

28. JUN. 1937

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Albertus-Universität zu Königsberg (Pr)
Direktor: Prof. Dr. Zi p f

Zur Pharmakologie des Safrans.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albertus-Universität zu Königsberg (Pr)

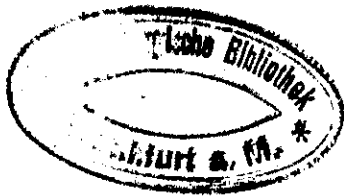
vorgelegt von

†
Alfred Bernebée-Jay
Zahnarzt

1935

Königsberg (Pr)

Referent: Professor Dr. Zipf.



Seit alten Zeiten ist der Safran, der aus den Narben des *Crocus sativus* hergestellt wird, als Gewürz, Farbstoff, Arzneimittel und Abortivum bekannt. Heute wird der Safran — wenigstens in Nordostdeutschland — wohl am häufigsten von Hausfrauen gebraucht, die mit ihm dem Kuchen einen pikant-bitteren Geschmack und eine schöne „safrangelbe“ Farbe geben wollen.

Im Mittelalter wurde der Safran als Gewürz sehr geschätzt, und in Nürnberg wurden um 1420 Gewürzkrämer, die Safran verfälscht hatten, unbarmherzig gehenkt. Aber auch von der Gefahr, die im Genuß von Safran liegt, wußten unsere Vorfahren schon etwas. Bereits im Altertum wird die tödliche Dosis mit 12g angegeben. Ja, das zufällige Schlafen in einem Raum, in dem frischer Safran aufbewahrt wird, soll schwere Kopfschmerzen und Uebelkeit — manchmal sogar den Tod — herbeiführen können. Dieselben Erscheinungen wurden bei peroralem Einnehmen größerer Safranmengen beobachtet. Meist geschieht dies wohl zu Abortivzwecken. Es pflegen dann heftige kolikartige Schmerzen, Schwindel, Uebelkeit und Delirien von mehrtägiger Dauer, seltener Uterienblutungen aufzutreten. (Levin¹).

Als Abortivum ist Safran aber sehr unsicher. Es sind zahlreiche Fälle bekannt, in denen Frauen, welche große Dosen Safran genommen hatten, starben, ohne daß Abort eingetreten war.

Das Krankheitsbild ist wenig charakteristisch: Benommenheit, Schwindel, kolikartige Schmerzen, Bewußtseinstörungen, Krämpfe der Extremitäten, Pupillenerweiterung und Herzschwäche werden häufig als Symptome angegeben.

Die Sektion ergab meist leichte Entzündung der Magen- und Darmschleimhaut, Blutüberfüllung im Gehirn sowie leichte Nephritis.

Kionka²), Kunkel³), Kobert⁴).

Die Tierversuche zeigen dagegen ein ganz anderes Bild. Orfila⁵⁾ hat Versuche mit Hunden angestellt und konnte keine schädliche Wirkung feststellen. Attilio Cevidalli⁶⁾, der sich mit Safran speziell als Abortivum beschäftigt hat, fand im Tierversuch keine abortive Wirkung. Er führt derartige Erscheinungen beim Menschen auf Verunreinigungen des Safrans zurück.

Daß auch beim Menschen der Safran vollkommen unschädlich sein kann, berichtet K o b e r t⁴⁾, der einen Fall anführt, wo bei der Geburt eines Kindes, dessen Mutter mehrfach Safran genommen hatte, nur das Innere der Placenta und die Haut des Kindes goldgelb gefärbt waren. Sonst befanden sich Mutter und Kind wohl. Vielleicht handelt es sich in diesem Falle um Safran, der schon sehr lange gelagert und seine Wirkung verloren hatte, oder um eine Verfälschung, die mit dem echten Safran nur die Farbe gemeinsam hat. Man kann natürlich genauso gut sagen, die toxischen Wirkungen sind auf Verunreinigungen zurückzuführen. Denn auch bei Tierversuchen, die in neuerer Zeit an Schweinen und Hunden — sowohl peroral als auch intravenös — angestellt wurden, zeigten sich keine Wirkungen. F. A r l o i n g und M a i g n o n⁷⁾.

