XVI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.

Über die Ausscheidung subkutan einverleibter Alkaloide durch die Magenschleimhaut und die Speicheldrüsen.

Von

Karl Jakob Huber.

Eingegangen am 10. IV. 1922.

Von der Blutbahn aus werden viele körperfremde Stoffe in den Magen ausgeschieden. Durch Vermittlung des Blutstromes erreichen sie die Magenwand und gelangen dann durch die Magendrüsen oder auf dem Wege der sogenannten Transsudation in den Magen. Eine solche Ausscheidung ist festgestellt z. B. von Arsen, Brechweinstein, Chrom, Eisen, Gold, Jod, Kobalt, Mangan, Molybdän, Nickel, Platin, Quecksilber, Wolfram, Wismut. Organische Gifte verhalten sich ähnlich. So hat Alt (1¹⁾) die interessante Tatsache mitgeteilt, daß Hunde, die von Giftschlangen gebissen worden waren, durch Magenspülung gerettet wurden, während mit den Spülwässern andere Tiere tödlich vergiftet werden konnten. Bei den meisten Schlangengiften²⁾ wurde die Beobachtung gemacht, daß sie auf verschiedenen Wegen ausgeschieden werden. Die Ausscheidung erfolgt durch verschiedene Drüsen, durch den Harn, den Magen, die Darmschleimhaut.

Über die Ausscheidung von Alkaloiden durch die Magenschleimhaut und die Speicheldrüsen sind in der Literatur nur zerstreut Forschungsergebnisse zu finden. Die Lehrbücher bringen auf diesem Gebiet nur wenige und spärliche Angaben. Die Untersuchungen erstreckten sich hauptsächlich auf die Ausscheidung der Alkaloide im Kot und Harn.

1) Literaturangaben befinden sich im Anhang am Schluß zusammengestellt.

2) E. St. Faust, Vergiftungen durch tierische Gifte, im Handbuch d. inn. Med. von L. Mohr und R. Stähelin. Berlin 1919.

Entsprechend seiner Wichtigkeit ist

Morphin

sehr genau erforscht. Alt (2) hat Hunden, denen der Magen zuvor mit einer 0,1%igen Salzsäurelösung gereinigt war, 0,06—0,1 g Morphin subkutan injiziert, und es gelang ihm schon nach Ablauf von 2½ Minuten, mit Hilfe der Jodsäurereaktion, wenn auch noch schwach, das Morphin im Magen nachzuweisen. Nach 5 Minuten wurde die Reaktion sehr deutlich, blieb 25—30 Minuten stark, wurde dann rasch schwächer, um nach 50—60 Minuten ganz aufzuhören. Auch Bongers (3) und Marmé (4) haben die Ausscheidung des Morphins in den Magen nachgewiesen. Einen interessanten Versuch beschreibt Langer (5), der den Versuchstieren Salzlösungen in den Magen brachte, was die Giftwirkung des Morphins und seiner Derivate außerordentlich herabsetzte, da unter dem Einfluß der Salzwirkung nach 1 Stunde bereits die doppelte Menge Morphin im Magen ausgeschieden wurde, wie beim Kontrolltier. Während Leineweber (6) hauptsächlich auch die Ausscheidung des Morphins in den Magen durch eine Versuchsreihe bewiesen hat, gibt Tauber (7) noch weiter an, daß das durch die Magenschleimhaut eliminierte Morphin in den Darm befördert und mit den Fäzes unverändert ausgeschieden wird. W. v. Kaufmann-Asser (8) weist darauf hin, daß als Ausscheidungsorgan für das Morphin beim Kaninchen und Hund die Nieren in höherem Maße als bisher angenommen in Betracht kommen. Bei Dauerversuchen steigt die Menge des im Kaninchenharn ausgeschiedenen Morphins bis auf 39%. Noch 72 Stunden nach der letzten Injektion ist in der Leber, in Nieren und Magen Morphin quantitativ nachzuweisen. E. St. Faust (8a) konnte an Hunden nachweisen, daß bei akuter Morphinvergiftung gegen 70% des verabreichten Giftes im Kote wiedergefunden werden. Bei längerer Gewöhnung jedoch nahm die Morphinmenge im Kote stetig ab, um zuletzt ganz zu verschwinden. In den Organen des Tierkörpers, sowie im Harn, konnte Morphin nicht aufgefunden werden.

Der an Morphin gewöhnte Organismus verhält sich also ganz anders als der ungewöhnte in bezug auf die Verarbeitung des Giftes. Faust schloß daraus, daß der tierische und menschliche Organismus im Verlaufe der Morphingewöhnung im steigenden Maße die Fähigkeit gewinnt, Morphin rasch zu zersetzen.

C. Wachtel (8b), der mit einer selbst ausgearbeiteten quantitativen Morphinbestimmungsmethode durch Fällung des Alkaloides durch Phosphorwolframsäure Untersuchungen an den Ausscheidungen

von Hunden vornahm, konnte bei Gewöhnung sowohl im Kot, wie im Harn, Morphin nachweisen. Schon 5 Minuten nach intravenöser Injektion konnte im Blute kein Morphin mehr bei Kaninchen nachgewiesen werden.

Der Zustand der Schleimhäute des Darmkanales ist von größter Bedeutung für die Morphinausscheidung.

MacCrudden (8c) fand, daß Hyperämie und vermehrte Sekretion der Epithelien die Ausscheidung des Morphins fördern. Alkohol oder reizende Dekokte von Senegawurzel oder Quillajarinde steigerten bei Morphingewöhnungsperioden die Morphinausscheidung von 44—47% auf 58—64%.

H. Heffter (8d) befaßte sich eingehend mit der Frage der Ausscheidung des Morphins im Harn. Viele Autoren konnten Morphin im Urin auffinden, andere nicht. Man nahm an, daß das Morphin im Organismus in eine andere Verbindung übergeführt würde, oder daß es unverändert, an Glukuronsäure gepaart, im Harn ausgeschieden werde. Der Ausfall des Morphinnachweises im Harn ist zweifellos nur davon abhängig, wie die neuesten Arbeiten ergeben haben, ob eine akute Vergiftung oder ob Gewöhnung vorliegt.

Eine Ausscheidung des

Kokains

im Magen erfolgt nach Helmzing (8e) bei Katzen. Er hat 3 Katern im Gewicht von 3100—3800 g 0,1 g Kokain injiziert und nach 4, 8 und 12 Stunden das Alkaloid im Magen wiedergefunden. Nach Wiechowski (9) wird Kokain zu 5% vom Hund durch die Nieren ausgeschieden, dagegen vom Kaninchen überhaupt nicht. Nach ihm ist anzunehmen, daß das Kokain vom Kaninchen ganz und vom Hund größtenteils tiefgreifend zersetzt wird. Wiechowski konnte auch ein Zersetzungsprodukt des Kokains (Ekgonin) im Harn nicht nachweisen, während Rifätwachdani (10) im Kaninchenharn nicht nur Kokain, sondern auch Ekgonin nachgewiesen hat.

Coffein

wurde von Schutzkwer (11) und Bongers (3) im Magen wiedergefunden. Nach Rost (12) erscheint Coffein bis zu einem Viertel, Theobromin bis zu einem Drittel der aufgenommenen Menge im Harn. Albanese (13) beschäftigt sich mit der Ausscheidung des Coffeins und Theobromins und den Zersetzungsprodukten dieser Alkaloide im Harn.

Beim

Chinin

bestätigt Katz (14) die Angaben vom Schmitz (15), daß es im Harn und Kot einwandfrei nachzuweisen ist und nimmt ferner an, da bei

subkutaner bzw. intramuskulärer Injektion größerer Chininmengen beim Hund Erbrechen auftritt, ähnlich wie bei Morphin, daß ein Teil des Chinins im Magen ausgeschieden wird. Die Ausscheidung in den Magen wird von Leineweber (6), Bongers (3) und Kandidoff (16) bestätigt. H. Hartmann und L. Zilla (17) haben nach intravenöser Einverleibung von 1 g Chinin beim getöteten Hund (6200 g schwer) folgende Verteilung in den einzelnen Organen gefunden:

Lungen . . .	0,0112 g
Mageninhalt .	0,0058 »
Galle . . .	— »
Nieren . . .	0,0128 »
Gehirn . . .	— »
Herz . . .	— »
Leber . . .	0,0120 »
Milz . . .	0,0044 »
118 g Muskel	0,0012 » ?
Rückenmark .	— »
Summa	0,0474 g

Chinidin

geht nach Wiechmann (18) in den Harn über.

Curarin

wird nach Koch (19) bei Katzen in den Magen ausgeschieden. Die Ausscheidung durch den Harn wurde schon von Cl. Bernard beobachtet.

