XIV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Über Resorption und Ausscheidung von Strychnin nach parenteraler Einverleibung der Strychninbase beim Meerschweinchen.

Von

Dr. med. **Rudolf Kuenzer.**

Daß Strychnin nach Einnahme von medizinischen Dosen und bei Vergiftungen zum Teil unverändert durch den Harn ausgeschieden wird, kann als feststehend angesehen werden. Hiernach sind die Ansichten älterer Autoren, wie z. B. Cloettas¹⁾ und Plugges²⁾, die bei ihren Versuchen im Harn kein Strychnin oder nur ganz geringe Prozentteile fanden und deshalb eine sehr weitgehende Veränderung des Strychnin im tierischen Körper annahmen, nicht mehr aufrecht zu erhalten. Über die Menge der Ausscheidung, deren Beginn und Dauer gehen die Angaben aber sehr auseinander.

Ogle³⁾ fand in 32 kg Harn nur Spuren von Strychnin. Die größte Menge konnten wohl Kobert und Rautenfeld⁴⁾ nachweisen, nämlich in Blut, Harn und Spülflüssigkeit zusammen etwa 50—75 % des einverleibten Quantum.

Der Beginn der Ausscheidung setzt sehr frühzeitig ein; bei Einnahme von medizinischen Dosen nach Draggendorf in einigen Stunden, bei tödlichen Dosen nach Ipsen⁵⁾ in den ersten 5 Minuten. Zu ähnlichen Resultaten kamen Kratter⁶⁾, v. Rautenfeld, Plugge.

Über die Dauer der Ausscheidung wurde folgendes festgestellt: v. Rautenfeld⁴⁾ gelang der Strychninnachweis nach Eingabe von 5 mg

1) Virchows Archiv für patholog. Anatomie u. Physiologie Bd. 35, S. 674.

2) Archiv du Pharmacie 1883, S. 641.

3) Virchows Archiv für patholog. Anatomie u. Physiologie Bd. 35, S. 671.

4) Über die Ausscheidung des Strychnins. Inaug.-Dissert. 1884.

5) Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Med. 3. F., 4, 15, 1882.

6) Kratter, Wiener med. Wochenschr. 1882, Nr. 8, 9, 10.

bis zum 6. Tage, Plugge¹⁾ sogar 8 Tage lang. Kratter²⁾ fand Strychnin nach einmaliger Eingabe von medizinischen Dosen von 7,5 mg während der ersten 24 Stunden im Harn, nach wiederholter Einnahme bis zum Ende des 2. Tages nach der letzten Aufnahme.

v. Rautenfeld³⁾ untersuchte außerdem bei vergifteten Katzen das Blut aus den großen Gefäßen und die Leber und fand stets Strychnin. Nach seiner Ansicht ist die Leber das Organ, das Strychnin zurückhält und nur in kleinen Mengen an den Körper abgibt. Kratter²⁾ weist diese Auffassung zurück; er glaubt, daß das subkutan oder per os eingenommene Gift rasch wieder völlig eliminiert wurde, ohne daß eine Ablagerung in den Organen stattfände. Sonnenschein und Wilkins⁴⁾ fanden bei einem mit Strychnin vergifteten Manne etwa die Hälfte des Giftes im Magen, während die Untersuchung der übrigen Organe negativ ausfiel.

Die bisherigen Untersuchungen leiden an dem technischen Übelstand, daß die verwandte chemische Methode des Giftnachweises beim Reinigungsverfahren der untersuchten Sekrete und Organe mit großen Verlusten arbeitet, und deshalb die Vergiftung im Experiment mit großen, meist tödlichen Dosen vorgenommen werden mußte. Negative Befunde mit ertragbaren Dosen können deshalb nur von verminderter Beweiskraft sein und positive mit großen tödlichen Dosen möglicherweise nur den Spezialfall der Strychninüberschwemmung darstellen.

