

Ueber den Einfluss des Strychnin und Curare auf den Glycogen- gehalt der Leber und der Muskeln.

Von

Dr. B. Demant.

(Aus dem Laboratorium des Herrn Professor B. v. Anrep in Charkow.)
(Der Redaktion zugegangen am 5. Juli 1886.)

In der umfangreichen Literatur über Glycogen finden wir sehr wenige Angaben über das Verhalten dieses Kohlehydrats in thierischen Geweben bei Vergiftungen, obschon derartige Versuche, unserer Meinung nach, zur Aufklärung der Frage über die Bedeutung des Glycogens für den Organismus im Allgemeinen und speciell für die Pathologie und Therapie des Diabetes beitragen könnten. Aus den Versuchen von Saikowsky¹⁾ und Konkoff²⁾ ist uns zwar bekannt, dass durch Arsenvergiftung das ganze Leberglycogen zum Schwinden gebracht werden kann, und dass bei derartig vergifteten Thieren der Bernard'sche Zuckerstich keinen Diabetes hervorzurufen vermag. Ferner geht aus den Versuchen von Konkoff hervor, dass nach subcutanen Injectionen von Nitrobenzin, welches bekanntlich bei Kaninchen Diabetes hervorruft, ebenfalls das Leberglycogen verschwindet. Wie sich bei diesen Vergiftungen das Muskelglycogen verhält — ist ganz unbekannt, obwohl seine Menge weit nicht so gering ist, wie

¹⁾ Zur Frage über die Arsenwirkung auf den Organismus. Ctbl. f. d. med. Wissensch., 1865.

²⁾ Ueber den Einfluss einiger Bedingungen auf die Quantität des Leberglycogens. Diss. Petersburg 1876. (Russisch.)

man anzunehmen pflegt. Was die Wirkung der Alcaloide auf den Glycogengehalt betrifft, so finden wir in der Literatur gar keine Angaben, abgesehen vom Curare.

Deshalb stellte ich auf Veranlassung des Prof. B. v. Anrep die folgenden Untersuchungen an. Ich bestimmte bei meinen Versuchen den Glycogengehalt der Leber und der Muskeln bei Strychnin- und Curare-Vergiftung. Als Versuchsthiere dienten Kaninchen und neugeborene Hunde, deren (Hunde) Alter genau bekannt war, da sie im Laboratorium zur Welt kamen. Ich benutzte gern neugeborene Hunde, da überhaupt die Angaben über den Glycogengehalt der Leber bei den betreffenden Thieren noch ziemlich widersprechend sind.

Der Gang der Untersuchungen war folgender: Es wurden zwei Thiere von möglichst gleichem Körpergewicht ausgesucht, in dieselben Verhältnisse gestellt; dann wurde ein Thier getödtet, gewöhnlich durch Verblutung, das andere — der Wirkung des Giftes unterworfen. Ausführlich sind die Versuche in den unten beigelegten Protocollen beschrieben. Unmittelbar nach dem Tode des Thieres wurde die Leber herausgenommen und, nach Entfernung der Gallenblase, in einer Schale, deren Gewicht schon früher bestimmt war, gewogen. Dann wurde die Leber möglichst fein zerhackt, mit einer Scheere mehrere Male geschnitten, und in kleinen Portionen in kochendes destillirtes Wasser eingetragen, wobei stets darauf geachtet wurde, dass das Wasser zu kochen nicht aufhöre. Dann wurden die Muskeln der Hinterläufe ausgeschnitten, gewogen, möglichst fein zerhackt, zerschnitten und dann in siedendes Wasser eingetragen. Die Organe wurden 15 Minuten gekocht, dann die Decocte abgegossen und nun in Porzellan-Mörsern bis zur breiartigen Consistenz zerrieben, was sich sehr leicht nicht nur mit der Leber, sondern auch mit den Muskeln ausführen lässt. Die zerriebenen Massen wurden mit den früher abgegossenen Decocten vereinigt und nochmals 15 Minuten gekocht. Dann wurde die Flüssigkeit abgegossen, die Organe nochmals zerrieben, mit destillirtem Wasser übergossen und wieder gekocht; ferner zum dritten Mal zerrieben und dann im Laufe von 4—5

Stunden bis zur vollständigen Erschöpfung des Glycogens mit kleinen Portionen Wasser gekocht. Es wurde so lange gekocht, bis die letzten Decocte ganz klar waren. Um Irrthümer zu vermeiden, habe ich immer die Organe des vergifteten und Controlthieres genau dieselbe Zeit lang gekocht. Es wurde stets beim Kochen darauf geachtet, dass die Reaction neutral sei. Aus den gesammelten Decocten wurde dann das Glycogen nach Brücke bestimmt.

