

75299.

Ueber die

Ausscheidung des Strychnins.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Genehmigung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Peter von Rautenfeld

Rig.



Ordentliche Opponenten:

Prof. Dr. H. Meyer. — Prof. Dr. A. Vogel. — Prof. Dr. G. Dragendorff.

Dorpat

Druck von C. Mattiesen.

1884.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Dorpat, den 14. September 1884.

Nr 432.

Decan: Stieda.

976412

Meinen Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Indem ich die vorliegende Arbeit der Oeffentlichkeit übergebe, sage ich allen meinen Lehrern an der hiesigen Hochschule Dank für die Anregung, die sie mir während meiner Studienzeit haben zu Theil werden lassen.

Zu besonderem Dank fühle ich mich verpflichtet dem Herrn Prof. Dr. Eduard von Wahl, dessen Assistent zu sein ich das Glück hatte, und Prof. Dr. Georg Dragendorff, dem ich das vorliegende Thema verdanke und der mir bei meiner Arbeit stets bereitwillig mit Rath und That zur Seite stand.

Endlich bitte ich den Herrn Stadtarzt Dr. Weidenbaum meinen aufrichtig gemeinten Dank für die Freundlichkeit, mit der er mir die zu meinen Versuchen benutzten Patienten zur Verfügung gestellt hat, entgegennehmen zu wollen.

Aus der grossen Zahl der bisher entdeckten Alkaloide sind es nicht viele, welche ein grösseres Interesse beanspruchen können; zu diesen letzteren gehört unter anderen entschieden auch das im Jahre 1818 zuerst von Pelletier und Caventou aus den Ignatiusbohnen rein dargestellte Strychnin ($C_{42} H_{22} N_2 O_4$).

Wenngleich seine medicinische Anwendung jetzt bedeutend eingeschränkt worden ist, so fehlt es doch nicht an Autoren, welche das Strychnin noch bei Krankheiten, oft auch ohne rationelle Grundlage, warm empfehlen. Namentlich geschieht dies noch bei den verschiedenartigsten peripheren und centralen Lähmungen und in der Augenheilkunde bei Amblyopie und Amaurose.

Nicht minder gross ist die forensische Bedeutung des Strychnins, da nicht selten Vergiftungen, sowol in böswilliger Absicht als auch durch unglücklichen Zufall, namentlich durch den Gebrauch des Strychnins zur Anfertigung von Rattengift, vorkommen. Nach Falck sollen hauptsächlich England und Amerika sich dadurch auszeichnen, dass dort häufig Selbstmorde durch Strychnin beobachtet werden. Zu mörderischen Absichten eignet sich das Strychnin, obgleich es eins der am heftigsten wirkenden Gifte ist, nicht, wegen seiner intensiven Bitterkeit, die nach Husemann¹⁾ noch beim Verdünnen der

1) Husemann: die Pflanzenstoffe B. 2 pag. 1286.

kaltgesättigten Lösung (es löst sich in 6667 Th. kaltem und 2500 Th. kochendem Wasser) mit ihrem hundertfachen Gewicht Wasser deutlich hervortritt, und nach Plugge noch bei einer Verdünnung von 1 : 760,000 wahrnehmbar ist. Dennoch finden sich in der Literatur mehrere Fälle von Mord durch Strychnin.

Das Interesse wird noch dadurch erhöht, dass wir kaum für eine andere Substanz so scharfe Reactionen besitzen, durch die so überaus kleine Quantitäten nachgewiesen werden können, wie gerade für das Strychnin.

Was die physiologische Wirkung des Strychnins anbelangt, so will ich, dieselbe hier als bekannt voraussetzend, sie übergehen, und nur die Bemerkung einflechten, dass ich entgegen der Annahme Falck's,²⁾ dass das Strychnin zuerst auf das Hirn- und endlich auf die reflexübertragenden Apparate des Rückenmarks wirke, mich der Ansicht Harnack's³⁾ und Anderer anschliesse, welche den Grund des Tetanus, der doch das hervorstechendste Symptom der Strychninwirkung bildet, nicht im Hirn suchen. Von Bedeutung scheint es mir zu sein, dass die Krämpfe an Fröschen, wie auch ich es wiederholt gesehen habe, auch nach der Decapitation fortdauern.

Ich habe bei einigen Versuchen sogar beobachtet, dass die Krämpfe erst nach der Decapitation auftreten und will gleich hier zur Erläuterung einen meiner Versuche verzeichnen.

Es wurde einem Frosch (*rana temporaria*) von 18 grm. Gewicht 0,45 mllgrm. Strychnini nitr., in Lösung mittelst einer Pravaz'schen Spritze um 10 Uhr 37 Min. Morgens

2) Falck: Ueber die Wirkungen des Strych. Volkmann Samml. Nr. 69.

3) Harnack: Lehrbuch d. Arzneimitt. pag. 627.

unter die Haut injicirt und derselbe unmittelbar darauf decapitirt. Auf einen Teller gelegt, war er anfangs ruhig; um 10 Uhr 40 Min., also nach 3 Minuten, bekam er den ersten Krampfanfall mit deutlichem Opisthotonus. Um 10 Uhr 50 Min. trat auf Reizung noch Tetanus ein; um 11 Uhr reagirte er nicht mehr. Durch diesen Versuch erscheint mir die Ansicht, dass es sich um eine Lähmung von Hemmungscentren der Reflexaction im Gehirn handelt, widerlegt zu sein. Auch Arnold hat schon früher derartige Experimente angestellt, und ist zu denselben Resultaten gelangt.

Das Strychnin gehört zu den am meisten widerstandsfähigen Alkaloiden und wird dadurch der Nachweis desselben in den thierischen Geweben und Excreten erleichtert. So hat Rieker zerkleinerte Eingeweide eines Thieres mit kleinen Mengen Strychnin (gr. V) gemengt, und in offenen Gefäßen feucht stehen lassen, und ist es ihm noch nach 11 Jahren gelungen das Alkaloid deutlich nachzuweisen. Um so auffallender ist die Thatsache, dass trotz der vielfachen und sorgfältigen Untersuchungen die Resultate über den Nachweis des Strychnins in Leichen etc. so widersprechende sind. So konnten de Vrij und van der Burg das Strychnin oft weder im Blut noch in der Leber von Hunden wiederfinden, ebensowenig in dem 24-stündigen Harn von Patienten, die täglich $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Gran Strych. nitr. bekamen. Dr. Reese konnte in einem Vergiftungsfalle mit Strychnin dasselbe weder im Magen- und Darminhalt, noch in den Geweben auffinden.

Sonnenschein⁴⁾ fand im Magen eines Mannes der 5—6 Gran Strychnin genommen hatte, 3 Gran wieder, konnte

4) Husemann: Handb. Suppl.-Bd. p. 8 u. Vierteljahrsschr. für gerichtl. Med. N. F. Bd. I, H. I.

das Alkaloid aber weder im Blut noch in der Leber nachweisen. Taylor⁵⁾ behauptet sogar, es lasse sich das Strychnin nach einer Vergiftung, ausser im Magen, in keinem anderen Körperteil nachweisen. Harley⁶⁾ will nachgewiesen haben, dass das Fleisch von mit Strychnin vergifteten Thieren bei anderen, die dasselbe essen, keine nachtheiligen Wirkungen hervorbringt. Ogle⁷⁾, der von einem Kranken, der längere Zeit Extr. nuc. vom. genommen hatte, 6 Gallonen Harn (64 ℥. Preuss. Med. Gew.) eingedampft hatte, fand nur schwache Spuren von Strychnin in demselben.

Wilkius⁸⁾ fand bei einem jungen Manne in einem Vergiftungsfalle mit 3 Gran Strych. nitr., der tödtlich verlief, das Gift nur im Magen, nicht aber in den anderen Organen, obgleich dieselben einzeln von verschiedenen Autoren untersucht wurden.

Cloetta⁹⁾ sammelte den 24-stündigen Harn von Patienten, die täglich, der eine $\frac{1}{3}$ Gran, der zweite $\frac{3}{4}$ Gran und der dritte $1\frac{1}{6}$ Gran Strych. nitr. bekamen, untersuchte denselben und sagt, dass in keinem dieser Fälle sich Strychnin, auch nicht spurweise, auffinden liess.

Ferner gab derselbe Autor einem Pferde 20 Gran Strych. nitr.; nach 30 Minuten trat Tetanus und Tod ein. Er untersuchte darauf:

a) das Blut aus der Vene der vorderen Magenwand (15 Unzen), b) das Blut aus dem rechten Herzen (10 Unzen) und

5) Taylor: Die Gifte, 2. Aufl. übersetzt v. Seydeler 1863.

6) Virchow's Archiv f. pathal. Anatom. u. Physiol. Bd. XXXV H. 3. pag. 371.

7) Lancet June 1856.

8) Lancet Mai 1857.

9) Ueber d. Auffinden v. Strych. Virchow's Archiv f. patholog. Anat. und Physiol. Bd. XXXV, H. 3, p. 374.

c) Harn aus der Harnblase (12 Unzen) und konnte auch keine Spur von Strychnin nachweisen.