Die Kombination einer von Prof. W. Straub geübten Technik der wirkungslosen Strychninapplikation mit der sehr empfindlichen biologischen Methode des Strychninnachweises⁵⁾ ließen präzisere Aufschlüsse über die Schicksale des Strychnins im Tierkörper erwarten. Diese Technik beruht auf der relativen Resistenz der Meer-schweinchen gegen Strychnin einerseits und der Schwerlöslichkeit der Strychninbase andererseits.

Die tödliche Minimaldosis des salpetersauren Strychnins bei subkutaner Einverleibung ist (Kobert)

für Kaninchen	0,6	mg	pro	Kilogramm
» Katzen	0,75	»	»	»
» Hunde	0,75	»	»	»
» Fische	1,00	»	»	»

1) Archiv du Pharmacie 1883, S. 641.

2) Kratter, Wiener med. Wochenschrift 1882, Nr. 8, 9, 10.

3) Über die Ausscheidung des Strychnins. Inaug.-Dissert. 1884.

4) Wilkins, The Lancet, Mai 1857.

5) Siehe H. Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Berlin-Wien 1911.

Dagegen fand ich für Meerschweinchen, daß die Dosis von 3,7 mg pro Kilogramm erst eine nur kurze Zeit anhaltende Reflexsteigerung veranlaßt, während die Dosis letalis minima weit höher liegt.

Die Wasserlöslichkeit der Strychninbase ist nun so gering, daß man den Tieren 100 mg und mehr als feine Verreibung subkutan applizieren kann, ohne daß die Tiere auch nur eine Andeutung von Strychninwirkung zeigen.

Sollte es sich herausstellen, daß derartige, mit einem Strychnindepot versehene Tiere Strychnin ausscheiden, so wäre durch quantitative Messung oder Schätzung des Strychninumsatzes manches über den Mechanismus der Strychninwirkung zu ermitteln.

Auf Veranlassung von Prof. W. Straub¹⁾ habe ich eine derartige Untersuchung in Angriff genommen.

Zu diesem Zweck wurde an so vorbereiteten Tieren die Resorption und Ausscheidung des injizierten Giftes durch regelmäßige Untersuchungen des Harns und Kotes studiert, wie auch in einigen Fällen das injizierte Bein, die Leber und in einem Falle der Magen-Darmtraktus auf Strychnin verarbeitet. Zum physiologischen Nachweis wurden Temporarien verwendet, durch Einspritzung der Lösungen in den Brustlymphsack; zum quantitativen chemischen Nachweis diente in einigen Fällen die Kaliumbichromat-Schwefelsäureprobe.

1) Bemerkung dazu von W. Straub. Ich habe diese Art der Applikation des Giftes als Vorlesungsversuch ausgearbeitet zur Demonstration der Tatsache, daß Alkaloide als wasserunlösliche Basen unwirksam und als Salze wirksam sind. Zu diesem Zweck bekommt das Meerschweinchen eine frisch bereitete Verreibung von kristallinischem, basischen Strychnin in der Menge von etwa 0,1 g in 1 ccm destilliertem Wasser suspendiert unter die Haut eines Schenkels subkutan injiziert. Nachdem das Tier eine halbe Stunde lang keinerlei Erscheinungen gezeigt hat, bekommt es an dieselbe Stelle eine Injektion von sehr verdünnter Essigsäure und stirbt nach wenigen Minuten unter typischen Strychninsymptomen. Zum Gelingen des Versuches ist es wichtig, die Strychninbase erst kurz vor dem Versuch im Achatmörser mit Wasser fein anzureiben. Nach längerem Stehen würde die wässrige Anreibung tödlich wirken (Hydratbildung?). Ebenso gelingt der Versuch nur am Meerschweinchen und mißlingt z. B. am Kaninchen, was schon a priori für die Resorbierbarkeit der Strychninbase spricht. Auch am Meerschweinchen kommen zuweilen noch nachträglich Wirkungen vor, die dann immer tödlich waren. Welche Umstände eine derartige plötzlich größere Resorption aus dem Depot bedingen, läßt sich nicht angeben, indessen dürften Milieuänderungen im Tierkörper nicht bedeutungslos sein. So konnte ich in einem Falle beobachten, daß ein von Dr. Kuenzer aus dem Versuch entlassenes Tier, das acht Tage vorher das Strychnindepot bekam, zugrunde ging, als es mit Heu gefüttert wurde, und zwar an der akuten Strychninvergiftung.