In allen Versuchen wurden die Controlthiere erst dann getödtet, nachdem die Organe der vergifteten Thiere schon in der oben angegebenen Weise aufgekocht waren. Deswegen vergingen immer 30—45' vom Tode der vergifteten Thiere bis zur Tödtung der Controlthiere. Im Versuch No. I, wo das Controlthier in Folge einer Verletzung starb, wurde es auch früher in Arbeit genommen.

Versuche mit Strychnin.

Versuch No. I.

Es wurden zwei erwachsene Kaninchen genommen ¹⁾:

Kaninchen A. Körpergewicht = 1425 gr.

» B. » = 1465 »

Beiden Thieren wurde nach zweitägigem Fasten 20 cbcm. einer 15 % Lösung von Traubenzucker in den Magen eingeführt. Die Procedur wurde im Laufe von 6 Stunden 3 mal wiederholt. Bei der dritten Einführung der Zuckerlösung wurde dem Kaninchen A die Trachea perforirt, worauf sofort der Tod erfolgte. Dem zweiten Kaninchen (B) wurden nach der Zuckereinführung drei subcutane Injectionen von salpetersaurem Strychnin gemacht, jede Stunde 0,001 gr., im Ganzen 0,003 gr. Unter Erscheinungen von heftigen tetanischen Krämpfen erfolgte der Tod 40' nach der dritten Einspritzung. Der Glycogengehalt war folgender:

¹⁾ Ich nahm für meine Versuche nur solche Kaninchen, die schon einige Zeit im Laboratorium gelebt haben. Als Nahrung erhielten alle Hafer.

	Kaninchen B. Strychnin.			Kaninchen A. Controlthier.		
	Gewicht der Organe.	Absol. Glycogen- Menge.	o/o Gehalt.	Gewicht der Organe.	Absol. Glycogen- Menge.	o/o Gehalt.
Leber . . .	41	Spuren.	Spuren.	38	0,696	1,831
Muskeln . .	52	do.	do.	Nicht bestimmt.	Nicht bestimmt.	Nicht bestimmt.

Die Leber wurde 5' nach dem Tode, die Muskeln nach 10' in kochendes Wasser gebracht.

Versuch No. II.

Zwei erwachsene Kaninchen wurden nach 24stündiger Carenz in Arbeit genommen. Kaninchen A, Körpergewicht = 1385 (Controlthier); Kaninchen B, Körpergewicht = 1475. Kaninchen B wurden drei subcutane Injectionen von Strychnin gemacht: die ersten zwei zu je 0,001, die dritte 0,0015. Im Ganzen wurde im Laufe von 3 Stunden 0,0035 injicirt. Im Laufe der ganzen Zeit wurden heftige tetanische Krämpfe beobachtet. Der Tod erfolgte nach 3 Stunden 12' vom Beginn der Vergiftung unter Erscheinungen von heftigem Tetanus. Das Controlthier wurde durch Verblutung getödtet. Die Lebern wurden 5' nach dem Tode, die Muskeln nach 10' in siedendes Wasser gebracht. Glycogen gefunden:

	Kaninchen B. Strychnin.			Kaninchen A. Controlthier.		
	Gewicht der Organe.	Absol. Glycogen- Menge.	o/o Gehalt.	Gewicht der Organe.	Absol. Glycogen- Menge.	o/o Gehalt.
Leber . . .	39	Spuren.	Spuren.	30	0,592	1,973
Muskeln . .	47	do.	do.	49	0,070	0,143

Versuch No. III.

