**Untersuchungen aus dem pharmaceut.-toxikologischen
Laboratorium der Universität in Gröningen.**

**Abscheidung des Strychnins aus dem thierischen
Organismus.**

Von Prof. P. C. Plugge.

In einer früheren Mittheilung¹ habe ich die Wahrscheinlichkeit einer Umsetzung des Strychnins im thierischen Organismus besprochen. Ausführlich habe ich damals die Gründe angeführt, welche für diese Wahrscheinlichkeit sprechen und eine nähere Untersuchung veranlassten. Bei der experimentellen Behandlung dieser Frage habe ich es mir zur Aufgabe gemacht, zu ermitteln, 1) ob bei der Einwirkung des Kaliumpermanganats auf Strychnin charakteristische Oxydationsprodukte entstehen, und 2) ob derartige Oxydationsprodukte sich auch bilden beim Durchgang des Alkaloïds im thierischen Organismus.

Von diesen beiden Fragen habe ich zur Zeit nur erstere zu beantworten versucht. Es gelang mir in der That, ein amorphes Oxydationsprodukt zu bereiten, das nicht bitter ist, nicht giftig wirkt, sich wie eine Säure verhält (und deshalb mit dem Namen Strychninsäure belegt wurde), mit dem ursprünglichen Alkaloïd aber die charakteristische Farbenreaction, mit Schwefelsäure und $K^2Cr^2O^7$, noch gemein hat.

Die zweite Frage, ob das erwähnte Oxydationsprodukt sich auch im Organismus aus Strychnin bilde, hoffte ich später zu beantworten. Verschiedene Umstände haben mich verhindert, diesen Vorsatz schon früher auszuführen, so dass indessen von Dr. Peter von Rautenfeld² und Prof. Dragendoff³ Untersuchungen veröffentlicht wurden, welche diese Frage mehr oder weniger direct berührten.

Um die Frage zu beantworten, ob eine Umsetzung des Strychnins im Organismus stattfindet, haben die genannten Untersucher den Urin von Patienten, die eine bekannte Quantität Strychnin als

1) Dieses Archiv. Bd. 221 (1883). p. 641.

2) Ueber die Ausscheidung des Strychnins. Inauguraldissertation. Dorpat 1884. (Diese Dissertation empfing ich, nach vielen vergeblichen Versuchen, erst nachdem meine Untersuchung beendet war.)

3) Die Abscheidung des Strychnins. Pharm. Zeitschrift für Russland 1884. p. 765 und 777.

Arznei eingenommen hatten, untersucht. Bei einer quantitativen Bestimmung fanden sie, dass etwa 50 Proc. (6,1 von 13 mg) des eingenommenen Strychnins sich unverändert mit dem Urin wieder ausgeschieden hatte. Mehr als 50 Proc. des eingeführten Alkaloids liess sich also nicht wiederfinden. Es liegt nun also die Frage vor, ob der nicht wieder gefundene Theil Strychnin sich umgesetzt hatte, oder auch wohl in Folge der mangelhaften Bestimmungsmethode der Nachforschung entgangen war.

Dragendorff (l. c. p. 781) sagt darüber Folgendes: „Bedenkt man schliesslich, dass durch den Harn innerhalb der angegebenen Zeit nicht alles Strychnin wieder aus dem Körper entfernt sein könnte, dass es vorläufig noch nicht feststeht, dass Strychin nur durch den Harn den Körper wieder verlässt, dass jedenfalls bei der Bearbeitung des Harns, bei der Reinigung des Strychnins Verluste vorgekommen sind, so wird man mir wohl beistimmen, wenn ich mein Urtheil dahin zusammenfasse, dass der grössere Theil des eingeführten Strychnins als solches den Körper wieder verlassen habe und dass bei unseren Versuchen Substanzen, welche für Zersetzungsproducte des Strychnins angesehen werden können, nicht beobachtet wurden.“

Wiewohl also das Resultat dieser quantitativen Bestimmung nach Dragendorff's Urtheil nicht für eine Umsetzung des Strychnins im Organismus sprechen würde, hat er doch auch den Urin noch auf etwa anwesende Strychninsäure untersucht. Das negative Resultat von diesem Theil der Untersuchung galt als ein Beweis mehr, dass das Alkaloid nicht zersetzt wird.

Zwei verschiedene Wege sind also von von Rautenfeld und Dragendorff eingeschlagen worden, um die Frage zu lösen: 1) Quantitative Bestimmung des unverändert ausgeschiedenen Strychnins, und 2) Qualitative Untersuchung nach der Anwesenheit der Strychninsäure.

Nun will es mich aber bedünken, dass die von den erwähnten Forschern angewandten Untersuchungsmethoden schon a priori wenig Aussicht auf eine vollkommene Lösung der Frage gewähren.

