektyp: Article

Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Band (Jahr): 101 (1959)

Heft 6

PDF erstellt am: 21.07.2024

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-590338>

## Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus dem Veterinär-pharmakologischen Institut der Universität Zürich  
(Direktor: Prof. Dr. H. Graf)

## Pharmakologische Studien über die Wirkung der Laubblätter von *Veratrum album* L. und ihrer Gesamtalkaloidextrakte an der isolierten Wand von Pansen und Uterus des Rindes, den Einfluß auf die Gasgärung im Panseninhalt und die Giftigkeit für weiße Ratten<sup>1</sup>

Von H. Graf, I. M. Shihata und E. Schumacher

Die Reinalkaloide und galenischen Zubereitungen aus dem Rhizom von *Veratrum album* L. sind ihren pharmakologischen Eigenschaften nach seit langem bekannt. Erst neuere Untersuchungen haben hingegen gezeigt, daß auch das Blatt eine Reihe von Alkaloiden enthält, die sich qualitativ aber zum größten Teil von denjenigen im Rhizom unterscheiden; dabei wurde vor allem *ein* bisher noch unbekannter Körper festgestellt, der je nach Standort und Jahreszeit bis 50% des Gesamtalkaloidgehaltes im Blatt ausmachen kann. Dieser neue Körper ist allerdings seinen chemischen Eigenschaften nach noch nicht völlig sichergestellt und pharmakologisch noch nicht untersucht.

Da *Veratrum album* L. auf den Alpweiden stellenweise stark verbreitet ist, bilden deren Blätter im Gegensatz zum Rhizom eine reale Vergiftungsgefahr für weidende Tiere. Es schien deshalb gegeben, vorerst einmal das Blatt als Droge und dessen Gesamtalkaloidauszug auf ihre Wirkungen zu prüfen. Bekanntlich kann der Wirkstoffgehalt bei Arznei- und Giftpflanzen je nach Jahreszeit und Standort sehr stark variieren. Deshalb wurde das Versuchsmaterial bei verschiedenen Entwicklungsstadien der Pflanze und von verschiedenen Standorten gewonnen.

---

<sup>1</sup> Nach der Dissertation von I. M. Shihata: Pharmacological and Toxicological Effects of *Veratrum album* L. Leaves and their Alkaloidal Extracts on isolated Cow Ruminant Wall, Gas Fermentation and Uterus and their Acute Toxicity in White Rats. Erster pharmakologischer Teil einer Gemeinschaftsarbeit mit der Pharmakognostischen Abteilung des Pharmazeutischen Institutes der Eidg. Technischen Hochschule (Prof. Dr. H. Flück und Frl. R. Schib), ermöglicht durch die *Fritz Hoffmann-La-Roche-Stiftung zur Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz*. Die pharmakologischen Untersuchungen werden mit den Einzelalkaloiden weitergeführt.

Das Versuchsmaterial wurde in den folgenden drei Entwicklungsstadien der Pflanzen gewonnen:

*Stadium I:* Die Blätter sind soeben aus dem Boden aufgeschossen und bilden noch eine geschlossene Knospe, die 10–15 cm lang ist. Dieses Stadium findet man meist bald nach der Schneeschmelze, je nach Höhenlage und Standort zwischen April und Juli. Das Stadium I dauert nur wenige Tage.

*Stadium II:* Die Periode des anfänglichen raschen Wachstums der Sproßachse ist soeben abgeschlossen. Die Blätter sind gänzlich entfaltet.

*Stadium III:* Das Wachstum der Sproßachse ist beendet; die blühbaren Pflanzen des Fundortes stehen in der Blüte oder kurz vor der Blüte. Diesem Stadium begegnet man an den meisten Fundorten zwischen Mitte Juli und Anfang August.

Das Versuchsmaterial (Blätter) stammte nie von blühenden, sondern von sterilen Trieben.

Die Pflanzen stammen von folgenden Standorten:

- A: Ricken, 800 m ü. M.
- B: Raten-Gottschalkenberg, 1000 m ü. M.
- C: Voralp-Grabs, 1100 m ü. M.
- D: Hinterburgsee: 1500 m ü. M.