Zwei erwachsene Kaninchen wurden 24stündiger Carenz ausgesetzt. Kaninchen A, Körpergewicht = 1450; Kaninchen B, Körpergewicht = 1467. Kaninchen B wurden im Laufe von 2 Stunden 2 Milligr. Strychnin eingespritzt, der Tod erfolgte nach heftigem Tetanus. Kaninchen A wurde durch Ver-

blutung getödtet. Die Lebern wurden 5' nach dem Tode in siedendes Wasser gebracht; die Muskeln B nach 10', Muskeln A nach 15'. Glycogen gefunden:

	Kaninchen B. Strychnin.			Kaninchen A. Controlthier.		
	Gewicht der Organe.	Absol. Glycogen-Menge.	o/o Gehalt.	Gewicht der Organe.	Absol. Glycogen-Menge.	o/o Gehalt.
Leber, . . .	35	0,036	0,103	42	0,910	2,167
Muskeln . . .	39	Spuren.	Spuren.	44	0,052	0,118

Versuch No. IV.

Ein erwachsenes Kaninchen wurde 24stündiger Carenz ausgesetzt. Körpergewicht 1165. Es wurde dem Thier 0,002 Strychnin subcutan injicirt; 5' darauf erfolgte der Tod nach sehr heftigem Tetanus, der fast unmittelbar nach der Einspritzung sich einstellte. Glycogen gefunden:

	Gewicht der Organe.	Absol. Glycogen-Menge.	o/o Gehalt.
Leber	35	0,154	0,440
Muskeln	48	0,032	0,066

Die Leber wurde 5' nach dem Tode, die Muskeln nach 10' in siedendes Wasser gebracht.

Versuch No. V.

Ein erwachsenes Kaninchen wurde 24stündigem Fasten ausgesetzt. Körpergewicht 1357. Es wurde 0,002 Strychnin subcutan injicirt, worauf sehr heftiger Tetanus erfolgte; trotzdem erholte sich das Thier. Dann wurde noch 0,001 injicirt; Tetanus, worauf der Tod erfolgte. Von der Einspritzung bis zum Tode des Thieres vergingen 40 Minuten.

Gewicht der Leber = 40. In siedendes Wasser 5' nach dem Tode eingebracht.

Gewicht der Muskeln = 40. 1 siedendes Wasser 10' nach dem Tode eingebracht.

Bei der Untersuchung liessen sich in der Leber und in den Muskeln nur unwägbare Spuren von Glycogen nachweisen. Ich möchte hinzufügen, dass bei allen vergifteten Thieren der Harn auf Zucker untersucht wurde, aber stets erfolglos, trotzdem dass die Reaction zuweilen auch mehrere Male mit demselben Urin wiederholt wurde.

Aus den fünf angeführten Versuchen ist zu erkennen, dass tödtliche Strychnindosen in verhältnissmässig kurzer Zeit fast das ganze Leber- und Muskelglycogen bei Kaninchen zum Verschwinden bringen, ohne aber Diabetes zu erzeugen. Dieser rasche Glycogenverbrauch ist scheinbar leicht durch die heftigen Strychninkrämpfe zu erklären; interessant ist aber, dass sich trotzdem kein Diabetes einstellt.

Nach diesem Befund war es von Interesse zu verfolgen, ob dieser Glycogenverbrauch lediglich nur durch den Tetanus verursacht wäre, oder ob auch das Strychnin an und für sich dabei betheiligte wäre. Zu diesem Zwecke stellte ich die zwei folgenden Versuche mit kleinen, nicht tödtlichen Strychnindosen an, die keinen Tetanus erzeugten.

Versuch No. VI.

Zwei junge Kaninchen wurden nach 20stündigem Fasten in Arbeit genommen. Beide Thiere sind aus demselben Nest. Kaninchen A, Körpergewicht = 832; Kaninchen B, Körpergewicht = 887. Kaninchen B wurde im Laufe von $1\frac{1}{2}$ Stunden 0,001 Strychnin in zwei Portionen subcutan injicirt. $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der zweiten Einspritzung wurde das Thier durch Verblutung getödtet. Die ganze Zeit befand sich das Thier augenscheinlich ganz wohl¹⁾; es wurden gar keine krampfartigen Muskelcontractionen beobachtet. Die Lebern beider Thiere wurden 5' nach dem Tode, die Muskeln 15' in siedendes Wasser gebracht. Der Glycogengehalt war folgender:

1) Das Thier wurde für die ganze Versuchsdauer in einen dunkeln Käfig gebracht.