Eine quantitative Bestimmung, wobei mehr als 50 Proc. des eingenommenen Strychnins nicht wiedergefunden wurde, kann, wenn wir auch darin keinen Beweis sehen wollen, dass wirklich Zersetzung stattgefunden hat, doch keinesweges als Beweis gelten, dass das Alkaloid ganz unzersetzt durch den Körper geht. Bei der vorhergehen-

den Untersuchung der Abscheidungsmethode hatte von Rautenfeld gefunden, dass man, als geringste Quantität, noch 0,05 mg Strychnin in 100 ccm Urin ermitteln kann; die Grenze der Ermittlung liegt also bei 0,05 g : 100 ccm, d. h. bei einem Concentrationsverhältniss von 12,5 mg : 25 Liter Urin. Zu einer quantitativen Bestimmung benutzte v. R. Urin von 2 Patienten, welche zusammen 13 mg Strychnin eingenommen hatten, der Urin wurde 8 Tage lang für die Untersuchung gesammelt und betrug also, wenn wir die Abscheidung pro Person und pro 24 Stunden auf 1600 ccm setzen: $2 \times 8 \times 1600 = 25600$ ccm, oder in runden Ziffern 25 Liter. Im günstigsten Falle, d. h., wenn alles Strychnin unverändert innerhalb 8 Tagen mit dem Urin abgeschieden wurde, konnte dieses durchschnittlich $\frac{13}{25600} = 0,0508$ mg pro 100 ccm enthalten, d. h. also

gerade eine Quantität, bei der nach v. R. die Grenze der Ermittlung liegt. Dass sich wirklich noch 6,1 mg abscheiden liessen, spricht dafür, dass die Ermittlungs- oder Abscheidungsgrenze bei grösseren Quantitäten der Flüssigkeit noch weiter liegt als bei dem von v. Rautenfeld angegebenen Verdünnungsgrad. Für die Beantwortung der Frage, ob Umsetzung des Alkaloïds stattfinde, kann auf die quantitative Bestimmung wenig oder kein Werth gelegt werden. Auch Dragendorff hält wenig davon und sagt: „Natürlich kann ich nach den bisher erwähnten Ergebnissen der Arbeit nicht behaupten, dass nicht ein Theil des in den Körper eingeführten Alkaloïdes in demselben zersetzt wäre. Das liesse sich nur auf Grund quantitativer Versuche thun, für welche, da wir nur mit sehr kleinen Mengen Strychnin operiren können, zunächst die genügende Schärfe nicht erwartet werden kann.“ Auch dem zweiten Theil der Untersuchung von v. Rautenfeld und Dragendorff, d. h. der Ermittlung der Strychninsäure im Urin, und dem dabei erzielten negativen Resultat kann, meines Erachtens, wenig oder gar kein Werth beigelegt werden. Für die Beantwortung der gestellten Frage verdient dieser Theil der Untersuchung kein Vertrauen, weil nicht einmal ausgemacht war, dass man mit der angewandten Methode, sogar im günstigsten Fall, d. h. wenn alles fehlende Strychnin in Strychninsäure umgesetzt wäre, eine Spur dieses Stoffes abscheiden und ermitteln könnte.

v. Rautenfeld scheint zu untersuchen versäumt zu haben, welche Grenze die Nachweisung der Strychninsäure im Urin hat

Gesetzt, dass in dem für seine quantitative Bestimmung benutzten Urin das gut 50 Proc. betragende (6,9 mg) Alkaloid sich ganz in Strychninsäure verwandelt hätte, so hätte — bei dem geringen molekularen Gewicht der Strychninsäure und bei einer vorausgesetzten Urinabscheidung von 25 Liter in 8 Tagen — die durchschnittliche Quantität pro 100 ccm kaum 0,02 mg betragen können. Wir finden nirgends angegeben, dass diese Quantität Strychninsäure nach der von v. Rautenfeld angewandten Methode in der That ausgemittelt werden könnte.

Indem ich von Rautenfeld's Untersuchung keineswegs Werth abspreche als Beitrag zur Kenntniss der Abscheidung des Strychnins, meine ich doch aus den vorerwähnten Gründen, dass sie nicht genügte zur Lösung der Frage, ob vielleicht auch ein Theil des Alkaloids sich umsetze. In der That ist diese Beweisführung, mit den uns jetzt zu Gebote stehenden Mitteln, sehr schwer oder gar nicht zu liefern, wie sich auch aus meinen folgenden Untersuchungen ergeben wird.

Ich habe bei meinen Untersuchungen folgende Fragen zu beantworten versucht:

- 1) Welches ist die empfindlichste Reaction auf Strychninsäure?
- 2) Welches ist die geringste Menge Strychninsäure, die man aus der Auflösung in Wasser abscheiden kann?
- 3) Welches ist die geringste Menge Strychninsäure, die man aus der Auflösung in Urin abscheiden kann?
- 4) Wie verhält sich Strychninsäure im thierischen Organismus, wird sie unverändert mit dem Urin ausgeschieden oder wird sie weiter zersetzt?

Die Beantwortung der letztgenannten Frage kam mir erwünscht vor, nachdem sich mir gezeigt hatte, dass die Strychninsäure durch überschüssiges Kaliumpermanganat wieder zersetzt, weiter oxydirt, wird und die Möglichkeit nicht geleugnet werden konnte, dass eventuell im Körper gebildete Strychninsäure auch im Organismus weiter oxydirt wird.

1) Die empfindlichste Reaction auf Strychninsäure.

Bei einer qualitativen Untersuchung hatte sich mir gezeigt, dass Strychninsäure dieselben Farbenreactionen gewährt, wie Strychnin mit den folgenden für Strychnin angegebenen Reagentien: 1) H^2SO^4 und Ceriumoxydul (Sonnenschein's Reagens). 2) H^2SO^4 und

Ammoniumvanadat (Reagens von Mandelin), 3) H^2SO^4 und $\text{K}^6\text{Fe}^2\text{Cy}^{12}$ (Dawy's Reagens), 4) H^2SO^4 und $\text{K}^2\text{Cr}^2\text{O}^7$ (Reagens von Marchand-Otto), 5) H^2SO^4 und PbO^2 (Reagens von Marchand), 6) H^2SO^4 und MnO^2 und 7) $\text{H}^2\text{SO}^4 + \text{KMnO}^4$ (Reagens von Guy-Wenzell).