Endlich gab er einem Pferde 25 Gran Strych. nitr. Tod nach 26 Minuten. Untersucht wurden:

a) Lymphe aus dem ductus thoracicus (1 Unze), b) Blut aus dem rechten Herzen ($1\frac{1}{2}$ ℥.), c) Leber. Es liess sich nirgend Strychnin erkennen. Den Grund des Nichtauffindens sucht Cloetta in einer Zersetzung des Strychnins im thierischen Körper.

Diesen Untersuchungen gegenüber stehen andere, bei denen das Gift sich deutlich nachweisen liess. Ogston wies das Strychnin zuerst im Blute nach, Anderson in der Leber, M. Adam will es sogar im Blut, in den Muskeln und im Urin 9 Minuten nach der Vergiftung, ehe sich noch Symptome gezeigt hatten, nachgewiesen haben.

Schultzen¹⁰⁾ konnte das Strychnin im Harn eines Patienten, der sich mit Upasgift vergiftet und etwa 1 Gran Strychnin genommen hatte, deutlich erkennen.

Rodgers und Girwood¹¹⁾ behaupten, es lasse sich bei Vergiftung mit Strychnin dasselbe im ganzen Körper auffinden.

Th. und A. Husemann¹²⁾ haben bei Kaninchen, die mit $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Gran Strychnin vergiftet wurden, häufig das Alkaloid im Blut und anderen Organen nachweisen können.

Dragendorff¹³⁾ und Masing¹⁴⁾ konnten aus dem

10) Archiv für Anat., Physiolog. und wissenschaftl. Medicin 1864. pag. 499.

11) Journal de Chimie med. Juni 1857.

12) Handb. d. Toxicolog. 1862. pag. 522.

13) Beiträge z. ger. Chemie 1872, pag. 185.

14) Beiträge für den ger. chem. Nachweis d. Strych. Dissert. Dorpat 1868.

Magen, Leber, Blut und Harn von Thieren, die mit Strychnin vergiftet wurden, das Alkaloid wieder darstellen.

In Folge des oft nicht gelungenen Nachweises des Giftes nehmen viele Autoren an, dass das Strychnin wenigstens theilweise im Blute Veränderungen erleide, indem es sich entweder mit Sauerstoff (Harley) oder mit Alkalien (Mialhe) oder mit dem Eiweiss des Blutes (Horsley) verbinde.

Plugge¹⁵⁾ ist auch der Ansicht, dass das Strychnin im thierischen Körper eine Veränderung erleide. Er giebt zu, dass ein Theil des Giftes unverändert wieder ausgeschieden wird, während der andere Theil oxydirt werde, analog dem Chinin, das nach Kerners¹⁶⁾ Untersuchungen auch nur theilweise unverändert den Organismus wieder verlässt, während der andere Theil in Dihydroxylchinin umgesetzt wird, welches sich wesentlich vom Chinin dadurch unterscheidet, dass es unter anderem keine antiseptische und antipyretische Wirkung mehr besitzt und nicht mehr bitter schmeckt. Diesen selben Stoff hat Kerner in grosser Menge erhalten können durch Behandlung des Chinins mit Kaliumpermanganat in bestimmten Verhältnissen.

Plugge behandelte Strychnin nach der von Kerner angegebenen Methode mit Kaliumpermanganat und erhielt auch ein Oxydationsprodukt, dem er vorläufig den Namen Strychninsäure gegeben hat, und das sich vom Strychnin, wie er sagt, durch folgende Eigenschaften unterscheiden soll:

„Es ist amorph, von braungelber oder lichtgrauer Farbe, harzig, schmilzt unter kochendem Wasser, insofern es darin

15) Ueber die Wahrscheinlichkeit, e. Veränd. d. Strych. Arch. d. Pharmac., 21. Bd., 9. H., pag. 641.

16) Pflügers Arch. f. d. gesammte Physiol, Bd. II, pag. 20 und Bd. III, p. 93.

sich nicht löst, zu einer dem Chinoidin ähnlichen Masse zusammen, ist wenig löslich in kaltem, mehr in heissem Wasser, woraus es bei Abkühlung wieder theilweise abgeschieden wird. Es ist leicht löslich in kaltem, absolutem und auch verdünntem Alcohol, unlöslich in Petroleumäther, schwer löslich in Aether und Chloroform, sehr leicht und in grosser Quantität löslich in verdünnten wässerigen Lösungen von Alkalien und Alkalicarbonaten, ziemlich löslich in starker Salzsäure, woraus es durch Hinzufügen von Wasser wieder grossentheils abgeschieden wird.“

Weiter schreibt er: „Dass der Stoff die Eigenschaften des Alkaloids wenigstens zu einem sehr grossen Theile verloren hat, erhellt daraus, dass seine neutrale Lösung in Ammoniak, oder auch die gesättigte Lösung in Wasser oder verdünnten Säuren, nicht präcipitirt wird durch Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Jodjodkalium, Kalium-Cadmiumjodid Kalium-Wismuthjodid, Kalium-Quecksilberjodid, Picrinsäure und Kalium-Quecksilberrhodanid.“

Vom Strychnin unterscheidet sich die Reaction mit conc. H_2SO_4 und Kaliumbichromat ($K_2Cr_2O_7$) nur dadurch, dass bei genanntem Alkaloid anfangs eine blauviolette Farbe eintritt, die erst später in rothviolett, d. h. in die beim Strychninderivat unmittelbar eintretende Farbe übergeht.

Endlich soll die Strychninsäure Plugge's weder bitter schmecken, noch giftig sein, wie seine Versuche an Fröschen, denen er bis zu 20 Millgrm. und Tauben und Kaninchen, denen er 16 Millgrm. des Stoffes subcutan injicirte, dargethan haben, indem sie nicht die geringste Wirkung zeigten.

Ich habe nun auf die Aufforderung von dem Herrn Prof. Dr. G. Dragendorff dahin gehende Untersuchungen angestellt, um zu erforschen, ob das Strychnin wirklich, wie

Plugge glaubt, im thierischen Organismus oxydirt oder ob es unverändert wieder ausgeschieden wird.

In zweiter Linie habe ich mein Augenmerk auf die Zeit der Ausscheidung gerichtet, sowol auf den Beginn derselben, als auch auf die Dauer nach der Eingabe des Alkaloids.

Masing hat nämlich bei allen acuten Strychninvergiftungen das Alkaloid im Harn nicht nachweisen können und meint daher, dass derselbe in diesen Fällen ausser Acht zu lassen ist, während Kratter¹⁷⁾ nach seinen Versuchen die Ansicht ausspricht, dass die Ausscheidung schon in der ersten Stunde nach der Aufnahme beginnt und in verhältnissmässig kurzer Zeit, höchst wahrscheinlich längstens in 48 Stunden, beendet ist. — —

Was die Methode anbetrifft, nach der ich gearbeitet habe, so habe ich mich im Wesentlichen an die Dragendorff'sche gehalten, da sie aber in einzelnen Punkten von seiner früheren Angabe¹⁸⁾ abweicht, so will ich sie hier in Kürze wiedergeben.

Harn. Derselbe wurde mit verdünnter Schwefelsäure (1 : 7) angesäuert, darauf behufs Reinigung mit Benzin ausgeschüttelt und das Benzin im Scheidetrichter von der Flüssigkeit getrennt. In den meisten Fällen genügte es, diese Operation zweimal zu wiederholen, und nur selten, wenn das Benzin stark gefärbt war, musste ich noch zum dritten Mal ausschütteln.

Hierauf wurde der sauren Flüssigkeit so viel Ammoniak zugesetzt, dass sie deutlich alkalisch reagirte und darauf wieder mit Benzin, das nun das Alkaloid aufnimmt, geschüttelt,

17) Ueber d. Abscheid. v. Strych. durch d. Harn. Wiener Med. Wochenschrift Nr. 8, 9 u. 10 1882.

18) Dragendorff. Gerichtl. chem. Ermittl. v. Giften pag. 119.

und wieder die beiden Flüssigkeiten im Scheidetrichter von einander getrennt. Auch die alkalischen Ausschüttelungen habe ich meist zweimal vorgenommen und nur, wenn es mir darauf ankam, das Strychnin möglichst vollständig der Flüssigkeit zu entziehen, habe ich noch eine dritte Ausschüttelung folgen lassen.

Das meistens starkschaumige, das Alkaloid enthaltende Benzin brachte ich auf einen mit destillirtem Wasser angefeuchteten Filter und liess es bedeckt etwa 12 Stunden stehen.

Nach dieser Zeit war aller Harn abgeflossen, die Benzin-Gallerte liess sich mit einem Glasstabe leicht zusammendrücken und das Benzin konnte klar abgegossen, resp. nochmals filtrirt werden. Hierauf verdunstete ich das von jeder Spur anhängenden Wassers befreite Benzin auf Uhrschildchen, um darnach auf denselben die Farbenreaction anzustellen.

