

Skarntyde til Sokrates

Der pågår en omfattende indsats med at forebygge helbredseffekter efter udsættelse for kemikalier i arbejdsmiljøet. Der findes imidlertid erhverv og samfundspositioner, hvor risikoen for at dø af gift ikke er negligieabel. Det erfarede den græske filosof Sokrates, da han stod ud på livets sidste rejse...

Af Karin Sørig Hougaard, Afdeling for kemisk arbejdsmiljø, Arbejdsmiljøinstituttet

For hen ved to et halvt årtusinde siden blev filosofen Sokrates stillet for retten. Anklagerne var alvorlige ifølge den tids love: manglende anerkendelse af de officielle guder, indførelse af nye guder og fordærvelse af Athens unge. Retssagens politiske baggrund var livlig, og Sokrates sagde de forkerte ting på det forkerte tidspunkt. Sagen kulminerer med idømmelse af dødsstraf til Sokrates i året 399 f.Kr. [1].

Sokrates' sidste rejse

Mange af Sokrates' disciple var til stede, da han sendes af sted på livets sidste rejse med et bæger gift (figur 1). Filosofen Platon skildrer Sokrates sidste øjeblikke i skriftet »Faidon«:

.. giften, som han medbragte, [var] gjort klar i et bæger. Da Sokrates så ham, sagde han: »Nuvel, min gode mand, du forstår dig jo på de her sager, så hvad skal jeg gøre?«

»Intet andet«, sagde han, »end at drikke det og gå omkring, indtil du bliver tung i benene, og derpå lægge dig ned. Så vil den virke af sig selv«. Og hermed rakte han bægeret til Sokrates.

..[han] holdt ..bægeret op og drak det ud, ganske let og ubesværet.

..da han sagde, han blev tung i benene, lagde han sig ned på ryggen, og den der havde givet ham giften, trykkede kraftigt på [Sokrates] fod og spurgte, om han mærkede det, og han sagde nej; herefter på samme måde hans lægge, og idet han således fortsatte opad, viste han os, at han var ved at blive kold og stiv. Og han rørte ved ham igen og sagde, at når det nåede hans hjerte, ville det være forbi.

Kulden var nu næsten nået op omkring lænden, og idet Sokrates afdækkede sit ansigt – det var nemlig tildækket – sagde han, og det var det sidste, han ytrede: »Kriton, vi skylder Asklepios en hane. Giv ham den, og glem det nu ikke!«

»Det skal ske«, sagde Kriton. »Men er der også andet, du vil sige?« Således adspurgt svarede han ikke mere, men lidt efter rørte han på sig; og da manden dækkede ham af, var hans øjne stivnede. [2].



Figur 1. The death of Socrates (JL David, 1787, Metropolitan Museum of Art).

Teksten angiver kun få forgiftningssymptomer: Sokrates bliver tung i benene og mærker ikke bøddelens kraftige tryk. At bøddelen starter undersøgelsen fra fødderne får os til at mene, at følelsesløsheden starter i fødderne; Sokrates bliver kold og stiv, er ved bevidsthed til det sidste og rører på sig til allersidst (dødskrampe?); hans øjne er stivnede i døden. Platon specificerer ikke, at Sokrates henrettes med skarntyde. Eftertiden har antaget, det forholdt sig sådan, bl.a. fordi vi ved, at oldtidens Athen benyttede »coneion«, en giftet drik med saft af skarntyde, ved eksekvering af dødsdomme [3], og det stemmer overens med de beskrevne forgiftningssymptomer. Eller gør det?

Planten

Skarntyde (figur 2) findes i Danmark, men er ikke en indfødt dansk plante. Dens forekomst i og ved klosterruiner tyder på, at

**Rietschle
Thomas**
Vakuumpumper
Lavtrykskompressorer
Sidekanalblæsere
www.rtpumps.dk
e-mail: rtpumpsdk@rtpumps.com
+45 59 44 40 50

www.mikrolab.dk
Alt i udstyr og tilbehør
til laboratoriet
Vi bygger også kundespecifiseret udstyr
Spørg først ML - det betaler sig!
MIKROLAB AARHUS

**Tal annoncer med
Annie Overgaard**
TechMedia
43 24 26 93

den er blevet indført af munke sydfra, hvor den er langt hyppigere [4].