Der Harn wurde mit Weinsäure angesäuert und folgendermaßen behandelt: Zuerst wurde sein Volumen auf etwa 30 ccm eingedampft, sodann filtriert und einige Male sauer (zur Entfettung) mit Äther ausgeschüttelt, bis der Äther völlig klar und farblos war. Hierauf wurde der Harn mit Natronlauge alkalisch gemacht und neuerdings mit Äther mehrmals ausgeschüttelt. Der nunmehr das Alkaloid enthaltende Ätherextrakt wurde eingedampft und der Rückstand mit schwach salz- oder schwefelsaurem Wasser aufgenommen, filtriert und mit Natriumkarbonat nahezu neutralisiert. Das Endvolumen betrug 3—4 ccm.

Die Beine mit dem noch nicht resorbierten Strychnin, die Leber, Kot und Eingeweide wurden möglichst zerkleinert und zerrieben, sodann mit weinsaurem Alkohol mehrmals etwa 3 Stunden ausgekocht. Der Alkohol wurde nach dem Erkalten abgegossen, abgedampft und der Rückstand in derselben Weise weiter behandelt wie beim Harn.

Es sollte zunächst nur der Nachweis erbracht werden, ob von der Injektionsstelle aus eine Resorption stattfindet und eine Ausscheidung durch Harn und Kot vor sich geht; genaue quantitative Auswertungen waren nicht beabsichtigt. Im ganzen wurden fünf Meerschweinchenversuche gemacht und die Resultate in den folgenden Tabellen zusammengestellt. Ich schicke zunächst eine Tabelle voraus, die die Meßversuche an Fröschen mit dem reinen Strychnin. nitricum enthält.

Injektion von Strychnin. nitr.

Frosch- gewicht g	Injiziertes Strychnin mg	Reflex- steigerung	Krämpfe	
			Beginn	Dauer
25	0,2	—	nach 2 Minuten	etwa 3½ Stdn.
25	0,1	—	» 5 »	(Tod)
22	0,05	nach 10 Minuten	» 30 »	etwa 12 Std.
30	0,03	» 30 »	—	—
25	0,02	» 40 »	—	—
25	0,01	—	—	—

Strychninversuche an Meerschweinchen.

Meerschweinchen Nr. 1, injiziert am 27. II. 0,05 g Strychnin. pur.

Urin vom 2. III.: Endvolumen des Extraktes: 4 ccm.

Frosch- gewicht g	Injizierte Menge ccm	Reflex- steigerung	Krämpfe		Entspricht Strychnin mg
			Beginn	Dauer	
35	0,5	—	—	—	—
30	1,0	nach 35 Min.	nach 45 Min.	6—7 Std.	etwa 0,04
24	0,5	» 45 »	—	—	» 0,02
25	0,25	—	—	—	—

Resultat: Im Urin also etwa 0,16 mg Strychnin.

Meerschweinchen Nr. 1 am 2. III. getötet.

Beinextrakt, Endvolumen: 3 ccm.

Frosch- gewicht g	Injiziertes Extrakt ccm	Reflex- steigerung	Krämpfe		Entspricht Strychnin mg
			Beginn	Dauer	
22	0,15	—	—	—	—
25	0,25	nach 10 Min.	nach 50 Min.	Tod	etwa 0,05
30	0,5	» 25 »	» 35 »	7—8 Std.	» 0,05
35	1,0	» 10 »	» 15 »	etwa 9 Std.	» 0,06

Resultat: Im Bein etwa 0,95 mg Strychnin.

Leberextrakt-Endvolumen: 2 ccm Verlust bei der Verarbeitung. Injektion von 1,5 ccm. Keine Reaktion.

Meerschweinchen Nr. 2, injiziert am 2. III. 0,1 g Strychnin. pur.

Urin vom 4. III. Endvolumen: 4 ccm.