Für die Versuche wurden verwendet:

- a) getrocknete Blätter;
- b) Blätter nach Alkaloidextraktion;
- c) die Gesamtalkaloide aus den Blättern als Hydrochloride;
- d) Preßsaft frischer Blätter;
- e) Gesamtalkaloid aus Rhiz. Veratri (unbekannte Herkunft) als Hydrochlorid zu Vergleichszwecken.

*I. Wirkungen der Blätter von Veratrum album L. und ihrer Alkaloidauszüge auf den isolierten Pansenstreifen des Rindes*

Diese Versuche führten zu folgenden Ergebnissen:

*a) Die Wirkung der getrockneten pulverisierten Blätter*

Stadium und Standort des Versuchsmateriales	dem Bad (500 ml) zugesetzte Menge und Wirkung				
	0.1	0.2	1.0	2.0	5.0
I A	k. W.				
II A	k. W.				Inhibition
III A	k. W.	k. W.			Erregung, dann Inhibition
I B	k. W.				Inhibition
II B	k. W.				
III B	k. W.	k. W.			Inhibition

k. W. = keine Wirkung  
Inhibition = Tonuslähmung und Motilitätshemmung

b) *Pulverisierte Blätter nach dem Entzug der Alkaloide* bewirken in Mengen von 0.5 an ebenfalls eine Inhibition der Pansenstreifen.

c) *Die Wirkung der Gesamtalkaloide aus den Blättern*

Stadium und Standort des Versuchsmateriales	zugesetzte Menge (mg) und Wirkung			
	5	10	20	50
I A	k. W.	Inhibition		
II A	k. W.	k. W.		Inhibition
III A	Tonusanstieg, Motilität unverändert			
I B	k. W.		Inhibition	
II B	k. W.	k. W.		Inhibition
III B	k. W.	k. W.		Inhibition

Die Gesamtalkaloide aus *Rhiz. Veratri* verursachen in Dosen von 10 und mehr mg starke Inhibition.

d) *Die Wirkung des Pflanzen-Frischsaftes*

Vom Versuchsmaterial I B und I C wurden frische Blätter abgepreßt, und dieser Frischsaft wurde für Versuche verwendet. In beiden Fällen stellte sich bei Dosen von 5 und mehr ml Inhibition ein.

Soweit die Versuchsmaterialien Tonussenkungen des Pansenstreifens bewirkten, war immer auch die antagonistische Wirkung von Azetylcholin (0.1 mg), Physostigmin (0.2 mg) und Histamin (2 mg) nachweisbar. Andererseits blockierten die Alkaloide die Wirkung dieser Antagonisten nicht.

Eine Sensibilisierung der Pansenstreifen durch Azetylcholin für die Alkaloide oder umgekehrt war nicht festzustellen.

Gesamthaft haben die Versuche zu folgenden Ergebnissen geführt:

Alle aus den Entwicklungsstadien I und II gewonnenen Alkaloide setzten Tonus und Motilität des isolierten Pansenstreifens herab, wobei Stadium I die stärker wirksamen Auszüge lieferte als Stadium II. Beim Stadium III ist die Zusammensetzung des Alkaloidauszuges anscheinend stark abhängig vom Standort, was aus den entgegengesetzten Wirkungen der Alkaloide III A und III B hervorgeht. Hervorzuheben ist die umgekehrte Reaktion des Tonus auf den Alkaloidauszug III A.

Im Veratrumblatt sind leicht wasserlösliche Wirkstoffe enthalten, mit gleichsinniger Wirkungsrichtung wie die entsprechenden Alkaloideta.

Der Alkaloidauszug aus *Rhiz. Veratri* hat am isolierten Pansenstreifen in gleicher Dosierung die gleiche Wirkung wie die Alkaloidauszüge aus den Blättern des Stadiums I.