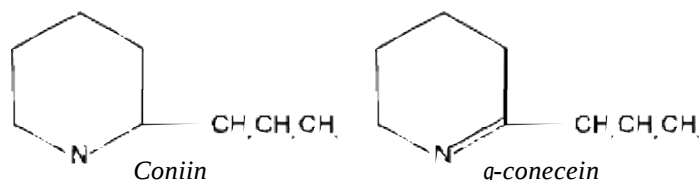


Figur 2. Skarntyde (*Conium maculatum*) hører til skærmblostmfamilien (Apiaceae) ligesom f.eks. gulerod, røllike og bjørneklo. Planten kan blive over 1 m høj og blomstrer med hvide blomster i juni-juli. Stænglen er glat med et blåt skær og rødpletet forneden (deraf navnet *maculatum* = plettet). Bladene er 3-4 dobbelt fjersnitdelte. Skarntyde er 2-årig og danner første år en roset af blade. Året efter vokser det blomsterbærende skud frem. Planten findes hist og her i Danmark og ynder fugtig og næringsrig jord, der jævnligt forstyrres, f.eks. ved beboelser, i grøftekanter og på strandvolde. Linné gav planten slægtsnavnet, *Conium*, efter »coneion« (giftedrik af skarntydesaft som de gamle athenensere brugte til at eksekvere dødsdomme med). 1. Del af en blomstrende stængel. 2. Et stykke af stænglens nedre del med et blad. 3. Blomst (8:1). 4. Frugt (5:1). 5. Delfrugt i tværsnit (10:1). (Tegning af Axel Ekblom fra 13,4).

Skarntydens dødbringende egenskaber skyldes især to piperidinaflede¹ alkaloider² coniin og γ -conicein. Der er i alt isoleret otte forskellige piperidiner isoleret fra planten (figur 3). Indholdet af alkaloiderne varierer med vækstbetingelserne. Stofferne findes i alle plantedele, men især frøkapen har et stort indhold af coniin. I blomster og frugter stiger koncentrationen i regnvej, men nærmest modstridende er frøenes indhold dobbelt så højt i solskinsomre som i overskyede somre. Koncentrationerne af de toksiske forbindelser varierer tilmed over døgnet. I blade og umodne frugter ligger det samlede indhold af alkaloiderne på ca. 0,5-1 % [5].

Skarntydeforgiftning

Skarntydes giftige indholdsstoffer optages fra mave-tarmkanalen, og sandsynligvis gennem hud og slimhinder. 1800-tallets kemikere vidste, at indholdsstofferne kan optages ved indånding – det oplevede nogle af dem på egen krop i forsøget på at inddampe de aktive forbindelser, før stinkskebet blev indført.



Figur 3. De to alkaloider fra skarntyde, der er væsentligst for plantens giftvirkning. Strukturen til venstre, coniin (2-propylpiperidin), findes i størst mængde i planten. Udgangspunktet for syntesen er fire acetatmolekyler, der sammen danner en polyketosyre. Denne omdannes enzymatisk af 5-ketooktalanaminotransferase til ringstrukturen γ -conicein (til højre), ved tilførsel af L-alanin. Den videre syntese til coniin er reversibel og katalyseres af en NADPH-afhængig reduktase, γ -coniceinreduktase. For stoffernes fosterskade virkning må sidekæden som minimum være en propylgruppe. Coniin siges at være det første alkaloid, som det lykkedes at isolere i 1820'erne, og det blev fremstillet syntetisk for første gang i 1883. Skarntyde er den eneste plante i skærmblostmfamilien, der indeholder alkaloider. Der findes andre giftige skærmpflanter, f.eks. gifttyde (*Cicuta virosa*), men hos de fleste andre giftige skærmpflanter skyldes virkningen polyacetylenmetabolitter, i gifttyde det meget giftige cicutoxin, en sekundær alkohol [14,5].

Udskillelsen foregår delvist gennem urinen. Tidspunktet for symptomernes indtræden afhænger af dyreart og dosis. Grises fysiologi minder om menneskets, og i grise observeres de første symptomer 10-20 minutter efter fodring med skarntyde [6,5]. I mus indtrådte døden 8-12 minutter efter oral indgift af de isolerede toksiske forbindelser i en dosis svarende til LD₅₀ [7].

Symptomerne begynder med en brændende fornemmelse i munden, savlen og svimmelhed. Senere følger muskelsvaghed, kramper, opkastning, diarré og ufrivillig vandladning. Pupiller-

www.metric.dk

CFR 21 Part 11-dokumentation...

Ecolog TH1 er en kimalogger, der er velegnet til mikrobiologiske og medicinske opgaver.

