

Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin.

Bd. XXXV. (Dritte Folge Bd. V.) Hft. 3.

XXI.

Ueber das Auffinden von Strychnin im thierischen Körper.

Von Dr. A. Cloetta,
Professor der Staatsarzneikunde in Zürich.

Die Fragen, die sich namentlich in gerichtsarztlicher Beziehung an die Strychninvergiftung knüpfen, haben schon viele dankenswerthe Arbeiten gefördert, aber immer noch bestehen über die wesentlichsten Punkte theils Widersprüche, theils Lücken. So ist man z. B. noch nicht darüber in's Klare gekommen, ob sich Strychnin bei einer Vergiftung ausser im Magen auch in anderen Körpertheilen nachweisen lässt; man weiss ferner nicht, wie lange das Strychnin bei dem Fäulnissprozess erhalten bleibt u. s. w. Die vorliegende Arbeit liefert einige Beiträge zur Lösung der Aufgabe, die in den berührten Richtungen der gerichtlichen Medicin gestellt ist.

Strychnin ist eine Substanz, die, wie allgemein bekannt, Eigenchaften besitzt, an denen sie noch in hochgradiger Verdünnung erkannt werden kann. Unter diesen sind zum Zwecke der Erkennung anzuführen: 1) seine intensive Bitterkeit; 2) das Vermögen, wenn es in reiner concentrirter Schwefelsäure gelöst und mit stark oxydirenden Substanzen, namentlich doppelt chromsaurem Kali zusammengebracht wird, eine schöne violette Farbe zu erzeugen; 3) die Eigenschaft mit Chromsäure eine in Wasser fast unlösliche

Verbindung zu erzeugen. Diese genannten Eigenschaften sind auch so hervorstechend, dass sie zum Nachweis des Strychnins unter allen Verhältnissen, wo es darauf ankommt geringe Quantitäten dieser Substanz nachzuweisen, benutzt werden können.

Fragen wir nun, wie sich diese drei Eigenschaften als Erkennungsmittel des Strychnins unter den einfachsten Bedingungen, also bei einer Lösung von Strychnin in destillirtem Wasser, erproben, so ergibt sich, dass der bittere Geschmack sich selbst in hochgradigen Verdünnungen noch erkennen lässt. Bringt man 1 Cem. einer Lösung von 1 Gran *) reinen Strychnins in 17000 Cem. destillirten Wassers auf die Zunge, so erkennt ein Unbefangener noch den bitteren Geschmack, bei stärkerer Verdünnung verliert sich derselbe. Die Angaben anderer Beobachter, wonach 1 Gran in 80 Pfund Wasser noch erkannt werden könne, muss ich nach vielfältigen Proben für Täuschung halten.

Die sub 2. erwähnte Eigenschaft des Strychnins ist allerdings ein sehr empfindliches Erkennungsmittel, obwohl auch dieses sehr überschätzt worden ist; de Vry und van der Burg (Annal. d'hygien. Avril 1857) behaupten, es lasse sich damit noch $\frac{1}{6000}$ Gr. Strychnin nachweisen. Meine Beobachtungen auf vielfache Versuche fussend, ergeben, dass durch die Reaction mittelst concentrirter Schwefelsäure und doppelt chromsauren Kali höchstens $\frac{1}{7000}$ Gr. erkannt werden kann. Die Versuche wurden folgendermaassen ausgeführt. Von einer Lösung eines Gran reinen Strychnins in einer bestimmten Zahl von Cubikcentimetern destillirten Wassers wurde 1 Cem. auf eine Uhrschale gebracht und der Verdunstung überlassen, der Rückstand wurde in reiner concentrirter Schwefelsäure gelöst und in die Lösung ein kleiner reiner Kry stall von doppelt chromsaurem Kali gebracht. Diese Versuche ergeben constant, dass die violette Färbung bei Verdünnung von $\frac{1}{7000}$ Gran schon sehr blass ist und darüber hinaus nicht mehr sicher als solche erkannt werden kann. Sobald irgend welche andere Beimengungen vorhanden sind, sinkt die Grenze der Empfindlichkeit der Reaction noch weit unter die angegebene Zahl.

Die sub 3. erwähnte Verbindung von chromsaurem Strychnin ist ein werthvolles Erkennungsmittel dieser Substanz bei Analysen.

*) Die Angabe der Gewichtsmengen nach dem deutschen Medicinalgewicht behalte ich absichtlich bei, da dasselbe unseren Aerzten geläufiger ist.