Strychnin

fanden Bongers (3) und Leineweber (6) im Magen wieder, während

Apomorphin

von Bongers (3), wohl infolge seiner leichten Zersetzlichkeit nicht mit Sicherheit im Magen nachgewiesen werden konnte.

Bruzin

und

Antipyrin

wurden von ihm (3) mit Sicherheit im Magen wiedergefunden. Für Antipyrin wird die Magenausscheidung auch von Lewin (15a) und Kandidoff (16) bestätigt.

Im folgenden soll nun die Ausscheidung von Atropin, Arekolin, Physostigmin, Papaverin und Veratrin durch die Magenschleimhaut und die Speicheldrüsen näher untersucht werden.

Atropin.

Die Giftigkeit des Atropins ist für die einzelnen Tierarten eine sehr verschiedene. Nach Richet (20) und Fröhner (21) ist am empfindlichsten der Mensch, dann folgen Affe, Katze, Rind, Pferd, Hund, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte, Schaf, Ziege, Taube, Schwein. Geringe Empfindlichkeit zeigt auch der Frosch. Diese Verschiedenheit in der Resistenz gegen das Gift muß mit der jeweils spezifischen Fähigkeit der einzelnen Tierart, das Gift zu eliminieren bzw. zu zerstören, im Zusammenhang stehen. Welche Organe bei dieser Entgiftung die Hauptrolle spielen, ist ebenfalls je nach Tierart verschieden. Vom Frosch berichtet von Oettingen (22), daß als hauptsächlichstes Entgiftungsorgan die Leber in Betracht kommt. Ob dabei die Entgiftung auf einer tiefgreifenden Zersetzung des Atropins beruht oder nur auf Esterspaltung, die bei der Unwirksamkeit der Spaltungsprodukte die Resistenz gleichfalls hinreichend erklären würde, ist nicht mit Sicherheit zu sagen. Für diese letztere Deutung spricht allerdings das reichliche Vorkommen esterspaltender Fermente in der Froschleber; dem Muskelbrei zugesetztes Atropin wurde stets quantitativ zurückgewonnen, so daß dem Muskelgewebe für die Entgiftung beim Frosch wohl keine Bedeutung beizumessen ist. Die Resistenz des Frosches gegenüber Atropin ist eine außerordentlich große. Nach intravenöser Injektion verschwinden schon in den ersten 10 Minuten 70% der injizierten Atropinmengen und nach 1 Stunde ist kein Giftrest mehr im Serum nachweisbar. Nach subkutaner Injektion, auch von großen Dosen, ist im Blute überhaupt kein Gift mehr zu finden. Die Gewebe nehmen das Atropin sehr rasch auf, und es findet eine rasche Entgiftung statt. Vor allem vermag die Leber auch *in vitro* große Mengen schnell zu entgiften, während dem Froschblut oder Serum im Gegensatz zu dem des Kaninchens keine entgiftenden Eigenschaften zukommen.

Während Dragendorff (27) die auffallende Angabe macht, daß das Muskelfleisch eines Kaninchens, das 10 Tage lang je 0,06 g Atropin verabreicht bekam, einen sehr reichlichen Gehalt an Atropin aufwies, führt Heffter (25) über das Verhalten des Atropins im Organismus des Kaninchens an, daß bei längerer stomachaler Zufuhr von Atropin im Organismus des Kaninchens keine Speicherung des Alkaloides, weder in den Muskeln, noch in der Leber, stattfindet.

Von dem per os eingeführten Atropin (und Hyoszyamin) wird ein Teil unverändert ausgeschieden. Daneben findet sich im Harn eine nicht bestimmbare Menge Atropin, sowie sehr kleine Mengen einer unbekannten Base. Die Gesamtmenge aller Basen beträgt etwa die Hälfte des eingeführten Atropins. Der Kaninchenorganismus vermag Atropin in nicht unbedeutender Menge zu verbrennen. Das Verschwinden des Atropins wird so zu erklären sein, daß es zunächst verseift wird und die Komponenten oxydiert werden. Bei der Harnfäulnis wird ein Teil des Atropins gespalten.

In einer weiteren Arbeit stellt Heffter (26) die tödlichen Atropinmengen am Kaninchen für stomachale, subkutane und intravenöse Darreichung fest. Dabei ergibt sich ein auffallend großer Unterschied zwischen der subkutan und intravenös tödlichen Dosis. Diese ist etwa 10mal kleiner als jene. Aus dem Vergleich mit den für den Hund tödlichen Atropinmengen ergibt sich, daß eine größere Resistenz des Kaninchens nur für die subkutane, nicht aber für die intravenöse Darreichung besteht. Bei jener ist fast die doppelte Dosis erforderlich, die den Hund tötet. Dieser Unterschied wird zurückgeführt auf die von Fleischmann (23) und Metzner (24) nachgewiesene Eigenschaft des Kaninchenblutes, Atropin zu entgiften. Es wird weiterhin gezeigt, daß das in den Kreislauf injizierte Atropin sehr rasch durch Übertritt in die Gewebe aus dem Blute verschwindet. Über die Verteilung des Atropins im Kaninchenkörper ist ein Bild zu gewinnen durch einen Versuch Heffters (25), bei dem ein 1450 g schweres Kaninchen 0,166 g Atropinsulfat innerhalb 25 Minuten intravenös erhielt. Das Kaninchen wurde sofort entblutet, und es ergab die Untersuchung des Blutes und einzelner Organe folgende Atropinmengen:

50 g Blut	0,009 g
42 » Leber	0,01 »
170 » Darm und Inhalt	0,018 »
4 » Harn	0,004 »
6 » Lunge	0,008 »
10 » Nieren	0,003 »
95 » Magen und Inhalt	0,009 »
50 » Muskel	nur qualitativ nachweisbar.

Es wurden also 0,061 g Atropin = 36,75% wiedergefunden.

Cloetta (28) hat bei seinen Studien über Gewöhnung an Atropin das Kaninchen, die Katze und den Hund als Versuchstiere benützt. Er fand, daß bei chronischer Atropinbehandlung eine gewisse Abstumpfung der Reaktionsorgane eintritt, die auf Schutzmomente

zurückzuführen ist, in erster Linie auf raschere und völligere Eliminierung durch die Nieren und gesteigerte Zersetzungsfähigkeit des Organismus. Der Körper versucht möglichst rasch und viel von dem Gift herauszuschaffen. Das normale Kaninchen scheidet 15–20% des eingespritzten Atropins durch die Nieren aus, die Katze dagegen wenig. Es muß also bei der Katze eine größere Zerstörung des Giftes im Körper erfolgen, was ihre erhöhte Empfindlichkeit gegen Atropin erklärt. Bei Hunden gelang es Cloetta schon 1 Stunde nach der Injektion, Atropin im Harn nachzuweisen.

Kratter (30) glaubt, daß Atropin im Tierkörper unangreifbar ist, ebenso Modica (31), daß der größte Teil vom verabreichten Atropin unverändert ausgeschieden wird, während Vamossy (32) annimmt, daß das Atropin in der Leber an Nukleine und Nukleoalbumine gebunden wird. Der gleichen Meinung ist Woronzow (33), daß bei Hunden, Kaninchen und Katzen ein Teil des Atropins in der Leber gebunden bzw. zerstört wird. Kobert (35) sagt, daß der Zerstörung des Atropins im Körper eine chemische Bindung vorausgeht, ähnlich wie beim Morphin, und Kunkel (34) schreibt über die Ausscheidung des Atropins aus dem Blute, daß sie in den verschiedenen Apparaten des Tierkörpers verschieden geschieht, an einem Orte reichlicher, an anderen Orten wenig oder nicht.

Wiechowski (29) fand, daß beim Hund etwa 33,4% des verabreichten Atropins im Harn ausgeschieden werden, während seine wiederholten Untersuchungen von Magen- und Darminhalt auf das Alkaloid stets ein negatives Resultat hatten.

Untersuchungen, ob Atropin in den Magen ausgeschieden wird, wurden außer von Wiechowski speziell von Leineweber (6) und Bongers (3) und nachprüfend von Mehnert (36) vorgenommen.