Die benutzte Schwefelsäure war reine gewöhnliche Schwefelsäure oder auch wohl Schwefelsäuretrihydrat. Das empfindlichste und beste Reagens erschien H^2SO^4 und Ceriumoxydul, man kann damit noch sehr deutlich 0,01 mg Strychninsäure ermitteln. Auch mit H^2SO^4 und $\text{K}^6\text{Fe}^2\text{Cy}^{12}$ und mit H^2SO^4 und $\text{K}^2\text{Cr}^2\text{O}^7$ kann man noch 0,01 mg nachweisen, aber weniger deutlich, als mit dem Reagens von Sonnenschein, wobei die gefärbten Streifen am längsten sichtbar bleiben. Die Reaction mit H^2SO^4 und Ammoniumvanadat ist entschieden weniger empfindlich, mit 0,01 mg erzielte ich nicht die geringste Reaction, bei $\frac{1}{50}$ mg zweifelhafte und bald vorübergehende Färbung. In Folge dieser Untersuchung wurde denn auch bei der weitem Ausmittlung der Strychninsäure dem Sonnenschein'schen Reagens der Vorzug gegeben.

Auf Grund des beschriebenen Verhältnisses der Strychninsäure gegenüber den sieben genannten Reagentien, habe ich auch noch die Empfindlichkeit der Strychninreactionen geprüft. Als Resultat sehr sorgfältiger Experimente muss ich, in Abweichung von Mandelin u. a., auch hier dem Sonnenschein'schen Reactiv die erste Stelle zuerkennen. Es verdient, nach meinem Dafürhalten, den Vorzug vor Mandelin's Vanadinschwefelsäure. Mit Vanadinschwefelsäure kann man deutlich noch 0,001 mg Strychnin nachweisen, mit 0,0005 mg erzielt man aber keine Reaction mehr. Mit H^2SO^4 und Ceriumoxydul erhält man sogar bei 0,0005 mg noch eine deutliche Reaction und überdies bleibt die Färbung, bei einer gleichen Menge Alkaloid (0,001 mg), im letzten Fall länger sichtbar.

2) Die geringste Quantität Strychninsäure, welche man aus wässriger Lösung ausscheiden kann.

Für diesen Theil der Untersuchung wurde eine sehr verdünnte wässrige Lösung von strychninsaurem Natron (mit einem bekannten Gehalt Strychninsäure) durch verdünnte Schwefelsäure deutlich sauer gemacht und dann geraume Zeit mit Benzol oder Chloroform geschüttelt.

400 ccm Flüssigkeit mit 0,001 g Strychninsäure. Mit Benzol geschüttelt enthält das Residuum Strychninsäure, mit Chloroform geschüttelt desgleichen.

400 ccm Flüssigkeit mit 0,0005 g Strychninsäure. Mit Benzol geschüttelt enthält das Residuum keine Strychninsäure, mit Chloroform geschüttelt enthält dasselbe Strychninsäure.

400 ccm Flüssigkeit mit 0,00025 g Strychninsäure. Mit Benzol geschüttelt enthält das Residuum keine Strychninsäure, mit Chloroform geschüttelt enthält dasselbe Strychninsäure.

Bei noch geringerer Quantität Strychninsäure wurde auch im Verdunstungsresiduum des Chloroforms keine Strychninsäurereaction mehr mit Sonnenschein's Reagens erzielt. Es erhellt also, dass die geringste Menge Strychninsäure, die aus der wässerigen Lösung ausgeschieden werden kann, 0,25 mg auf 400 ccm beträgt; weiter ergibt sich aus diesen Experimenten, dass Chloroform als Ausschüttelungsflüssigkeit den Vorzug vor Benzol verdient. Letzteres wurde auch bestätigt durch Bestimmung der Lösbarkeit der Strychninsäure in Benzol und in Chloroform, wobei gefunden wurde, dass 1 Theil der Säure $\pm$ 1500 Thle. Benzol, oder $\pm$ 120 Thle. Chloroform zur Auflösung nöthig hat.

Dragendorff empfiehlt zur Abscheidung des Strychnins Ausschüttelung der alkalischen Flüssigkeit mit Benzol. Weil nun aber die Lösbarkeit des Strychnins im Benzol ungefähr 30mal geringer ist als im Chloroform [Benzol löst auf 0,607 Proc. Strychnin, Chloroform löst auf 14,3 Proc. (Schlimpert) oder 20 Proc. (Pettenkofer)], lässt sich annehmen, dass man mit Hülfe der letztgenannten Flüssigkeit noch geringere Mengen Strychnin, als mit Benzol wird auscheiden können. Einige Versuche, wobei sehr verdünnte wässrige Lösungen des Strychninnitrats mit einem bekannten Gehalt Strychnin und die vorher durch Ammoniak alkalisch gemacht worden waren, mit Benzol oder Chloroform geschüttelt wurden, bestätigten diese Voraussetzung. 400 ccm Auflösung mit 0,04 mg Strychnin wurde mit 50 ccm Benzol geschüttelt, was nach Abscheidung und Abdunstung ein Residuum gab, das mit Sonnenschein's Reagens eine sehr geringe, zweifelhafte Reaction lieferte. 400 ccm von der Flüssigkeit mit 50 ccm Chloroform geschüttelt, lieferten dagegen ein Residuum, das starke Reaction producirte.