In den letzten Jahren haben K a r r e r und K u h n mit ihren Mitarbeitern sehr viel zur Kenntnis der chemischen Natur des Safrans beigetragen. Auf pharmakologisch-toxikologischem Gebiet hat jedoch nur van der Walle⁸⁾ gearbeitet und gefunden, daß Crocetin durch Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe verändert wird.

Die spärlichen und widersprechenden Befunde über die Wirkung des Safrans gaben im Anschluß an eine gutachtliche Bearbeitung einer angeblichen Safranvergiftung durch Zipf Veranlassung zu einer genaueren pharmakologischen Analyse der Safranwirkung.

Benutzt wurde der handelsübliche Safran (*Crocus hispanicus electus* der Firma Merck). Aus dem Praeparat wurden folgende Auszüge oder Lösungen hergestellt:

- a) Wässriger Auszug:
5 g Safran + physiologische Kochsalzlösung ad 50 ccm.
Der filtrierte Auszug war tief braunrot und hatte den charakteristischen malz- oder honigähnlichen Geruch des Safrans.
- b) Alkoholischer Auszug:
5 g Safran + Alkohol (98^o/100g) ad 50 ccm.

Der filtrierte alkoholische Auszug wurde verdampft und der Rückstand in 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen. Der filtrierte Auszug hatte eine schöne rote Farbe (heller als bei dem wässrigen Auszug) und zeigte geringen Safrangeruch.

c) Aetherauszug:

5 g Safran + Aether ad 50 ccm.

Nach Abdampfen des filtrierten Aetherauszuges wurde der Rest in 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen.

Der filtrierte Auszug stellte eine klare Flüssigkeit mit verschwindend geringem Safrangeruch dar.

d) Destillat eines wässrigen Auszuges:

5 g Safran wurden mit physiologischer Kochsalzlösung ad 50 ccm versetzt und 20 Minuten destilliert. Die mit Wasserdampf flüchtigen Stoffe wurden in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgefangen.

Das Destillat (36,5 ccm) war klar und roch stark nach Safran.

e) Crocin:

Die Lösung wurde nach K a r r e r⁹⁾ hergestellt. Die Lösung wies eine kräftige gelbbraune Farbe auf und war ohne jeden Safrangeruch.

f) Crocetin:

Die Lösung wurde nach K a r r e r⁹⁾ hergestellt. Die Lösung zeigte eine hellgelbe Farbe und war ohne Safrangeruch.

Die Reinsubstanzen wurden uns in liebenswürdiger Weise von Herrn Prof. K a r r e r zur Verfügung gestellt.

Alle diese Auszüge und Lösungen wurden auf ihre pharmakologische Wirkung geprüft.

1. Toxizität und Allgemeinwirkung.

Die Toxizitätsbestimmungen wurden an weißen Mäusen in zwei Versuchsreihen durchgeführt. Es wurden bis zu 3 ccm pro 20 g Maus subkutan injiziert. Erst bei diesen großen Mengen war es möglich, ähnliche Krankheitsbilder herbeizuführen, wie sie uns aus Krankengeschichten am Menschen bekannt sind.

Nachfolgend die Tabellen der beiden Versuchsreihen:

Reihe I. (Auszüge 10⁰/₀ig).

ccm pro 20 g Maus	1. NaCl-Auszug	2. Alkoholauszug	3. Ätherauszug
1	Nach ca. 2 Minuten Taumeln, Strecken der Glieder, Benommenheit, die nach 20-30 Min. schwindet	wie 1	keine Erscheinungen
2	Gleiche, aber stärkere Erscheinung. Erholt nach ca. einer Stunde	wie 1	keine Erscheinungen
3	Weitere Verstärkung der Erscheinungen, starke krampfartige Zuckungen. Tod nach 1 ¹ / ₂ -2 Std.	Verstärkung der Erscheinungen, krampfartige Zuckungen, völlige Apathie. Besserung bis zum nächsten Morgen.	Nach ca. 10 Minuten leichtes Taumeln von kurzer Dauer

Reihe II. (Auszüge 5⁰/₀ig). 22. I. 35. 17-17,30.