Leber. Dieselbe wurde mit der Gallenblase zusammen erst zerschnitten und dann in einem Mörser mit wenig destill. Wasser verrieben; darauf wurde mit Schwefelsäure angesäuert, mit 3—4 Raumtheilen 96° Alcohol versetzt und unter öfterem Umschütteln 24 Stunden stehen gelassen. Nach Ablauf dieser Zeit wurde filtrirt, der Alcohol abdestillirt und wieder filtrirt. Weiter wurde die Flüssigkeit ebenso wie der Harn behandelt, d. h. erst sauer und dann alkalisch ausgeschüttelt.

Blut. Dragendorff sagt in seinen „Beiträgen“ pag. 186: „Für die Untersuchung des Blutes haben wir es durchaus nöthig gefunden, zuerst auszutrocknen und den feingepulverten Rückstand weiter zu bearbeiten“. Ich habe nun auf den Vorschlag des Herrn Prof. Dragendorff das Blut ebenso wie die Leber behandelt, ohne es erst auszutrocknen, und bin mit dieser Methode, die sich auch bei anderen Al-

caloiden bewährt hat, durchaus zufrieden gewesen. Ich möchte bloß davor warnen, beim Ansäuern zuviel Schwefelsäure zuzusetzen, da das Blut dann sofort gerinnt und grosse harte Klumpen bildet. Man möge, wenn nöthig, lieber später, bevor die Ausschüttelung mit Benzin vorgenommen wird, noch einige Tropfen Schwefelsäure hinzusetzen.

Von den vielen Reactionen zum Nachweis des Strychnins ist wohl am meisten benutzt und für die beste gehalten worden die im Jahre 1844 von Marchand angegebene Methode mit conc. Schwefelsäure und doppelt chromsaurem Kali, obgleich Wenzell¹⁹⁾ 1 gr. übermangansaures Kali in 2000 gr. conc. Schwefelsäure gelöst für das beste und empfindlichste Reagens hält. Ermittelt worden ist dieses Reagens schon früher von W. A. Guy in London.

Wenzell giebt als Grenze für den Nachweis des Strychnins durch Kaliumbichromat $\frac{1}{100000}$ gr. (0,0000006 grm.), durch übermangansaures Kali über $\frac{1}{900000}$ gr. (0,000000066... grm.) an, ja er will sogar bei $\frac{1}{1200000}$ gr. (0,00000005 grm.) noch eine schwache Reaction gefunden haben.

Nach Copney beträgt die Grenze für Kaliumbichromat und Schwefelsäure $\frac{1}{500000}$ gr. (0,00000012 grm.), nach Wormley $\frac{1}{100000}$ gr. (0,0000006 grm.), nach de Vrij und Burg $\frac{1}{60000}$ gr. (0,000001 grm.), nach Jordan und Herapath $\frac{1}{50000}$ gr. (0,0000012 grm.). Cloetta²⁰⁾ sagt, man könne höchstens $\frac{1}{7000}$ gr. (0,0000085 grm.) Strychnin durch Schwefelsäure und Kaliumbichromat erkennen und zwar, nur wenn es rein ist. Sobald aber irgend welche andere Beimengungen

19) Wenzell. Ueber d. empfindl. Farbenreact. f. Str. Vierteljahressch. f. pract. Pharmacie Bd. XX. H. 2. pag. 281.

20) Virchows Archiv f. pathol. Anat. und Physiol. Bd. XXXV, H. 3, pag. 370.

vorhanden sind, soll die Grenze der Empfindlichkeit der Reaction noch weit unter die angegebene Zahl sinken.

Dragendorff²¹⁾ hat später zu dieser Reaction statt der concentrirten Schwefelsäure das Trihydrat ($H_2SO_4 + 2H_2O$) empfohlen.

Mandelin²²⁾ hat in neuester Zeit die Vanadinschwefelsäure, eine Lösung von Ammoniumvanadat in Schwefelsäure als ein noch schärferes Reagens vorgeschlagen und mit derselben noch 0,001 mllgrm. Strychnin deutlich nachgewiesen.

Beim Uebergiessen des verdunsteten Rückstandes mit dem Reagens soll, je nachdem es eine Lösung des Vanadates in Schwefelsäuremonohydrat oder Schwefelsäurebihydrat ist, im ersten Falle eine vorübergehend violettblaue, dann blauviolette, violette bis zinnberrothe Färbung, im zweiten Falle eine prachtvolle violette, dann rothviolette und orange Färbung eintreten. Diese violette Färbung ist ebenso charakteristisch für Strychnin wie die später bei Wasser- oder Kalilaugezusatz auftretende Rosa- oder Purpurfärbung, die bei keinem anderen Alkaloid wahrgenommen wurde.

Trotzdem Mandelin dem Schwefelsäure-Monohydrat bei Herstellung des Reagens den Vorzug giebt, habe ich doch meistens zu meinen Versuchen eine mit Schwefelsäurebihydrat bereitete Mischung verwendet. Das Monohydrat giebt allerdings, wenn man zu diesem Versuch reines Strychnin benutzt, eine intensivere Färbung; bei den Ausschüttelungen aber lassen sich trotz der grössten Sorgfalt doch nicht alle Verunreinigungen vermeiden und werden dieselben durch das

21) Dragendorff, Ger. chem. Ermittl. pag. 160.

22) Mandelin, Ueber Vanadinschwefels. Pharmac. Zeitschr. f. Russl. 1883.

Monohydrat, weil es sich um eine concentrirtere Schwefelsäure handelt, rascher und stärker braun bis schwarz gefärbt, als durch das Bihydrat. Diese Braunfärbung wirkt, je dunkler sie ist, um so störender auf die Deutlichkeit der Reaction.

Was die Grenze der Nachweisbarkeit des Strychnins durch Kaliumbichromat oder Vanadinschwefelsäure anbetrifft, so bin ich leider nicht im Stande über dieselben ein definitives Urtheil abzugeben. Wenn aber Cloetta²³⁾ nicht weniger als $\frac{1}{20}$ Gran (0,003 grm.) Strychnin im Harn nachweisen konnte, so glaube ich dafür die angewandte Methode beschuldigen zu müssen. Ich habe zu je 100 grm. Lebersubstanz, ebenso zu je 100 C. C. Blut und zu je 100 C. C. Harn Lösungen gebracht, die $\frac{1}{60}$ Gran (0,001 grm.), $\frac{1}{120}$ Gran (0,0005 grm.) und $\frac{1}{240}$ Gran (0,00025 grm.) Strychn. nitr. enthielten, später die erhaltenen Benzin-Ausschüttelungen auf je 2 Uhrgläschen verdunsten lassen und konnte sowohl mit Kaliumbichromat als auch mit Vanadinschwefelsäure das Strychnin in aller Schärfe nachweisen. Endlich habe ich noch zu je 100 C. C. Harn $\frac{1}{600}$ Gran (0,0001 grm.) und $\frac{1}{1200}$ Gran (0,00005 grm.) Strychnin hinzugefügt, die Benzin-extracte auf je einem Uhrgläschen verdunstet und konnte auch hier mit Vanadinschwefelsäure das Strychnin ganz deutlich erkennen. Auch ich habe bei meinen Versuchen den Eindruck gewonnen, dass die Vanadinschwefelsäure ein noch schärferes Reagens ist als das Kaliumbichromat.

Schon Masing hat Versuche mit normalem Harn, dem er eine Lösung von Strychnin zusetzte, angestellt und sagt:

„Bis $\frac{1}{500}$ Gran (0,00012 grm.) inclusive gelang es mir noch vollkommen so viel Strychnin aus dem Harne abzuschei-

²³⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. und Physiol. Bd. XXXV, H. 3, p. 373.

den, dass eine deutliche Reaction erzielt werden konnte. War dem Harne aber $\frac{1}{600}$ Gran (0,0001 grm.) zugesetzt, so konnte das Strychnin nicht mehr erkannt werden.“

Ich habe dagegen noch $\frac{1}{1200}$ Gran (0,00005 grm.) deutlich nachweisen können, allerdings mit Hilfe der, wie oben gesagt, modificirten Abscheidungsmethode und mit Vanadinschwefelsäure, doch bin auch ich der Ansicht, dass es mit Kaliumbichromat nicht möglich gewesen wäre.

Ich gehe nun zur Beschreibung meiner einzelnen Versuche über.

Versuch I.

Peter Trosco, 22 Jahre alt, war mit der Diagnose Hydrocele in das hiesige Stadtkrankenhaus aufgenommen worden.

Am 22. Juni um 7 $\frac{1}{2}$ Uhr Morgens bekam er 2 Mllgrm. Strych. nitr. mit 1 grm. Zucker verrieben in Pulverform ein. Um 8 $\frac{1}{2}$ Uhr Morgens liess er, nachdem der Harn von 7 Uhr Morgens an zurückgehalten worden war, 360 C. C. Harn. Derselbe wurde ausgeschüttelt und das Benzin auf 2 Uhrgläschen verdunstet. Das eine Präparat gab mit Kaliumquecksilberjodid einen deutlichen weissen Niederschlag, das andere wurde mit Vanadinschwefelsäure übergossen und gab die charakteristische Strychninreaction.

