

Acta Medica Okayama

Volume 6, Issue 2

1938

Article 12

JULI 1939

Über den Einfluß des Strychnins und deen drei neuer Derivate auf den Glutathiongehalt der Leber, der Milz und des Blutes.

Hisashi Asakawa*

*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Über den Einfluß des Strychnins und deen drei neuer Derivate auf den Glutathiongehalt der Leber, der Milz und des Blutes.*

Hisashi Asakawa

Abstract

1. Strychninnitrat, Athylstrychninsulfat I (aus Jodathylstrychnin), Athylstrychninsulfat II (aus Strychnin und Diathylsulfat) und Jodathylstrychnin in kleinen und mittleren Dosen vermindern den Glutathiongehalt des Blutes von Kaninchen, in großen Dosen dagegen vermehren sie ihn. 2. Die gleichen Substanzen vermehren in mittleren Dosen den Glutathiongehalt der Leber und der Milz, in großen Dosen vermindern sie den der Leber, vermehren dagegen den der Milz. 3. In der vermindernenden bzw. vermehrenden Wirkung der 4 genannten Substanzen auf den Glutathiongehalt des Blutes, der Leber und der Milz von Kaninchen ist Strychninnitrat am stärksten dann folgt Athylstrychninsulfat II ; weit schwächer wirken in absteigender Reihenfolge Jodathylstrychnin und Athylstrychninsulfat I.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Med. Fakultät Okayama
(Vorstand: Prof. Dr. Kwanichiro Okushima).

**Über den Einfluß des Strychnins und dessen drei
neuer Derivate auf den Glutathiongehalt der Leber,
der Milz und des Blutes.**

Von

Hisashi Asakawa.

Eingegangen am 29. März 1939.

Einleitung.

Das Strychnin wirkt auf das Zentralnervensystem, vor allem steigert es die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks bedeutend und ruft eigentümliche Krämpfe hervor. Bei höheren Versuchstieren erregt es die Zentren des Gehirns und des verlängerten Marks, verursacht ein Ansteigen des Blutdrucks, verstärkt die Atembewegung und verlangsamt die Herzaktion. Ferner wirkt es auf die Sinnesorgane und schärft deren Funktionen. Es ruft eine Zunahme der Erregbarkeit der motorischen Zentren der Großhirnrinde hervor und vermehrt andererseits den Tonus der quergestreiften sowie der glatten Muskeln. Strychnin ist also für die Pharmakologie eine sehr interessante Substanz und auch praktisch wird es als Analepticum und Roborantium oft angewendet. Leider ist aber seine Toxizität sehr stark und die Werte seiner Dosis toxica und therapeutica stehen einander sehr nahe; überdies wirkt seine wiederholte Verabreichung, selbst in therapeutischen Dosen, kumulativ. Demgemäß muß man bei der klinischen Anwendung dieses Stoffes Vorsicht üben. Während über Strychnin viele experimentelle Angaben vorliegen, fehlt es jedoch an Forschungen über seine Derivate. Neuerdings haben allerdings in unserem Institut *S. Koizumi*¹⁾ und *T. Choda*²⁾ genaue pharmakologische Untersuchungen über 4 neue Strychninderivate angestellt und sehr interessante Ergebnisse veröffentlicht. Sie fanden nämlich aufgrund ihrer verschiedenen Versuche über Atmung, Temperatur, Herz, Blutdruck, glattmuskelige Organe, Blutzucker u.s.w. von Kaninchen, daß diese Strychninderivate bei einer weit schwächeren Toxizität als der des Strychnins relativ starke Wirkungen auf

die verschiedenen Organe besitzen. Aber über den Einfluß des Strychnins sowie dessen Derivate auf den Glutathiongehalt liegen meines Wissens noch keine Angaben vor. Da ich von drei Arten von Strychninderivaten kleine Mengen erhielt, habe ich vergleichende Untersuchungen über den Einfluß des Strychnins und dieser Derivate auf den Glutathiongehalt der Organe und des Blutes von Kaninchen angestellt.

Es erschien mir als eine nicht unwichtige Aufgabe, den Einfluß der obengenannten Stoffe auf den Glutathiongehalt des Blutes und der Organe von Kaninchen zu untersuchen, besonders im Hinblick darauf, daß heutzutage die Untersuchungen des Glutathiongehaltes unter verschiedenen Bedingungen dazu benutzt werden können, einen Einblick über den Oxydoreduktionsprozeß im lebenden Körper zu gewinnen und ferner, weil diese Pharmaka in der Praxis als Analeptica et Roborantia verwendbar sind.

Versuchsmaterial und Methode.

Als Versuchstiere wurden gesunde, gut ausgewachsene, männliche Kaninchen verwendet, die wenigstens 1 Woche lang mit einer bestimmten Menge Okara gefüttert und unter gleichen Bedingungen gehalten worden waren. Vor dem Versuche wurden sie 24 Stunden im Hunger gehalten. Die Bestimmung des Glutathiongehaltes wurde nach der *H. E. Tunnickliffeschen* Methode³⁾ vorgenommen: Der Einfachheit halber ist das Nähere über diese Methode hier weggelassen, weil ich sie schon in einer früheren Arbeit beschrieben habe (vergl. meine Veröffentlichung⁴⁾). Die benutzten Pharmaka sind Strychninnitrat (japanische Pharmakopöe), Äthylstrychninsulfat I (aus Jodäthylstrychnin), Äthylstrychninsulfat II (aus Strychnin und Diäthylsulfat) und Jodäthylstrychnin (Takeda). Sie wurden den Tieren ausschließlich subkutan eingegeben. Die Mengengaben der Stoffe beziehen sich auf je 1 Kilo Körpergewicht.