Die festgestellten Reaktionen widersprechen den von Jones beobachteten Wirkungen auf den Pansen des Schafes bei i. v.-Injektion von Veratrin und der von Garner beschriebenen Brechwirkung beim Rind. Somit

scheint die Annahme von Sollmann richtig, daß in vivo der Angriffspunkt der Veratrum-Alkaloide in der Medulla oblongata und den Vaguszentren liege und von dort aus eine Anregung der Pansentätigkeit erfolge.

Die Hemmungserscheinungen am überlebenden Pansenstreifen beruhen auf einer Wirkung der Alkaloide auf die Muskulatur. Jedenfalls ist festzuhalten, daß die parasymphathischen Nervenendigungen des Pansenstreifens von den Veratrumalkaloiden nicht beeinflußt werden.

Eine Inaktivierung der Wirkstoffe des Veratrumblattes durch Trocknung ist nicht zu beobachten.

## II. Die Wirkung der Veratrumblätter auf die Gärgasbildung im Panseninhalt

Die Methodik dieser Versuche wurde bereits in früheren Arbeiten aus dem Institut ausführlich beschrieben.

Für die vorliegenden Versuche wurde zu je 25 ml Pansensaft 0.1 bzw. 0.05 trockenes Blattpulver zugesetzt. Die Alkaloideta konnten infolge Substanzmangels nicht geprüft werden.

Bei allen Versuchen wurde die Gärgasproduktion des Kontrollpansensaftes bei jeder Ablesung = 100% gesetzt; die Meßwerte der Versuchsreihen sind auf diese Basis bezogen. Die Mittelwerte der Versuchsergebnisse sind in den zwei folgenden Tabellen zusammengestellt. Die Streuungen liegen zwischen  $\pm 10-15\%$ .

### a) Gärgasbildung bei Zusatz von 0,05 Blattpulver

Stadium und Standort des Versuchsmateriales	Mittlere Gärgasbildung in % (Pansensaft = 100%) nach Std.					
	1	2	3	4	5	6
I A	119	130	135	137	139	140
II A	119	132	138	143	145	147
III A	110	121	126	130	133	135
I B	119	130	135	138	140	142
II B	117	128	134	137	140	141
III B	121	133	139	141	144	145
II B nach Alkaloidextraktion	104	108	114	117	120	122

In allen Versuchsreihen ist eine Förderung der Gärgasbildung festzustellen. Diese Tatsache an sich darf aber nicht zur Annahme führen, daß beim lebenden Tier nach der Aufnahme von Veratrum-Blättern Tympaniegefahr bestehe, besonders nicht im Zusammenhang mit der früheren Feststellung, daß die Veratrum-Alkaloide die Pansentätigkeit anregen. Clark hat nämlich bei Schafen experimentell festgestellt, daß diese bei normaler Vormagentätigkeit eine weit über die normale Produktion pro Zeiteinheit hinausgehende Gasmenge durch den Rülpsakt auszustoßen vermögen.

## b) Gärgasbildung bei Zusatz von 0,1 Blattpulver

Stadium und Standort des Versuchsmateriales	Mittlere Gärgasbildung in % (Pansensaft = 100%) nach Std.					
	1	2	3	4	5	6
I A	138	158	168	174	179	182
II A	141	161	173	182	189	195
III A	129	145	157	165	170	177
I B	134	153	163	169	174	180
II B	134	152	165	171	177	182
III B	135	152	164	170	177	183
II B nach Alkaloidextraktion	112	123	132	137	141	146

Aus der Beobachtung, daß das Blattpulver nach der Alkaloidextraktion die Gärgasbildung bedeutend weniger fördert als unbehandeltes Material, darf nicht geschlossen werden, die Alkaloide seien an dieser Förderung maßgeblich beteiligt. Vielmehr ist anzunehmen, daß bei der Alkaloidextraktion eine Reihe gärfähiger Stoffe mitextrahiert wurden, die beim Frischmaterial zur Wirkung kommen.

*III. Die Wirkung der Veratrum-Blätter und ihrer alkaloidischen Auszüge am isolierten unträchtigen und trächtigen Uterus des Rindes*

Die Versuche wurden methodisch gleich durchgeführt wie am Pansenstreifen, nur wurde an Stelle der Tyrodelösung die Dale'sche Lösung verwendet.