3) Die geringste Menge Strychninsäure, die man aus der Auflösung in Urin ausscheiden kann.

Wiewohl durch die vorigen Versuche erwiesen worden war, dass zur Abscheidung des Strychnins und der Strychninsäure aus wässriger Auflösung Chloroform den Vorzug vor Benzol verdient, könnte es vielleicht doch erwünscht sein, bei der Abscheidung dieser Stoffe aus Urin das Benzol vorzuziehen. Bei der Abscheidung aus Urin und anderen derartigen Flüssigkeiten, worin viele orga-

nische Stoffe aufgelöst vorkommen, muss man nämlich auch Rücksicht nehmen auf die Lösbarkeit dieser Stoffe in den Ausschüttelungsflüssigkeiten und ihren Einfluss auf die Reactionen des zu ermittelnden Körpers. Um darüber Sicherheit zu gewinnen, wurden einige Versuche mit sehr verdünnten Auflösungen von Strychninnitrat in Urin angestellt und dabei die mit Schwefelsäure schwach sauer gemachte Auflösung und später auch die ammoniakalische Lösung mit Benzol geschüttelt oder ebenso mit Chloroform verfahren. Ich fand, gleichwie von Rautenfeld, dass man aus Gemischen von 0,05 mg Strychnin mit 100 ccm Urin noch eine wahrnehmbare Quantität Alkaloid abscheiden kann. Ob ich dabei Gebrauch machte von Benzol oder Chloroform, machte keinen merklichen Unterschied, nur war das Residuum aus der Chloroformauflösung etwas stärker gefärbt, weshalb ich mit Dragendorff zur Abscheidung des Strychnins aus Urin den Gebrauch von Benzol vorzog. Zur Ausschüttelung der Strychninsäure aus Urin verdient ohne Zweifel das Chloroform den Vorzug vor Benzol, wie sich aus den folgenden Experimenten ergibt.

Menge Strychninsäure in 400 ccm Urin.	Mit Benzol geschüttelt.	Mit Chloroform geschüttelt.
0,00025 g	Das Residuum giebt keine Reaction.	Das Residuum giebt keine Reaction.
0,0005 -	do.	Aeusserst schwache, kaum sichtbare Reaction.
0,001 -	do.	Eine schwache, doch deutliche Reaction.
0,002 -	do.	
0,004 -	Schwache, doch deutliche Reaction.	

Die geringste Quantität Strychninsäure, die man aus der Auflösung in Urin abscheiden kann, beträgt also 0,5 mg auf 400 ccm Urin, wenn man Chloroform als Ausschüttelungsstoff benutzt, oder 4 mg auf 400 ccm Urin, wenn man Benzol als Ausschüttelungsflüssigkeit anwendet.

4) Wie verhält sich die Strychninsäure im thierischen Organismus, wird sie unverändert mit dem Urin ausgeschieden oder wird sie weiter zersetzt?

Wie ich schon früher mitgetheilt habe, ist Strychninsäure nicht giftig; Frösche zeigen nicht die geringste Reaction nach subcutaner

Injection von 20 mg und Kaninchen vertragen, ohne irgend ein Symptom der Vergiftung, Dosen von 0,5 und 1 g.

Um die hier gestellte Frage, insofern es möglich schien, zu lösen, habe ich zu verschiedenen Zeiten grössere und kleinere Quantitäten Strychninsäure (in NaOH zu neutraler Lösung aufgelöst) eingenommen und den nach kürzerer oder längerer Zeit abgeschiedenen Urin untersucht, indem ich denselben nach Hinzufügung einiger Tropfen verdünnter Schwefelsäure geraume Zeit mit Chloroform schüttelte und alsdann das Verdunstungsresiduum der Chloroformauflösung mit Sonnenschein's Reagens untersuchte. Das Resultat ergibt sich aus den folgenden Experimenten:

I. Am 23. Juli 11 U. 30 Vorm., 20 mg Strychninsäure eingenommen.

Das Residuum aus dem ersten Urin (225 ccm), 3 U. 15 Nachm. gelassen, giebt eine sehr starke Reaction von Strychninsäure. Das Residuum aus dem folgenden Urin (1025 ccm), bis zum 24. Juli 12 U. Vorm. gelassen, gewährt eine schwächere, doch deutliche Reaction auf Strychninsäure.

II. Am 24. Juli 12 U. Vorm., 40 mg Strychninsäure eingenommen.

Das Residuum aus dem Urin von 24 Stunden bis zum 25. Juli 12 U. Vormittag giebt eine sehr starke Reaction auf Strychninsäure.

Das Residuum aus dem Urin von 24 Stunden bis zum 26. Juli 12 U. Vormittag giebt eine sehr zweifelhafte Reaction auf Strychninsäure.

Das Residuum aus dem Urin von 24 Stunden bis zum 27. Juli 12 U. Vorm. giebt gar keine Reaction auf Strychninsäure.

III. Am 6. August 12 U. Vorm., 10 mg Strychninsäure eingenommen.

Das Residuum aus dem 1. und 2. Urin (300 ccm), um 2 U. und 7 Uhr Nachmittag gelassen, giebt sehr starke Strychninsäure-reaction.