Frosch- gewicht g	Injizierte Menge ccm	Reflex- steigerung	Krämpfe		Entspricht Strychnin mg
			Beginn	Dauer	
25	0,15	—	—	—	—
20	0,25	nach 15 Min.	nach 25 Min.	6—7 Std.	0,04
24	0,5	» 15 »	» 25 »	etwa 9 Std.	0,04
38	1,0	» 35 »	» 45 »	» 12 »	0,05

Resultat: Im Urin etwa 0,45 mg Strychnin.

Meerschweinchen Nr. 2 am 4. III. getötet.

Beinextrakt Endvolumen: $3\frac{1}{2}$ ccm. Wird nach dem ersten Versuch noch mit fünf Teilen Wasser und nach dem dritten Versuch mit 25 Teilen Wasser verdünnt.

Frosch- gewicht g	Injiziertes Extrakt ccm	Reflex- steigerung	Krämpfe		Entspricht Strychnin mg
			Beginn	Dauer	
30	0,5	nach 5 Min.	nach 10 Min.	n. $1\frac{1}{4}$ St. Tod	0,08
35	0,5 ($\frac{1}{5}$)	» 10 »	» 15 »	—	0,04
20	0,25 ($\frac{1}{5}$)	» 15 »	» 30 »	—	0,05
22	0,5 ($\frac{1}{25}$)	» 20 »	» $1\frac{3}{4}$ Std.	8—9 Std.	0,025
25	0,25 ($\frac{1}{25}$)	» 1 Std.	—	—	—

Im Bein etwa 3,5 mg Strychnin. Leberextrakt-Endvolumen: 3 ccm. Injektion von 1,5 ccm. Keine Reaktion.

Meerschweinchen Nr. 3, injiziert am 5. III. 0,1 g Strychnin.
 Urin vom 7. III. Endvolumen: 4 ccm.

Frosch- gewicht g	Injizierte Menge ccm	Reflex- steigerung	Krämpfe		Entspricht Strychnin mg
			Beginn	Dauer	
26	0,3	angedeutet	—	—	—
27	0,5	nach 50 Min.	—	—	0,03

Resultat: Im Urin 0,24 mg Strychnin.

Kot vom 7. III. und 9. III. zusammen. Endvolumen: 3 ccm.

Frosch- gewicht g	Injizierte Menge ccm	Reflex- steigerung	Krämpfe		Entspricht Strychnin mg
			Beginn	Dauer	
23	1,0	nach 20 Min.	nach 50 Min.	7 St.	0,04

Resultat: Gesamtmenge: 0,12 mg Strychnin.

Meerschweinchen Nr. 3, in der Nacht vom 10. III. zum 11. III. gestorben.
 Beinextrakt. Endvolumen: 3 1/2 ccm.

Frosch- gewicht g	Injiziertes Extrakt ccm	Reflex- steigerung	Krämpfe		Entspricht Strychnin mg
			Beginn	Dauer	
30	1,0	nach 7 Min.	nach 10 Min.	24 Std. Tod	0,08
25	0,3	» 5 »	» 10 »	12 » »	0,08
22	0,1	» 1 Std.	—	—	0,02

Resultat: Gesamtmenge 0,9 mg Strychnin.

Meerschweinchen Nr. 4, injiziert am 11. III. 0,1 g.
 Urin am 13. III. Endvolumen: 4 ccm.

Frosch- gewicht g	Injizierte Menge ccm	Reflex- steigerung	Krämpfe		Entspricht Strychnin mg
			Beginn	Dauer	
34	1,0	nach 1 Std.	—	—	0,03
28	1,5	nach 20 Min.	nach 50 Min.	—	0,04
23	0,5	» 20 »	—	—	0,03

Resultat: Gesamtmenge 0,12 mg Strychnin.

Urin am 16. III. Endvolumen: 3 1/2 ccm.