Versuch II.

Peter Trosco erhielt am 11. Juni Abends 7 Uhr 1 Mllgrm. Strych. nitr. mit 5 Decigrm. Zucker verrieben. *) Pat. bekam dann bis zum 14. Juni Morgens inclusive 2 mal täglich 1 Mllgrm. Strych., im Ganzen also 6 Mllgrm.

*) Um Wiederholungen zu vermeiden, möchte ich hier erwähnen, dass ich später nur die Quantität des genommenen Strychnins anführen werde und dass stets auf 1 Mllgrm. des Salzes 5 Decigrm. Zucker kamen.

Der Harn wurde am Tage immer nach 6 Stunden in der Nacht aber nach 12 Stunden gesammelt und jede Portion desselben für sich untersucht.

Datum.	Versuchs-Nr.	Zeit.	Harmenge in C. C.	Reaktionen		Bemerkungen.
				mit Vanadin- schwefels.	mit chroms. Kalii.	
12 VI	1	Ab.—Mrg.	880*	kein Strych.	kein Strych.	* Von Nr. 1 kamen zur Untersuchung nur 450 C. C.
	2	Mrg.—Mt.	500	Strychnin	Strychnin	
	3	Mt.—Abd.	550	Strychnin	Strychnin	
13 VI	4	Ab.—Mrg.	650	Strychnin	Strychnin	
	5	Mrg.—Mt.	425	wurde nicht	untersucht	
	6	Mt.—Abd.	450	Strychnin	Strychnin	
14 VI	7	Ab.—Mrg.	1100	Strychnin	Strychnin	Von Nr. 8 an wurden die Ausschüttelungen nur auf einem Uhrgläschen verduastet.
	8	Mrg.—Mt.	700	Strychnin		
	9	Mt.—Abd.	315	Strychnin		
15 VI	10	Ab.—Mrg.	1000	Strychnin		
	11	Mrg.—Mt.	500	Strychnin		
	12	Mt.—Abd.	225	Strychnin		
16 VI	13	Ab.—Mrg.	630			Nr. 13 wurde mit Kaliumquecksilberjodid unters. u. gab einen starken weiss. Niederschl. Nr. 14 mit Pikrinsäure gab eine geringe Trübung.
	14	Mrg.—Mt.	370			
	15	Mt.—Abd.	220	Strychnin		
17 VI	16	Ab.—Mrg.	910			Nr. 16 gab mit Kaliumquecksilberj. eine so geringe Trüb., dass wol keine Farbenreaction mehr bemerkbar gewesen wäre und wurde die Versuchsreihe damit geschloss.

Wenn sich in Nr. 1 kein Strychnin nachweisen liess, so glaube ich den Grund darin suchen zu müssen, dass ich zur Untersuchung nicht die ganze Harnmenge, sondern nur etwa die Hälfte verwandte, doch möchte ich auch nicht unerwähnt lassen, dass Pat. kurz vorher einen starken Icterus durchgemacht hatte und noch zur Zeit des Versuches eine deutliche icterische Färbung der Haut und Conjunctiva zeigte.

Versuch III.

Adam Pedder, circa 50 Jahre alt, an einer halbseitigen Lähmung leidend, bekam am 12. Juni Mittags 1 Uhr 1 Mllgrm. Strych. nitr. Bis zum Abend 7 Uhr hatte er 365 C. C. Harn gelassen, in dessen Ausschüttelung sich sowohl durch Kaliumbichromat als auch durch Vanadinschwefelsäure das Strychnin nachweisen liess. Am Abend desselben Tages bekam er um 7 Uhr, dann am 13. Juni Morgens und Abends je 1 Mllgrm. Strych. nitr., im Ganzen also 4 Mllgrm. Die im Laufe der Nacht vom 12. VI. auf den 13. VI. gelassene Harnquantität konnte nicht untersucht werden, am 13. Juni aber betrug sie vom Morgen bis Mittag 560 C. C. und vom Mittag bis zum Abend 410 C. C. In beiden Portionen erhielt ich sowol mit Kaliumbichromat als auch mit Vanadinschwefelsäure eine deutliche Strychninreaction.

Weiter wurde der Harn nicht untersucht, sondern der Versuch unterbrochen.

Versuch IV.

Adam Pedder bekam vom 18.—22. Juni zweimal täglich zu 2 Mllgrm. Strychn. nitr. Es wurden immer 12-stündige Harnmengen untersucht mit Ausnahme von Nr. 1, wo der Harn bereits nach 2¼ Stunde zur Verarbeitung kam. Von Nr. 6—11

wurden die Ausschüttelungen zu einem physiologischen Experiment benutzt.

Ich habe bei diesem Versuch nicht, wie früher angegeben, alle Portionen 2 Mal alkalisch ausgeschüttelt, sondern:

Nr. 1—5 und Nr. 12—17, 1 Mal,

Nr. 18—21 2 Mal,

Nr. 6—11 3 Mal, da es mir

bei letzteren daran lag, möglichst viel vom Alkaloid wiederzugewinnen.

Datum.	Versuchs-Nr.	Zeit.	Harmenge in C. C.	Reactionen mit		Bemerkungen.
				Vanadin- schwefels.	Kaliumbichr.	
18 VI	1	8 $\frac{1}{2}$ —10 $\frac{3}{4}$ U. Morgens	350	Strychnin	nicht gepr.	} Nr. 1 und 2 wurden auf ei- nem Uhrgläs- chen verdun- stet.
	2	Tag	250	Strychnin	nicht gepr.	
19 VI	3	Nacht	900	Strychnin	Strychnin	
	4	Tag	510	Strychnin	Strychnin	
20 VI	5	Nacht	1165	Strychnin	nicht gepr.	} Nr. 5 wurde auf einem Uhrgläs- chen verdunstet.
	6	Tag	580			
21 VI	7	Nacht	870			} Die Ausschüttelungen wurden alle auf einem Uhrgläschen verdunstet, der Rückstand in 1,5 C. C. Aq. dest. und 4 Tropfen verdünnter Schwefel- säure (1 : 350) wieder gelöst und mittels einer Pravaz'schen Spritze Injectionen gemacht und zwar:
	8	Tag	875			
22 VI	9	Nacht	1155			
	10	Tag	1130			
23 VI	11	Nacht	1200			

A kleiner Frosch bekam 0,5 C. C. der Lösung. Nach 6 Minuten trat deutlicher Tetanus und Opisthotonus auf.

B grosser Frosch bekam 1 C. C. der Lösung. Nach 4 $\frac{1}{2}$ Minuten trat deutlicher Tetanus und Opisthotonus auf.

Datum.	Versuchs-Nr.	Zeit.	Harnmenge in C. C.	Reactionen mit	
				Vanadinschwefelsäure.	Kaliumquecksilberjodid.
<u>23</u> VI	12	Tag	800	Strychnin	Niederschlag
<u>24</u> VI	13	Nacht	1045	Strychnin	Niederschlag
	14	Tag	790	Strychnin	Niederschlag
<u>25</u> VI	15	Nacht	940	Strychnin	Niederschlag
	16	Tag	900	Strychnin	Niederschlag
<u>26</u> VI	17	Nacht	1070	Strychnin	Niederschlag
	18	Tag	1050	Strychnin	Niederschlag
<u>27</u> VI	19	Nacht	1160	Strychnin	Niederschlag
	20	Tag	1075	Strychnin	Trübung
<u>28</u> VI	21	Nacht	1117	spurweise	Trübung

Der Versuch konnte leider nicht weiter fortgesetzt werden, da Patient, der sich während der Kur subjectiv recht wohl fühlte, nicht zu überreden war, noch länger in Behandlung zu bleiben.

Versuch V.

Versuchsthier eine Katze von 2500 grm. Gewicht. Dieselbe erhielt am 27. Juni um $\frac{3}{4}$ 10 Uhr Morgens 1,25 mllgrm.

Strych. nitr. in Lösung durch die Schlundsonde applicirt. 15 Minuten darauf trat Tetanus und Tod ein.

Anmerkung. Wenn Falk als dosis letalis minima für eine Katze 0,75 Mllgrm. Strych. nitr. pro Kilo angiebt, so stimmt dieser Versuch damit nicht völlig überein, denn, für das Gewicht dieser Katze berechnet, hätte ich 1,875 Mllgrm. gebraucht, um den tödtlichen Ausgang zu erzielen. Im vorliegenden Falle kam, wie gesagt, die Katze schon nach 1,25 Mllgrm. im ersten Anfall um.

Während des Krampfanfalles liess die Katze ein wenig Harn unter sich gehen, der aber nicht aufgefangen werden konnte. Es wurde die Section gemacht und zur Untersuchung gelangten:

a) Das Blut aus dem Herzen und den grossen Gefässen, zusammen 38 C. C.

b) Die Leber nebst Gallenblase, zusammen 100 grm. schwer.