Das Residuum aus dem 4. und 5. Urin (350 ccm), um 1 U. und 10 U. Vormittag gelassen, giebt sehr schwache Strychninsäure-reaction.

Die dritte Portion wurde nicht für die Untersuchung gesammelt.

IV. Am 12. August 10 U. 30 Vorm., 3 mg Strychninsäure eingenommen.

Das Residuum aus dem 1. und 2. Urin (265 ccm), um 2 U. und 5 U. Nachm. gelassen, giebt ziemlich starke, sehr deutliche Reaction.

Der Urin wurde nicht weiter gesammelt.

V. Am 17. August 12 U. Vorm., 2 mg Strychninsäure eingenommen.

Das Residuum aus dem 1. Urin (160 ccm), um 2 U. Nachm. gelassen, giebt sehr schwache, doch namentlich nach einigem Stehen noch deutliche Reaction.

Das Residuum aus dem 2. und 3. Urin (250 ccm.), um 4 und 8 U. Nachm. gelassen, giebt sehr schwache, doch namentlich nach einigem Stehen noch deutliche Reaction.

Das Residuum aus dem 4., 5. und 6. Urin (800 ccm), um 11 U. Nachm. und am 18. Aug. 1 U. 30 und 10 U. Vorm. gelassen, giebt keine Reaction mehr.

Diese Versuche zeigen, dass die Strychninsäure, wo nicht ganz, dann doch grossentheils unverwandelt durch den Organismus geht. Weiter erhellt daraus, dass der Urin, welcher in den ersten 8 bis 12 Stunden, nach eingenommener Strychninsäure, abgeschieden wird, viel mehr von dieser Säure enthält, als der in den nächsten 12 Stunden abgeschiedene, und dass der am 2. und 3. Tage, sogar nach dem Genuss sehr grosser Quantitäten Strychninsäure, secernirte Urin keine aufweisbaren Mengen dieser Säure mehr enthält. Ob nun diese Facta, im Vergleich mit dem, was man bei Strychnin findet, zum Beweise dienen, dass die Ausscheidung der Strychninsäure viel schneller stattfindet, oder ob sie auf eine Zersetzung dieser Säure, bei längerem Verweilen im Organismus, deuten, müssen wir unentschieden lassen. Um darüber Sicherheit zu gewinnen, wird eine quantitative Bestimmung der abgeschiedenen Strychninsäure gefordert, welche aber noch weniger als beim Strychnin Aussicht auf zuverlässige Resultate bietet. Es lehrt aber vorstehende Untersuchung, dass nach einer Dosis von 2 mg Strychninsäure eine eben nachweisbare Menge des Stoffes mit dem zuerst gelassenen Urin abgeschieden wird. Daraus folgt, dass man die Strychninsäure, falls wirklich eine Bildung dieser Säure aus Strychnin im Organismus stattfindet, dann erst — nach der beschriebenen Methode — wird nachweisen kön-

nen, wenn eine so grosse Dosis Strychnin gegeben ist, dass in einem bestimmten Augenblick wenigstens 2 mg Strychninsäure im Organismus entstehen kann. Es ist jetzt nur die Frage, ob man einem Menschen oder Thiere eine so grosse Quantität Alkaloid eingeben kann, dass wirklich in einem bestimmten Augenblicke diese Menge Strychninsäure sich im Organismus vorfinden kann.

Uns fehlen die Ergebnisse, um diese Quantität zu berechnen, doch ohne Zweifel würde sie so gross sein müssen, dass man sie nicht, oder nicht ohne Gefahr reichen könnte. Wir wissen nämlich durch von Rautenfeld's Untersuchungen, dass 50 Proc. des eingenommenen Strychnins wieder unverändert abgeschieden werden, von einer eingenommenen Dosis Strychnin könnte deshalb im günstigsten Falle höchstens die Hälfte in Strychninsäure umgesetzt werden. Wir wissen ferner durch Experimente des genannten Untersuchers, welche ich aus eigener Erfahrung bestätigen kann, dass von einer eingenommenen Dosis Strychnin 8 Tage lang Theile im Urin wahrgenommen werden können. Die nämliche Zeit wird also erfordert werden zu einer möglichen Verwandlung der zweiten Hälfte des Strychnins, woraus also folgt, dass durchschnittlich nur $\frac{1}{16}$ des eingenommenen Strychnins pro 24 Stunden umgesetzt wird.

Nehmen wir an, dass der $\frac{1}{16}$ Theil wenigstens 2 mg Strychninsäure liefern müsste, und weiter, dass zur Bildung von 2 mg Strychninsäure wahrscheinlich eine viel grössere Quantität gefordert wird, so gelangt man zu dem Schlusse, dass, um eine wahrnehmbare Quantität Strychninsäure im Urin zu erhalten, eine so grosse Menge Strychnin gereicht werden müsste, dass dadurch das Leben des Individuums allerdings gefährdet werden würde. Daraus folgt aber auch, dass ein negatives Resultat bei der Aufsuchung der Strychninsäure im Urin der Patienten, welche medicinale Dosen Strychnin einnahmen, nicht zum Beweise dienen kann, dass diese Bildung nicht stattfindet. Allerdings kann dem von von Rautenfeld erzielten negativen Resultat keine Bedeutung beigelegt werden, weil er den Urin von Patienten, die kleine Dosen Strychnin eingenommen hatten, untersucht hatte, und er überdies zur Abscheidung und Nachweisung der eventuell gebildeten Strychninsäure das weniger geeignete Auflösungsmittel Benzol und das weniger empfindliche Reagens von Marchand-Otto benutzte.