Frosch- gewicht g	Injizierte Menge ccm	Reflex- steigerung	Krämpfe		Entspricht Strychnin mg
			Beginn	Dauer	
23	1,5	nach 10 Min.	nach 15 Min.	2 Tage Tod	0,06
20	1,0	» 5 »	» 7 »	24 Std.	0,06
28	0,25	» 20 »	—	—	0,03
25	0,15	» 45 »	—	—	0,03

Resultat: Gesamtmenge 0,3 mg Strychnin.

Urin am 18. III. Endvolumen: 3 ccm.

Frosch- gewicht g	Injizierte Menge ccm	Reflex- steigerung	Krämpfe		Entspricht Strychnin mg
			Beginn	Dauer	
27	1,0	nach 50 Min.	—	—	0,02
35	1,5	» 40 »	—	—	0,03
35	0,4	—	—	—	—

Resultat: Gesamtmenge 0,06 mg Strychnin.

Urin vom 20. III. Endvolumen: 3 ccm. Injiziert 3,0. Keine Reaktion.

Meerschweinchen Nr. 4.

Kot vom 16. III. Endvolumen: 3 ccm.

Frosch- gewicht g	Injiziert ccm	Reflex- steigerung	Krämpfe		Entspricht Strychnin mg
			Beginn	Dauer	
28	1,0	nach 30 Min.	nach 50 Min.	24 Std.	0,05
20	0,5	» 10 »	nach 1 Std.	8 »	0,04
25	0,25	—	—	—	—

Resultat: Gesamtmenge 0,2 mg Strychnin.

Tabelle über die Versuche 1—4.

Tier-Nr.	Urin des	Rest des Beindepots		Kot	Depotgröße mg
		mg	mg		
1.	3. Tages	0,16	0,95	—	50
2.	2. »	0,45	2,35	—	100
3.	2. »	0,24	0,9	0,12	100
4.	2. »	0,12	—	—	100
	5. »	0,3	—	—	—
	7. »	0,06	—	0,2	—
	9. »	—	—	—	—

Das übereinstimmende Resultat der Versuche 1—4 ist das, daß das Strychnin von der Depotstelle aus resorbiert wird und daß unverändertes Strychnin im Harn aufzufinden ist. Es geht also von der Depotstelle aus ein dauernder Strom von Strychnin durch den Tierkörper hindurch. Trotz Bestehen dieses im Falle 4 während 7 Tagen verfolgten Stromes treten keine Strychninwirkungen auf, seine Dichte ist also nicht ausreichend, um das Rückenmark zu vergiften. Die dazu nötige Dichte kann annähernd dadurch definiert werden, daß die Schwelle der wirksamen Dosis löslichen Strychninnitrats bei subkutaner Einverleibung 3,7 mg pro Kilo beträgt, oder für das Durchschnittsgewicht mancher Tiere etwa 0,9 mg. Aus einem Depot von 0,9 mg löslichen Strychninsalzes vermag das Rückenmark die zur Wirkung nötige Menge aufzunehmen und festzuhalten, während aus dem etwa 100mal größeren Depot der schwer löslichen Base dies nicht der Fall ist.

Das Strychnin gilt als eines der Gifte, die zur Kumulation Veranlassung geben. Diese auf einem reversiblen Prozeß beruhende Aufspeicherung im spezifisch empfindlichen Organ — dem Rückenmark — scheint im Falle meiner Versuchstiere nicht auf einer besonders starken Affinität zu beruhen, denn es ist sicher im Laufe der 7 Tage des Versuchs 4 viel mehr Strychnin durch das Tier hindurchgegangen, als das Tier zur Erzeugung einer Wirkung in seinem Rückenmark haben muß. Es bleibt dahingestellt, ob auf derartig geringem Speichervermögen die Resistenz der Meerschweinchen beruht. Das Auftreten der tödlichen Strychninwirkung am in gleicher Weise behandelten Kaninchen spricht dafür, daß möglicherweise und zum Teil die Resistenz der Meerschweinchen mit geringem Bindungs- und Kumulationsvermögen erklärt werden könnte.