Sowol im Blut als auch in der Leber war Strychnin mit Vanadinschwefelsäure nachweisbar und zwar in der Leber deutlicher als im Blut.

Versuch VI.

Tena Musk, 77 a. n., an einer Hemiplegie leidend, bekam am 10. Juli Morgens 7 $\frac{1}{2}$ Uhr 2 Mllgrm. und am 11. Juli Morgens 7 $\frac{1}{2}$ Uhr 3 Mllgrm. Strych. nitr.

Die erste Harnmenge kam 2 Stunden nach der Eingabe des ersten Pulvers zur Untersuchung, die übrigen Portionen immer nach 24 Stunden.

Datum.	Versuchs-Nr.	Zeit.	Harnmenge in C. C.	Reactionen mit	
				Vanadinschwefelsäure.	Kaliumquecksilberjodid.
10 VII	1	7½—9½ U. Mrg.	100	Strychnin	Niederschlag
11 VII	2	nach 24 Stund.	950	Strychnin	Niederschlag
12 VII	3	dito	1715	Strychnin	Niederschlag
13 VII	4	dito	355	Strychnin	Niederschlag
14 VII	5	dito	1625	Strychnin	Niederschlag
15 VII	6	dito	1670	Strychnin	Niederschlag
16 VII	7	dito	1800	Strychnin	Niederschlag
17 VII	8	dito	1285	spurweise	Trübung
18 VII	9	dito	1575	kein Strychnin	schwache Trüb.

Versuch VII.

Jahn Christian, über 80 Jahre alt, bekam am 10. Juli Morgens 7½ Uhr 2 Millgrm. und am 11. Juli Morgens 3 Millgrm. Strych. nitr. Der Harn wurde in gleicher Weise wie im Versuch VI untersucht.

Datum.	Versuchs-Nr.	Zeit.	Harnmenge in C. C.	Reactionen mit	
				Vanadinschwefelsäure.	Kaliumquecksilberjodid.
<u>10</u> VII	1	7 $\frac{1}{2}$ —9 $\frac{1}{2}$ U. Mrg.	235	Strychnin	Niederschlag
<u>11</u> VII	2	nach 24 Stund.	1500	Strychnin	Niederschlag
<u>12</u> VII	3	dito	1835	Strychnin	Niederschlag
<u>13</u> VII	4	dito	360	Strychnin	Niederschlag
<u>14</u> VII	5	dito	1585	Strychnin	Niederschlag
<u>15</u> VII	6	dito	1755	Strychnin	Niederschlag
<u>16</u> VII	7	dito	1475	Strychnin	Niederschlag
<u>17</u> VII	8	dito	1725	spurweise	Trübung
<u>18</u> VII	9	dito	1460	kein Strychnin	Trübung

Versuch VIII.

Versuchsthier eine Katze von 2600 grm. Gewicht. Dieselbe bekam vom 11. Juli bis zum 14. Juli 2 mal täglich, des Morgens um 9 Uhr und des Abends um 6 Uhr, je 0,5 Milgrm. Strych. nitr. in Lösung durch die Schlundsonde applicirt. Im Laufe des ersten Tages hatte die Katze keinen Urin gelassen, und die erste Harnuntersuchung wurde erst 48 Stunden nach der ersten Application gemacht. Am 14. Juli Morgens um $\frac{1}{2}$ 11 Uhr waren Vergiftungssymptome bemerkbar, und wurde

deshalb das weitere Eingeben von Strychnin eingestellt, die Harnuntersuchungen aber fortgesetzt.

Datum.	Versuchs-Nr.	Zeit.	Harnmenge in C.C.	Reactionen mit	
				Vanadinschwefelsäure.	Kaliumquecksilberjodid.
13 VII	1	nach 48 Stund.	102	Strychnin	Niederschlag
14 VII	2	nach 24 Stund.	100	Strychnin	Niederschlag
15 VII	3	dito.	124	Strychnin	Niederschlag
16 VII	4	dito.	103	spurweise	Trübung

Am 16. Juli Morgens wurde die Katze strangulirt. Bei der Section erwies sich, dass sie trächtig war.

Untersucht wurden auf Strychnin:

a) Blut aus dem Herzen und den grossen Gefässen, zusammen 62 C. C. b) Die Leber nebst Gallenblase, zusammen 59 grm. schwer. c) Der Uterus nebst 3 Embryonen, zusammen 109 grm. schwer. Sowol im Blut als auch in der Leber, in der letzteren noch deutlicher, war Strychnin mit Vanadinschwefelsäure nachweisbar. Auch im Uterus waren Spuren des Alkaloids erkennbar.

Versuch IX.

Versuchsthier eine Katze (trächtig) von 3100 grm. Gewicht. Sie bekam vom 11. Juli bis zum 14. Juli 2 mal täglich, am Morgen um 9 Uhr und am Abend um 6 Uhr je $\frac{1}{2}$ Milgram. Strych. nitr. in Lösung durch die Schlundsonde applicirt, im Ganzen also 4 Milgram. Strychnin. Am 15. Juli

Morgens warf sie 6 lebende Junge und wurde deshalb die Fütterung mit Strychnin aufgegeben.

Im Laufe des ersten Tages hatte die Katze keinen Urin gelassen und konnte daher die erste Portion erst nach 2 mal 24 Stunden untersucht werden. Auch am 16. Juli konnte ich keinen Harn bekommen.

Am 16. Juli wurde eine von den jungen Katzen getötet, zerkleinert und untersucht, doch liess sich in der Ausschüttelung mit Vanadinschwefelsäure kein Strychnin nachweisen.

Bis zum 20. Juli konnten die Katzen beobachtet werden und blieben sie am Leben:

Datum.	Versuchs-Nr.	Zeit.	Harnmenge in C.C.	Reactionen mit	
				Vanadinschwefelsäure.	Kaliumquecksilberjodid.
13 VII	1	nach 48 Stund.	200	Strychnin	Niederschlag
14 VII	2	nach 24 Stund.	100	Strychnin	Niederschlag
15 VII	3	nach 24 Stund.	200	Strychnin	Niederschlag
17 VII	4	nach 48 Stund.	121	Strychnin	Niederschlag

Versuch X.

Tena Musk bekam am 27. Juli um 9 Uhr 20 Minuten Morgens 3 Millgram. Strych. nitr. Um 12 Uhr 20 Minuten hatte er 70 C. C. Harn gelassen; derselbe wurde ausgeschüttelt und auf einem Uhrgläschen verdunstet, der Rückstand in 0,5 C. C. Aq. dest. und 4 Tropfen verdünnter Schwefelsäure (1 : 350) gelöst und einem Frosch von 15 grm. um 11 Uhr 35 Minuten injicirt.

Es waren aber keine Störungen bemerkbar.

Die Harnmenge vom 29.—30. Juli betrug 560 C. C. und die vom 30.—31. Juli 680 C. C. Beide Portionen wurden ausgeschüttelt und die vereinigten Ausschüttelungen, nachdem sie verdunstet und der Rückstand wieder in 0,5 C. C. Aq. dest. und 2 Tropfen Schwefelsäure gelöst war, einem Frosch von 14,5 grm. um 10 Uhr 29 Minuten injicirt. Um 10 Uhr 35 Minuten trat der charakteristische Tetanus auf.

Versuch XI.

Dieser Versuch wurde analog dem vorhergehenden angestellt. Jahn Christian bekam gleichfalls 3 Mllgrm. Strychn. nitr. am 27. Juli. Nach 3 Stunden liess er 243 C. C. Harn, der ebenso behandelt wurde, wie im Versuch X. Auch hier blieb die Injection bei einem Frosch von 16 grm. erfolglos.

Die Harnmenge vom 29.—30. Juli betrug 1135 C. C. und die vom 30.—31. Juli 1400 C. C.

Die Injection der Ausschüttelungen aus diesen Harnmengen rief bei einem 16 grm. schweren Frosch nach 11 Minuten den Tetanus hervor.

Versuch XII.

Jahn Christian bekam am 10. August Abends 8 Uhr 3 Mllgrm. Strychn. nitr. Nach 12 Stunden betrug die Menge gelassenen Harnes 705 C. C. Dieselbe wurde ausgeschüttelt, der Auszug auf einem Uhrgläschen verdunstet und der in 0,5 C. C. und 2 Tropfen verdünnter Schwefelsäure (1:350) gelöste Rückstand wurde einem Frosch von 15 grm. am

14. |VIII um 9 Uhr 8 Minuten Morgens injicirt.
 " 9 " 15 " erhöhter Reflex.
 " 9 " 28 " Tetanus.
 15. |VIII " 9 " — " Morgens hat sich wieder erholt.

Die Harnmenge vom 11.—12. August betrug 1565 C.C.
 Ebenso behandelt wurde die Ausschüttelung einem Frosch von
 8,5 gm. am

16. |VIII um 9 Uhr 51 Minuten Morgens injicirt.
 " 9 " 58 " " erhöhter Reflex.
 " 10 " 15 " " Tetanus.
 " 8 " — " Abends hat sich ganz erholt.