Ergebnisse.

1. Einfluß auf den Glutathiongehalt des Blutes.

1) Der Glutathiongehalt des Blutes und seine zeitliche Veränderung bei normalen Kaninchen. Bei meiner Untersuchung von zehn Kaninchen auf den Glutathiongehalt des Blutes zeigte sich, daß dessen Minimalwert 0.022 %, sein Maximalwert 0.039 %, der Durchschnittswert 0.031 % beträgt (Tabelle 1). Dann entzog ich den

Tieren das Blut stündlich 5 mal und berücksichtigte die Ab- und Zunahme des Glutathiongehaltes, um zu prüfen, ob die wiederholte Blutentziehung bei dem Versuche über den Glutathiongehalt nicht eine Schwankung herbeiführen könnte. Ich fand, daß bis zur viermaligen Blutentnahme gar kein Unterschied zu bemerken war, daß jedoch bei der fünften Blutentnahme in der Hälfte der Fälle zwar keine Veränderung, in der anderen Hälfte aber eine geringfügige Abnahme (3-6%) stattfand (Tabelle 1).

Tabelle 1. Glutathiongehalt des Blutes und seine zeitliche Veränderung bei normalen Kaninchen.

Tier Nr.	Datum 1938	Körper- gewicht des Kaninchens (g)	Glutathiongehalt (%)					Maximal- vermehrungs- bzw. -verminderungs- sätze (%)
			0 St.	1 St.	2 St.	3 St.	4 St.	
1	27/II	2150	0.0337	0.0337	0.0337	0.0337	0.0325	—3
2	"	2250	0.0262	0.0262	0.0262	0.0262	0.0248	—5
3	1/III	2160	0.0353	0.0353	0.0353	0.0353	0.0352	
4	"	2190	0.0397	0.0397	0.0397	0.0397	0.0397	
5	"	2240	0.0314	0.0314	0.0314	0.0314	0.0314	
6	2/III	2320	0.0225	0.0225	0.0225	0.0225	0.0210	—6
7	"	2130	0.0255	0.0255	0.0255	0.0255	0.0240	—5
8	"	2360	0.0345	0.0345	0.0345	0.0345	0.0345	
9	3/III	2400	0.0293	0.0293	0.0293	0.0293	0.0278	—5
10	"	2260	0.0369	0.0369	0.0369	0.0369	0.0369	
Durchschnittswert			0.0315	/	/	/	/	/

Aus diesen Resultaten geht hervor, daß bezüglich des Glutathiongehaltes des Blutes normaler Kaninchen eine mehr oder weniger große Verschiedenheit je nach der Individualität vorhanden ist, deren Durchschnittswert 0.031% beträgt und daß viermalige Blutentziehung in Abständen von je 1 Stunde keinen Einfluß auf den Glutathiongehalt des Blutes ausübt (Näheres siehe in meiner obenerwähnten Arbeit).

2) Strychninnitrat. In bezug auf den Einfluß des Strychnins auf den Glutathiongehalt des Blutes konnte ich zunächst feststellen, daß weniger als 0.1 mg dieses Stoffes keine erkennbare Wirkung ausübt. Eine Dosis von 0.1 mg aber ruft jedesmal eine Verminderung des Glutathiongehaltes hervor und diese Wirkung dauert 4 Stunden lang nach der Injektion; die Maximalverminderung beträgt 8-9%, durchschnittlich (3 Fälle) 8%. Des weiteren verursacht Injektion dieses Stoffes in Dosen von 0.2-0.3 mg ebenfalls eine Ver-

minderung des Glutathiongehaltes; die Maximalverminderung beträgt bei 0.2 mg durchschnittlich 11 %, bei 0.3 mg 12 %. Wenn dagegen die Dosen auf 0.4 mg (Dosis letalis 0.5 mg) gesteigert werden, so tritt jedesmal eine Vermehrung des Glutathiongehaltes auf, die nach der Injektion 3 Stunden lang anhält; die Maximalvermehrung beträgt durchschnittlich 15 % (Tabelle 2).

Tabelle 2. Einfluß des Strychninnitrates auf den Glutathiongehalt des Blutes bei Kaninchen.

Tier Nr.	Datum 1938	Körper- gewicht des Kanin- chens (g)	Injektions- dosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt (%)					Maximal- ver- mehrungs- bezw. -vermin- derungs- sätze (%)
				n. d. Inj. v. d. Inj.	1 St.	2 St.	3 St.	4 St.	
1	8/V	2310	0.1	0.0308	0.0292	0.0278	0.0278	0.0285	—9
2	"	2210	"	0.0367	0.0352	0.0338	0.0337	0.0345	—8
3	"	2340	"	0.0337	0.0322	0.0308	0.0307	0.0320	—8
Durchschnittswert									—8
4	9/V	2480	0.2	0.0367	0.0353	0.0338	0.0330	0.0345	—10
5	"	2250	"	0.0337	0.0322	0.0308	0.0300	0.0320	—11
6	"	2150	"	0.0353	0.0338	0.0322	0.0315	0.0338	—10
Durchschnittswert									—10
7	10/V	2170	0.3	0.0368	0.0352	0.0338	0.0322	0.0337	—12
8	"	2250	"	0.0337	0.0322	0.0308	0.0292	0.0322	—13
9	"	2150	"	0.0352	0.0338	0.0322	0.0308	0.0315	—12
Durchschnittswert									—12
10	11/V	2560	0.4	0.0307	0.0352	0.0322	0.0307	0.0293	+15
11	"	2470	"	0.0292	0.0338	0.0293	0.0292	0.0277	+16
12	"	2200	"	0.0322	0.0367	0.0353	0.0322	0.0307	+14
Durchschnittswert									+15

Also, kleine und mittlere Dosen von Strychninnitrat vermindern den Glutathiongehalt des Blutes, große Dosen dagegen vermehren ihn.