Leineweber vergiftete einen Hund von 7520 g Körpergewicht mit 1,4 g Atropin subkutan. Nach 30 Minuten hat er in den Magenspielflüssigkeiten und nach der Sektion des Hundes im Mageninhalt Atropin durch die physiologische Probe und die Vitalische Reaktion nachgewiesen. Bongers (3) beschreibt drei Versuche beim Hund. Einem Hunde wurden 0,05 g Atropinsulfat unter die Haut gespritzt. Nach 25 und nach 45 Minuten trat Erbrechen ein. Die Untersuchung der beiden Portionen nach der Vitalischen Probe ergab ein negatives Resultat. Ein anderer Hund erhielt 0,1 g Atropin. Eine Magenspülung, 60 Minuten nach der Einspritzung, mißglückte. Eine nach 2 Stunden und nach 2 Tagen vorgenommene Spülung zeigte keinen Atropingehalt. Bei einem dritten Hund, der ebenfalls 0,1 g Atropin. sulfuric. erhielt, konnte auch kein Atropin im Magen gefunden werden.

Zurückgreifend auf den Untersuchungsbefund Leinewebers (6) schließt Bongers (3), daß, nachdem wenigstens im zweiten und dritten Versuch die angewendeten Atropinmengen ganz erhebliche waren und der Nachweis nach der von ihm geübten Methode schon bei ganz kleinen Mengen (0,001 mg) gelingt, sich aus seinen Versuchen mit Sicherheit ergibt, daß nach subkutaner Injektion toxischer, aber nicht tödlicher Gaben eine Ausscheidung des Atropins in den Magen nicht stattfindet. »Ob dies daran liegt, daß Atropin längere Zeit die Sekretion der Schleimhäute unterdrückt und unterdessen die Ausscheidung des Giftes durch den Urin erfolgt oder ob das Versuchsergebnis durch andere Ursachen beeinflusst wird, läßt sich vorderhand nicht sagen.«

Mehnert (36) prüfte ebenfalls die Angaben Leinewebers über die Ausscheidung von Atropin durch die Magenschleimhaut nach. Er benützte als Versuchstiere Kaninchen. Nach subkutaner Injektion von 0,01 g Atropin bei 4 Kaninchen tötete er die Tiere nach 30 Minuten durch Durchschneidung der Halsgefäße. Nach dem Ausbluten wurde die Bauchhöhle eröffnet, der Magen oberhalb der Cardia und unterhalb des Pylorus doppelt unterbunden, herausgenommen, sorgfältig abgewaschen und hierauf eröffnet. Der Mageninhalt wurde entleert und die Magenschleimhaut wiederholt mit lauwarmem Wasser abgespült, der Mageninhalt und die Spülflüssigkeiten vereinigt und der so erhaltene Brei dem von Stas-Otto angegebenen Verfahren für den Nachweis der Alkaloide unterworfen. Die physiologische und Vitalische Reaktion fiel in allen Fällen negativ aus. Mehnert kritisiert dann den Versuch Leinewebers, weil dieser eine enorme Gabe von Atropin bei einem Hund mit 7520 g Gewicht (1,4 g) angewendet habe. Es würde bekanntlich das Atropin sehr rasch und gleichmäßig im Körper durch die Zirkulation verbreitet, so daß in einem sehr geringen Gewichtsteil des Tierkörpers schon eine nicht unbeträchtliche Menge des Giftes vorhanden sein müsse, in einem Kilo Tiersubstanz 0,2 g; nachdem die Knochen abzurechnen sind, sogar noch mehr. Es war also bei dem Versuch Leinewebers schon in einem Gramm Tiersubstanz 0,2 mg Atropin enthalten. Leineweber hat den Beweis des Vorhandenseins von Atropin im Magen mit der physiologischen und Vitalischen Reaktion gemacht. In beiden genügen aber Bruchteile eines Milligrammes. Wenn also bei der Sektion etwas Blut beim Aufschneiden des Magens in die untersuchte Masse gelangte, oder wenn etwas von der Mukosa beim Abschaben mitgenommen wurde, so mußte Atropin nachträglich gefunden werden. Mehnert verneint also auf Grund seiner Versuche am Kaninchen

und der obigen Erwägungen eine Ausscheidung des Atropins in den Magen.

Diese wenigen Versuche ermöglichen kein abschließendes Urteil über die Magenausscheidung. Wiechowski erwähnt nur die Tatsache, daß er Atropin nicht nachweisen konnte, ohne seine Versuchsanordnung zu beschreiben, Leineweber hat eine außerordentlich große Dosis des Giftes nur in einem Versuch angewandt, Mehnert hat die Nachprüfung nicht am gleichen Versuchstier vorgenommen, obwohl aus der Literatur hervorgeht, daß die Ausscheidungsbedingungen bei den verschiedenen Tierarten recht verschieden sind, Bongers, der das gleiche Versuchstier wie Leineweber benützt hat, läßt unentschieden, aus welchen Gründen es bei seinen Versuchen nicht gelungen ist, Atropin im Mageninhalt nachzuweisen.

Über die Ausscheidung durch die Speicheldrüsen finden sich in der mir zur Verfügung stehenden Literatur keine weiteren Angaben. Arima (37) hat bei chronischer Atropinvergiftung bei Katzen eine reflektorisch erzeugte, profuse Speichelsekretion festgestellt und darüber eingehend gearbeitet.

Zur Klärung der Frage untersuchte ich, ob beim Hund eine Atropinausscheidung in den Magen stattfindet. Dabei geschah die Gewinnung der Untersuchungsmaterialien durch Magenspülungen in verschiedenen Stadien der Giftwirkung, da ja über die Zeit der Ausscheidung nichts bekannt ist und eine Entscheidung über die Frage der Ausscheidung nur dann möglich ist, wenn der Mageninhalt sozusagen während der ganzen Giftwirkungsdauer ständig untersucht wurde.

Ferner wurden die Speicheldrüsen auf den Gehalt an Atropin untersucht.

Eigene Versuche.

Bei den von mir vorgenommenen Versuchen wurde folgendes Verfahren angewendet:

Das Atropin wurde als schwefelsaures Salz (Merck) in 0,1%iger wässriger Lösung unter die Bauchhaut eingespritzt. Dem 24 Stunden lang hungernden Versuchshunde wurde schon vor der Injektion die Magensonde eingeführt und der Magen durch eine ausgiebige Spülung gereinigt, dann 50 g reines lauwarmes Wasser infundiert. Nach der Injektion wurde jeweils während der Dauer der Giftwirkung in verschiedenen Zeitabständen der Magen ausgehebert. Nach jeder Ausheberung wurde die gleiche Menge von 50 g lauwarmen Wassers wieder in den Magen eingegossen. Die Sonde wurde während des ganzen Versuches nicht entfernt, da die Einführung derselben nach

begonnener Atropinwirkung infolge der Trockenheit des Schlundes schwierig und schmerzhaft ist. Es wurden bei jedem Versuch einmal die einzelnen Spülflüssigkeiten, das andere Mal die vereinigten Spülflüssigkeiten auf ihren Alkaloidgehalt untersucht. Eine Speichelgewinnung während des Versuches am lebenden Tier ist infolge der sekretionshemmenden Wirkung des Alkaloides ausgeschlossen. Es konnte also nur durch einen Versuch, bei dem der Hund während des Versuches im Stadium der höchsten Giftwirkung getötet wurde, eine Untersuchung der Speicheldrüsen auf Atropingehalt vorgenommen werden. Der Nachweis des Atropins geschah am Katzenauge. Zur Untersuchung der Ausheberungsflüssigkeiten wurden die sauren Magenspülwässer neutralisiert, im Wasserbad eingedampft, die Rückstände mit einigen Tropfen destillierten Wassers versetzt und die erhaltene Flüssigkeit einer Katze ins rechte Auge geträufelt. Die Untersuchung auf Veränderung der Pupille des behandelten Auges wurde in kurzen Zwischenräumen einige Stunden lang fortgesetzt.

Bei einem Kontrollversuch wurde mit 0,001 mg Alkaloidgehalt der eingeträufelten Injektionsflüssigkeit noch deutliche Mydriasis erzeugt, die $1\frac{1}{2}$ Tage anhielt.

Versuch 1.

Hund 7950 g schwer, 0,04 g Atropin subkutan.

Bereits nach einigen Minuten tritt Unruhe auf, die Pupillen erweitern sich, der Puls wird frequenter, Nasen- und Maulschleimheit trocken, nach 27 Minuten geht geformter Kot ab.

Ausheberung 5, 10 und 20 Minuten nach der Injektion.

Reaktion der einzelnen und der vereinigten Spülflüssigkeiten negativ.

Versuch 2.

Hund 7800 g schwer, 0,06 g Atropin subkutan.

Nach 9 Minuten setzt der Hund Kot ab, nach 32 Minuten Durchfall. Herzklopfen. Trockenheit der Schleimhäute. Pupille ist ad maximum erweitert.

Ausheberung 25, 35 und 50 Minuten nach der Injektion.

Reaktion der einzelnen und der vereinigten Spülflüssigkeiten negativ.

Versuch 3.