ccm/20g Maus	1. NaCl-Auszug	3. Alkoholauszug	2. Ätherauszug
1	Nach 3-4 Min. Taumeln, Strecken der Glieder, Benommenheit. Besserung nach 30-40 Min.	Nach 5-6 Min. Taumeln, leichte Benommenheit Besserung nach 20-30 Min.	Keine Erscheinungen
2	Verstärkung der Erscheinungen. Nach ca. 10 Min. Reflexe herabgesetzt, Narkosc. Im Laufe der Nacht erholt.	wie 1 Erholt nach 2 ¹ / ₂ -3 Stunden	Keine Erscheinungen
3	Weitere Verstärkung der Erscheinungen. Starke Streckbewegungen. Die Mäuse gehen „wie auf Zehenspitzen“. Nach ca. 20 Min. ganz schwache Atmung. Völlige Apathie. Asf.	wie 1	Nach ca. 4 Min. einige krampfartige Bewegungen des Hinterleibes, leichtes Taumeln. Nach ca. 10 Min. munter

23. I. 35 8³⁰.

Auffallend langsame Atmung, völlige Apathie. Tod um 11 ⁰⁰ .	Etwas Taumeln die Tiere fressen bereits.	Vollkommen erholt die Tiere fressen gut.
--	--	--

Ferner wurde ein Kaninchen von 2650 g Gewicht 23 Tage mit täglich 20 ccm einer 10⁰/₀igen Safranaufkochung mit Schlundsonde gefüttert. Nebenher erhielt es sein gewöhnliches Futter. Das Kaninchen zeigte in den ersten 7-8 Tagen eine große Mattigkeit, erholte sich dann aber wieder. Am 24. Tage wurde das Tier getötet.

Die Sektion ergab folgendes:

Das Mesenterium des Kaninchens war gelb verfärbt. Der Magen prall gefüllt. Beim Öffnen enströmte dem Magen ein sehr widerlicher Geruch, viel stärker als es sonst bei einem normalen Kaninchenmagen der Fall zu sein pflegt. Der Mageninhalt war grünlich und zeigte deutliche Spuren von Safranbeimengungen. Der Pylorusteil des Magens wies entzündliche Veränderungen und punktförmige Blutungen auf.

Milz, Niere, Leber, Herz und Magen wurden histologisch untersucht.

Milz und Niere zeigten unter dem Mikroskop keinerlei Veränderungen.

In der Leber wurde beginnende fettige Degeneration festgestellt.

Auch im Herzmuskel zeigt sich der Beginn fettiger Degeneration. Die fettigen Einlagerungen waren eng um den Zellkern gelagert.

Der Magen gab das Bild einer leichten ödematösen Schwellung.

2. Wirkung auf Blutdruck und Atmung.

Auf die übliche Weise wurden Blutdruckversuche an Kaninchen und Katzen durchgeführt. Intravenöse Injektion 10%iger wässriger, alkoholischer und ätherischer Auszüge (bis zu 2ccm) bewirkten keine nennenswerten Veränderungen des Blutdrucks und der Atmung.

Tabelle der Versuche über Blutdruck und Atmung.

Versuch	1. NaCl-Auszug	2. Alkohol-Auszug	3. Äther-Auszug	4. Flüchtige Stoffe
Blutdruck Kaninchen	----	keine Wirkung		----
Blutdruck Katze	kurz während des Sinkens des Blutdrucks	keine Wirkung	geringe Steigerung	wie 1
Atmung Kaninchen	----	keine Wirkung		----
Atmung Katze	----	keine Wirkung		----

3. Wirkung auf Froschherz und Froschgefäßpräparat.

Am isolierten Froschherzen (Durchströmungskanüle nach Zipf) hatten wässriger Auszug, Alkoholauszug und Aetherauszug die gleiche negativ inotrope Wirkung. Am stärksten wirkten der wässrige und ätherische Auszug. Bei größeren Dosen trat Bradykardie auf. Der Herzmuskel selbst wurde stark gefärbt. Die Färbung verlor sich auch nicht nach dem ungefähr eine halbe Stunde reine Froschringerlösung durchgeströmt war.

Durchströmungsversuche am Lävén-Trendelenburg'schen Froschgefäßpräparat fielen mit allen drei Auszügen negativ aus.

4. Wirkung auf Darm und Uterus.

Am isolierten Kaninchendünndarm nach Magnus wurde entweder eine peristaltikerregende oder peristaltikhemmende Wirkung beobachtet.

Am virginellen Meerschweinchenuterus trat nur geringfügige Erregung auf.