- Temperatur: -35 til 110°C
- Fugt: 0 - 100 % rH
- Hukommelse: 64.000 målinger
- Direkte print af måleværdier og alarmdata.
- Software imødekommer CFR 21 Part 11
- Godkendt til EXX zone 1

Metric Industrial A/S • Tlf.: 43 71 64 44 • e-mail: metric@metric.dk

Boks 1

Skarntyde er fosterskadende

I varmere klimabælter forekommer skarntyde hyppigt på græsningsarealer i landbruget. Planten udgør en risiko for græssende dyr. Problemet er størst for drægtige dyr, fordi skarntyde kan forårsage misdannelser.

Mekanismen bag misdannelserne er interessant, fordi den muligvis er en følge af giftens akutte virkning, men ikke en specifik virkning af giften selv. Den akutte effekt er ens hos voksne dyr og fostre – giften medfører lammelse af muskulaturen. Hos det voksne dyr er der ikke følgeeffekter af midlertidig lammelse, men hos fostre kan mangel på bevægelse føre til leddeformation [5].

ne udvides. Vejtrækningen er først hurtig og overfladisk, men bliver tiltagende langsom og anstrengt. Skeletmuskulaturen lammes efterhånden (slap muskulær parese). Døden indtræder efter fuldstændig lammelse af åndedrætsmuskulaturen, der fører til kvælning [5].

Modgift findes ikke, så behandling er udelukkende symptomatisk. Overlever den forgiftede, er prognosen god, om end der efterfølgende kan optræde nyreskader [5,8]. Små doser har en delvist blokerende virkning på nerveledningen i rygmargen, f.eks. hæmmes knæstrækkerreflekse. Derfor brugte man tidligere skarntyde i behandlingen af bl.a. spastiske lammelser. Risikoen for at dø af akut forgiftning afhænger af dosis. Ved oral indgift er LD₅₀ hos mus fundet at være 12 og 100 mg/kg legemsvægt for hhv. γ -conicein og coniin [2]. Til sammenligning er en samlet dosis på 1-få mg ricin fra Kristpalmen tilstrækkeligt til at slå et voksent menneske ihjel [9]. Skarntyde er i øvrigt fosterskadende, hvilket har betydning for dyrehold i landbruget i varmere klimabælter (boks 1).

Effekten antages at være receptormedieret, men de specifikke receptorer kendes ikke. Coniin er blevet sammenlignet med stryknin (medfører meget voldsomme muskelkramper) og curare (lammer muskulaturen uden kramper). Ligheden med nikotin, der først medfører kramper og senere muskellammelse, er dog mest iøjnefaldende, men hverken coniin eller γ -conicein udøver deres virkning ved binding til nicotinreceptorer. Skarntydellammelse skyldes (slap) neuromuskulær blokade, hvor musklerne holder op med at trække sig sammen som reaktion på impulser fra nervesystemet. Lammelsen beror ikke på aflukning af blodtilførslen til muskulaturen, og muskulaturen trækker sig stadig sammen ved direkte elektrisk stimulation. Muskelfibrenes egen funktion påvirkes altså ikke af giften. Der er sandsynligvis tale om en effekt på den motoriske endeplade, dvs. på overgangen mellem nerve og muskel. [5,7]. Hvad angår ligheden med curare, så er de aktive stoffer i curare kun virksomme, når de entrerer kroppen via blodbanen, men stofferne optages ikke fra mave-tarmkanalen. Curare kan derfor benyttes ved jagt, fordi byttedyrets kød ikke ødelægges. Skarntydens gift optages let fra mave-tarmkanalen og indtag af kød fra dyr, der har spist skarntyde kan medføre døden (boks 2).

Mange beskrivelser af fatale skarntydeforgiftninger angiver, at døden indtræder under fuld bevidsthed, men nogle tilfælde

omfatter koma. Beskrivelserne viser desuden, at døden ikke nødvendigvis er let med skarntyde, om end skarntyde klart er at foretrække for f.eks. stryknin, set ud fra offerets synspunkt.

Det er uklart, om lammelsen af muskulaturen udbredes »ascenderende«, dvs. bevæger sig fra fødderne og opad mod kroppen [6]. I dyreforsøg er det ikke tydeligt, at lammelsen forløber ascenderende. Giftstofferne udøver sandsynligvis den lammende effekt perifert, på overgangen mellem nerver og muskulatur. Ud fra et fysiologisk synspunkt ville ascenderende lammelse forekomme mere sandsynlig, såfremt giftstoffet virkede centralt i nervesystemet [7]. Muligvis kan forgiftningsforløbet kun vanskeligt overføres fra dyr til mennesker. Alternativt kan Platons beskrivelse af forgiftningen i vores bevidsthed være blevet til prototypen på skarntydeforgiftning, således at Platons beskrivelse af den ascenderende følelsesløshed kombineret med indikationer på muskelsvaghed i benene i den toksikologiske reviewlitteratur er blevet til »ascenderende lammelse«.