Hund 8200 g schwer, 0,1 g Atropin subkutan.

Starke Unruhe, erregte Herztätigkeit, vorübergehend beschleunigtes Atmen, Erektionen.

Ausheberung 40, 60 und 80 Minuten nach der Injektion.

Reaktion der einzelnen und der vereinigten Spülflüssigkeiten negativ.

Versuch 4.

Hund 8350 g schwer, 0,2 g Atropin subkutan.

Nach 11 und nach 19 Minuten erfolgt Entleerung ganz trockenen Kots, später lebhafte Peristaltik, sehr frequente Herzaktion und Atmung, ständige Erektionen, Schreckhaftigkeit, vollständig erweiterte Pupillen.

Ausheberung 55, 65 und 75 Minuten nach der Injektion.

Reaktion der einzelnen und der vereinigten Spülflüssigkeiten negativ.

Versuch 5.

Hund 7750 g schwer, 0,5 g Atropin subkutan.

Das Tier zeigt alle Vergiftungssymptome im höchsten Maße, insbesondere ängstliches Winseln; hochgradige Aufregungszustände wechseln mit Krampfanfällen. Starkes Herzklopfen. Der Hund scheint tödlich vergiftet.

Ausheberung 15, 30 und 45 Minuten nach der Injektion.

Reaktion der vereinigten Spülflüssigkeiten negativ.

Nach 1 Stunde wird das Tier getötet, sofort die Bauchhöhle eröffnet, der Magen am Schlundeingang und am Dünndarmansatz doppelt unterbunden und herausgenommen, nach Reinigung durch Abspülen mit lauwarmem Wasser eröffnet, der Inhalt entleert und mit 0,1 % iger Salzsäurelösung vorsichtig nachgespült und die Spülflüssigkeiten mit dem Mageninhalt vereinigt. Der gewonnene Rückstand enthielt ebenfalls kein Atropin.

Inzwischen wurden auch die Speicheldrüsen (Parotis, Sublingualis und Submaxillaris) vorsichtig herauspräpariert unter Vermeidung jeder Verunreinigung mit Blut und ohne Mitnahme von Bindegewebe. Die gewonnenen Drüsenpakete wurden mit Wasser leicht abgespült, zerkleinert und mit einer 0,1 % igen Salzsäurelösung 10 Minuten lang verrieben. Nachdem die Masse noch einige Zeit gestanden, wurde sie filtriert, das Filtrat neutralisiert und eingedampft und der Rückstand, mit einigen Tropfen destillierten Wassers verrieben, am Katzenauge geprobt. Die Pupille veränderte sich nicht.

Nach diesen Versuchsergebnissen kann zusammenfassend festgestellt werden:

Bei subkutaner Einverleibung verschieden hoher Dosen (0,04 bis 0,5 g) Atropin beim Hund in ungefährem Gewicht von 8000 g wird zu keiner Zeit der Giftwirkung Atropin in nachweisbaren Mengen (mehr als 0,001 mg) in den Magen ausgeschieden. Auch während der ganzen Dauer der Giftwirkung gesammelte und vereinigte Spülflüssigkeiten zeigen keinen Atropingehalt. In den Speicheldrüsen ist 1 Stunde nach einer schweren Vergiftung kein Atropin nachzuweisen.

Es sind also die Untersuchungsergebnisse von Wiechowski und Bongers beim Hund zu bestätigen. Mehnert führt den positiven Befund Leinewebers bei den angewandten hohen Giftmengen auf einen Fehler bei der Sektionstechnik zurück, übersieht dabei

aber, daß Leineweber auch in einem Magenspülwasser das Alkaloid nachgewiesen hat. Der positive Befund Leinewebers ließe sich aber vielleicht auch so erklären, daß bei der hohen angewendeten Giftmenge, ähnlich wie bei der chronischen Atropinvergiftung der Katzen eine reflektorisch erzeugte paradoxe Speichelsekretion beobachtet wird, nicht eine Lähmung der sekretorischen Fasern die Wirkung ist, sondern die Lähmung ausbleibt oder gar eine Erregung eintritt. Dagegen ist bei Mengen von 0,005—0,0625 g pro Kilogramm Hund eine Ausscheidung des Atropins durch die Magenschleimhaut oder die Speicheldrüsen unmöglich, da die Lähmung der sekretorischen Organe in kürzester Zeit erfolgt.

Arekolin.

Die Wirkung des Hauptalkaloides der Betelnuß, des Arekolins, ist besonders in der Veterinärmedizin genau untersucht worden. Fröhner (38) betrachtet das Arekolin vor allem als Mittel zur Darmentleerung. Diese Wirkung kommt in erster Linie durch die tetanische Kontraktion der Darmmuskulatur und in zweiter Linie durch die Erregung einer starken Sekretion der Darmdrüsen zustande. Er hat darauf hingewiesen, daß das Arekolin ein vollwertiges Ersatzmittel für Pilokarpin und Eserin ist. Plesch (39) studierte hauptsächlich die speicheltreibende Wirkung, die Beeinflussung des Atmungszentrums und die narkotischen und krampferregenden Wirkungen des Arekolins. Coenders (40) verglich die Wirkung des Arekolins und Physostigmins beim Tier, betont insbesondere die weite Spannung zwischen medikamentöser und toxischer Dosis, die vorzüglich darmerregende Kraft des Mittels und das Fehlen einer kumulativen Wirkung. Pätz (41) untersuchte eingehend die Wirkung des Arekolins auf die Darmbewegung am überlebenden Katzendarm und erwähnt die gesamte Literatur, soweit sie die Wirkungen des Alkaloides behandelt.

Über die Ausscheidung des Arekolins sind in der mir zur Verfügung stehenden Literatur nur sehr wenig Angaben zu finden. Marmé (42) sagt, daß eine Ausscheidung von resorbiertem Arekolin durch den Harn und höchstwahrscheinlich auch noch durch die Magen- und Darmschleimhaut und andere Sekrete erfolgt. Im Lehrbuch von Kobert (43) findet sich ebenfalls die Ansicht, daß das Arekolin zum Teil unverändert durch Sekrete und Exkrete ausgeschieden wird.

Diese wenigen und unbestimmten Angaben veranlaßten mich, die Ausscheidung des Alkaloides durch Magen- und Speicheldrüsen

näher zu untersuchen. Es wurde infolgedessen eine Versuchsreihe am Hund durchgeführt unter Anwendung einer ähnlichen Methodik wie beim Atropin.

Eigene Versuche.

Zur Einspritzung unter die Haut wurde eine 0,1%ige wässrige Lösung von *Arecolinum hydrobromicum* (Merek) verwendet. Vor der Injektion mechanische Reinigung der Maulschleimhaut, Einführung der Schlundsonde und Ausspülung des Magens. Die injizierten Alkaloidmengen betrugen 0,008—0,075 g bei Hunden von ungefähr gleichem Gewicht (8000 g), die Zeit der Ausheberung des Mageninhaltes war bei jedem Versuch verschieden. Während der ganzen Versuchsdauer wurde der Speichel gesammelt, dabei ließ sich allerdings nicht verhindern, daß dieser mit ausgehustetem Bronchialsekret vermischt wurde. Da die Schlundsonde während des ganzen Versuches nicht entfernt wurde, war ein Verschlucken des Speichels nahezu unmöglich.

Zum Nachweis des Arekolins wurde die miotische Wirkung desselben auf das Katzenauge, wie sie schon Lavagna (44) für den Menschen nachgewiesen hat, und die Wirkung auf das Froschherz verwendet.

Bei einem Kontrollversuch wurden einer Katze 10 Tropfen der 0,1%igen Lösung von *Arecolinum hydrobromicum*, das ist weniger als 0,4 mg, in das eine Auge gebracht, worauf alsbald Tränen und Lidspasmus auftrat. Diese Reizerscheinungen dauerten wenige Minuten, dann erfolgte eine kleine Injektion der Hornhaut im äußeren, unteren Quadranten, klonische Kontraktionen der Iris, dann Miose, die allmählich zunimmt und nach 10 Minuten das Sehloch zum Verschwinden bringt. Sie dauerte 32 Minuten, um dann langsam nachzulassen, bis nach 1 Stunde gleiche Pupillenweite wie am nicht-behandelten Auge wieder erreicht war. Als weiterer Nachweis des Arekolins wurde die vaguserregende Fähigkeit des Giftes am Froschherz benützt. Bei den Kontrollversuchen wurden sechs 33—35 g schwere Eskulenten gefenstert und von der gebrauchten Lösung den einzelnen Fröschen Mengen von 0,02—1,0 mg Alkaloidgehalt unter die Schenkelhaut gespritzt. Dabei wurden folgende Schwankungen in der Herztätigkeit festgestellt:

Frosch 1.