Die Chromsäure fällt nämlich aus neutralen oder sauren Lösungen das Strychnin in nadelförmigen oder bei langsamer Ausscheidung in würzelförmigen gelben Krystallen. Diese Verbindung ist in Wasser so schwer löslich, dass nach Zusatz einer genügenden Menge von chromsaurem Kali zu einer Strychninlösung die über dem Niederschlage stehende Flüssigkeit kaum bitter schmeckt. Meine Beobachtungen haben ergeben, dass wenn 1 Ccm. einer Strychninlösung, die $\frac{1}{300}$ Gran reinen Strychnins enthält, mit 1 Tropfen einer Lösung von doppelt chromsaurem Kali versetzt wird, noch längere Zeit sich deutlich die angegebenen krystallinischen Ausscheidungen zeigen. Bringt man einen solchen noch so kleinen Krystall mit concentrirter Schwefelsäure in Berührung, so erhält man sogleich die charakteristische Färbung.

Nachdem ich mir die Grenze der Erkennung des Strychnins unter einfachsten Bedingungen festgestellt hatte, schritt ich zur Lösung der Frage, die uns allerdings am nächsten steht, nämlich: Kann das Strychnin bei einer Vergiftung im Blute, in einem Organe, oder im Harn nachgewiesen werden?

Die Resultate der Experimente, die in dieser Richtung von anderen Beobachtern angestellt worden sind, lauten widersprechend. Taylor (die Gifte, 2te Auflage, übersetzt von Seydeler 1863) behauptet, es lasse sich das Strychnin nach einer Vergiftung ausser im Magen in keinem anderen Körpertheile nachweisen. Diese Ansicht wird durch eine Reihe anderer Beobachter unterstützt. Ogle (Lancet June 1856), der von einem Kranken, der längere Zeit Extr. nuc. vom genommen hatte, 6 Gallonen Harn (1 Gallon = $10\frac{2}{3}$ Pfd. Pr. Med.-Gew.) eingedampft hatte, fand nur schwache Spuren von Strychnin in demselben. Harley hat nachgewiesen, dass das Fleisch von mit Strychnin vergifteten Thieren bei anderen, die dasselbe essen, keine nachtheiligen Wirkungen hervorbringt. De Vry und van der Burg (l. c.) konnten im Harn von Kranken, die $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Gran salpetersaures Strychnin genommen hatten, kein Strychnin nachweisen. Wilkins (Lancet May 1857) beobachtete eine Strychninvergiftung bei einem jungen Manne mittelst 3 Gran salpetersauren Strychnins, die tödtlich verlief. Die Substanz liess sich nur im Magen nachweisen, dagegen nicht in den einzelnen Organen, obwohl Taylor, Geophagon, Christison, Maclagan jeder für sich nach der Methode von Stas ein Organ darauf untersuchten.

Diesen Beobachtungen stehen andere widersprechende gegenüber, so von Rodgers und Girwood (Journal de Chimie med. Juni 1857), die behaupten, es lasse sich bei Vergiftungen Strychnin im ganzen Körper nachweisen; von Th. und A. Husemann (Toxicologie 1862 S. 522), die angeben, dass sie bei Kaninchen, die mit $\frac{1}{4} - \frac{1}{2}$ Gran Strychnin vergiftet wurden, häufig dasselbe mit grosser Schärfe im Blute und anderen Organen nachgewiesen haben. Die Arbeit von Majer (Würtemb. Correspondenzblatt No. 25. 1857) beweist für den Nachweis von resorbirtem Strychnin nichts, indem es demselben nur darum zu thun war zu zeigen, dass selbst bei beginnender Fäulniss das Strychnin überhaupt noch nachgewiesen werden kann; dieser Beobachter vergiftete nämlich einige Sperlinge mit Strychnin und hat dann bei beginnender Fäulniss den ganzen Körper zur Analyse verwendet. — Die Citate pro et contra liessen sich noch vermehren, allein es genügt uns damit dargethan zu haben, dass diese Frage noch ungelöst ist.

Die widersprechenden Angaben röhren zum Theil wenigstens daher, dass einige Beobachter in Bezug auf den Nachweis des Strychnins sich damit begnügten, dass sie in dem Rückstande, den sie nach verschiedenen chemischen Manipulationen erhielten, durch Einwirkung concentrirter Schwefelsäure und eines oxydirenden Stoffes oder statt dessen durch Einwirkung eines galvanischen Stromes eine blaue, blaurote oder violette Farbe erhielten.