Kaninchen B. Strychnin. Kaninchen A. Controlthier.

	Gewicht der Organe.	Absol. Glycogen- Menge.	o/o Gehalt.	Gewicht der Organe.	Absol. Glycogen- Menge.	o/o Gehalt.
Leber . . .	28	0,114	0,407	20	0,420	2,100
Muskeln . .	30	Spuren.	Spuren.	30	0,047	0,156

Versuch No. VII.

Zwei neugeborene Hunde, 3 Stunden nach der Geburt, wurden in Arbeit genommen. A: Körpergewicht = 390; B: Körpergewicht = 515. Dem Hunde B wurde im Laufe von 2 Stunden 0,004 Strychnin injicirt, 0,001 jede $\frac{1}{2}$ Stunde. Um Abkühlung, die nach den Versuchen von Külz¹⁾ den Glycogengehalt der Leber verringert, zu vermeiden, wurden beide Thiere in Handtücher eingewickelt und an einem warmen Ofen hingelegt. Trotz der angewandten grossen Strychnindose entstand gar kein Tetanus; es wurden nur von Zeit zu Zeit schwache Muskelcontractionen, die nicht lange anhielten, beobachtet. Diese Quantität Strychnin, die vollständig ausreichend ist, um einen erwachsenen Hund zu tödten, war noch weit nicht genug, um den neugeborenen Hund zu tödten. Dadurch wird auch die interessante Thatsache, dass neugeborene Thiere das Strychnin viel besser als erwachsene vertragen²⁾, bestätigt. Beide Hunde wurden durch Schlag auf den Kopf getödtet; das Controlthier $\frac{1}{2}$ Stunde später, als der Strychnin-Hund. Die Lebern wurden 5' nach dem Tode in kochendes Wasser gebracht. Glycogen gefunden:

	Gewicht der Lebern.	Absol. Glycogen- Menge.	o/o Gehalt.
Hund B. Strychnin. .	30	1,633	5,443
Hund A. Controlthier .	22	2,096	9,527

In den Muskeln wurde das Glycogen nicht bestimmt.

1) Pflüger's Archiv, Bd. 24, 1881.

2) Nach P. Bert ist 0,015 Strychnini sulfurici nöthig, um neugeborene Hunde (8—10 Tage alt) zu tödten. (Gaz. méd de Paris, 1870.)

Aus diesen zwei Versuchen ist ersichtlich, dass Strychnin auch in nicht tödtlichen Dosen den Glycogengehalt bedeutend verringerte, trotzdem dass dabei gar keine Convulsionen beobachtet wurden. Im Versuch VI wurde der Harn des Strychnin-Kaninchens auf Zucker untersucht, aber wieder mit negativem Resultat. Beim Hunde wurde der Urin nicht untersucht.

Aus den angeführten Protocollen geht hervor, dass Strychnin in toxischen Dosen sehr rasch fast vollständiges Verschwinden des Leber- und Muskelglycogens verursacht; in derselben Weise, obwohl nicht so stark, wirken auch kleine Dosen, die keinen Tetanus hervorrufen.

Jetzt lasse ich meine Versuche mit Curare folgen. Es war nun von besonderem Interesse, die Wirkung des Curare auf den Glycogengehalt zu verfolgen, da bekanntlich dieses Gift vollständige Muskelruhe erzeugt und insofern die Thiere in einen ganz anderen Zustand, als das Strychnin, versetzt. Ferner ist bekannt, dass Curare Diabetes erzeugt. Die in der Literatur vorhandenen Angaben über die Wirkung des Curare auf den Glycogengehalt sind sehr spärlich. Dock¹⁾ fand keine Spur von Glycogen in der Leber nach Einführung von Zucker in den Magen curarisirter Kaninchen, die vordem 3—5 Tage gefastet hatten, trotzdem aber schieden die Thiere Zucker im Harn aus; in Folge dessen stellte er auch die Behauptung auf, dass bei Curare-Vergiftung das Muskelglycogen die Quelle des Zuckers abliefern: «Am nächsten scheint es zu liegen, hierbei an die Muskeln zu denken», in denen er doch das Glycogen nicht bestimmt hat. Nach Luchsinger²⁾ dagegen erzeugt das Curare keinen Diabetes bei hungernden Thieren. Was den Glycogengehalt der Muskeln bei Curare-Vergiftung anbetrifft, so ist aus der Arbeit von Abeles³⁾, meines Wissens nach der einzigen in der Literatur,

1) Pflüger's Archiv, Bd. V.