33 g Gewicht, normal 49 Pulse, 0,02 mg Arekolin.

Nach 3 Minuten zeigt der Frosch Unbehagen, würgt. Eine Veränderung in der Herztätigkeit tritt nicht ein.

Frosch 2.

35 g Gewicht, normal 48 Pulse, 0,03 mg Arekolin.

Nach 6 Minuten 42 Pulse, nach 8 Minuten 36 Pulse, nach 10 Minuten 43 Pulse, nach 11 Minuten 46 Pulse, dann Erholung.

Frosch 3.

34 g Gewicht, normal 51 Pulse, 0,05 mg Arekolin.

Nach 3 Minuten 42 Pulse, nach 6 Minuten 36 Pulse, nach 9 Minuten 31 Pulse, nach 12 Minuten 38 Pulse, nach 13 Minuten 43 Pulse, dann Erholung.

Frosch 4.

33 g Gewicht, normal 48 Pulse, 0,1 mg Arekolin.

Nach 1 Minute 46 Pulse, nach 3 Minuten 20 Pulse, nach 6 Minuten 5 Pulse, nach 9 Minuten 12 Pulse, nach 12 Minuten 10 Pulse, nach 15 Minuten 14 Pulse, nach 16 Minuten 18 Pulse, nach 20 Minuten 40 Pulse, dann allmähliche Erholung.

Frosch 5.

35 g Gewicht, normal 48 Pulse, 0,5 mg Arekolin.

Nach 2 Minuten 14 Pulse, sehr unregelmäßig, nach 4 Minuten Stillstand, nach 7 Minuten Injektion von 0,5 mg Atropin, nach 9 Minuten 12 Pulse, nach 11 Minuten 31 Pulse, nach 14 Minuten Erholung.

Frosch 6.

34 g Gewicht, normal 49 Pulse, 1,0 mg Arekolin.

Nach 2 Minuten Stillstand, nach 7 Minuten Injektion von 1,0 mg Atropin, nach 15 Minuten noch kein Puls; Herztod.

Es soll also die deutliche Verlangsamung der Herztätigkeit auf Grund der Giftwirkung des Arekolins als Nachweis benützt werden.

Die Behandlung der Magenspülflüssigkeiten und der Speichelflüssigkeiten war ähnlich wie beim Atropin. Nach Neutralisierung der Gemische wurde eingedampft, der Rückstand mit destilliertem Wasser verrieben, abfiltriert und die so gewonnenen Flüssigkeiten am Katzenauge und am Frosch geprüft.

Versuch 6.

Hund 8500 g schwer, 0,008 g Arekolin.

Ansheberung nach 25, 35, 45 und 55 Minuten.

Reaktion der Spülflüssigkeiten negativ. Speicheluntersuchung negativ.

Versuch 7.

Hund 8600 g schwer, 0,02 g Arekolin.

Ausheberung nach 20, 40, 60 und 80 Minuten.

Reaktion der Spülflüssigkeiten negativ. Speicheluntersuchung negativ.

Versuch 8.

Hund 8500 g schwer, 0,04 g Arekolin.

Ausheberung nach 18, 32, 48 und 70 Minuten.

Sämtlicher Speichel gesammelt.

Reaktion der Spülflüssigkeiten negativ. Speicheluntersuchung negativ.

Versuch 9.

Hund 8700 g schwer, 0,075 g Arekolin.

Ausheberung nach 5, 12, 28, 42 und 58 Minuten.

Vollständige Speichelsammlung.

Spülflüssigkeiten ergeben keine Reaktion; die Speichelprobe erzeugt dagegen nach 14 Minuten eine typische Miose am Katzenauge. Die aus dem gleichen Versuch gewonnene Speichelmenge ergibt am Froschherz folgende Erscheinungen:

Nach 1 Minute 45 Herzschläge, nach 3 Minuten 21 Herzschläge, nach 6 Minuten 9 Herzschläge, nach 9 Minuten 5 Herzschläge, worauf langsam Erholung bis auf 32 Herzschläge eintritt.

Beim Vergleich der in den Kontrollversuchen am Katzenauge und auch beim Frosch 4 benützten Alkaloidmengen läßt sich schätzungsweise das in der Versuchsreihe 9 im Maulspeichel wiedergefundene Arekolin messen.

Zusammenfassend ergibt sich, daß das Arekolin bei Einverleibung von 1—5 mg pro Kilogramm Hund im Magen und im Speichel nicht nachweisbar ist, während bei größeren Giftmengen (Grenze der letalen Dosis) eine Ausscheidung durch die Speicheldrüsen feststeht. Jedoch ist dies eine außerordentlich kleine Menge, etwa der 750. Teil des injizierten Arekolins. Würde im Magen in einem solchen Falle das Alkaloid gefunden, so könnte es sich nur um verschluckten Speichel handeln. Es ist nicht ausgeschlossen, daß neben der Ausscheidung durch die Speicheldrüsen auch eine solche durch die Bronchialschleimhaut erfolgen könnte.

Hinsichtlich der Wirkung des Arekolins auf den Hund wurde gelegentlich der Versuche beobachtet, daß alsbald nach der Einverleibung eine bedeutende Erweiterung der Pupillen auftritt. Bei den kleineren Dosen war die abführende Wirkung prompt, während bei den höheren und höchsten Gaben die Schädigung des Vagus und die

speicheltreibende Kraft bedeutend in den Vordergrund kommt, ein Kotabsatz in diesen Fällen überhaupt nicht erfolgte. Es scheint auch kurz nach der Injektion erst eine Antiperistaltik aufzutreten und im Anschluß daran eine vermehrte Peristaltik. Es wurde nämlich bei allen ersten Ausheberungen im Mageninhalt Galle und geringe Mengen Dünndarminhalt gefunden, während bei den zweiten Ausheberungen von dem nach der ersten Magenentleerung eingegossenen Wasser nur mehr sehr geringe Mengen wiedergefunden wurden, dieses also schnell in den Darm übergetreten war. Eine anthelmintische Wirkung bei einem mit Tänien behafteten Hunde war nicht zu konstatieren. Die therapeutische Höchstdosis (Laxans, Resorbens) für den Hund beträgt 0,001—0,0015 g pro Kilogramm Körpergewicht.

Das Atropin ist bei hoch toxischen Dosen ein Gegengift des Arekolins.

Physostigmin.

Das Physostigmin ist für Fleischfresser ein sehr heftiges Gift. Kleine Hunde sterben schon nach 5, größere nach 10 mg. Im Vergiftungsbilde tritt vor allem die hochgradige Muskelschwäche und die lähmende Wirkung auf die Atmung hervor. Schwanken beim Gehen, Zusammenstürzen, fibrilläre Muskelzuckungen, als ob das Tier stark friere, sind die typischen Anzeichen der beginnenden Vergiftung. Bei größeren Dosen wird die Atmung deutlich schneller, unregelmäßig und allmählich dyspnoisch. Dabei ist eine Giftwirkung auf das Herz nicht vorhanden, denn es gelingt, durch künstliche Atmung die vergifteten Tiere am Leben zu halten, wobei das Herz kräftige Kontraktionen macht. Nach Kobert (45) wird der größte Teil des Physostigmins im Organismus zersetzt. Genauere Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse sind in der Literatur nicht zu finden. Es ist auch sehr schwierig, die Abscheidung des Physostigmins aus Untersuchungsmaterial zu bewerkstelligen. Infolge der leichten Zersetzlichkeit (schon am Licht tritt Rotfärbung auf) muß möglichst unter Lichtabschluß und bei niedriger Temperatur gearbeitet werden. Dagegen ist der Nachweis am Katzenauge sehr einfach. Nach Einbringung geringster Spuren bis zu $\frac{1}{2000}$ mg tritt noch Miose auf. Um in Untersuchungsmaterial das Physostigmin nachzuweisen, empfiehlt sich eine Ausschüttelung mit Benzin, Äther, Amylalkohol oder Chloroform, eventuell dann Prüfung eines Tropfens des Verdunstungsrückstandes am Katzenauge. Bleibt eine Reaktion aus, so ist kein unverändertes Physostigmin im Untersuchungsmaterial vorhanden.

Eigene Versuche.