Blev skarntyde Sokrates' skæbne?

Der er visse uoverensstemmelser mellem Platons beskrivelse af Sokrates rolige dødsrejse, den videnskabelige litteratur og nogle af øjenvidneberetningerne. Det er blevet diskuteret i århundreder, om Sokrates kom af dage med skarntydesaft [6]. Men - kan uoverensstemmelserne forklares?

Platon var ikke selv til stede ved Sokrates' henrettelse, men fik beskrivelsen fra nogle af de (mange!) disciple, der var der (figur 1). Desuden skriver Platon først »Faidon« mange år efter

Boks 2

Skarntyde og bibelsk plage

I 4. Mosebog (11.31-33) beskrives en uforklarlig plage, der rammer israelitterne:

».. en storm fra Herren .. drev vagtler ind over lejren .. og kastede dem til jorden i et lag på to alen .. Og folket samlede vagtler hele den dag og hele natten og hele næste dag...Men endnu mens de havde kødet mellem tænderne og ikke havde tygget færdig, flammede Herrens vrede op mod folket, og Herren slog en mængde af dem ihjel. .. de, der havde været grådige, blev begravet der«.

Begivenheden har sandsynligvis rod i en historisk hændelse – den optræder nemlig også i ikke-bibelske skrifter. Der er tilstrækkeligt med nutidige cases, der beskriver dødsfald efter indtagelse af vagtler, til at give syndromet betegnelsen »coturnisme« (efter artsnavnet for den europæiske vagtel (*Coturnix coturnix coturnix*). Vagtler spiser skarntydefrø, og symptomerne på coturnisme ligner til forveksling skarntydeforgiftning. Det har medført hypotesen om, at coturnisme skyldes indtag af (skarntyde-)forgiftede vagtler. Indirekte skarntydeforgiftning er også set efter indtag af andre fuglearter (f.eks. lærker eller bogfinker). Diagnosen er blevet bekræftet af fund af coniin i patienternes blod eller urin. [8,15].

AAS · ICP/MS
UV-VIS · LC/MS
GC/MS · FT-IR/NIR

**Ny GC-MS?
- Så er det også os!**

Thermo
FISHER CORPORATION
48 16 62 00 · Gydevang 17-19 · 3450 Allerød

henrettelsen, og han var filosof, ikke historiker. Faidon var Platons bidrag til eftermælet for Sokrates, hans lærer og gode ven. En forklaring på uoverensstemmelserne er derfor, at beskrivelsen af Sokrates død er et stiliseret eftermæle snarere end en virkelighedstro gengivelse [10]. Platons beskrivelse kan alternativt opfattes som en transformation af den historiske begivenhed til at repræsentere en filosofisk idé, i dette tilfælde sjælens frigørelse fra kroppen (illustreret ved Sokrates gradvist opståede følelsesløshed og kroppens sidste lille spjæt). At sjælen (»psyche«) ikke går til grunde med kroppen er netop et af temaerne i Faidon [11].

En mulig naturvidenskabelig forklaring er, at atheniensernes »coneion« indeholdt andet end skarntyde. [3] skriver i »Die Gifte ind der Weltgeschichte«, hvordan en atheniensisk giftblander ved en henrettelse havde tilsat opium til skarntydesaften (og denne drik benævnes »koneion«). Det er muligt, at denne blanding allerede var i brug ved Sokrates' henrettelse. Det ville sandsynligvis ikke have været alment kendt, for atheniensere mente, at henrettelser skulle gøre ondt - forbryderne skulle straffes behørigt for deres synder. Virkningen af en dødelig dosis skarntydesaft i kombination med opium er blevet undersøgt videnskabeligt i forsøgsdyr [12]. Forsøgene viste, at symptomerne efter indgift af skarntyde i kombination med opium havde større lighed med Platons beskrivelse af Sokrates' sidste rejse end symptomerne af skarntydesaft alene: følelsesløshed i huden, lammelse og ganske få kramper.

Den endelige forklaring får vi (nok) aldrig. Forhåbentligt er den sidste forklaring rigtig - det vil med sandsynlighed have givet Sokrates den letteste sidste rejse. For et medlem af et nutidigt demokrati er det svært at forestille sig, at Sokrates' synder i det atheniensiske demokrati overhovedet kunne bringe dødsstraf på tale.

E-mail-adresse.

Karin Sørig Hougaard [9]: ksh@ami.dk

Fodnoter

¹⁾Piperidin er en pyrimidinafleddet heterocyclisk forbindelse, forekommer bl.a. i sort peber (*Piper nigrum*).