Außer den eigentlichen Wirkungsprüfungen wurde hier der Sensibilisierungsversuch Adrenalin-Alkaloideta und umgekehrt durchgeführt und die Reaktion der Uterusstreifen auf Azetylcholin, Hypophysenhinterlappenhormon und Histamin nach der Alkaloidetuzugabe und umgekehrt.

*Ergebnisse der Versuche:*

*1. am Streifen des unträchtigen Uterus*

*a) Wirkung des Blattpulvers (wasserlösliche Wirkstoffe)*

Stadium und Standort des Versuchsmateriales	Zugesetzte Menge zum Bad und Wirkung					
	0.1	0.2	0.5	1.0	2.0	5.0
I A	k. W.	k. W.	Inhibition	k. W.	zuerst Tonuserhöhung dann Inhibition	
II A	k. W.	k. W.				
III A	k. W.	k. W.				
I B	k. W.	k. W.	Inhibition	k. W.	Inhibition	
II B	k. W.	k. W.				
III B	k. W.	k. W.				

Nach der Alkaloidextraktion führte das Blattpulver bei Zusatz von 1.0 und mehr ebenfalls zu Inhibition.

*b) Wirkung der Alkaloidauszüge*

Die Alkaloidauszüge aus Stadium I, Standorte A und B, führten in Dosen von 20 mg an zu Inhibition, die Auszüge aus Stadium II hatten die gleichen Wirkungen erst in Dosen von 100 mg an.

Bei einer Dosis von 10 mg vom Stadium III A reagierte der Streifen mit einer leichten Tonussenkung und Frequenzerniedrigung, dagegen war die Amplitude verstärkt; der Auszug III B war völlig wirkungslos.

*c) Wirkung von Blatt-Preßsaft*

Der Preßsaft von frischen Blättern der Provenienzen I B und I C wirkte in Dosen von 10 und mehr ml als Inhibitor, kleinere Dosen waren wirkungslos.

Eine Sensibilisierung der Streifen durch Adrenalin (0.2 mg) für Alkaloidetum des Stadiums I (10 mg) und umgekehrt war nicht zu beobachten. Die Inhibitionswirkung des Blattpulvers und der Alkaloidauszüge konnte mit 0.1 mg Azetylcholin, 1 Einheit HHL-Hormon oder 0.2 mg Histamin durchbrochen werden, andererseits wurde die Wirkung dieser Substanzen durch die Veratrumalkaloideta nicht blockiert.

*2. am Streifen vom trächtigen Uterus*

*a) Wirkung des Blattpulvers*

Die Blattpulver der Provenienzen I A, I B, II A und II B wirkten in Dosen von 0.5 und mehr als Inhibitor. Bei Stadium III lag die minimal wirksame Dosis bei 1.0; Provenienz A führte hier zu einer leichten Tonussenkung bei vergrößerter Amplitude und leicht verzögerter Frequenz, Provenienz B erzeugte das gleiche Wirkungsbild wie die Stadien I und II. Nach der Alkaloidextraktion (II B) trat eine Wirkung erst nach einer Dosis von 1.0 ein, die aber richtungsmäßig dem Blattpulver vor der Extraktion entsprach.

*b) Wirkung der Alkaloidauszüge*

Die bei diesen Versuchen beobachteten Reaktionen entsprachen sinngemäß den Reaktionen mit den entsprechenden Blattpulvern. Für Stadium I lagen die Minimaldosen bei 20 mg, für Stadium II bei 100 mg, für Provenienz III A bei 10 mg, während von Provenienz III B Dosen bis 100 mg wirkungslos blieben.

Zunächst ist festzuhalten, daß kein Unterschied in der Reaktion des Streifens vom graviden oder nicht graviden Uterus besteht. Für alle Versuchsmaterialien der Stadien I und II ist die Reaktion gleich wie beim Pansenstreifen, nur treten die Wirkungen am Uterus durchwegs erst bei höheren Dosen ein. Ein Reaktionsunterschied besteht bei den Provenienzen III A und III B, wobei vor allem das Fehlen der Umkehrreaktion des Tonus bei III A und das refräktäre Verhalten gegen III B auffallen.