3) Äthylstrychninsulfat I. Eine Injektion von 1 mg dieses Stoffes übt auf den Glutathiongehalt des Blutes fast keinen Einfluß aus. Dagegen vermindert eine solche von 2 mg ihn jedesmal um ein wenig. Je weiter die Dosis über 5 mg bis zu 10 mg gesteigert wird, desto stärker wird die Verminderung des Glutathiongehaltes; die Maximalverminderung beträgt bei 5 mg durchschnittlich 10 %, bei 7 mg

15 %, bei 10 mg 18 %. In bezug auf die zeitlichen Verhältnisse tritt in vielen Fällen die Maximalverminderung 2–3 Stunden nach der Injektion ein. Wenn dagegen die Dosen auf 12 mg (Dosis letalis 15 mg) gesteigert werden, so tritt jedesmal eine Vermehrung des Glutathiongehaltes auf, welche 2 bis 3 Stunden lang nach der Injektion dauert; die Maximalvermehrung beträgt durchschnittlich 4 % (Tabelle 3).

Tabelle 3. Einfluß des Äthylstrychninnitrates I auf den Glutathiongehalt des Blutes bei Kaninchen.

Tier Nr.	Datum 1938	Körpergewicht des Kaninchens (g)	Injektionsdosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt (%)					Maximalvermehrungs- bzw. -verminderungs-sätze (%)
				n. d. Inj. v. d. Inj.	1 St.	2 St.	3 St.	4 St.	
1	12/V	2170	2	0.0277	0.0263	0.0263	0.0262	0.0270	—5
2	"	2100	"	0.0307	0.0293	0.0293	0.0293	0.0300	—4
3	"	2230	"	0.0262	0.0248	0.0247	0.0247	0.0255	—6
Durchschnittswert									—5
4	13/V	2130	5	0.0337	0.0325	0.0307	0.0300	0.0315	—10
5	"	2200	"	0.0353	0.0338	0.0326	0.0323	0.0340	—8
6	"	2180	"	0.0323	0.0307	0.0293	0.0285	0.0300	—11
Durchschnittswert									—10
7	14/V	2350	7	0.0352	0.0337	0.0322	0.0300	0.0321	—15
8	"	2040	"	0.0323	0.0308	0.0292	0.0277	0.0280	—14
9	"	1960	"	0.0277	0.0262	0.0262	0.0232	0.0250	—16
Durchschnittswert									—15
10	15/V	2250	10	0.0315	0.0292	0.0277	0.0263	0.0300	—17
11	"	2160	"	0.0285	0.0262	0.0241	0.0232	0.0270	—18
12	"	2180	"	0.0277	0.0255	0.0232	0.0225	0.0250	—18
Durchschnittswert									—18
13	16/V	2060	12	0.0325	0.0341	0.0337	0.0325	0.0300	+5
14	"	2130	"	0.0300	0.0315	0.0305	0.0305	0.0293	+5
15	"	2360	"	0.0277	0.0285	0.0280	0.0277	0.0277	+2
Durchschnittswert									+4

Also, kleine und mittlere Dosen von Äthylstrychninsulfat I vermindern den Glutathiongehalt des Blutes bei Kaninchen, große Dosen dagegen vermehren ihn.

Tabelle 4 a. Einfluß des Äthylstrychninsulfates II
auf den Glutathiongehalt des Blutes
bei Kaninchen.

Tier Nr.	Datum 1938	Körper- gewicht des Kanin- chens (g)	Injektions- dosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt (%)					Maximal- vermin- derungs- sätze (%)
				n. d. Inj. v. d. Inj.	1 St.	2 St.	3 St.	4 St.	
1	17/V	2150	0.1	0.0367	0.0353	0.0352	0.0352	0.0360	—4
2	"	2230	"	0.0322	0.0308	0.0308	0.0305	0.0315	—5
3	"	2270	"	0.0307	0.0293	0.0293	0.0285	0.0300	—7
Durchschnittswert									—5
4	18/V	2180	0.2	0.0345	0.0337	0.0322	0.0320	0.0339	—6
5	"	2250	"	0.0353	0.0345	0.0332	0.0320	0.0341	—9
6	"	2450	"	0.0293	0.0285	0.0277	0.0275	0.0285	—6
Durchschnittswert									—7
7	19/V	2270	0.5	0.0397	0.0382	0.0353	0.0352	0.0360	—11
8	"	2240	"	0.0322	0.0307	0.0277	0.0277	0.0280	—14
9	"	2300	"	0.0293	0.0278	0.0248	0.0247	0.0255	—15
Durchschnittswert									—13
10	20/V	2340	0.7	0.0352	0.0337	0.0322	0.0292	0.0315	—17
11	"	2170	"	0.0338	0.0323	0.0293	0.0278	0.0293	—18
12	"	2180	"	0.0307	0.0292	0.0263	0.0262	0.0270	—15
Durchschnittswert									—16