Nachfolgende Tabelle zeigt die einzelnen Wirkungen auf Darm und Uterus:

Versuch	NaCl-Auszug	Alkohol-Auszug	Äther-Auszug	Flüchtige Substanz.	Crocin	Crocetin
Darm Kaninchen	stark hemmend	hemmend	steigernd	etwas hemmend	ohne Wirkung	steigernd
Uterus Meerschweinchen	erregend	nur wenig erregend		erregend	nur ganz wenig erregend	ohne Wirkung

Zusammenfassung der Ergebnisse.

- Die Toxizität wässriger, alkoholischer und ätherischer Safranextrakte ist im Tierversuch an weißen Mäusen relativ gering. Die Wirkung ist wenig charakteristisch, der Tod tritt erst bei sehr hohen Gaben durch Atemlähmung ein.
- Im Dauerversuch am Kaninchen ist Safran bei peroraler Verabreichung nur wenig giftig.
- Die Sektion eines längere Zeit mit Safran gefütterten Kaninchens ergab makroskopisch nur geringe Organ-

veränderungen, mikroskopisch beginnende fettige Degeneration in Leber- und Herzmuskel.

4. Blutdruck und Atmung bei Katze und Kaninchen wurden durch Safran nicht nennenswert verändert.
5. Am isolierten Froschherzen wirkt Safran negativ inotrop, erzeugt Bradykardie und färbt den Herzmuskel echt. Die Froschgefäße werden nicht beeinflusst.
6. Am isolierten Kaninchendünndarm wirken Safranauszüge die Peristaltik teils hemmend teils erregend.
7. Der virginelle Meerschweinchenuterus wird durch Safran erregt.

Die beschriebenen Wirkungen sind im Allgemeinen am stärksten bei Auszügen mit hohem Farbstoffgehalt und intensivem Safrangeruch.

Die flüchtigen Bestandteile zeigen in schwächerer Form dieselben Wirkungen wie der wässrige Auszug.

Crocin und Crecetin sind so gut wie unwirksam.

Im ganzen erklären die Wirkungen am Tier in keiner Weise die in der Literatur beschriebenen Safranwirkungen am Menschen. Eine Erklärung für die unterschiedliche Wirkung kann vorläufig nicht gegeben werden. Die stärkere Wirkung des Safrans beim Menschen ist möglicherweise zurückzuführen auf eine größere Empfindlichkeit des menschlichen Organismus oder auf die Wirkung giftiger Zersetzungsprodukte oder Beimengungen.

Literatur.

1. Levin: Lehrbuch der Toxikologie 1897.
2. H. Kionka: Toxikologie, 1901, S. 115.
3. Kunkel: Toxikologie II, 1901, S. 965.
4. R. Kobert: Lehrbuch der Intoxikationen, Bd. II. 1906. S. 1248, S. 653.
5. Orfila: Toxikologie II, 1853.
6. Attilio Cevidalli: Il Cesalpino 9, Nr. 23.
7. F. Arloing und Maignon: Compt. rend. soc. biol. 82, 522.
8. N. van der Walle: „Gewestelijk Laborat.“ Makassar, Niederl. Indien 2 bk Baker I. Orig. 127, 360 bis 363 1933.
9. Karrer und Salomon: Helvet. chim. acta Bd. II, H. 3, S. 513—525.
Karrer und Salomon: Helvet. chim. acta Bd. II, H. 4 S. 711—713.
10. L. Zechmeister: Carotinoide 1934, S. 251—262.
11. Hermann Thoms: Handbuch d. prakt. und wissenschaftlichen Pharmazie, Bd. II, 1925.
12. Levin: Die Fruchtabtreibung durch Gifte, S. 293.

Lebenslauf.

Ich, Alfred, Gustav, Werner Bernebée-Jay, wurde am 18. Januar 1910 als Sohn des Kgl. Pr. Zahlmeisters Gustav Bernebée-Jay in Kulm an der Weichsel geboren und bin evangelischer Konfession. Am 27. März 1930 bestand ich die Reifeprüfung am staatl. Fürstin-Hedwig-Gymnasium zu Neustettin. Um Zahnheilkunde zu studieren, ließ ich mich im S. S. 1930 an der Albertus-Universität zu Königsberg Pr. immatrikulieren. Dort bestand ich im W.S. 1931/32 die zahnärztliche Vorprüfung und im S.S. 1934 das zahnärztliche Staatsexamen.

Universität
Frankfurt-M.
Senckenb. Bibl.