Auf Grund folgender Feststellungen darf als gesichert gelten, daß das Veratrumblatt stark wirksame Körper nicht alkaloidischer Natur enthalten muß:

1. Das Blattpulver ist auch nach der Alkaloidextraktion noch wirksam.
2. Die Blätter der Provenienz III B wirkten in einer Dosis von 1.0 als Inhibitor, während der Alkaloidauszug aus diesem Material in einer Dosis von 0.1 noch wirkungslos blieb.

Wie beim Pansenstreifen muß auch beim Uterusstreifen der Angriffspunkt der zugesetzten Wirkstoffe an den Muskelfasern liegen, ein Einfluß auf die cholinergischen Endigungen der vegetativen Nerven war nicht festzustellen. Nach Konzett und Rothlin regt Veratrum die Nebennieren zu vermehrter Adrenalinausschüttung an; ein Einfluß auf die sympathischen Nervenendigungen ließ sich aber am Uterusstreifen nicht nachweisen.

#### IV. Prüfung der Toxizität der Gesamtalkaloide an der weißen Ratte

##### a) Toxizitätsversuche am lebenden Tier

An acht bis zehn Wochen alten und etwa 100 g schweren weißen Ratten wurde die minimale letale Dosis (MLD) und  $LD_{50}$  verschiedener Gesamtalkaloide geprüft. Bei den Bestimmungen von MLD wurden für jede Dosis acht Ratten verwendet, bei der Bestimmung von  $LD_{50}$  Gruppen von je 20 Tieren. Die Prüfsubstanzen wurden als 1%ige Lösungen sc. injiziert. Der Erfolg wurde nach 24 Stunden abgelesen. Alle im Versuch gestorbenen Tiere kamen zur Sektion.

Als MLD wurden folgende Werte bestimmt:

Provenienz des Versuchsmateriales	MLD in mg pro kg Körpergewicht
I A	55
II A	50
III A	20
I B	50
II B	60
III B	75

Die auf Grund der Versuche berechneten Dosen für  $LD_{50}$  betragen für:

Provenienz des Versuchsmateriales	mg pro kg Körpergewicht
I A	72.5
II A	64.0
III A	22.0
I D	34.0



Aus diesen Zahlen ist deutlich ersichtlich, daß die Umweltfaktoren einen bedeutenden Einfluß auf die Zusammensetzung des Gesamtalkaloidetums haben müssen; während beim Standort A mit fortschreitender Entwicklung der Pflanze die Toxizität sehr stark zunimmt, fällt sie beim Standort B deutlich ab.

Die *Vergiftungssymptome* waren bei allen Versuchen sehr ähnlich: starker Speichelfluß, Durchfall, Erbrechen, Schweißausbruch, unregelmäßige Atmung. Die Tiere lagen mit ausgestreckten Extremitäten auf dem Bauch und waren unfähig, aufzustehen. Der Tod trat in der Regel innert 6 Stunden nach der Injektion ein unter Krämpfen oder Paralyse. Unter dem Alkaloidetum III A waren Speichelfluß, Schweiß, Erbrechen und Durchfall nicht ausgeprägt, dagegen trat der Tod rascher ein.

Der *pathologisch-anatomische* Befund war bei allen Tieren gleich:

Blutstauungen in Lungen, Leber und Milz;  
Ödeme und Hämorrhagien in Hirn, Lungen und Nieren;  
Degeneration des Herzmuskels;  
Disseminierte Hepatitis und Nephritis.

*b) Die Wirkungen am isolierten Darm und juvenilen Uterus der Ratte*

Die Gesamtalkaloide des Stadiums I von den Standorten A und B wirkten am isolierten Rattendarm in Konzentrationen von 1 : 25 000 an inhibitorisch. Die Azetylcholinwirkung wurde nicht blockiert. Der juvenile Uterus verhielt sich in analogen Versuchsreihen gleich wie der Darm.