Selbst wenn man viel grössere Dosen Strychnin einnehmen lässt und zur Ausscheidung und zum Nachweis die von mir als am

zweckmässigsten befundenen Mittel benutzt, findet man in der That keine Strychninsäure. Factisch bin ich also zu keinem anderen Resultat gelangt, als von Rautenfeld und Dragendorff; ebenso wie sie habe auch ich umsonst nach diesem Oxydationsprodukt des Strychnins im Urin gesucht. Ich glaube aber durch meine Untersuchung dargethan zu haben, dass, wenn eine partielle Oxydation des Strychnins in dem von mir vorausgesetzten Sinne stattfindet, es unmöglich ist, dies mit den uns jetzt zu Gebote stehenden Mitteln zu constatiren, und die Frage, ob wirklich eine partielle Oxydation im Organismus stattfinde, bleibt also vorläufig ungelöst.

5. Die Ausscheidung des unveränderten Strychnins.

Wiewohl nach den vorstehenden Betrachtungen wenig oder gar keine Aussicht bestand auf die Ermittlung der Strychninsäure im Urin von Patienten, die medicinale Dosen Strychnin einnahmen, habe ich mich doch überzeugen wollen, dass, sogar beim Genuss einer viel grösseren Menge Strychnin als in den von von Rautenfeld erwähnten Fällen und bei meiner Ermittlungsmethode, keine wahrnehmbare Spuren Strychninsäure im Urin vorkommen. Die folgenden Untersuchungen¹ liefern aber einen Beitrag zu unserer Kenntniss von der Ausscheidung des unveränderten Strychnins, sie bestätigen, was v. Rautenfeld und Dragendorff darüber mitgetheilt haben. Die Methode der genannten Forscher, d. h. Ausschüttelung des Urins, ohne vorhergehende Verdunstung oder irgend welche andere Behandlung, habe auch ich stets angewandt, sie erscheint wirklich vorzüglich.

I. Tryntje Seubering, 13 Jahr alt, an Polymyelitis chronica leidend, nahm drei Tage hintereinander 10 mg Strychninnitrat ein, also im Ganzen 30 mg. Der in den ersten 24 Stunden nach dem Genuss der letzten Dosis abgeschiedene Urin betrug 2280 ccm; er enthielt eine reichliche Menge Strychnin, doch keine wahrnehmbare Quantität Strychninsäure.

II. R. Dam, 16 Jahr alt, an hysterischer Paralysis leidend, nahm 3 Tage und Nächte lang 15 mg Strychninnitrat — Total 45 mg. Der in 24 Stunden nach Genuss der letzten Dosis gesammelte Urin (1930 ccm) enthielt viel Strychnin. Strychninsäure wurde nicht gefunden.

1) Der zu diesen Untersuchungen benutzte Urin wurde mir wohlwollend von den Herren Prof. Kocijker und Dr. Mulder überlassen, denen ich dafür meinen besten Dank abstatte.

III. Die verehelichte Hoekstra, 33 Jahr alt, an Paralysis von noch unbekannter Natur leidend, nahm 2 Mal 15 mg Strychninnitrat in 24 Stunden — Total 30 mg. Der Urin der darauf folgenden 24 Stunden (1250 ccm) enthielt viel Strychnin, keine Strychninsäure.

IV. Eine Quantität Urin von stark 4 Liter, die von den drei genannten Patienten herrührte und am 2. Tage abgeschieden wurde, enthielt eine grosse Quantität Strychnin, doch keine Strychninsäure in nachweisbarer Quantität.

Weil in den vier erwähnten Fällen keine Spur Strychninsäure gefunden worden war, wurde bei den folgenden Untersuchungen nicht weiter auf diesen Stoff Acht gegeben, sondern beobachtet in wieviel Zeit nach dem Einnehmen des Strychnins das Alkaloid im Urin wahrgenommen werden kann und wie lange diese Ausscheidung dauert. Die Abscheidung des Alkaloids aus dem Urin geschah durch Schüttelung der ammoniakalischen Flüssigkeit mit Benzol, indem weiter zum Nachweis die Hälfte der Flüssigkeit zur chemischen Reaction, die andere Hälfte zum physiologischen Experiment auf Frösche (*Rana temporaria*) benutzt wurde. Der Verdunstungsrückstand der Benzollösung wurde dazu in sehr wenig verdünnte Schwefelsäure aufgenommen und — wo nöthig nach Abstumpfung der überflüssigen Säure — bei Fröschen unter die Haut gebracht.

V. Munlinga, 57 Jahr alt, an Emphysema pulmonum leidend, nimmt den 13. Mai um 12 Uhr Vormittags 3 mg Strychninnitrat per Os ein. (Siehe die Tabelle auf p. 845.)

Aus dieser Untersuchung erhellt, dass der Urin 2 Stunden nach dem Einnehmen des Strychnins schon hinreichendes Alkaloid enthält, um dasselbe durch chemische und physiologische Reactionen nachweisen zu können und weiter, dass der Urin während 8 Tagen nachweisbare Quantitäten Alkaloid enthält. Mit Tetanus wird in der Tabelle reflectorischer Streckkrampf mit *Opisthlonus* gemeint, jedesmal auftretend nach leisem Klopfen auf den Tisch oder auf den Teller, worauf der Frosch gelegt worden war. Das Factum, dass diese sehr charakteristischen Krämpfe meistens einige Stunden fortbestehen, macht den physiologischen Versuch von grossem Interesse, wiewohl er an Empfindlichkeit der chemischen Reaction etwas zurücksteht.