4) Äthylstrychninsulfat II. Wie man aus den Tabellen 4 a, b ersieht, zeigt dieser Stoff erst bei 0.1 mg eine Wirkung, und zwar vermindert er den Glutathiongehalt in leichtem Grade. Bei 0.2 mg wird diese Wirkung ein wenig stärker, bei 0.5–0.7 mg wird sie noch stärker. Sie erreicht ihr Maximum 3 Stunden nach der Injektion und beträgt durchschnittlich bei 0.5 mg 13 %, bei 0.7 mg 16 %. Wenn dagegen die Dosen auf 0.8–1 mg (Dosis letalis 1.6–1.8 mg) gesteigert werden, so tritt jedesmal eine Vermehrung des Glutathiongehaltes auf, die 1 bis 3 Stunden lang nach der Injektion andauert; die Maximalvermehrung beträgt durchschnittlich bei 0.8 mg 5 %, bei 1 mg 8 %.

Also : kleine und mittlere Dosen von Äthylstrychninsulfat II wie Äthylstrychninsulfat I vermindern den Glutathiongehalt des Blutes, große Dosen dagegen vermehren ihn.

Tabelle 4 b. Einfluß des Äthylstrychninsulfates II
auf den Glutathiongehalt des Blutes
bei Kaninchen.

Tier Nr.	Datum 1938	Körper- gewicht des Kanin- chens (g)	Injektions- dosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt (%)					Maximal- ver- mehrungs- sätze (%)
				n. d. Inj. v. d. Inj.	1 St.	2 St.	3 St.	4 St.	
13	21/V	2160	0.8	0.0327	0.0342	0.0327	0.0312	0.0297	+5
14	"	2350	"	0.0369	0.0384	0.0369	0.0339	0.0309	+4
15	"	2210	"	0.0314	0.0329	0.0314	0.0284	0.0268	+5
Durchschnittswert									+5
16	22/V	2120	1	0.0341	0.0371	0.0340	0.0325	0.0311	+8
17	"	2320	"	0.0356	0.0385	0.0355	0.0326	0.0325	+8
18	"	2150	"	0.0326	0.0356	0.0325	0.0310	0.0295	+9
Durchschnittswert									+8

5) Jodäthylstrychnin. Mengen unter 1 mg dieses Stoffes üben keine erkennbare Wirkung auf den Glutathiongehalt des Blutes aus. Eine Dosis von 1 mg ruft jedesmal eine Verminderung hervor, die 4 Stunden lang nach der Injektion andauert; die Maximalverminderung beträgt 4–9%, durchschnittlich (3 Beispiele) 7%. Des weiteren rufen Injektionen dieses Stoffes in Dosen von 5–7 mg ebenfalls eine Verminderung des Glutathiongehaltes hervor; die Maximalverminderung beträgt bei 5 mg durchschnittlich 12%, bei 7 mg 19%. Wenn dagegen die Dosen auf 8–10 mg (Dosis letalis 15 mg) gesteigert werden, so tritt jedesmal eine Vermehrung des Glutathiongehaltes auf, die sich 1 bis 2 Stunden lang nach der Injektion nachweisen läßt; die Maximalvermehrung beträgt durchschnittlich bei 8 mg 4%, bei 10 mg 8% (Tabelle 5).

Also: kleine und mittlere Dosen von Jodäthylstrychnin vermindern den Glutathiongehalt des Blutes, große Dosen dagegen vermehren ihn. Aus den obigen Resultaten ergibt sich, daß Strychninnitrat, Äthylstrychninsulfat I, Äthylstrychninsulfat II und Jodäthylstrychnin ebenfalls in kleinen und mittleren Dosen den Glutathiongehalt des Blutes von Kaninchen vermindern, daß sie in großen Dosen dagegen ihn vermehren. In der vermindernenden bzw. vermehrenden Wirkung unter den 4 genannten Substanzen ist Strychninnitrat am stärksten, dann folgt Äthylstrychninsulfat II; schwächer sind in absteigender Reihenfolge Jodäthylstrychnin und Äthylstrychninsulfat I.

Tabelle 5. Einfluß des Jodäthylstrychnins auf den Glutathiongehalt des Blutes bei Kaninchen.

Tier Nr.	Datum 1938	Körper- gewicht des Kanin- chens (g)	Injektions- dosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt (%)					Maximal- ver- mehrungs- bezw. -vermin- derungs- sätze (%)
				n. d. Inj. v. d. Inj.	1 St.	2 St.	3 St.	4 St.	
1	23/V	2520	1	0.0292	0.0279	0.0278	0.0278	0.0280	-4
2	"	2370	"	0.0309	0.0294	0.0279	0.0278	0.0297	-9
3	"	2460	"	0.0341	0.0326	0.0311	0.0311	0.0327	-8
Durchschnittswert									-7
4	24/V	2420	5	0.0342	0.0327	0.0312	0.0298	0.0320	-13
5	"	2370	"	0.0297	0.0282	0.0267	0.0267	0.0270	-10
6	"	2260	"	0.0328	0.0313	0.0298	0.0283	0.0300	-13
Durchschnittswert									-12
7	25/V	2210	7	0.0327	0.0312	0.0297	0.0267	0.0282	-18
8	"	2320	"	0.0312	0.0297	0.0267	0.0252	0.0266	-19
9	"	2270	"	0.0282	0.0267	0.0252	0.0224	0.0250	-20
Durchschnittswert									-19
10	26/V	2700	8	0.0298	0.0314	0.0283	0.0283	0.0268	+5
11	"	2480	"	0.0312	0.0327	0.0298	0.0298	0.0283	+4
12	"	2130	"	0.0325	0.0341	0.0312	0.0311	0.0296	+4
Durchschnittswert									+4
13	27/V	2430	10	0.0344	0.0373	0.0344	0.0343	0.0328	+8
14	"	2360	"	0.0309	0.0339	0.0309	0.0309	0.0294	+9
15	"	2190	"	0.0353	0.0382	0.0367	0.0353	0.0352	+8
Durchschnittswert									+8