Die bei den Toxizitätsversuchen beobachtete Vagushypertonie dürfte mit der Feststellung von Sollmann übereinstimmen, daß Veratrum vornehmlich auf die Medulla wirke und so zu einer Vaguserregung führe. Der fast immer innert 6 Stunden letale Abgang der Versuchstiere läßt vermuten, daß die Veratrum-Wirkstoffe vom Körper entweder rasch ausgeschieden, inaktiviert oder zerstört werden. Aus den Sektionsbefunden darf geschlossen werden, daß alle geprüften Alkaloide gleichsinnig wirkten.

Die bei Versuchen mit den überlebenden Organen beobachteten Reaktionen stimmen nicht mit denjenigen am lebenden Tier überein. Daraus ist zu schließen, daß in vivo der pharmakodynamische Angriffspunkt der Veratrumalkaloide zentral liegt, in vitro dagegen an der Muskelzelle.

Aus den dargestellten Versuchsergebnissen können folgende *Schlußfolgerungen* gezogen werden:

1. Die In-vitro-Wirkung der Blätter und ihrer Gesamtalkaloidauszüge von Veratrum album L. wechselt je nach Entwicklungsstadium und Standort der Pflanze. Es ist daher anzunehmen, daß die Anteile der Einzelalkaloide verschieden sind.

2. Das Gesamtalkaloid aus den Blättern des Stadiums I hat am überlebenden Pansenstreifen die gleiche Wirkung wie der Alkaloidauszug aus dem Rhizom. Es dürfte somit für die gleichen Indikationen geeignet sein.

3. Das Blatt enthält am überlebenden Pansen- und Uterusstreifen wirksame Stoffe nichtalkaloidischer Natur.

4. Am überlebenden Organ wirkt das Alkaloidetum direkt auf die Muskelzellen, in vivo liegt der Angriffspunkt zentral.

5. Der inhibitorische Effekt ist am Pansenstreifen stärker als am Uterusstreifen.

6. Bei Aufnahme großer Blattmengen durch Tiere ist mit Vergiftungserscheinungen, möglicherweise mit letalem Ausgang zu rechnen.

7. Die pharmakologisch wirksamen Teile des Veratrum-Blattes werden durch den Trocknungsprozeß nicht geschädigt.

### Zusammenfassung

Pharmakologische Studien über die Wirkung der Laubblätter von *Veratrum album* L. und ihrer Gesamtalkaloidextrakte an der isolierten Wand von Pansen und Uterus des Rindes, den Einfluß auf die Gasgärung im Panseninhalt und die Giftigkeit für weiße Ratten ergaben:

#### 1. an der überlebenden Pansenwand des Rindes:

Mit Ausnahme der Alkaloide einer Provenienz zur Zeit der Blüte führten alle Prüfsubstanzen – ebenfalls die Gesamtalkaloide des Rhizoms – zu Bewegungshemmungen, wobei die Wirksamkeit je nach Standort und Entwicklungsstadium des Versuchsmaterials änderte. Azetylcholin, Physostigmin und Histamin durchbrechen diese Hemmungswirkung, andererseits blockiert *Veratrum* deren Erregungswirkung nicht. Die *Veratrum*alkaloide sensibilisieren weder für Azetylcholin noch umgekehrt.

#### 2. Gasgärung im Panseninhalt:

Blatt-Trockenpulver fördert die Gärgasbildung immer, auch nach Extraktion der Alkaloide.

#### 3. an der überlebenden Wand des Uterus des Rindes:

Trächtiger und unträchtiger Uterus verhielten sich bei allen Versuchen gleich. Die Prüfsubstanzen der Vorblütstadien wirkten gleich wie am Pansen. Bei den Stadien zur Blütezeit gab das gleiche Gesamtalkaloid wie am Pansenstreifen auch hier eine Ausnahmewirkung: verstärkte Kontraktionen bei gleichzeitiger Hemmung von Tonus und Frequenz; das andere war gänzlich wirkungslos. Azetylcholin, Hypophysen-Hinterlappenhormon und Histamin wirkten der Alkaloidhemmung entgegen. Die *Veratrum*alkaloide sensibilisieren das Organ nicht für Adrenalin und Adrenalin nicht für die Alkaloide.