Die Versuchsreihe über Physostigmin wurde unter gleichen Verhältnissen durchgeführt wie bei den vorherbehandelten Alkaloiden. Injiziert wurde das Gift in 0,1%iger stets frisch bereiteter Lösung des schwefelsauren Salzes subkutan in die untere Bauchgegend. Einlegen der Magensonde, Ausheberung des Magens, wie oben, in verschiedenen Zeiträumen, Speichelsammlung während der ganzen Dauer eines jeden Versuches. Die gewonnenen Untersuchungsflüssigkeiten wurden mit tropfenweise zugesetzter Natriumkarbonatlösung alkalisiert und dann mit Äther ausgeschüttelt, die Rückstände nach der Verdampfung des Äthers mit einigen Tropfen destillierten Wassers verrieben und dann so in das Katzenauge gebracht, daß die Flüssigkeit den Augapfel völlig bedeckte und möglichst lange einwirken konnte.

Bei einem Kontrollversuch trat nach Einbringung eines Tropfens der verwendeten Lösung (weniger als $\frac{1}{50}$ mg) bereits nach 8 Minuten deutliche Verengung der Pupille ein.

Zum chemischen Nachweis wurden die Untersuchungsflüssigkeiten ebenfalls alkalisiert, mit Äther ausgeschüttelt und der Rückstand nach dem Verdampfen des Äthers bei etwas Wasserzusatz mit Natronlauge geschüttelt. Auftreten einer Rotfärbung würde auf Anwesenheit des Alkaloides schließen lassen. Ein anderer Weg ist, Natriumamalgam zuzusetzen. Auch dann bedeutet Rotfärbung eine positive Reaktion.

Bei Kontrollversuchen gelang die chemische Reaktion auch dann, wenn der Untersuchungsflüssigkeit statt frischer Physostigminlösung 6 Monate alte Lösungen zugesetzt worden waren, die also bereits zersetztes oder modifiziertes Eserin enthielten. Der Nachweis des unveränderten Alkaloides ist demnach nur dann gegeben, wenn neben der chemischen auch die pharmakologische Reaktion gelungen ist.

Versuch 10.

Hund 8700 g schwer, 0,001 g Physostigmin.

Ausheberungszeit nach 15, 30 und 45 Minuten.
Speichelsammlung während des ganzen Versuches.
Reaktion negativ.

Versuch 11.

Hund 8800 g schwer, 0,003 g Physostigmin.

Ausheberungszeit nach 20, 40 und 60 Minuten.
Reaktionen negativ.

Versuch 12.

Hund 8650 g schwer, 0,004 g Physostigmin.

Ausheberungszeit nach 25 Minuten.

Da eine Giftwirkung an diesem Tier bis zur ersten Ausheberung nicht zu beobachten ist, werden 2 mg subkutan nachgegeben. Auch daraufhin ist das Vergiftungsbild durchaus nicht sehr typisch.

Weitere Ausheberungszeit nach 30, nach 50, nach 60 Minuten nach der ersten Injektion. Die gesammelten Magenspüfflüssigkeiten ergeben weder eine pharmakologische, noch eine chemische Reaktion. Der Speichel, der erst 1 Stunde nach der Injektion erheblicher zu fließen beginnt, ergibt ebenfalls eine negative Reaktion.

Versuch 13.

Hund 8600 g schwer, 0,005 g Physostigmin.

Es ist der gleiche Hund nach 8tägiger Ruhepause. Die Wirkung ist im Verhältnis zu der großen angewandten Giftmenge nicht sehr ausgeprägt. Die Hauptveränderung zeigt die Atmung: kräftiger kurzer Husten mit Expektoration von Bronchialsekret nach 21 Minuten.

Ausheberung nach 30, 45 und 65 Minuten. Pharmakologische und chemische Untersuchung der Ausheberungsflüssigkeiten negativ. Die auffallend geringe Speichelmenge wie auch das gesammelte Bronchialsekret ergeben ebenfalls keine Reaktion.

Versuch 14.

Hund 8600 g schwer, 0,005 g Physostigmin nach 8tägiger Pause.

Der Versuch wurde unter gleichen Bedingungen wiederholt.

Die Erscheinungen der Gewöhnung sind noch erheblich ausgeprägter wie im letzten Versuch. Ein Nachweis des Alkaloides durch eine der Reaktionen in irgendeiner Form gelingt nicht.

Eine Ausscheidung von Physostigmin durch die Magenschleimhaut und die Speicheldrüsen erfolgt also nach diesen Versuchsergebnissen nicht, oder in nicht mehr nachweisbaren Mengen (weniger als $\frac{1}{50}$ mg). Auch Derivate konnten nicht gefunden werden. Es scheint also, daß das Alkaloid, soweit nicht noch eine Ausscheidung durch die Nieren erfolgt, im Körper des Hundes zer setzt wird.

Papaverin.

Das Papaverin wird pharmakologisch zur Codeingruppe gerechnet. Die letzten Jahre haben dieses Alkaloid in der Humanmedizin zu größerer Verbreitung gebracht, während in der Veterinärmedizin ein nennenswerter Verbrauch wohl kaum zu bemerken war. Die Wir-

kung auf den Hund ist eine ausgesprochene aber geringgradig hypnotische, die Resistenz des Hundes eine ähnlich große wie beim Morphin. Über die Ausscheidungsverhältnisse des Papaverin ist aus der Literatur nichts zu referieren. Der Nachweis des Alkaloides gelingt chemisch durch Froehdesches Reagens (konzentrierte reine Schwefelsäure, die in jedem Kubikzentimeter 0,01 molybdänsaures Natron oder Ammonium enthält, durch gelindes Erwärmen frisch zubereitet). Durch Ammoniak, Kali, neutrales, saures, kohlen-saures Natron wird es aus seinen Lösungen gefällt. Will man auf Papaverin untersuchen, so werden die saueren wässerigen Auszüge mit Benzol gereinigt und dann aus ammoniakkalischer Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt.

Eigene Versuche.

Das Papaverin wurde jeweils in 1%iger Lösung des salzsauren Salzes subkutan einverleibt. Die Lösung wurde für jeden Versuch frisch hergestellt. Zum Nachweis aus den Untersuchungsflüssigkeiten wurde folgendes Verfahren angewendet:

Die Flüssigkeiten wurden filtriert, das Filtrat mit Ammoniak im Überschuß versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Verdampfen des Chloroforms wurden die jeweiligen Rückstände mit Froehdeschem Reagens geprüft. Dieses Reagens wurde stets frisch hergestellt und, um Irrtümer zu vermeiden, Kontrollversuche durchgeführt. Zunächst wurde das benützte Chloroform verdampft und der in der Glasschale gebliebene Rückstand mit dem Froehdeschen Reagens versetzt. Eine Färbung trat nicht auf. Des weiteren wurde zur Kontrolle die zur Injektion benützte Lösung des salzsauern Salzes des Papaverins mit dem Gehalt von 2 mg ebenfalls mit dem Reagens geprüft. Es trat sofort eine Grünfärbung auf, die alsbald ins Blaue, beim Erhitzen ins dunkel Violette und dann ins Rote überging. Bei Verwendung einer Lösung von 0,5 mg tritt sofort deutliche Grünfärbung auf, die nach längerem Stehen blau und dann violett wird. Bei einem Gehalt von 0,1 mg tritt nach einigen Minuten schleierförmige Grünfärbung auf, die beim Erhitzen nach wenigen Minuten dunkelgrün wird. Bei 0,05 mg Alkaloidgehalt der Lösung ist nach Zusatz des Reagens nur eine Spur Grünfärbung zu bemerken. Erst nach längerem Erhitzen wird die Färbung deutlicher. Um ganz sicher zu gehen, wurde auch das frisch hergestellte Reagens einige Minuten gekocht; es zeigte sich keine Änderung der Farbe.

Versuch 15.

Hund 8200 g schwer, 0,08 g Papaverin.

Der Hund zeigt Mattigkeit, Ermüdung, geringes Zittern der Muskulatur, Trockenheit der Maul- und Nasenschleimhäute.

Ausheberungszeit nach 15, 25 und 50 Minuten.

Speichelgewinnung gering.

Reaktion der beiden Flüssigkeiten negativ.

Versuch 16.

Hund 8200 g schwer, 0,12 g Papaverin.

Ausgesprochene Schläfrigkeit und träge Bewegungen, Abstumpfung der Reflexe tritt bereits kurze Zeit nach der Injektion auf.

Ausheberungszeit nach 10, 20, 40 und 60 Minuten.

Nach dem Versetzen mit dem Froehdeschen Reagens ist in keiner der Flüssigkeiten eine Farbenreaktion zu erkennen. Nach Erhitzen tritt nach 15 Minuten eine gelbgrüne Färbung auf, die sich nach längerem Stehen deutlich grün zeigt.

Versuch 17.

Hund 8600 g schwer, 0,16 g Papaverin.

10 Minuten nach der Injektion tritt starke Schläfrigkeit, Zittern der Ohren, des Schweifes und der Muskulatur der Extremitäten auf. Schmerzempfindung bedeutend herabgemindert.