²⁾Alkaloider er basiske kvælstofholdige forbindelser, isoleret fra planter. Alkaloider har ofte en markant fysiologisk aktivitet, muligvis som en del af planternes forsvarssystem mod mikrobielle infektioner og insektangreb (se biokemisk leksikon på www.biosite.dk).

³⁾LD₅₀ er den dosis af et stof, hvor halvdelen af de eksponerede dyr dør.

⁴⁾I 1800-tallet benyttede toksikologer sig selv som forsøgspersoner. Toksikologen John Harley beskriver sin egen erfaring med at spise skarntyde: »...it seemed as if a drag was suddenly put upon me, and that it would have been impossible to walk fast, ...on putting a foot on the scraper at the door at the hospital, the other leg was shaky, and felt almost too weak to support me« [11].

Litteratur:

Arbejdsmiljøinstituttets hjemmeside har links til og beskrivelser af gode, gratis toksikologiske databaser på internettet: www.ami.dk/tokslinks

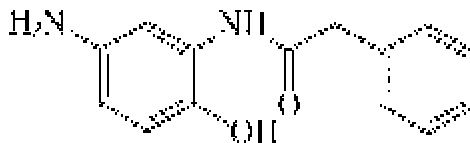
Referencer

1. Gottlieb A (1998) Sokrates. Forlaget Sesam. København.
2. Platon (2001) Faidon. Det lille Forlag, Redaktion Filosofi, København.
3. Lewin L (1920) Die Gifte ind der Weltgeschichte. Toxikologische, allgemeinverständliche Untersuchungen der historischen Quellen. Verlag von Julius Springer, Berlin, 65-68.
4. Nielsen H (1965) Lægeplanter og trolddomsurter. Politikens Forlag, København.
5. López TA, Cid MS, Bianchini ML (1999) Biochemistry of hemlock (*Conium maculatum* L.) alkaloids and their acute and chronic toxicity in livestock. A review. Toxicon 37, 841-65.
6. Bloch E (2002) Hemlock poisoning and the death of Socrates. Did Plato tell the truth? I: The trial and execution of Socrates. Sources and controversies. Ed. Brickhouse TC og Smith ND. Oxford University Press, New York, 255-278.
7. Bowman WC og Sanghvi (1963) Pharmacological actions of hemlock (*Conium maculatum*) alkaloids. J Pharm Pharmacol 15, 1-25.
8. Rizzi D, Basile C, Di Maggio A, Sebastio A, Introna Jr F, Rizzi R, Scatizzi A, De Marco S, Smialek JE (1991) Clinical spectrum of accidental hemlock poisoning: neurotoxic manifestations, rhabdomyolysis and acute tubular necrosis. Neprol Dial Transplant 6, 939-943.
9. Hougaard K og Larsen ST (2004) Ricin og gamle paraplyer. Dansk Kemi 85(5), 31-32.
10. Ober WB (1977) Did Socrates die of hemlock poisoning? NY State J Med 77, 254-8.
11. Gill C (1973) The death of Socrates. Classical Quarterly, NS 23, 25-28.
12. De Boer J (1950) The death of socrates. A historical and experimental study on the actions of conine and *Conium maculatum*. Arch Int Pharmacodyn 83, 473-90.
13. Mentz A og Ostenfeld CH (1917-1923) Billeder af nordens flora, Bd. I, 2. udg. C.E.C. Gad's Forlag, København.
14. Hegnauer, R (1971) Chemical patterns and relationships of Umbelliferae. I: The biology and chemistry of the Umbelliferae. Ed. Heywood VH. Suppl. 1, Bot J Linn Soc 64, 267-277.
15. Rutecki GW, Ognibene AJ, Geib JD (1998) Rhabdomyolysis in antiquity: from ancient descriptions to scientific explication. Pharos Alpha Omega Alpha Honor Med Soc 61, 18-22.

Nyt om...

...mæslinger

Mæslinger er en yderst smitsom sygdom, der årligt medfører døden for ca. 1 mio. mennesker. Aiming Sun & Richard K. Plemper har nu fremstillet det stof, hvis formel er vist på figuren. De har påvist stoffets virksomhed ved behandling af patienter med mæslingevirus.



Bos

Litteratur: For the relief of measles. *Chemical & Engineering News*. 13. september 2004

Lad dig
inspirere
www.buch-holm.dk Buch & Holm

Softwareløsninger til kemi
Interesseret i softwareløsninger til farmaci, levmiddelindustri, bioteknologi, miljø m.v. inden for industri, forskning og undervisning
Kling på telefon **4825 1777**
Adept Scientific A/S - IT SOLUTIONS
www.adeptscientific.dk