Ein solches Verfahren ist für die gerichtsärztliche Praxis nicht genügend, denn jeder, der mit chemischen Untersuchungen organischer und namentlich thierischer Stoffe vertraut ist, weiss, wie unsicher blosse Farbenreaktionen sind, und dass diese mindestens noch durch Nachweisung einiger anderer Eigenschaften der fraglichen Substanz unterstützt werden müssen. Aus einer blossem Farbenreaktion den Schluss zu ziehen, dass man das Gift nachgewiesen habe, dazu kann sich ein gewissenhafter Gerichtsarzt nicht verstehen. Um zu einem solchen Schlusse gelangen zu können, muss jede Verwechslung mit andern Substanzen, jeder Zweifel über die Identität der Substanz ausgeschlossen sein.

Unter solchen Umständen erschien mir die Anstellung meiner Versuche nothwendig und habe ich dieselben damit begonnen, dass ich mir zunächst die Aufgabe stellte, nachzuweisen, welches die geringste Quantität Strychnin sei, die in einer bestimmten Menge

thierischer Flüssigkeit nachgewiesen werden könne. Ich benutzte dazu normalen Harn.

Vorerst will ich die Methode angeben, die ich bei allen meinen Versuchen in Anwendung gebracht.

Die Flüssigkeiten (Blut, Gewebsauszüge, Harn) wurden, insfern sie noch eiweissartige Substanzen enthielten, durch Erhitzen von denselben befreit, dann durch Bleiessig gefällt; aus dem Filtrat das Blei durch Schwefelwasserstoffgas entfernt und dann das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der mit Ammoniak übersättigte Rückstand wurde 24 Stunden stehen gelassen, hierauf derselbe mit dem doppelten Volumen Chloroform in einem Glaseylinder mit ausgezogenem Ende wiederholt und stark geschüttelt. Nachdem sich die schwere Chloroformschicht vollständig abgesetzt hatte, liess man dieselbe durch das ausgezogene Ende des Glaszynders abfließen, überliess die Chloroformlösung der Verdunstung, prüfte den Rückstand auf bitteren Geschmack, löste denselben in 2 Cem. mit reiner Salpetersäure angesäuerten Wassers, filtrirte und brachte zum Filtrat, das in einer Uhrschale gesammelt wurde, 2 Tropfen einer Lösung doppelt chromsauren Kalis. War Strychnin vorhanden, so setzten sich nach einigen Tagen je nach der Quantität mit blossem Auge oder mikroskopisch erkennbare würfelförmige Krystalle von chromsaurem Strychnin ab, die auf Zusatz von Schwefelsäure sogleich die intensiv violette Farbenveränderung zeigten.

Zur Controle wurde die von der Chloroformschicht getrennte Flüssigkeit nach der Methode von Erdmann (Annal. d. Chemie u. Pharmac. Bd. 120, 1861), mit Amylalkohol behandelt und verfahren, wie l. c. angegeben. Es hat sich ergeben, dass das Chloroform alles Strychnin aufnimmt und jedenfalls für dieses Alkaloid unter den bekannten das beste Lösungsmittel ist.

Wie schon angedeutet, benutzte ich normalen Harn, um mich zunächst zu überzeugen, welches die geringste Menge Strychnin sei, die in einer bekannten Menge dieser Flüssigkeit mit vollkommener Sicherheit erkannt werden könne.

Zu 650 Ccm. Harn wurde successive eine Lösung gebracht, die $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{40}$ Gran reinen Strychnins enthielt.

Diese Versuche ergaben, dass $\frac{1}{10}$ Gran nach der eben angegebenen Methode mit aller Sicherheit erkannt, $\frac{1}{40}$ Gran dagegen nicht mehr aufgefunden werden kann.

Es ist somit ein grosser Unterschied, ob man eine Lösung von Strychnin in destillirtem Wasser oder diese Substanz gemengt mit andern vor sich hat.

Es folgen nun die weitern Versuche, die ich zur Nachweisung resorbirten Strychnins theils an Kranken, theils an Pferden anstellte:

I. An Kranken:

Von drei Kranken, bei denen die Anwendung des Strychnins therapeutisch indicirt war, und die längere Zeit dasselbe nahmen, consumirte der eine täglich $\frac{1}{2}$, der zweite $\frac{3}{4}$ und ein dritter $1\frac{1}{8}$ Gran salpetersauren Strychnins. Von diesen Patienten wurde die in 24 Stunden gelassene Harnmenge, die ungefähr 1000 Cem. betrug, gesammelt und dieselbe nach der eben angegebenen Methode untersucht.