2) Diss. Zürich, 1875.

3) Medicin. Jahrbücher, 1877, S. 555.

zu schliessen, dass das Muskelglycogen sich dabei nicht vermindere. «Mit Bestimmtheit geht aus den Versuchen hervor, dass der Gehalt des Muskels an Glycogen unter der Einwirkung von Curare nicht abnimmt».

Bei meinen Versuchen bestimmte ich das Glycogen in der Leber und den Muskeln nicht gehungerter Thiere, um zu sehen, was unter dem Einfluss von Curare aus dem Glycogen, welches schon im Organismus vorrätig ist, wird. Ausführlich sind die Versuche in den unten angeführten Protocollen beschrieben.

Versuch No. I.

Zwei junge Kaninchen. Kaninchen A, Körpergewicht = 345; Kaninchen B = 357. Kaninchen B wurde 0,0075 Curare im Laufe von 3½ Stunden injicirt. Tod in Folge der Vergiftung ½ Stunde nach der letzten Einspritzung. Um Abkühlung des Thieres zu vermeiden, wurde es in einen Lappen eingewickelt und am warmen Ofen hingelegt. Bei allen curarisirten Thieren wurde in derselben Weise verfahren. Curare wurde stets allmählich eingespritzt, je nach dem Bedarf. Bei vorsichtiger Dosirung des Giftes lässt sich sehr leicht vollständige Paralyse der Extremitäten erzeugen, ohne dass dabei die Respirations-Muskeln irgendwie beeinflusst wären, so dass die betreffenden Thiere ganz frei athmen. Kaninchen A wurde durch Verblutung getödtet. Die Lebern wurden 5' nach dem Tode, die Muskeln nach 15' in siedendes Wasser gebracht. Glycogen gefunden:

	Kaninchen B. Curare.			Kaninchen A. Controlthier.		
	Gewicht der Organe.	Absol. Glycogen- Menge.	o/o Gehalt.	Gewicht der Organe.	Absol. Glycogen- Menge.	o/o Gehalt.
Leber . . .	15	0,007	0,047	16	0,240	1,500
Muskeln . .	19	Spuren.	Spuren.	23	0,042	0,182

Die Untersuchung des Harns des curarisirten Thieres ergab Zuckergehalt desselben.

Versuch No. II.

Einem jungen Kaninchen, dessen Körpergewicht 330 gr. betrug, wurde 0,01 Curare im Laufe von 4 Stunden injicirt. Der Tod erfolgte eine Stunde nach der letzten Einspritzung. Die Leber wurde 5' nach dem Tode, die Muskeln nach 15' in kochendes Wasser eingetragen. Glycogen gefunden:

	Gewicht der Organe.	Absol. Glycogen-Menge.	‰ Gehalt.
Leber	10	0,027	0,270
Muskeln	24	0,019	0,079

Im Urin liess sich Zucker nachweisen.

Versuch No. III.

Zwei junge Kaninchen aus einem Nest. Kaninchen A, Körpergewicht = 305; Kaninchen B = 360. Kaninchen B wurde 0,006 Curare subcutan injicirt; dann wurde das Thier tracheotomirt und künstliche Athmung im Laufe von 3 Stunden 15' unterhalten. Das Controlthier wurde durch Verblutung getödtet. Die Lebern wurden 5' nach dem Tode, die Muskeln nach 15' in kochendes Wasser gebracht. Glycogen gefunden:

	Kaninchen B. Curare.			Kaninchen A. Controlthier.		
	Gewicht der Organe.	Absol. Glycogen-Menge	‰ Gehalt.	Gewicht der Organe.	Absol. Glycogen-Menge.	‰ Gehalt.
Leber	17	0,017	0,100	16	0,292	1,825
Muskeln	22	0,007	0,032	20	0,015	0,075

Urin zuckerhaltig.

Versuch No. IV.