2. Über den Einfluß auf den Glutathiongehalt der Leber und der Milz.

A. Glutathiongehalt der Leber und der Milz normaler Kaninchen.

Bei Betrachtung von fünf Kaninchen, die zum Versuch herangezogen wurden, beträgt das Minimum des Glutathiongehaltes in der Leber 0.250 %, das Maximum 0.310 %, durchschnittlich 0.280 %, in der Milz das Minimum 0.240 %, das Maximum 0.295 %, durchschnittlich 0.260 % (Tabelle 6; näheres siehe wieder in meiner früheren Arbeit⁴⁾).

Tabelle 6. Kontrolle.

Tier Nr.	Körper- gewicht des Kaninchens (g)	Glutathiongehalt						Datum 1938
		Leber			Milz			
		Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	
1	2510	45.7	127.500	0.2789	1.30	3.375	0.2596	17/III
2	2100	47.8	147.500	0.3086	1.98	4.875	0.2563	„
3	2070	56.2	174.500	0.3105	1.61	3.875	0.2407	18/III
4	2000	45.4	115.500	0.2544	1.05	2.625	0.2500	„
5	2080	48.1	120.500	0.2505	0.55	1.625	0.2954	„
Durchschnittswert (%)			/	0.2806	/	/	0.2604	/

B. Über den Einfluß des Strychnins und seiner Derivate.

Aufgrund meiner im vorhergehenden Abschnitte beschriebenen Experimente wußte ich, daß das Strychnin und seine Derivate je einen bestimmten Einfluß auf den Glutathiongehalt des Blutes von Kaninchen ausüben. Darnach erschien mir die Frage sehr interessant, welchen Einfluß diese vier Substanzen auf den Glutathiongehalt der Organe ausüben mögen. Angaben darüber liegen noch nicht vor. Um also diese Verhältnisse zu prüfen, injizierte ich verschiedenen Kaninchen diese vier Substanzen. Nach einer bestimmten Zeit wurden die Tiere getötet und der Glutathiongehalt der Leber und der Milz bestimmt. Gemäß den früheren Untersuchungen wurden deutlich wirkende Dosen gewählt; desgleichen als Zeit für die Bestimmung 1–3 Stunden nach der Injektion, da zu dieser Zeit die 4 Substanzen auf den Glutathiongehalt des Blutes die stärkste Wirkung zeigen. Die im folgenden besprochenen Versuche wurden in jedem Falle an 7–9 Stück Kaninchen vorgenommen. Jedoch wurden der Einfachheit halber nur je fünf Fälle in der Tabelle wiedergegeben.

1) Strychninnitrat. Zuerst wurde der Glutathiongehalt der Leber und der Milz 3 Stunden nach einer Injektion von 0.3 mg Strychninnitrat, die den Glutathiongehalt des Blutes bedeutend vermindert, bestimmt: Der prozentuale Gehalt beträgt in der Leber im Minimum 0.282 %, im Maximum 0.318 %, durchschnittlich 0.308 %; in der Milz im Minimum 0.284 %, im Maximum 0.349 %, durchschnittlich 0.310 %. Im Vergleich zum Wert bei normalen Kaninchen (für die Leber 0.280 %, für die Milz 0.260 %) zeigt dieses Ergebnis eine Vermehrung um 10 % für die Leber, um 19 % für die Milz (Tabelle 7 a).

Tabelle 7 a. Der Glutathiongehalt der Leber und der Milz von Kaninchen 3 Stunden nach einer Injektion von 0.3 mg Strychninnitrat.

Tier Nr.	Körper- gewicht des Kanin- chens (g)	Injektions- dosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt						Datum 1938
			Leber			Milz			
			Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	
1	2180	0.3	45.5	144.500	0.3175	0.90	2.649	0.2944	28/V
2	2530	„	45.8	129.500	0.2827	0.99	2.816	0.2844	„
3	2550	„	51.0	158.500	0.3107	0.94	3.069	0.3265	„
4	2120	„	45.3	142.500	0.3123	0.96	2.875	0.2994	29/V
5	2230	„	49.1	156.500	0.3187	0.68	2.375	0.3492	„
Durchschnittswert			/	/	0.3088	/	/	0.3108	/
Vermehrungssätze gegenüber dem Normalwert (%)					+10	/	/	+19	/

Tabelle 7 b. Der Glutathiongehalt der Leber und der Milz von Kaninchen 1 Stunde nach einer Injektion von 0.4 mg Strychninnitrat.