Ausheberungszeit nach 30, 60 und 90 Minuten.

Die gesammelten Ausheberungsflüssigkeiten ergeben in ihrem Rückstand mit dem Reagens versetzt bereits nach 10 Minuten eine deutliche Grünfärbung. Beim Erhitzen geht die Farbe ins Blau über.

Versuch 18.

Hund 10 kg schwer, 0,2 g Papaverin.

Der Hund schläft im Stehen mit seitwärts und rückwärts gebogenem Kopf, die Atmung ist verlangsamt und tief, 10—14 mal in der Minute, die Schmerzempfindung ist abgestumpft, aber nicht aufgehoben. Reflexe schwach.

Ausheberungszeit nach 30, 45 und 60 Minuten.

Speichel nicht zu gewinnen. Bereits nach 2 Minuten zeigt der gewonnene Rückstand unter Einwirkung des Reagens eine deutliche Grünfärbung, die nach dem Erhitzen während 3 Minuten dunkelgrün wird und nach längerem Stehen einen Stich ins Rote zeigt. **Es wird also Papaverin durch die Magendrüsen ausgeschieden.**

Veratrin.

Das Veratrin stellt für den Warmblüter ein außerordentlich starkes Gift dar. Die Ausscheidung aus dem Tierkörper erfolgt nach der mir vorliegenden Literatur durch den Magen und den Harn.

R. Böhm (46) berichtet, daß der Harn eines mit Veratrin vergifteten Hundes bei Fröschen typische Veratrinwirkung nach der Injektion hervorrief (Prévost 47). Das Alkaloid wird also zum Teil unverändert in den Harn ausgeschieden. Masing (48) führte den Nachweis im Harn auf chemischem Wege (Salpetersäurereaktion) und gibt an, von 0,05 g etwa 0,001 g wiedergefunden zu haben. Kunkel (49) schreibt, daß Veratrin offenbar sehr rasch resorbiert und auch schnell wieder durch den Harn als solches ausgeschieden wird. Dragendorff (50) hat es in den von Katzen erbrochenen Massen aufgefunden, bei denen das Erbrechen erst mehrere Stunden nach der Aufnahme eingetreten ist. Demnach wird entweder auf eine langsame Resorption geschlossen oder man erklärt diesen Befund auch so, daß es sich um wieder in den Magen ausgeschiedenes Veratrin handelt. Dragendorff hat die Base auch im Harn, im Blut nachgewiesen, während sie in den Fäzes nicht zu finden war, dagegen im Magen, in den erbrochenen Massen und im Dünndarm. Der untere Dünndarm enthielt etwas mehr. Der Nachweis in der Leber und in den Nieren fällt meist negativ aus. Eine spezielle Untersuchung über die Ausscheidung des Veratrans im Magen hat Bongers (3) vorgenommen. Ein Hund erhielt 0,01 g Veratrin in 5 Teilen Alkohol und 45 Teilen Wasser gelöst subkutan injiziert. 2 Stunden nach Beginn des Versuches wurde ihm der Magen ausgespült, die Fäzes, das Erbrochene und die Spülflüssigkeiten wurden zur Trockne eingedampft, mit Alkohol ausgezogen; nachdem dieser verjagt war, wurde der Rückstand mit kohlensaurem Natron alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Der Rückstand des letzteren, mit gleichen Teilen Rohrzucker gemischt, wurde auf ein Schälchen aufgetragen, dessen Wände mit konzentrierter Schwefelsäure benetzt waren. (Veratrinreaktion Dragendorff (50), Weppens Reaktion, Archiv d. Pharm. Bd. 205, S. 112.) Eine Gelbfärbung ließ sich dabei nicht beobachten, doch trat mit der Zeit intensive rote, schließlich blauviolette Färbung auf. Es enthielt also sowohl der Mageninhalt als auch der Kot deutlich nachweisbare Mengen von Veratrin. Durch Gallensäuren, welche eine dem Veratrin ähnliche Reaktion geben, kann hier die Reaktion nicht hervorgerufen sein, weil die Flüssigkeit vor dem Ausschütteln mit Chloroform alkalisch gemacht war und Gallensäuren unter dieser Bedingung nicht in Chloroform übergehen.

Eigene Versuche.

Es wurde versucht, festzustellen, nach welchen Gaben das Alkaloid in den Magen ausgeschieden wird, zu welcher Zeit der Giftwirkung

die Ausscheidung erfolgt und die Menge des ausgeschiedenen Giftes im Magen und Speichel zu schätzen. Als Injektionslösung wurde benutzt 0,1 g Veratrin, mit 2 Teilen Alkohol, in 98 Teilen Wasser gelöst. Die Einspritzung erfolgte subkutan in der Bauchgegend. Als Reaktion zum Nachweis des Giftes in den Untersuchungsflüssigkeiten wurden die Proben mit konzentrierter Salzsäure versetzt und gekocht. Bei einem Kontrollversuch, bei dem $\frac{1}{10}$ ccm der Injektionslösung, also 0,1 mg, mit konzentrierter Salzsäure 2 Minuten gekocht wurde, zeigte sich sofort eine prachtvolle Rotfärbung. Eine deutliche Reaktion wurde noch erzielt bei $\frac{1}{100}$ mg. Die Technik der Gewinnung von Magenspülflüssigkeiten und Speichel war ähnlich wie bei den vorhergehenden Alkaloiden, jedoch war infolge der starken Giftwirkung bei höheren Dosen dem Erbrochenen häufig Galle und Dünndarminhalt beigemischt.

Versuch 19.

Hund 10 000 g schwer, 1 mg Veratrin subkutan.

Als bald nach der Injektion tritt Unruhe auf, Lecken an der Injektionsstelle, Erektionen, gestreckte Kopfhaltung, Gähnen, Atmung sehr vermehrt. Ausheberung nach 30, 60 und 90 Minuten.
Keine Reaktionen bei Mageninhalt und Speichel.

Versuch 20.

Hund 8400 g schwer, 0,8 mg Veratrin subkutan.

Starke Unruhe, Muskelzittern, gestreckte Kopfhaltung, Atmung sehr verstärkt.
Ausheberung nach 20, 30 und 40 Minuten.
Die Reaktionen des Mageninhaltes ergeben einen Stich ins gelbrötliche.

Versuch 21.

Hund 8200 g schwer, 5 mg Veratrin subkutan.

Sehr lebhaftes Schmerzausdrücken, Speichelfluß, Durchfall und Urinentleerungen, sehr verstärkte Atmung. Innerhalb $1\frac{1}{4}$ Stunde 11 mal Erbrechen.

Ausheberung nach 28 und 42 Minuten, außerdem Sammlung des jeweils Erbrochenen.

Die Reaktion tritt bereits nach $2\frac{1}{2}$ Minuten ein, es ist also Veratrin in nachweisbarer Menge vorhanden. Nach den Kontrollversuchen etwa $\frac{3}{100}$ mg.

Versuch 22.

Hund 10 200 g schwer, 10 mg Veratrin subkutan.

Würgen, Speicheln, Erbrechen in kurzen Zwischenräumen, vermehrte Peristaltik, Zittern, nasse Pfoten. Starke Atemnot und Mattigkeit. An-

fälle von starker Erregung wechseln mit Ruhepausen, bei denen starke Mattigkeit und ausgesprochene Atemnot in Erscheinung tritt.

Eine Magenspülung ist ausgeschlossen, da bereits nach 4 Minuten in kurzen, aber unregelmäßigen Zwischräumen Erbrechen auftritt. Die erbrochenen Massen werden gesammelt und ergeben bereits nach $1\frac{1}{2}$ Minuten eine positive Reaktion. Es wurde schätzungsweise $\frac{1}{10}$ mg im Erbrochenen ausgeschieden.

Das Tier ging während der nachfolgenden Nacht ein.

Es ergibt sich aus diesen Versuchen, daß bei Einverleibung von kleinen Dosen Veratrin beim Hund eine Ausscheidung durch den Magen und die Maulspeicheldrüsen nicht erfolgt. Jedenfalls müßte sich diese Ausscheidungsmenge unter $\frac{1}{100}$ mg bewegen, was durch die benützte Reaktion noch nachweisbar wäre. Die Ausscheidung erfolgt mit Sicherheit bei größeren Dosen (5–10 mg bei mittelgroßen Hunden). Sie beträgt schätzungsweise $\frac{1}{100}$ der injizierten Giftmenge.

Zusammenfassung.