VI. Cornelis Bos, Patient in der ophthalmologischen Anstalt. Ihm wird den 29. Juli um 11 Uhr 15 Min. 3 mg Strychninnitrat subcutan eingespritzt.

No.	Sammlung des Urins	Anzahl der Stunden	Quantität Urin	Chemische Reaction	Physiologischer Versuch
1.	nach 2 Stunden	Urin von 2 Stunden	200 ccm	deutliche Strychninreaction	Nach 1 St. 30 Min. Reflex stark erhöht, kein Tetanus.
2.	- 2-8	- 6	600 -	sehr -	Nach 25 Minuten Tetanus.
3.	- 8-14	- 6	650 -	-	- 26 -
4.	- 14-30	- 16	1200 -	-	- 18 -
5.	- 30-36	- 6	700 -	-	- 10 -
6.	- 36-48	- 12	1000 -	deutliche	- 40 -
7.	- 48-54	- 6	900 -	-	- 41 -
8.	- 54-60	- 6	900 -	-	- 44 -
9.	- 60-66	- 6	950 -	-	Kein eigentlicher Tetanus, wohl stark erhöhte Reflexreizbarkeit.
10.	- 66-72	- 6	800 -	-	Nach 30 Minuten Tetanus.
11.	- 72-78	- 6	350 -	-	Kein eigentlicher Tetanus, wohl erhöhte Reflexreizbarkeit.
12.	- 78-84	- 6	500 -	-	Kein eigentlicher Tetanus, wohl erhöhte Reflexreizbarkeit, stärker als bei 11.
13.	- 84-96	- 12	1000 -	schwache	Nach 3 Stunden stark erhöhte Reflexreizbarkeit, fast Tetanus.
14.	- 96-120	- 24	1900 -	-	Nach 55 Minuten Tetanus.
15.	- 120-144	- 24	2000 -	sehr schwache	- 53 -
16.	- 144-168	- 24	1800 -	ausserst schwache	Der Frosch bleibt vollk. normal.
17.	- 168-192	- 24	1400 -	-	- - -
18.	- 192-216	- 24	1750 -	keine Strychninreaction	- - -

No.	Sammlung des Urins	Anzahl der Stunden	Quantität Urin	Chemische Reaction	Physiologisches Experiment.
1.	nach $3\frac{3}{4}$ Stunden	Urin v. $3\frac{3}{4}$ Stunden	210 ccm	sehr schwache doch deutl. React.	Keine merkbare Erhöhung der Reflexreizbarkeit.
2.	von 24 Stunden später	- 24 -	2100 -	schwache Reaction	Nach 13 Minuten Tetanus.
3.	- 24 -	- 24 -	2150 -	sehr schwache -	Keine merkbare Erhöhung der Reflexreizbarkeit.
4.	- 24 -	- 24 -	2000 -	äusserst schwache Reaction	Keine merkbare Erhöhung der Reflexreizbarkeit.

Auch nach subcutaner Injection einer gleichen Quantität Strychninnitrat erscheint das Alkaloid also nach 2 bis 3 Stunden im Urin. Dass die Reactionen hier im Allgemeinen viel schwächer waren und am 3. Tage nur noch kaum merkbare Spuren Strychnin] abgeschieden wurden, deutet vielleicht auf eine grössere Umsetzung bei dieser Weise des Beibringens. Strychninsäure liess sich aber nicht nachweisen, was allerdings bei der geringen Dosis Strychnin a priori auch nicht zu erwarten war.

VII. Herr B. J. Boerigter, Assistent des Pharm. Laborat., nimmt am 14. Mai 11 Uhr 30 Min. Vorm. 1 mg Strychninsulfat, in wässriger Lösung, per Os.

	Urin nach 2 Stund.	Urin von 2 Stund.	Menge 2000 ccm	deutliche Strychninreaction	Nach 57 Minuten Tetanus.
1.	Urin nach 2—12	- 10 -	?	-	- 24 -
2.	- 12—30	- 18 -	?	-	- 27 -
3.	- 30—40	- 18 -	?	sehr schwache -	Keine merkbare Erhöhung der Reflexreizbarkeit.
4.	-	-	-	-	-

Hier erschien also nach Genuss von nur 1 mg Strychninsulfat in 2 Stunden Strychnin genug im Urin für eine deutliche chemische Reaction und eine sehr deutliche, einige Stunden lang wahrnehmbare physiologische Reaction.

Die Resultate dieser Untersuchungen lassen sich folglich in Kurzem zusammenfassen:

1) Das empfindlichste Reagens auf Strychninsäure ist H^2SO^4 mit Ceriumoxydul; man kann damit noch deutlich 0,00001 g Strychninsäure aufweisen.

2) Auch für das Strychnin ist Sonnenschein's Reagens das empfindlichste, die geringste Quantität, die man damit noch aufweisen kann, ist 0,0000005 g.

3) Die beste Ausschüttelungsflüssigkeit, Strychninsäure aus Urin auszuschcheiden, ist Chloroform; bei einer Menge von 0,0005 g auf 400 ccm Urin kann man damit noch nachweisbare Mengen der Strychninsäure absondern.