Tier Nr.	Körper- gewicht des Kanin- chens (g)	Injektions- dosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt						Datum 1938
			Leber			Milz			
			Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	
1	2210	0.4	41.6	110.500	0.2656	1.62	4.886	0.3016	30/V
2	2315	„	40.3	105.500	0.2642	0.79	2.286	0.2894	„
3	2420	„	50.6	127.500	0.2519	1.33	3.858	0.2900	„
4	2320	„	48.5	119.500	0.2463	0.99	3.067	0.3097	31/V
5	2165	„	40.5	104.500	0.2580	0.81	2.703	0.3337	„
Durchschnittswert			/	/	0.2572	/	/	0.3048	/
Vermehrungs- bzw. Verminderungssätze gegenüber dem Normalwert (%)					—8	/	/	+17	/

Zweitens wurde der Glutathiongehalt der beiden genannten Organe 1 Stunde nach einer Injektion von 0.4 mg Strychninnitrat, die den Glutathiongehalt des Blutes bedeutend vermehrt, bestimmt: Er beträgt in der Leber 0.246 - 0.265 %, durchschnittlich 0.257 %; im

Vergleich zum Werte bei normalen Kaninchen zeigt er eine Verminderung von 8 %. Für die Milz beträgt er 0.289–0.333 %, durchschnittlich 0.304 %, zeigt also eine Vermehrung von 17 % dem normalen Kaninchen gegenüber (Tabelle 7 b).

Also, Strychninnitrat vermehrt in mittleren Dosen ebenfalls den Glutathiongehalt der Leber und der Milz. In großen Dosen vermindert es denjenigen der Leber, während derjenige der Milz vermehrt wird.

2) Äthylstrychninsulfat I. Bei der Bestimmung des Glutathiongehaltes der Leber und der Milz 3 Stunden nach der Injektion von 10 mg Äthylstrychninsulfat I, die den Glutathiongehalt des Blutes bedeutend vermindert, ergab sich, daß der prozentuale Gehalt für die Leber 0.288–0.334 %, durchschnittlich 0.315 % beträgt, für die Milz 0.274–0.326 %, durchschnittlich 0.291 %. Im Vergleich zu dem Wert bei normalen Kaninchen gemäß der im ersten Abschnitt beschriebenen Versuche ergibt sich, daß in der Leber und der Milz eine Vermehrung um 12 % eingetreten ist (Tabelle 8 a)

Zweitens wurde der Glutathiongehalt der beiden genannten Organe 1 Stunde nach einer Injektion von 12 mg Äthylstrychninsulfat I, die den Glutathiongehalt des Blutes bedeutend vermehrt, bestimmt: Er beträgt in der Leber 0.253–0.268 %, durchschnittlich 0.261 %; im Vergleich zum Werte bei normalen Kaninchen zeigt er eine Verminderung von 6.8 %. Für die Milz beträgt er 0.276–0.309 %,

Tabelle 8 a. Der Glutathiongehalt der Leber und der Milz von Kaninchen 3 Stunden nach einer Injektion von 10 mg Äthylstrychninsulfat I.

Tier Nr.	Körper- gewicht des Kanin- chens (g)	Injektions- dosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt						Datum 1938
			Leber			Milz			
			Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	
1	2210	10	57.9	182.500	0.3151	1.75	5.125	0.2921	I/VI
2	2320	„	57.7	184.500	0.3197	0.65	2.125	0.3269	„
3	2295	„	47.7	159.500	0.3343	1.65	4.625	0.2803	„
4	2310	„	54.9	175.500	0.3196	1.32	3.625	0.2746	2/VI
5	2280	„	50.7	147.500	0.2889	1.27	3.625	0.2854	„
Durchschnittswert			/	/	0.3155	/	/	0.2918	/
Vermehrungssätze gegenüber dem Normalwert (%)					+12	/	/	+12	/

Tabelle 8 b. Der Glutathiongehalt der Leber und der Milz von Kaninchen 1 Stunde nach einer Injektion von 12 mg Äthylstrychninsulfat I.

Tier Nr.	Körper- gewicht des Kanin- chens (g)	Injektions- dosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt						Datum 1938
			Leber			Milz			
			Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	
1	2250	12	47.9	124.500	0.2599	1.13	3.365	0.2977	3/VI
2	2160	„	49.5	128.500	0.2600	0.76	2.355	0.3098	„
3	2320	„	43.8	117.500	0.2682	1.29	3.745	0.2903	„
4	2370	„	47.5	120.500	0.2536	1.12	3.115	0.2781	4/VI
5	2420	„	50.7	134.500	0.2652	1.21	3.345	0.2766	„
Durchschnittswert			/	/	0.2613	/	/	0.2905	/
Vermehrungs- bzw. Verminderungssätze gegenüber dem Normalwert (%)					—6.8	/	/	+11.5	/

durchschnittlich 0.290 %, zeigt also eine Vermehrung von 11.5 % dem normalen Kaninchen gegenüber (Tabelle 8 b).

Also, Äthylstrychninsulfat I wirkt auf den Glutathiongehalt der Leber und der Milz in ganz gleicher Weise wie Strychninnitrat.