Die Harnmenge vom 12.—13. August betrug 1850 C.C.
 und die vom 13.—14. August 1200 C.C. Die vereinigten
 Ausschüttelungen wurden einem Frosch von 8 gm. am

16. |VIII um 9 Uhr 39 Minuten Morgens injicirt.
 " 9 " 54 " " erhöhter Reflex.
 " 9 " 58 " " Tetanus.
 " 8 " — " Abends hat sich wieder erholt.

Versuch XIII.

Tena Musk bekam am 10. August Abends 8 Uhr 3
 Millgrm. Strych. nitr. Harnmenge nach 12 Stunden 740 C.C.
 Die Ausschüttelung wurde einem 19,5 gm. schweren Frosch am

14. |VIII um 9 Uhr 7 Minuten Morgens injicirt.
 " 9 " 15 " " erhöhter Reflex.
 " 9 " 25 " " Tetanus.
 15. |VIII um 9 " — " " hat sich völlig erholt.

Harnmenge von 11.—12. August 1205 C.C. Die Aus-
 schüttelung wurde einem Frosch von 9,5 gm. am

16. VIII um 9 Uhr 49 $\frac{1}{2}$ Min. Morgens injicirt.
 „ 9 „ 56 „ „ erhöhter Reflex.
 „ 9 „ 59 „ „ Tetanus.
 17. VIII „ 8 „ 45 „ „ hat sich wieder erholt.
 Harnmenge vom 12.—13. August 1020 C. C. und vom
 13.—14. August 750 C. C. Die vereinigten Ausschüttelungen.
 wurden einem Frosch von 8,5 grm. am
 16. VIII um 9 Uhr 41 Minuten Morgens injicirt.
 „ 9 „ 54 „ „ erhöhter Reflex.
 „ 9 „ 57 „ „ Tetanus.
 17. VIII „ 8 „ 45 „ „ hat sich völlig erholt

Versuch XIV.

Zu diesem Versuch wurden die beiden Patienten Tena Musk und Jahn Christian gleichzeitig benutzt. Beide bekamen die gleiche Quantität Strych. nitr. und zwar am 31. Juli 3 Mllgrm., am 1. und 2. August ja 2 Mllgrm. und am 3. August 1. Mllgrm., jeder also im Ganzen 8 Mllgrm. Der Harn von beiden Patienten wurde zusammen ausgeschüttelt.

C h r i s t i a n			M u s k		
Nr.	Z e i t.	Harnmenge in C. C.	Nr.	Z e i t.	Harnmenge in C. C.
1	31. Juli—1. Aug.	975	1	31. Juli—1. Aug.	900
2	1.—2. August	1785	2	1.—2. August	1880
3	2.—3. August	1675	3	2.—3. August	1550
4	3.—4. August	1400	4	3.—4. August	1555
5	4.—5. August	1715	5	4.—5. August	1550
6	5.—6. August	785	6	5.—6. August	605
7	6.—7. August	1345	7	6.—7. August	1335
8	7.—8. August	1750	8	7.—8. August	1550

Von den vereinigten alkalischen Ausschüttelungen wurde der grösste Theil des Benzins abdestillirt und der Rest verdunstet. Der Rückstand, der stark braun gefärbt war, wurde behufs Reinigung drei mal mit je 10 C. C. Aq. dest. und einem Tropfen Schwefelsäure (1 : 7) behandelt, die 3 Portionen wurden vereinigt und zweimal zum Zweck der Beseitigung fremder Substanzen ausgeschüttelt, darauf nach Zusatz von Ammoniak noch 4 Mal mit Benzin ausgeschüttelt, und das Lösungsmittel bei gewöhnlicher Temperatur verdunsten lassen. Es blieb ein farbloser Rückstand nach, der, unter dem Mikroskop gesehen, aus schön ausgebildeten nadelförmigen Krystallen und Drusen bestand, wie sie bei reinem Strychnin erwartet werden mussten. Jetzt wurde das Gläschen sammt dem Inhalt gewogen und wog 16,1933 grm., darauf der Rückstand in 1 C. C. Aq. dest. und 1 Tropfen verdünnter Salzsäure gelöst und die Lösung, welche einen stark bitteren Geschmack hatte, auf 10 Uhrgläschen vertheilt.

Das ersterwähnte Gläschen wurde sorgfältig gesäubert und getrocknet und wog nach dem Erkalten 16,1872 grm. Die Differenz betrug 0,0061 grm.

Die beiden Patienten hatten zusammen 0,016 grm. Strychnitr. bekommen.

Von den erwähnten 10 Uhrgläschen wurde Nr. 1 in einen Schwefelsäure — Apparat zum Verdunsten gestellt, und zeigte am folgenden Tage keine sehr deutlich ausgesprochenen Krystalle.

Nr. 2 wurde mit einem Tropfen einer Lösung von saurem chromsaurem Kali in Verbindung gebracht und gab einen Niederschlag, der am anderen Tage zwar keine sehr deutlich ausgebildeten Krystalle erkennen liess, der aber mit concentrirter Schwefelsäure übergossen, die charakteristische Blaufärbung scharf hervortreten liess.

Nr. 3 gab mit Chlorwasser eine weisse Trübung.

Nr. 4 färbte sich mit Ceroxyd und Schwefelsäuretrihydrat schön blau, ging dann allmählig in violett über. um endlich eine schöne rothe Farbe zu zeigen.

Nr. 5 gab mit einem Krystall von Kaliumbichromat und Schwefelsäuretrihydrat, die characteristische Blaufärbung; ebenso

Nr. 6, das mit Kaliumbichromat in Lösung und Schwefelsäure behandelt wurde.

Nr. 7 und 8 liessen mit Vanadinschwefelsäure die Strychninreaction deutlich erkennen.

Nr. 9 wurde gelöst und mit einer Lösung saurem chromsaurem Kali übergossen. Es entstand ein starker Niederschlag, der am anderen Tage vereinzelte Krystalle aufwies.

Nr. 10 wurde wieder im Wasser gelöst und mit einer verdünnten Lösung von Chromsäure versetzt. Am folgenden Tage waren deutliche Krystalle des Strychninchromates vorhanden.

Versuch XV.

Dieser Versuch wurde analog dem vorhergehenden angestellt. Auch hier benutzte ich die beiden Patienten Christian und Musk, die jeder am 22. und 23. August je 3 Milgrm. und am 24. August 2 Milgrm, im Ganzen also jeder 8 Milgrm. Strych. nitr. bekamen. Zum Unterschiede vom Versuche XIV verarbeitete ich hier den Urin der drei ersten Tage, an denen die Patienten Strychnin bekamen, und den ich mit I bezeichnen will, gesondert vom Harn der 3 folgenden Tage, den ich mit II bezeichnen will.

I.

C h r i s t i a n			M u s k		
Nr.	Z e i t.	Harnmenge in C. C.	Nr.	Z e i t.	Harnmenge in C. C.
1	22.—23. August	1410	1	22.—23. August	1100
2	23.—24. August	1305	2	23.—24. August	940
3	24.—25. August	1790	3	24.—25. August	1485

II.

C h r i s t i a n			M u s k		
Nr.	Z e i t.	Harnmenge in C. C.	Nr.	Z e i t.	Harnmenge in C. C.
4	25.—26. August	1100	4	25.—26. August	1045
5	26.—27. August	1615	5	26.—27. August	1145
6	27.—28. August	1965	6	27.—28. August	920

Auch hier war der Rückstand der alkalischen Ausschüttelungen stark gefärbt, und wurde wie im vorhergehenden Versuch gereinigt.

Die 2. alkalische Ausschüttelung wiederholte ich hier bei beiden Portionen nur 3 Mal. Sowol Nr. I als auch Nr. II zeigte, nachdem das Benzin bei gewöhnlicher Temperatur verdunstet war, unter dem Mikroskop die für Strychnin charakteristischen Krystalle und Drusen.

I und II wurden wieder, jedes in 0,5 C. C. absolutem Alkohol und 1 C. C. Wasser gelöst, und die stark bittere Lösung auf 5 Uhrgläschen vertheilt.

I und II a gab mit Vanadinschwefelsäure I und II b mit Kaliumbichromat und I und II c. mit Ceroxyd und Schwefelsäuretrichydrat die charakteristischen Strychninreactionen.

I d, gab mit Chlorwasser eine leichte Trübung.

II d. gab mit Kaliumquecksilberjodid einen starken flockigen Niederschlag.

I u II e, wurden in verdünnter Schwefelsäure (1 : 350) gelöst, mit Chromsäure versetzt, worauf ein deutlicher krystallinischer Niederschlag entstand. Beim Uebergiessen dieser Krystalle mit concentrirter Schwefelsäure trat eine schöne blaue bald in violett und dann in roth übergehende Färbung auf.