Andererseits ist zu bedenken, daß bei meinen Versuchen am Meerschweinchen auch ein Zerstörungsvermögen dieser Tiere für Strychnin mit im Spiel zu sein scheint, denn ich habe im besten Fall nur $\frac{1}{50}$ der injizierten Strychninmenge aus der Depotstelle wieder gewinnen können. Wenn auch meine Versuche zur Aufstellung einer Bilanz des Strychnins nicht exakt genug angestellt waren, so halte ich es doch für äußerst unwahrscheinlich, daß mir sehr große Mengen Strychnin bei der Verarbeitung der Depotstellen entgangen sein können, um so weniger, als die gleiche Analystechnik bei der Verarbeitung des Harns mir Werte von wahrscheinlicher Größe lieferte. Immerhin muß zur Entscheidung der Frage nach der Zerstörung des Strychnins noch eine besondere Unter-

suchung angestellt werden, zu deren Durchführung mich äußere Umstände nicht kommen lassen.

Es gilt als toxikologisches Dogma, daß die Leber ein besonderes Speicherungsvermögen für allerlei Gifte besitzt. Das mag bei Überschwemmung mit Gift, wie nach Einverleibung großer Dosen leicht löslicher Giftformen unbestritten sein¹⁾. Bei meiner Technik der Giftapplikation ist dieses Speicherungsvermögen aber jedenfalls sehr gering (Meerschweinchen 4).

Hingegen ergaben meine Versuche mit Sicherheit, daß im Kot das Alkaloid ausgeschieden wird, was meines Wissens bisher nie mit Sicherheit nachgewiesen wurde²⁾. In meinen Versuchen 3 und 4 ist der Strychningehalt des Kotes ein so deutlicher, daß die Annahme einer Ausscheidung des Alkaloids durch die Darmwand nicht abzuweisen ist. Ich habe das Strychnin im regelrecht geformten Kot, der bekanntlich lange im Dickdarm der Tiere verweilt, aufgefunden. Als ich hingegen den gesamten Magen-Darmtraktus (mit Inhalt) eines Tieres verarbeitete, das 24 Stunden vorher ein Depot von 0,1 g Strychninbase erhalten hatte, bekam ich eine zwar sichere, aber ganz minimale Strychninreaktion im Extrakt, viel weniger, als wenn allein der geformte Kot nur eines späteren (Versuch 4 und 5) Versuchstages untersucht wurde. Möglicherweise vollzieht sich diese Ausscheidung erst im Dickdarm.

Bekanntlich hat W. Straub³⁾ durch parenterale Einverleibung von Blei aus einem schwer löslichen Depot künstlich eine chronische Bleivergiftung erzielen können. Meine Versuchstechnik deckt sich mit der für die chronische Bleivergiftung gewählten vollkommen. Wenn es also eine chronische Strychninvergiftung gibt — die Praxis kennt sie nicht —, so würde sie im Experiment am ehesten mit meiner Technik zu erhalten sein. Ich habe in meinen Versuchen nichts bemerkt, was als chronische Vergiftung gedeutet werden könnte, ebensowenig Prof. Straub bei viel länger dauernden Versuchen. Bei der aber offenbar bestehenden Strychninzerstörung kann über die Frage der prinzipiellen Existenz der chronischen Strychninvergiftung noch nicht entscheidend geurteilt werden.

1) Vgl. dagegen Kratter, a. a. O.

2) Masing, Beitr. zum gerichtl.-chem. Nachweis d. Strychnins u. Kreatins in tierischen Flüssigkeiten und Geweben. Dissert. Dorpat.

3) W. Straub, Gift und Krankheit nach Beobachtungen an experimenteller, chronischer Bleivergiftung. Münchn. med. Wochenschr. 1914, Nr. 1.

Zusammenfassung.

Man kann Meerschweinchen, ohne irgendwelche Vergiftung zu erzeugen, eine vielfach tödliche Dosis von Strychnin beibringen, wenn man ihnen feinst verriebene Strychninbasen unter die Haut injiziert. Von diesem Depot resorbieren die Tiere in mehreren Tagen meßbare Mengen und scheiden sie zum Teil durch Harn und Kot aus. Ein Teil des Strychnins scheint im Organismus zerstört zu werden.