3) Äthylstrychninsulfat II. Zuerst wurde der Glutathiongehalt der Leber und der Milz 3 Stunden nach einer Injektion von 0.5 mg Äthylstrychninsulfat II, die den Glutathiongehalt des Blutes bedeutend vermindert, bestimmt: Der prozentuale Gehalt beträgt in der Leber im Minimum 0.294 %, im Maximum 0.335 %, durchschnittlich 0.313 %; in der Milz im Minimum 0.268 %, im Maximum 0.293 %, durchschnittlich 0.282 %. Im Vergleich zum Wert bei normalen Kaninchen (für die Leber 0.280 %, die Milz 0.260 %) zeigt dieses Ergebnis eine Vermehrung um 11 % für die Leber, auch eine Vermehrung um 9 % für die Milz (Tabelle 9 a). Zweitens wurde der Glutathiongehalt der beiden genannten Organe 1 Stunde nach einer Injektion von 1 mg Äthylstrychninsulfat II, die den Glutathiongehalt des Blutes bedeutend vermehrt, bestimmt: Er beträgt in der Leber 0.258 - 0.279 %, durchschnittlich 0.267 %; im Vergleich zum Werte bei normalen Kaninchen zeigt er eine Verminderung von 4 %. Für die Milz beträgt er 0.284 - 0.315 %, durchschnittlich 0.302 %, zeigt also eine Vermehrung von 16 % dem normalen Kaninchen gegenüber (Tabelle 9 b).

Also: die Wirkungsweise des Äthylstrychninsulfats II auf den Glutathiongehalt der Leber und der Milz ist der der 2 vorigen Stoffe ganz gleich.

Tabelle 9 a. Der Glutathiongehalt der Leber und der Milz von Kaninchen 3 Stunden nach einer Injektion von 0.5 mg Äthylstrychninsulfat II.

Tier- Nr.	Körper- gewicht des Kanin- chens (g)	Injektions- dosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt						Datum 1938
			Leber			Milz			
			Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	
1	2170	0.5	46.7	152.500	0.3265	1.35	3.625	0.2685	5/VI
2	2240	„	47.7	142.500	0.2987	1.28	3.625	0.2831	„
3	2510	„	47.9	160.500	0.3350	1.31	3.723	0.2842	„
4	2420	„	40.3	126.500	0.3138	1.13	3.213	0.2843	6/VI
5	2380	„	36.5	107.500	0.2945	0.99	2.909	0.2939	„
Durchschnittswert			/	/	0.3137	/	/	0.2828	/
Vermehrungssätze gegenüber dem Normalwert (%)					+11	/	/	+9	/

Tabelle 9 b. Der Glutathiongehalt der Leber und der Milz von Kaninchen 1 Stunde nach einer Injektion von 1 mg Äthylstrychninsulfat II.

Tier Nr.	Körper- gewicht des Kanin- chens (g)	Injektions- dosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt						Datum 1938
			Leber			Milz			
			Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	
1	2160	1	41.6	107.500	0.2584	0.68	2.125	0.3125	7/VI
2	2290	„	53.2	148.500	0.2791	1.15	3.625	0.3152	„
3	2250	„	55.2	151.500	0.2744	0.83	2.362	0.2844	„
4	2310	„	43.8	117.500	0.2682	1.36	3.935	0.2893	8/VI
5	2550	„	48.3	125.500	0.2598	0.99	3.064	0.3095	„
Durchschnittswert			/	/	0.2679	/	/	0.3022	/
Vermehrungs- bzw. Verminderungssätze gegenüber dem Normalwert (%)					—4	/	/	+16	/

4) Jodäthylstrychnin. Es wurde der Glutathiongehalt der Leber und der Milz 3 Stunden nach der Injektion von 5 mg Jodäthylstrychnin, die den Glutathiongehalt des Blutes bedeutend vermindert,

Tabelle 10 a. Der Glutathiongehalt der Leber und der Milz von Kaninchen 3 Stunden nach einer Injektion von 5 mg Jodäthylstrychnin.

Tier Nr.	Körper- gewicht des Kanin- chens (g)	Injektions- dosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt						Datum 1938
			Leber			Milz			
			Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	
1	2360	5	43.9	130.500	0.2983	1.54	4.617	0.2998	9/VI
2	2570	„	42.7	145.500	0.3407	0.63	1.887	0.2995	„
3	2420	„	39.2	116.500	0.2971	0.75	2.091	0.2788	„
4	2510	„	42.0	126.500	0.3115	0.74	2.173	0.2937	10/VI
5	2370	„	50.7	161.500	0.3185	0.77	2.227	0.2892	„
Durchschnittswert			/	/	0.3133	/	/	0.2922	/
Vermehrungssätze gegenüber dem Normalwert (%)					+11	/	/	+12	/

Tabelle 10 b. Der Glutathiongehalt der Leber und der Milz von Kaninchen 1 Stunde nach einer Injektion von 10 mg Jodäthylstrychnin.

Tier Nr.	Körper- gewicht des Kanin- chens (g)	Injektions- dosis (mg) pro kg	Glutathiongehalt						Datum 1938
			Leber			Milz			
			Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	Gewicht (g)	Gehalt (mg)	%	
1	2350	10	47.5	121.500	0.2600	0.88	2.625	0.2982	11/VI
2	2070	„	51.0	123.500	0.2421	0.82	2.375	0.2896	„
3	2270	„	56.7	140.500	0.2477	0.96	2.875	0.2994	„
4	2160	„	46.8	117.500	0.2510	0.77	2.375	0.3084	12/VI
5	2290	„	53.6	137.500	0.2565	1.12	3.375	0.3013	„
Durchschnittswert			/	/	0.2515	/	/	0.2994	/
Vermehrungs- bzw. Verminderungssätze gegenüber dem Normalwert (%)					-10	/	/	+15	/

bestimmt: Der prozentuale Gehalt für die Leber beträgt 0.297 - 0.340 %, durchschnittlich 0.313 %. Für die Milz beträgt er 0.278 - 0.299 %, durchschnittlich 0.292 %. Im Vergleich zu dem Wert bei normalen

Kaninchen ergibt sich, daß in der Leber eine Vermehrung um 11 %, in der Milz um 12 % eingetreten ist (Tabelle 10 a).