Uebersichle ich nun die in meinen Versuchen gewonnenen Resultate, so finde ich für die Ansicht Plugge's, dass das Strychnin im thierischen Organismus oxydirt werde, keine Bestätigung. Das von mir gewonnene Ausscheidungsprodukt war nicht amorph, sondern ich erhielt es in Krystallen (Vers. XIV und XV) die sich in keiner Weise von Strychninkrystallen unterschieden, die Farbe war nicht braungelb oder lichtgrau, sondern die Krystalle waren farblos. Auch zeigte der Stoff eine intensive Bitterkeit und war nicht unwirksam, wie es die Versuche an Fröschen (Vers. IV, X, XI, XII u. XIII) gezeigt haben, alle Eigenschaften, die für das Strychnin charakteristisch sind.

Auch die chemischen Reactionen waren die des Strychnins. Allerdings giebt auch Plugge zu, dass ein Theil des Strychnins unzersetzt durch den Körper gehen könne. Bei dem Versuche aber, welcher über die Menge des wieder ausgeschiedenen Strychnins Auskunft geben sollte, ist es mir gelungen, soviel dasselben zu isoliren, dass ich (Vers. XIV) wol, ohne mich eines groben Fehlers schuldig zu machen, annehmen

kann, es sei mindestens die Hälfte des aufgenommenen Alkaloids in der angegebenen Zeit wieder durch den Harn aus dem Körper entfernt worden.

Was den zweiten Punkt meiner Arbeit anbetrifft, nämlich die Zeit der Ausscheidung des Strychnins, so habe ich dasselbe 12 Stunden (Vers. III), 2 $\frac{1}{4}$ Stunde (Vers. IV), 2 Stunden (Vers. VI u. VII), ja sogar 1 Stunde (Vers. I) nach der Eingabe des Alkaloids im Harn nachweisen können.

Die Annahme Kerner's, dass die Ausscheidung in verhältnissmässig kurzer Zeit, wahrscheinlich längstens in 48 Stunden beendet sei, fand ich aber nicht bestätigt, denn ich habe 2 Tage (Vers. VIII), 3 Tage (Vers. II), 5 Tage (Vers. IV) und sogar 6 Tage (Vers. VI u. VII) nach der letzten Gabe das Strychnin im Harn wiederfinden können.

Ich glaube nun zur Aufstellung folgender Sätze berechtigt zu sein:

1) Das Strychnin wird unverändert wieder durch den Harn ausgeschieden.

2) Die Ausscheidung beginnt sehr bald nach der Aufnahme des Giftes.

3) Die Ausscheidung währt noch längere Zeit nach der Einverleibung und zwar ist die Dauer abhängig von der Menge des aufgenommenen Alkaloids.

4) Es ist wahrscheinlich, dass die Leber dasjenige Organ ist, welches das Strychnin zurückhält und nur in kleinen Mengen abgibt.

5) Ein Uebergang nachweisbarer Mengen von Strychnin in den foetalen Kreislauf findet da, wo das Alkaloid in nicht-toxischen Mengen gereicht wird, wol nicht statt.

A n h a n g.

Es ist bekannt, dass das Strychnin eins der heftigsten Gifte für fast alle Thiere ist. Nach Ringers Angabe soll nur noch eine Affenart gegen das Strychnin fest sein. Husemann¹⁾ giebt an, dass die Pflanzenfrsser weniger empfindlich seien als die Fleischfresser.

Im Allgemeinen nimmt man beim Strychnin eine cumulative Wirkung an und rãth daher auch Binz²⁾ bei länger fortgesetztem Gebrauch von Strychnin Vorsicht an, weil dasselbe nur langsam den Körper verlasse und daher Zeit habe, sich darin anzuhãufen.

Im Gegensatz dazu erwãhnen Baker und andere Autoren eine Gewõhnung an den Gebrauch des Strychnins, so dass die Dosis sogar bis auf 3 Gran Strychnin pro die gesteigert werden konnte.

Schmiedeberg³⁾ leugnet gleichfalls eine derartige Gewõhnung und hãlt auch an einer cumulativen Wirkung fest.

Dragendorff⁴⁾ erklãrt die cumulative Wirkung folgendermassen. Er sagt: „Die Leber ist von grõsster Wichtigkeit. Es kann nicht bezweifelt werden, dass das durch die

1) Handbuch der Toxicologie 1862, pag. 510.

1) Grundzüge der Arzneimittell. 1881, pag. 58.

3) Grundr. d. Arzneimittell. pag. 19 u. 20.

4) Beiträge z. ger. Chemie, pag. 196.

Pfortader zugeführte Strychnin in der Leber zum Theil zurückgehalten werde, bis für diese eine Art Sättigungszustand eingetreten ist und dass das in der Leber einmal gebundene Strychnin aus dieser nur sehr langsam in die allgemeine Circulation abgegeben wird. Durch ein allmählig eintretendes Gesättigtwerden möchte man die cumulativen Wirkungen erklären, die bei länger fortgesetztem therapeutischem Gebrauch des Strychnins wahrgenommen werden.“

Kratter⁵⁾ erklärt die cumulative Wirkung, entgegen der Ansicht Dragendorffs, durch die Fortdauer der Wirkung eines Reizes bis zur Setzung eines neuen Reizes.

Unstreitig spielen aber bei der Strychninwirkung die individuellen Verhältnisse eine grosse Rolle.

Als die kleinste letale Dosis für einen erwachsenen Menschen giebt Husemann⁶⁾ $\frac{1}{4}$ Gran (15 Mllgrm) an.

Falk⁷⁾ hat an Thieren aus allen 4 Klassen der Wirbelthiere Untersuchungen mit Strychn. nitr. angestellt und giebt als letale Dosis minima für Katzen und Hunde 0,75 Mllgrm. pro Kilo Körpergewicht an. Hertwig fand, dass $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{8}$ Gran (0,01—0,0075) Hunde tödtet. Ich habe (Vers. V) bei einer Katze von 2500 grm. Tod schon nach 1,25 Mllgrm., also 0,5 Mllgrm. pro Kilo beobachtet. Für Frösche (*rana esculenta*) giebt Falck 2,1 Mllgrm. des Salzes pro Kilo als kleinste tödtliche Dosis an. Falck sagt ferner, dass der Frosch in Tetanus verfällt, sobald ihm 1 Mllgrm. Strychninsalz in den Lymphsack gebracht wird.

5) Wiener Medic. Wochenschr. 1882. Nr. 8, 9. u. 10.

6) Handb. d. Toxicol. 1862. pag. 508.

7) Vierteljahrsschr. für ger. Med. v. Eulenburg, 1874 und 1875,

Gray⁸⁾ sah die physiologische Reaction bei Fröschen nach $\frac{1}{1000}$ Gran (0,00006 grm.).

Dr. Percy Pickford⁹⁾ fand nach Application von $\frac{1}{10000}$ Gran (0,000006 grm.) reinen Strychnins beim Frosch einen Tetanus nach 13 Minuten.

Es ist bekannt, dass die beiden Froschgattungen *rana esculenta* und *rana temporaria* gegenmanche Gifte verschieden reagieren. Ich glaubte nun, wenn ich die Dosis letalis minima für die *rana temporaria* gefunden haben würde, Frösche für meine Versuche benutzen zu können, um darnach die Menge des in den ersten Stunden nach der Einverleibung durch den Harn wieder ausgeschiedenen Strychnins annähernd bestimmen zu können.

Leider musste ich aber davon Abstand nehmen, nachdem ich gesehen habe, dass die tödtliche Dosis für die von mir benutzten Frösche (*r. temp.*) zwischen zu weiten Grenzen schwankt. Ich glaube aber dennoch meine Versuche hier verzeichnen zu müssen, da es nicht uninteressant ist zu sehen, wieviel mehr die *r. temporaria*, als die *r. esculenta* an Strychnin verträgt. Leider ist es mir nicht gelungen, auch nur einige Exemplare der *rana esculenta* zu bekommen, um an ihnen Controllversuche vorzunehmen.

Falck verbrauchte 35 Frösche (*rana esculenta*) und fing mit 227,27 Mllgrm. Strych. nitr. pro Kilo an, um mit 0,03 Mllgrm. zu enden. Er hat nicht strict erwähnt, ob er die Thiere im Wasser oder trocken gehalten hat, doch scheint es mir möglich, dass er sie trocken gehalten habe, da er sie vor dem Abwiegen abtrocknete und weiter nur sagt, dass sie

8) Pharm. Zeitschr. f. Russl. Jahrg. XI, p. 505.

9) Ergebnisse d. Experim. (Arch. f. physiol. Heilk. 3. Jahrg.).

unter eine helle Glasglocke gesetzt wurden. Jedenfalls habe ich meine Frösche zwar trocken gewogen, dann aber dafür gesorgt, dass sie während der Dauer des Versuches stets feucht gehalten wurden, da ja bei Fröschen durch Trockenheit die Hautathmung wesentlich beeinflusst wird. Ich muss es deshalb dahingestellt sein lassen, wie weit meine Versuche mit denen Falk's sich vergleichen lassen.