In keinem dieser Fälle liess sich Strychnin, auch nicht spurweise erkennen.

II. An Pferden:

Am 27. October 1865 wurden einem Pferde auf der hiesigen Thierarzneischule 20 Gran salpetersauren Strychnins in Lösung eingeschüttet. Nach 20 Minuten wird das Thier unruhig, die Respiration frequenter, der Thorax steif, es zeigt sich grosse Angst, nach 30 Minuten tritt der erste tetanische Anfall ein, in dem auch das Thier verendet.

Von diesem Pferde wurde sogleich gesammelt:

1) Blut aus der Vene der vorderen Magenwand. Dieses Gefäss ist sehr dick und nach Unterbindung desselben liessen sich aus dem peripherischen Ende 15 Unzen Blut gewinnen.

2) Blut aus dem rechten Herzen, 10 Unzen betragend.

3) Harn aus der Harnblase 12 Unzen betragend.

Da der Harn der Pferde stark alkalisch ist, so wurde derselbe zuerst mit verdünnter Schwefelsäure sauer gemacht und dann, wie oben angegeben, behandelt.

Das Resultat dieser Prüfungen war, dass kein Strychnin mit Sicherheit auch nicht spurweise nachgewiesen werden konnte.

Am 17. December 1865 wurden einem zweiten Pferde 25 Gran salpetersauren Strychnins in Lösung eingeschüttet. Dieses Pferd hatte 15 Stunden vorher gehungert. Nach dem zweiten tetanischen Anfälle, der 26 Minuten nach Darreichung der angegebenen

Dose eingetreten war, verendete dasselbe. Bei diesem Pferde liess ich sogleich die Brusthöhle öffnen, unterband

1) den Ductus thoracicus an der Umbiegungsstelle, worauf das unterliegende Stück anschwoll, und konnte ich aus demselben 1 Unze Flüssigkeit erhalten.

2) Sammelte ich aus dem rechten Herzen $1\frac{1}{2}$ Pfds. Blut.

3) Wurde die ganze Leber herausgenommen, in feine Stücke verschnitten und mit 6 Maass destillirten Wassers in der Kälte während 4 Tage stehen gelassen.

Das Resultat war auch in diesem Falle, dass weder in der Lymphe, noch im Herzblut, noch in der Leber Strychnin nachgewiesen werden konnte.

Wie ist nun das Verschwinden, respective Nicht-auffinden des Strychnins zu erklären?

Darüber kann man sich folgende Vorstellungen machen:

1) Es wäre denkbar, dass das Strychnin in so geringer Menge resorbirt wird, dass es bei der grossen Verdünnung in den thierischen Geweben und Flüssigkeiten nicht nachgewiesen werden kann.

Gegen diese Auffassung spricht schon der Umstand, dass wenn innerhalb 12 Stunden ein Mensch $1\frac{1}{2}$ Gran salpetersauren Strychnins geniesst, nicht eine Spur von Strychnin in der innerhalb dieser und der darauffolgenden 12 Stunden gesammelten Harnmenge nachgewiesen werden kann, obwohl nach den oben angegebenen Versuchen in 650 Ccm. Harn noch $\frac{1}{20}$ Gran mit aller Sicherheit erkannt werden kann.

2) Das Strychnin geht möglicherweise mit den organischen Stoffen des Blutes Verbindungen ein, die es verdecken und die dessen Ausscheidung durch die gewöhnlichen Methoden unmöglich machen. Ein Weg könnte hier vielleicht zum Entscheide führen, nämlich der, dass man die thierische Substanz, in der Strychnin gebunden sein könnte, faulen lässt. Da Strychnin eine Substanz ist, die der Fäulniss lange widersteht, so könnte dasselbe erst frei werden, wenn die Substanz, die es gebunden hielt, durch die Fäulniss zersetzt würde.

3) Möglicherweise wird das Strychnin durch die thierischen Fermente umgesetzt.

Ueber diese Fragen hoffe ich später Bericht geben zu können. Vorläufig will ich nur anführen, dass ich durch Schütteln von

1 Pfund ganz frischen Kalbsblutes mit einer Lösung, die $\frac{1}{4}$ Gran salpetersauren Strychnins enthielt, das Strychnin, wenn auch in sehr geringer Quantität doch mit aller Bestimmtheit nachweisen konnte.