Nach der in vorliegender Arbeit erwähnten Literatur und den durchgeführten Versuchsreihen werden von den Alkaloiden von der Blutbahn aus ausgeschieden:

Morphin in den Magen (50%), beim Hund und Kaninchen auch im Harn (bis zu 39%). Kokain bei Katzen in den Magen, bei Kaninchen im Harn (5%). Coffein durch die Magenschleimhaut und durch die Nieren (25%), Theobromin im Harn (33%). Chinin wird im Magen, Kot und Harn ausgeschieden. Chinidin geht in den Harn, Curarin bei Katzen in den Magen und in den Harn über. Strychnin wird beim Hund durch die Magenschleimhaut, die Speicheldrüsen, die Nieren und die Schweißdrüsen eliminiert. Bruzin und Antipyrin werden im Magen wiedergefunden. Atropin findet sich bei der Katze im Harn nur in sehr geringen Mengen, beim Kaninchen zu 15%, beim Hund zu 33,4% des injizierten Alkaloides. Beim Frosch kommt eine Ausscheidung angeblich überhaupt kaum in Betracht, sein entgiftendes Organ ist die Leber. Beim Kaninchen wird der größte Teil des Atropins durch das Blut zerstört.

In einer längeren Versuchsreihe wurden verschiedene Alkaloide Hunden subkutan eingespritzt. Darauf wurde geprüft, ob und nach welcher Zeit diese Stoffe sich im Magen oder im Speichel nachweisen lassen. Hierbei ergab sich, daß Atropin und Physostigmin auch bei Vergiftung durch hohe Dosen weder im Magen noch im Speichel nachgewiesen werden konnte. Arekolin wurde im Speichel, dagegen nicht im Magen vorgefunden. Papaverin und Veratrin werden im

Magen ausgeschieden. Aus den angestellten Versuchen und den in der Literatur enthaltenen Angaben geht hervor, daß die Art und Menge der Ausscheidung von Alkaloiden in den Magen nach subkutaner Einverleibung bei den einzelnen Tieren verschieden ist. Mit wenigen Ausnahmen sind die ausgeschiedenen Giftmengen außerordentlich gering. Für die Resistenz gegen Gifte der Alkaloidreihe kommt also wohl vor allem die Fähigkeit des Organismus zur Zerstörung des Giftes bzw. das Entgiftungs- oder Giftbindungsvermögen der Organe in Betracht. Die Ausscheidung spielt erst in zweiter Linie eine Rolle. Sie erfolgt im allgemeinen vorwiegend durch die Nieren und den Darm, dagegen in geringem Maße durch die Magenschleimhaut und die Speicheldrüsen.

Literatur.

1. Alt, Berl. klin. Wochenschr. 1892, Nr. 24. — 2. Derselbe, Ebenda 1889, Nr. 25, S. 560 ff. — 3. Bongers, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 35, S. 415. — 4. Marmé, Untersuchungen zur akuten und chronischen Morphinvergiftung. Dtsch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 14. — 5. Langer, Über Alkaloidausscheidungen nach dem Magen unter dem Einfluß von in den Magen gebrachten Salzen. Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 45, S. 239. — 6. Leineweber, Dissertation Göttingen 1883, Über Eliminierung subkutan applizierter Arzneimittel durch die Magenschleimhaut. — 7. Tauber, Über das Schicksal des Morphins im tierischen Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 336. — 8. W. v. Kaufmann-Asser, Ausscheidung des Morphins im Harn. Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 54, S. 161. — 8a. E. St. Faust, Über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44, S. 217. — 8b. C. Wachtel, Nachweis und Bestimmung des Morphins und anderer Alkaloide in tierischen Ausscheidungen und Organen. Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 120, S. 265. — 8c. MacCrudden, Über die Ausscheidung des Morphins unter dem Einflusse den Darm lokal reizender Stoffe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 374. — 8d. A. Heffter, Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn. II. Teil. Ergebnisse d. Physiol. 4. Jahrg. 1905, Bd. 184. — 8e. Helmzing, Über den Nachweis des Kokains im Tierkörper. Dissertation Dorpat 1886. — 9. Wiechowski, Schicksale des Kokains und Atropins im Tierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 46, S. 155. — 10. Rifätwachdani, Schicksale des Kokains und Ekgonins im Organismus. Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 54, S. 83. — 11. Schutzkwer, Das Coffein und sein Verhalten im Tierkörper. Dissertation Königsberg 1882. — 12. Rost, Über die Ausscheidung des Coffeins und Theobromins im Harn. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 36, S. 56. — 13. Albanese, Über das Verhalten des Coffeins und Theobromins im Organismus, 1895, Bd. 35, S. 449. — 14. Katz, Über die Ausscheidung und Bestimmung des Chinins. Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 36, S. 144. — 15. Schmitz, Über die Ausscheidung und Bestimmung des Chinins im Harn und Fäzes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 56, S. 301—313. — 15a. Lewin, Die Nebenwirkungen der Arzneimittel, 2. Aufl. Berlin 1893, S. 536. — 16. Kandidoff, Wratsch, 1893, Nr. 13, referiert Wiener med. Presse 1893,

- Nr. 41. — 17. H. Hartmann und L. Zilla, Das Schicksal des Chinins im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 83, S. 221. — 18. E. Wiechmann, Über die Ausscheidung des Chinidins im Harn. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1919, Bd. 7, S. 155. — 19. Koch, Versuch über die chemische Nachweisbarkeit des Curarins. Dissertation Dorpat 1870. — 20. Riget, Dictionaire de Physiologie. — 21. Fröhner, Toxikologie für Tierärzte 1910, S. 233. — 22. v. Oettingen, Über das Verhalten des Atropins im Organismus des Frosches. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 83, S. 381. — 23. Fleischmann, Atropinvergiftungen durch Blut. Ebenda 1910, Bd. 62, S. 519. — 24. Metzner, Mitteilungen über Wirkung und Verhalten des Atropins im Organismus. Ebenda 1912, Bd. 68, S. 110. — 25. Heffter, Beiträge zur Kenntnis der Atropinresistenz des Kaninchens. Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 40, S. 47. — 26. Derselbe, Ebenda S. 55. — 27. Dragendorff, Pharmazeutische Zeitschr. f. Rußland 1866. — 28. Cloetta, Über Gewöhnung an Atropin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 64, S. 417. — 29. Wiechowski, Über das Schicksal des Kokains und Atropins im Tierkörper. Ebenda 1901, Bd. 46, S. 155. — 30. Vierteljahresschrift für gerichtliche Medizin 1886, Bd. 44. — 31. Modica, Malys Jahresbericht 1898, S. 136. — 32. Vamossy, Archiv. internationale de Pharmacologie. 1904, Bd. 13, S. 155–204. — 33. Woronzow, Internat. Beiträge z. path. u. therap. Ernährungsbiologie, Hft. 3, S. 2. — 34. Kunkel, Handbuch der Toxikologie 1901, S. 701. — 35. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen 1906, S. 1047. — 36. Mehnert, Über die Atropinausscheidung durch die Magenschleimhaut. Dissertation Würzburg 1893. — 37. Arima, Über paradoxe Speichelsekretion bei chronischer Atropinvergiftung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1918, Bd. 83, S. 3. — 38. Fröhner, Untersuchungen über Arekolin, ein Ersatzmittel für Pilocarpin und Eserin. Monatshefte f. prakt. Tierheilk. 1894, Bd. 5, S. 353. — 39. Flesch, Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Arekolins. Dissertation Kiel 1895. — 40. Coenders, Vergleich zwischen Arekolin- und Physostigminwirkungen beim Tier. Dissertation Gießen 1904. — 41. Pätz, Beiträge zur Kenntnis der Wirkungen des Arekolins auf den Darm. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1910, Bd. 7, S. 577. — 42. Marmé, Arecanüsse. Therap. Monatshefte. Bd. 4, S. 291. — 43. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen 1906, Bd. 2, S. 1073. — 44. Lavagna, Experimentelle Notizen über die physiologischen Wirkungen eines neuen miotischen Alkaloides (Arekolin). Therap. Monatshefte 1895, S. 364. — 45. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen 1906, Bd. 2, S. 1088. — 46. Böhm bei Heffter, Handbuch d. exp. Pharm. 1920, Bd. 2, S. 250. — 47. Prévost, Recherches expérimentales relatives à l'action de la vératrine. Gaz. méd. de Paris 1867, Bd. 69, S. 120, 148, 167. — 48. Masing, Beitrag für den gerichtlichen Nachweis des Strychnins und Veratrins in tierischen Flüssigkeiten und Geweben. Dissertation Dorpat 1868. — 49. Kunkel, Handbuch der Toxikologie 1901, S. 769. — 50. Dragendorff, Die gerichtlich-chemische Ermittlung von Giften 1895, S. 268.