Gray ¹⁰⁾ erwähnt, dass man die Empfindlichkeit der Frösche durch Entziehung von Feuchtigkeit noch steigern kann, indem man sie vor dem Versuch gut abtrocknet und darauf 24 Stunden auf eine Lage Löschpapier setzt, worauf schon nach $\frac{1}{30,000}$ Gran. (0,002 Mllgrm.) Strychnin die charakteristischen Krämpfe nach 15 Minuten auftreten.

Es wird Niemand bezweifeln wollen, dass derartig geschwächte Thiere schneller und nach bedeutend kleineren Dosen reagiren als normale, jedoch ist es meiner Ansicht nach unerlaubt, aus solchen Versuchen Schlüsse über die dosis letalis minima zu ziehen, um so weniger als wahrscheinlich der Tod durch Strychnin in Folge der gelähmten Athmung eintritt.

Zu meinen Injectionen benutzte auch ich eine Pravazsche Spritze, wog jedoch die Strychninmenge zu den einzelnen Versuchen nicht ab, sondern bestimmte sie mittelbar, indem ich mir Lösungen darstellte, aus denen ich die Menge des applicirten Strychninsalzes berechnete. Bei den Injectionen verfuhr ich folgendermassen: Es wurde die Nadel durch den Mund eingeführt, dann bis unter die Bauchhaut durchgestossen und hier eine Strecke weit nach unten fortgeführt und dann langsam die Flüssigkeit ausgespritzt. Ich verzichte darauf, die genauen Protocolle über meine Versuche an den Fröschen hier

10) Pharmac. Zeitschr. f. Russl. Jahrg. XI. pag. 505.

zu verzeichnen und will die Resultate nur in Form einer Tabelle wiedergeben. Aber bemerken muss ich, dass es mir nicht immer möglich war, genau die Zeit der Genesung oder des Todes anzugeben, da dieselbe nicht selten auf die Nachtstunden fiel. Wo dies geschah, begnüge ich mich, sie nur annähernd anzuführen. Wo kein ausgesprochener Tetanus bemerkbar war, habe ich die Rubrik unausgefüllt gelassen. Die sonstige Einrichtung der Tabelle bedarf wol keiner Erläuterung.

Versuchsnummer.	Gewicht des Frosches in grm.	Applicirte Menge des Strychninsalzes in Mllgrm.	Wie viel Strychninsalz auf 1 Kilo Körpergew. in Mllgrm.	S c h i c k s a l.				
				Tetanus nach wie viel Min.	Tod nach		Genesg. nach	
					h.	m.	h.	m.
1	20,5	0,03	1,463	—	—	—	2	30
2	29	0,05	1,724	—	—	—	2	30
3	35	0,0733	2,095	—	—	—	—	—
4	41	0,0866	2,113	—	—	—	—	—
5	44	0,0933	2,121	—	—	—	—	—
6	47	0,1	2,127	—	—	—	—	—
7	27	0,06	2,222	42	—	—	5	30
8	18	0,04	2,222	23	—	—	4	"
9	35	0,08	2,285	—	—	—	2	"
10	41	0,1	2,439	—	—	—	2	"
11	36	0,09	2,5	—	—	—	4	"
12	23,5	0,06	2,553	10	—	—	4	"
13	39	0,1	2,564	33	—	—	5	30
14	15	0,04	2,666	21	—	—	4	"
15	29	0,08	2,758	55	—	—	4	30
16	22	0,07	3,181	23	—	—	4	"
17	18,5	0,06	3,243	—	—	—	1	"
18	33	0,11	3,333	—	—	—	4	"

Versuchs- nummer.	Gewicht des Frosches in grm.	Applicirte Menge des Strychnin- salzes in Mllgrm.	Wie viel Strychnin- salz auf 1Kilo Kör- pergew. in Mllgrm.	S c h i e k s a l.				
				Tetanus nach wie viel Min.	Tod nach		Genesg. nach	
					h.	m.	h.	m.
19	16	0,055	3,437	—	—	—	3	„
20	46	0,16	3,478	22	—	—	4	„
21	17	0,06	3,529	14	—	—	4	15
22	17	0,06	3,529	11½	—	—	4	„
23	45	0,18	4,0	23	—	—	7	„
24	44	0,18	4,09	23	4	24	—	—
25	17	0,2	4,117	12	—	—	6	15
26	24	0,1	4,166	12	—	—	4	„
27	20	0,09	4,5	11	—	—	4	30
28	36	0,18	5,0	27	—	—	7	„
29	24	0,12	5,0	10	—	—	7	„
30	47	0,24	5,106	14½	—	—	9	„
31	34	0,18	5,294	36	—	—	7	„
32	17	0,09	5,294	10	—	—	4	45
33	15	0,08	5,333	9	—	—	5	„
34	15	0,08	5,333	7	—	—	5	30
35	22	0,12	5,454	15	3	6	—	—
36	26,5	0,15	5,66	15	—	—	7	„
37	25	0,15	6,0	30½	—	—	7	„
38	20	0,12	6,0	11	—	—	4	30
39	20	0,12	6,0	7	—	—	9	„
40	29	0,2	6,896	7	—	—	5	45
41	19	0,135	7,105	9	—	—	4	30
42	20	0,15	7,5	8	1	25	—	—
43	42	0,32	7,619	8	—	—	7	„
44	21	0,16	7,619	3	9	3	—	—
45	18	0,15	8,333	6	—	—	23	„

Versuchs- nummer.	Gewicht des Frosches in grm.	Applicirte Menge des Strychnin- salzes in Mllgrm.	Wie viel Strychnin- salz auf 1Kilo Kör- pergew. in Mllgrm.	S c h i c k s a l				
				Tetanus nach wie viel Min.	Tod nach.		Genesg.nach	
					h.	m.	h.	m.
46	17	0,15	8,823	3½	—	—	47	„
47	51	0,5	9,9803	4½	—	—	47	„
48	35	0,35	10,0	4	—	—	23	„
49	20	0,2	10,0	3½	9	4	—	—
50	18	0,18	10,0	15½	—	—	20	„
51	39	0,4	10,256	5½	—	—	24	30
52	41	0,48	11,707	10	—	—	21	„
53	14	0,18	12,857	5	—	—	20	„
54	23	0,3	13,043	7½	—	—	19	30
55	33	0,5	15,151	5	—	—	24	„
56	33	0,55	16,666	7	—	—	23	„
57	35	0,6	17,142	5½	—	—	47	„
58	44	0,8	18,181	4	—	—	71	„
59	36	0,7	19,444	6	—	—	47	„
60	29	0,6	20,689	2½	—	—	47	„
61	31	0,7	22,5806	4	40	„	—	—
62	15,5	0,35	23,333	1½	40	„	—	—
63	12,5	0,3	24,0	2½	—	—	24	„
64	24	0,6	25,0	3½	—	—	47	„
65	33	0,825	25,0	2	20	„	—	—
66	13,5	0,375	27,777	3	68	„	—	—
67	18	0,525	29,166	2½	—	—	104	„
68	20	0,6	30,0	2½	47	„	—	—
69	24	0,75	31,25	2½	—	—	46	„
70	23	0,75	32,608	3	—	—	70	„
71	20	0,675	33,75	3	—	—	47	„
72	33	1,125	34,0909	3½	—	—	starb	nicht

Versuchs- nummer.	Gewicht des Frosches in grm.	Applicirte Menge des Strychnin- salzes in Mllgrm.	Wie viel Strychnin- salz auf 1 Kilo Kör- pergew. in Mllgrm.	Tetanus nach wie viel Min.	S c h i c k s a l.			
					Tod nach		Genesg. nach	
					h.	m.	h.	m.
73	23	0,825	35,869	2½	—	—	70	„
74	36	1,8	50,0	2	—	—	starb	nicht
75	33	1,7	51,515	2½	—	—	starb	nicht
76	31	1,6	51,612	2	69	„	—	—

Leider war es mir nicht möglich meine Versuche weiter fortzuführen, um die absolut letale Dosis zu finden.

Ich möchte zum Schluss nur noch anführen, dass ich zweimal das Wasser, in dem sich die vergifteten Frösche aufgehalten, untersucht habe und zwar das erste Mal von Nr. 15, 16 und 21 und das zweite Mal von Nr. 23, 28, 29, 30, 31 und 37 und dass ich in beiden Fällen mit Vanadinschwefelsäure das Strychnin deutlich nachweisen konnte.



Thesen.

1. Für die Beurtheilung der Tiefe der Chloroformnarkose giebt es keine sicheren Anhaltspunkte.
 2. Eine jede Geburt sollte von einem Arzt geleitet und nicht der Hebamme überlassen werden.
 3. Bei chronischem Gelenkrheumatismus ist ein Decoct von den Blättern von *Fraxinus excelsior* jeder anderen medicamentösen Behandlung vorzuziehen.
 4. Die Darreichung von Eisen in grossen Dosen ist zu verwerfen.
 5. Für die therapeutische Anwendung des Strychnins giebt es keine Indication.
 6. Der Name *Metacarpus* des Daumens ist falsch.
-