Uebrigens erleiden wie das Strychnin auch andere Alkaloide dasselbe Schicksal, beim Morphium wenigstens ist dieses erwiesen. Erdmann (l. c.) führt an, dass er bei einem Kaninchen, dem er Morphium gegeben, während einiger Tage den Harn sammelte und in demselben das Alkaloid nicht nachweisen konnte.

An diese Beobachtung kann ich folgende anreihen:-

Von einem Kranken, der seit einiger Zeit täglich 6—7 Gran Morphium aceticum consumirt, wurde der in 24 Stunden gelassene Harn gesammelt und nach der zuverlässigen Methode von Erdmann behandelt und ich konnte keine Spur dieses Alkaloids darin finden.

Eine fernere Frage, welche für die gerichtsärztliche Praxis von Bedeutung ist, ist folgende:

Wie lange widersteht das Strychnin dem Fäulnissprozess?

Die bisher gesammelten Erfahrungen berechtigen zu der Annahme, dass das Strychnin dem Fäulnissprozess ziemlich lange Widerstand leistet. Orfila (Toxicologie, übers. v. Strupp II. S. 486) füllte am 11. Mai 1827 ein Glas mit Gedärmen, die 6 Gran essigsaurer Strychnin in 3 Pfund Wasser gelöst enthielten, und liess es an der Luft stehen. Am 8. August untersuchte er die Flüssigkeit und der alkoholische Rückstand schmeckte stark bitter und gab mit Salpetersäure eine schön rothe Farbe. Thompson (Taylor, die Gifte, 3. Bd. S. 310) fand Strychnin in dem Magen eines vor 4 Monaten vergifteten Hundes. Prolli (Archiv der Pharmacie 139. S. 168) konnte bei einem durch Strychnin vergifteten Hunde nach 2 Monaten diese Substanz im Magen nachweisen. Taylor, (l. c.) konnte in dem ausgegrabenen Magen einer Person, die vor 10 Jahren mit Strychnin sich vergiftet hatte, diese Substanz in demselben nicht mehr nachweisen.

Um nun hierüber bestimmte Thatsachen zu erhalten, habe ich folgendes Verfahren eingeschlagen: Eine Anzahl menschlicher Magen wurden, nachdem in jeden 1 Gran salpetersaures Strychnin in Lösung gebracht worden war, einzeln in einem Topf verschlossen

aufbewahrt und 3 Fuss tief in die Erde begraben. Nach einer bestimmten Zeit wurden einzelne wieder ausgegraben, und der Mageninhalt nach folgender Methode untersucht. Da sich der Mageninhalt und zum Theil auch die Magenwände in eine schleimartige Masse umgewandelt hatten, so wurde zunächst die schleimartige Masse gut abgeschabt. Die so erhaltene Substanz wurde mit Essigsäure angesäuert, zu derselben 2 Unzen Weingeist und darauf zwölf Unzen destillirtes Wasser gebracht; der Zusatz von Weingeist erschien nothwendig, um möglichst wenig Schleim in Lösung zu erhalten. Dieses Gemenge wurde 24 Stunden stehen gelassen und fleissig geschüttelt. Die rückständigen Magenwände wurden fein verschnitten und mit essigsäurebaltigem Wasser ausgezogen. Beide Flüssigkeiten wurden dann vereinigt, filtrirt und aus dem Filtrat durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade zunächst der Weingeist abgedunstet. Dann wurde nach der oben angegebenen Methode weiter verfahren.

Der erste Magen wurde nach 3 Monaten ausgegraben. Resultat: Strychnin vorhanden. Der zweite Magen wurde nach 6 Monaten ausgegraben. Resultat: Strychnin vorhanden. Der dritte Magen wurde nach $11\frac{1}{2}$ Monaten ausgegraben. Resultat: Strychnin vorhanden.

Es ergibt sich somit, dass 1 Gran Strychnin mit Mageninhalt gemischt, noch mindestens nach $11\frac{1}{2}$ Monaten nachweisbar ist.

Die Untersuchungen über die Frage, wie lange Strychnin dem Fäulnissprozess Widerstand leisten kann, sind demnach noch nicht abgeschlossen und will ich, bis ein schliessliches Resultat erreicht ist, dieselben fortsetzen.

Auffallend ist es, dass eine Substanz, die so schwer durch Fäulnissvorgänge zersetzt wird, so leicht im lebenden Körper umgesetzt werden sollte.