Zweitens wurde der Glutathiongehalt der beiden genannten Organe 1 Stunde nach der Injektion von 10 mg Jodäthylstrychnin, die den Glutathiongehalt des Blutes bedeutend vermehrt, bestimmt: Er beträgt in der Leber 0.242–0.260 %, durchschnittlich 0.251 %; im Vergleich zum Werte bei normalen Kaninchen zeigt er eine Verminderung von 10 %. Für die Milz beträgt er 0.289–0.308 %, durchschnittlich 0.299 %, zeigt also eine Vermehrung von 15 % dem normalen Kaninchen gegenüber (Tabelle 10 b).

Man sieht also, daß Jodäthylstrychnin auf den Glutathiongehalt der Leber und der Milz prinzipiell gleich wirkt, wie die vorigen 3 Stoffe.

Gemäß den obenerwähnten Resultaten beträgt der Glutathiongehalt der Leber von normalen Kaninchen im Mittel 0.280 %, und der der Milz 0.260 %. Strychninnitrat, Äthylstrychninsulfat I, Äthylstrychninsulfat II und Jodäthylstrychnin in mittleren Dosen vermehren den Glutathiongehalt der Leber und der Milz, in großen Dosen vermindern sie den der Leber, vermehren dagegen den der Milz. An Intensität der vermindernenden bzw. vermehrenden Wirkung der 4 genannten Substanzen auf den Glutathiongehalt der beiden Organe ist Strychninnitrat am stärksten, dann folgt Äthylstrychninsulfat II; weit schwächer sind aber Jodäthylstrychnin und Äthylstrychninsulfat I, unter denen das erstere etwas überlegen ist.

Besprechung der Ergebnisse.

Nach dem obigen Resultaten wirken das Strychnin und seine Derivate ebenfalls auf den Glutathiongehalt des Blutes von Kaninchen in kleinen und mittleren Dosen vermindern, in großen Dosen dagegen vermehrend. Auf den Glutathiongehalt der Leber und der Milz wirken sie in mittleren Dosen ebenfalls vermehrend. In großen Dosen aber vermindern sie den der Leber, während sie den der Milz vermehren. Wenn wir nun das bekannte Reziprozitätsverhältnis zwischen der Gewebsatmung und dem Glutathion in Betracht ziehen, d.h. die Tatsache, daß die Oxydation eines Gewebes im Blute im umgekehrten Verhältnis zu dem Glutathiongehalt (*Gabbe*⁵⁾, *Blanchetière*⁶⁾ u. a.), dagegen in den Organen im direkten Verhältnis zum Glutathiongehalt steht (*Langley* u. *Itagaki*⁷⁾, *Iwazawa*⁸⁾, *Okuda*⁹⁾ u. a.), so können wir schließen, daß Strychnin und diese 3 Strychninderivate in kleinen und mittleren Dosen die Oxydationsvorgänge des Blutes fördern, sie dagegen in großen Dosen hemmen, daß ferner diese 4

Substanzen in mittleren Dosen die Oxydationswirkung in der Leber und der Milz fördern, in großen Dosen die der Leber hemmen, dagegen die der Milz fördern.

Zusammenfassung.

1. Strychninnitrat, Äthylstrychninsulfat I (aus Jodäthylstrychnin), Äthylstrychninsulfat II (aus Strychnin und Diäthylsulfat) und Jodäthylstrychnin in kleinen und mittleren Dosen vermindern den Glutathiongehalt des Blutes von Kaninchen, in großen Dosen dagegen vermehren sie ihn.

2. Die gleichen Substanzen vermehren in mittleren Dosen den Glutathiongehalt der Leber und der Milz, in großen Dosen vermindern sie den der Leber, vermehren dagegen den der Milz.

3. In der vermindernenden bzw. vermehrenden Wirkung der 4 genannten Substanzen auf den Glutathiongehalt des Blutes, der Leber und der Milz von Kaninchen ist Strychninnitrat am stärksten, dann folgt Äthylstrychninsulfat II; weit schwächer wirken in absteigender Reihenfolge Jodäthylstrychnin und Äthylstrychninsulfat I.

Literatur.

¹ Koizumi, Okayama-Igakkai-Zasshi Jg. 49, Nr. 9 (Nr. 572), 1937. — ² Choda, Ebenda Jg. 50, Nr. 8 (Nr. 583), 1938. — ³ Tunncliffe, Biochem. Journ. Vol. 19, 194, 1925. — ⁴ Asakawa, in Druck. — ⁵ Gabbe, Verh. physik. med. Ges. Würzburg Bd. 53, S. 98, 1928. — ⁶ Blanchetière, Cpt. rend. Soc. Biol. Tom. 97, 1927. — ⁷ Langley, J. N. u. Itagaki, M., Jl. of Physiol. 51, 202, 1917. — ⁸ Iwazawa, Tokyo-Iji-Shinshi Nr. 2633, S. 1454, 1929 (Japanisch). — ⁹ Okuda, Jl. of Biochem. 11, 183, 1929.