Zwei erwachsene Kaninchen. A: Körpergewicht = 1087; B = 1250. Kaninchen B wurde 0,005 Curare eingespritzt. Temperatur in Recto unmittelbar nach der Injection gemessen — 39°. Das Thier ist sehr gut curarisirt; Athmung fre

gleichmässig. Das Kaninchen ist in einen Lappen eingewickelt und am warmen Ofen hingelegt. Trotzdem war die Temperatur in Recto eine Stunde später 38,5. Nun wurde das Thier, um weitere Abkühlung zu vermeiden, in einen Schrank, der bis 30—32° C. erwärmt war, gebracht. Der Schrank wird gut ventilirt. Hier stieg die Körpertemperatur des Thieres, so dass nach $\frac{1}{2}$ Stunde der Thermometer in Recto schon 38,9° zeigte. Folgende zwei Messungen, die im Laufe einer Stunde ausgeführt wurden, ergaben 39,1°. Das Kaninchen starb 10' nach der letzten Temperaturmessung. Im Ganzen dauerte die Curare-Vergiftung 2 Stunden 40'. Das Controlthier wurde durch Verblutung getödtet. Die Lebern beider Thiere sind 5' nach dem Tode in kochendes Wasser gebracht. Glycogen gefunden:

	Kaninchen B. Curare.			Kaninchen A. Controlthier.		
	Gewicht des Organs.	Absol. Glycogen- Menge.	o/o Gehalt.	Gewicht des Organs.	Absol. Glycogen- Menge.	o/o Gehalt.
Leber. . .	57	0,062	0,109	43	1,206	2,804

Der Harn des curarisirten Thieres war zuckerhaltig. In den Muskeln wurde das Glycogen nicht bestimmt. Aus diesem Versuche ist ersichtlich, dass Curare-Vergiftung, selbst bei vollständiger Vermeidung von Abkühlung der betreffenden Thiere, eine starke Verminderung des Leberglycogens verursacht.

Versuch No. V.

Zwei junge Hunde, 12 Tage alt, ausschliesslich von Muttermilch genährt, wurden in Arbeit genommen. A: Körpergewicht = 1127; B = 1184. Beide Thiere wurden in ein Tuch eingewickelt und am warmen Ofen hingelegt. Dem Hunde B wurde im Laufe von 4 Stunden 0,01 Curare in 4 Portionen eingespritzt. Tod in Folge der Vergiftung 5 Stunden nach der ersten Injection. Das Controlthier wurde durch Verblutung getödtet. Die Lebern wurden 5' nach dem

Tode der Thiere in kochendes Wasser eingetragen. Glycogen gefunden:

	Hund B. Curare.			Hund A. Controlthier.		
	Gewicht des Organs.	Absol. Glycogen- Menge.	o/o Gehalt.	Gewicht des Organs.	Absol. Glycogen- Menge.	o/o Gehalt.
Leber . . .	68	0·866	1,273	50	1,832	3,664

Der Harn wurde nicht untersucht.

Aus den angeführten Protocollen ist zu ersehen, dass Curare-Vergiftung trotz der vollständigen Muskelruhe, die es verursacht, doch zur raschen Verminderung des Muskel- und Leberglycogens führt. Diese Erscheinung kann weder durch Abkühlung der vergifteten Thiere, noch durch Athmungsbeschwerden erklärt werden, da künstliche Athmung und Erwärmung das Resultat der Versuche nicht beeinflussten. Irgend welche Erklärung für diese interessante Thatsache anzugeben ist kaum möglich, so lange die Wirkung der Alcaloide auf den Thierkörper nicht genauer eruiert wird. Das Einzige, was noch für die Aufklärung dieser Glycogenverminderung dienen könnte, ist der Diabetes, der bei curarisirten Thieren beobachtet wird. Curare in Folge der Muskelruhe, die es verursacht, führt bekanntlich zur Verlangsamung des Lymphstroms, was, nach Schiff, die Bildung eines Ferments hervorrufen kann, welches das Glycogen spaltet. Es ist überhaupt unbekannt, ob man Curare-Ruhe mit dem gewöhnlichen Ruhezustand vergleichen kann, da die Vergiftung das betreffende Thier in ganz andere Verhältnisse stellt.

Es wäre auch möglich, dass Curare auf das Protoplasma der Zellen direct einwirkt und in so einer Weise die Glycogenverminderung zu Stande bringt.