#### 4. die Giftigkeit für die weiße Ratte:

Die Werte für die minimale letale Dosis sowie für LD<sub>50</sub> der Gesamtalkaloide sind sehr stark abhängig vom Entwicklungsstadium und Standort der Pflanze. Die Vergiftungssymptome waren: Speichelfluß, Erbrechen,

Durchfall, unregelmäßige Atmung. Pathologisch-anatomisch waren festzustellen: Blutstauungen in verschiedenen Organen, Petechien in Gehirn, Lunge und Nieren, disseminierte Hepatitis und Nephritis.

Isolierter Darm und Uterus reagierten auf die Alkaloide aus den jüngsten Entwicklungsstadien mit Tonussenkung und Motilitätshemmung.

5. *allgemein gültig* wurde festgestellt:

Das Veratrumblatt enthält Wirkstoffe nichtalkaloidischer Natur. Der Wirkstoffgehalt der Blätter wird durch den Trocknungsprozeß nicht verringert. In vitro ist der Angriffspunkt der Alkaloide an der Muskelzelle zu suchen, in vivo dagegen zentral.

Das *Literaturverzeichnis* kann vom Institut bezogen werden.

### Résumé

Les feuilles de Veratrum album L. ainsi que tous leurs extraits alcaloïdes ont agi de la façon suivante: 1. Sur la paroi fraîche de la panse du bœuf: toutes les substances de contrôle, à l'exception des alcaloïdes issus de la période de floraison, de même que tous les alcaloïdes du rhizome, ont déterminé des troubles moteurs, ce qui a modifié l'efficacité selon la localisation et le stade de développement du matériel d'essais. L'acétylcholine, la physostigmine et l'histamine rompent l'inhibition, tandis que Veratrum ne bloque pas son action irritante. Les alcaloïdes de Veratrum ne sensibilisent pas à l'acétylcholine ni dans le sens inverse. 2. Fermentation gazeuse dans le contenu de la panse: la poudre sèche de feuilles favorise toujours la formation de gaz de fermentation, même après extraction des alcaloïdes. 3. Sur la paroi fraîche de l'utérus de la vache: les utérus gravides et non gravides se sont comportés identiquement dans tous les essais. Les substances de contrôle des stades pré-floraux ont exercé la même action que sur la panse. Lors des stades de floraison, le même alcaloïde total a exercé une action exceptionnelle: contractions renforcées tout en maintenant une inhibition du tonus et de la fréquence; le reste a été sans efficacité aucune. L'acétylcholine, l'hormone du lobe postérieur de l'hypophyse et l'histamine ont combattu l'inhibition alcaloïde. Les alcaloïdes de Veratrum ne sensibilisent pas l'organe à l'adrénaline et celle-ci ne sensibilise pas aux alcaloïdes. 4. Toxicité pour le rat blanc: les titres pour la dose mortelle minimale de même que pour les alcaloïdes dépendent énormément du stade de développement et de l'habitat de la plante. Symptômes d'empoisonnement: salivation, vomissements, diarrhée, respiration irrégulière. On constate du point de vue anatomopathologique: stases sanguines dans différents organes, pétéchiés du cerveau, du poumon et des reins, hépatite disséminée et néphrite. 5. On peut observer en général: la feuille de Veratrum contient des principes actifs de nature non alcaloïde. La teneur des feuilles en principes actifs n'est pas diminuée par le processus de dessèchement. In vitro, il y a lieu de rechercher le point d'attaque des alcaloïdes dans la cellule musculaire, mais in vivo, centralement.