4) Die Strychninsäure geht ganz oder zu einem grossen Theil unverändert durch den thierischen Organismus. Nach dem Genuss von 2 mg dieses Stoffes lassen sich in dem 2 Stunden später gelösten Urin deutliche Spuren Strychninsäure aufweisen.

5) Das Strychnin geht ganz oder grossentheils unverändert durch den thierischen Organismus, nach einem Genuss von 1 mg Strychninsulfat sind in dem nach 2 Stunden gelassenen Urin schon deutliche Spuren des unveränderten Alkaloids aufzuweisen.

6) Bei der enormen Giftigkeit des Strychnins und den geringen Dosen, die man demzufolge ohne Gefahr beibringen kann, ist es einstweilen, d. h. so lange wir nicht über noch empfindlichere analytische Hilfsmittel verfügen können, nicht möglich, nachzuweisen, ob alles Strychnin unverändert durch den Körper geht, oder ob ein bald grösserer bald kleinerer Theil im Organismus zersetzt wird, wie wir früher, auf Grund einer Anzahl Facta, vorausgesetzt haben.

Weder die quantitative Bestimmung des ausgeschiedenen Alkaloids, wobei von Rautenfeld und Dragendorff nur 50 Proc. unverändertes Strychnin zurückfanden, noch die direkte Untersuchung nach etwa anwesender Strychninsäure kann dazu dienen, diese Frage zu lösen, und diese bleibt also vorläufig unbeantwortet.

7) Die Abscheidung des unveränderten Strychnins findet beziehungsweise langsam statt; noch am 8. Tage, nach einer einmal genommenen Dosis, kann man Spuren des Alkaloids im Urin finden.

Dieses Resultat sollten die Mediciner beachten; es erklärt das Factum, dass man nach lange anhaltendem Genuss von selbst kleinen medicinalen Dosen Strychnin schliesslich soviel von diesem Alkaloid in den Körper führt, dass das Eintreten der Intoxication unvermeidlich ist.

B. Monatsbericht.

Pharmaceutische Chemie.

Calcium santonicum. — E. Bombelon empfiehlt das Calc. santonic. zur Einführung an Stelle des Santonins oder Natr. santon. Behufs Bereitung trägt man Santonin in heisse Kalkmilch ein bis zur Sättigung, trocknet aus und erhält so das Präparat als weisses, in Wasser völlig unlösliches, geschmackloses Pulver. Die Unlöslichkeit des Präparats bringt den Vortheil, dass es den Würmern besser folgt und nicht so leicht von dem Magen aus aufgesogen wird, wie das Santonin; in Folge dessen wirken beispielsweise 0,05 Calc. santon. stärker, als eine gleich grosse Menge Santonin. Die völlige Geschmacklosigkeit gestattet ferner, geschmacklose Pastillen oder Trochiscen herzustellen, was von grossem Werthe ist. — Das Präparat muss völlig neutral sein und darf, mit Chloroform ausgeschüttelt, nichts an dasselbe abgeben. (*Pharm. Zeit.* 30, 746.)

Jodoformium aromatisatum. — Zu den vielen schon vorgeschlagenen Mitteln, um den widerwärtigen Geruch des Jodoforms zu verdecken, empfiehlt Krieger noch eines, das ätherische Oel des Sassafrasholzes. Wenige Tropfen dieses — nebenbei auch sehr billigen — Oeles sollen genügen, um den penetranten Jodoform-Geruch zu verdecken und die Verwandlung desselben in ein angenehm erfrischendes Aroma zu bewirken. (*Pharm. Zeit.* 30, 744.)

Ueber die Bereitung des Kalkwassers. — Das vielfache praktische Interesse, welches sich an die genaue Kenntniss der Löslichkeitsverhältnisse des Calciumoxyds in Wasser knüpft, hat schon wiederholt Veranlassung zu genaueren Untersuchungen darüber gegeben. Neuerdings hat A. Goldammer eine grosse Reihe Versuche nach dieser Richtung hin angestellt; aus der sehr ausführlichen Arbeit sei Folgendes erwähnt. Die allgemein bekannte Thatsache wird bestätigt, dass die Löslichkeit des Kalkes mit der Zunahme der Temperatur des Wassers abnimmt und dass beim Siedepunkt des Wassers kaum noch die Hälfte der Menge Kalkes, welches Wasser von 0° aufnimmt, gelöst wird. Die Löslichkeit des Kalkes wird ferner um so geringer, je länger die Berührung von Kalk und Wasser dauert. Auch das Löschen des Kalkes ist von grösstem Einfluss auf dessen Löslichkeit, insofern die Stärke der Kalklösung eine sehr verschiedene ist, je nachdem man mehr oder weniger Wasser zum Löschen verwendet. Das Calciumoxyd hat in hervorragender Weise die Eigenschaft, übersättigte Lösungen zu bilden, während diese dem Calciumoxydhydrat abgeht und es verliert diese Eigenschaft in dem Maasse, in welchem es sich in Hydrat verwandelt; die Uebersättigung ist unter Umständen, namentlich bei sehr niedriger, dem Nullpunkt nahe liegender Temperatur eine so grosse, dass Verf. einen Kalkgehalt bis zu 2,4 g CaO pro Liter — das ist circa die doppelte Stärke des gewöhnlichen Kalkwas-