### Riassunto

Le foglie del Veratrum album L. ed i loro estratti alcaloidi totali hanno agito come segue: 1. sulla parete sopravvivate del ruminante dei bovini: fatta eccezione degli alcaloidi provenienti dal tempo della fioritura, tutte le sostanze di prova – anche gli alcaloidi totali del rizoma – hanno condotto a impedimenti della motilità, nei quali l'effetto è cambiato secondo il luogo e lo stadio di sviluppo del materiale di prova. L'acetilcolina, la fisostigmina e l'istamina interrompono questa azione d'impedimento, d'altra parte il Veratrum non blocca questo effetto eccitante. Gli alcaloidi del Veratrum non

sensibilizzano per l'acetilcolina, nè viceversa. 2. fermentazione gassosa nel contenuto del rumine: la polvere secca delle foglie favorisce sempre la fermentazione gassosa, anche dopo l'estrazione degli alcaloidi. 3. sulla parete sopravvivate dell'utero bovino: in tutte le prove, sia l'utero gravido che quello sterile si sono comportati nello stesso modo. Le sostanze di prova degli stadii prima della fioritura hanno agito come nel rumine. Negli stadii del tempo di fioritura lo stesso alcaloide totale ha avuto anche qui, come sulla striscia del rumine, un effetto eccezionale: contrazioni rinforzate e contemporaneo impedimento di tono e di frequenza; l'altro è stato completamente senza effetto. L'acetilcolina, l'ormone del lobo posteriore dell'ipofisi e l'istamina hanno reagito contro l'impedimento degli alcaloidi. Gli alcaloidi del *Veratrum* non sensibilizzano l'organo per l'adrenalina, nè l'adrenalina per gli alcaloidi. 4. tossicità per il ratto bianco: i valori per la dose minima letale e per la  $LD_{50}$  degli alcaloidi totali dipendono molto dallo stadio di sviluppo e dal luogo della pianta. I sintomi di avvelenamento sono stati: ptialismo, vomiti, diarrea, respirazione irregolare. Sotto l'aspetto anatomicopatologico sono stati osservati: ristagni sanguigni in diversi organi, petecchie nel cervello, nei polmoni e nei reni, epatite disseminata e nefrite. L'intestino e l'utero isolati hanno reagito agli alcaloidi negli stadii più giovani con abbassamento di tono e impedimento della motilità. 5. in forma generalmente valevole è stato accertato che le foglie di *Veratrum* contengono sostanze di natura non alcaloide. Il contenuto di sostanza attiva delle foglie non diminuisce con il procedimento dell'essiccazione. In vitro il punto di attacco degli alcaloidi va cercato nella cellula muscolare, mentre in vivo esso è centrale.

#### Summary

The effects of the leaves of *Veratrum album* L. and of the total alkaloid extracts are the following: 1. Surviving wall of the rumen of cattle: All substances-except the alkaloids of a certain origin at the time of flourishing-were inhibiting the movements (included the total alkaloids of the rhizoma). This effect varied according to the stage of development and standing-place. This inhibition is paralysed by acetylcholin, physostigmin and histamin. One the other hand is veratrum not able to block the exciting effect of these substances. The veratrum alkaloids do not sensitize neither for acetylcholin nor does the reverse take place. 2. Gaseous fermentation in the rumen content: Dry leaf powder increases the gas production in every instance, also after extraction of the alkaloids. 3. Surviving wall of the uterus of cattle: Pregnant and non pregnant uteri behave in the same manner in all experiments. The substances taken before flourishing had the same effect on the uterine wall like on the rumen. In the time of flourishing the total alkaloid behaved exceptional (like rumen): increased contractions combined with depression of tonus and frequency. Acetylcholin, hormone of the posterior lobe of the hypophysis and histamin were opposite to the inhibitory effect of the alkaloids. The veratrum alkaloids do not sensitize the uterus for adrenalin, nor does adrenalin sensitize for veratrum. 4. Toxicity for the white rat: The dosis letalis minima and  $LD_{50}$  of the total alkaloids are to a great extent dependent on the state of development and the standing-place of veratrum. Symptoms of intoxication: Salivation, vomiting, diarrhoea, irregular respiration. Post mortem lesions: passive hyperaemia in various organs, petechia in brain, lung and kidney, disseminated hepatitis and nephritis. The reaction of the isolated intestine and uterus to the alkaloids of the youngest stage of development was depression of tonus and inhibition of motility. 5. General: The leaf of veratrum contains also active substances of not alkaloid nature. The concentration of the active substances is not decreased by drying. The point of attack of the alkaloids in vitro are the muscle cells, in vivo nervous centres.