



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Über die Wirkungskraft einiger Strychninsalze.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde
der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

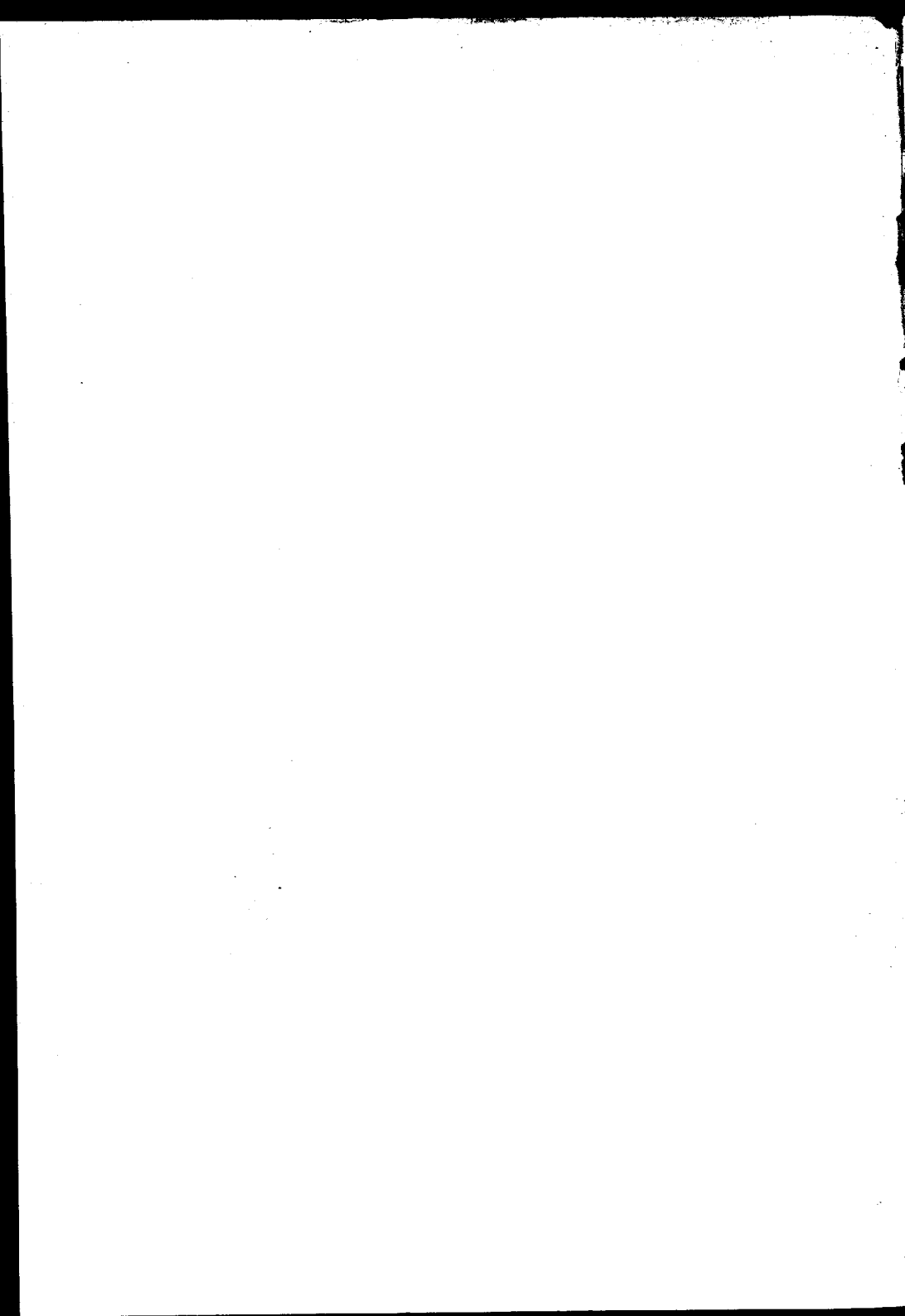
Siegfried Blanck,

approb. Arzt aus Hannover.



Kiel, 1895.

Druck von A. F. Jensen.



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Über die Wirkungskraft einiger Strychninsalze.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Siegfried Blanck,

approb. Arzt aus Hannover.



Kiel, 1895.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 65.

Rectoratsjahr 1894/95.

Referent: **Quincke.**

Zum Druck genehmigt:

Quincke,

z. Z. Dekan.

Seinen teuren Eltern

in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

vom

Verfasser.

Unter den Arzneisubstanzen, die von dem Arzte wohl Tag für Tag bei Kranken gebraucht werden, befindet sich ein erheblicher Teil solcher, die dem Pflanzenreich entnommen sind. Die in den betreffenden Drogen enthaltenen wirksamen Bestandteile gehören zum Teil zu der Klasse der organischen Basen, d. h. derjenigen Körper, die mit Säuren zu Salzen sich zu verbinden vermögen.

Die meisten der praktisch verwerteten Pflanzenbasen haben die Eigenschaft, dass sie im freien, d. h. unverbundenen Zustande nur sehr schwer resp. fast garnicht gelöst werden, während die aus der Base darstellbaren Salze meist zu den löslichen Mitteln gehören. Man verwendet daher, da die Löslichkeit der Arzneimittel in Wasser von grosser Bedeutung für die Resorption und Wirkung derselben ist, bis auf wenige Ausnahmen die löslichen Salze der alkaloidischen Mittel.

Durchblättern wir die dritte Ausgabe des Arzneibuches für das deutsche Reich, so finden wir darin als officinell 12 zu den Pflanzenbasen gehörige Mittel; von diesen ist nur eine Base im unverbundenen, im freien Zustande aufgenommen: das Veratrin, eine Base, die durch Einwirkung selbst verdünnter Säuren sehr leicht verändert wird, und von der erst in der Neuzeit gute echte Salze dargestellt worden sind. Die übrigen elf Alkaloide werden von dem Arzte aus oben angeführten Gründen in Form ihrer Salze verwendet; in den deutschen Apotheken werden zu diesem Zweck vorrätig gehalten und zwar als Chlorhydrat 5: Apomorphin, Chinin, Cocaïn, Morphin und Pilocarpin; als Sulfat 3: Atropin, Physostigmin und Chinin; als Bromhydrat 2: Homatropin und Scopolamin; als Phosphat: Codeïn; als Salicylat das Physostigmin und als Nitrat das Strychnin. Demnach werden für elf basische

Körper, um die Löslichkeit derselben zu erzielen, sechs verschiedene Säuren gebraucht, darunter zwei Wasserstoffsäuren, eine einbasische, eine zweibasische und eine dreibasische anorganische Säure, sowie eine aromatische Oxyssäure.

Weshalb, fragen wir unwillkürlich, dieser Wechsel der Säuren für die Gewinnung der officinellen Salze? Ein allgemein anzuerkennender Grund dafür dürfte kaum anzugeben sein. Mit Rücksicht auf die schon mehrfach betonte Löslichkeit der Salze könnte man daran denken, dass der Grad dieser Eigenschaft — die schwerere oder leichtere Löslichkeit — für die Auswahl massgebend gewesen sei. Und doch lassen sich Thatsachen anführen, welche dieser Annahme widersprechen. Finden wir doch in unserer Pharmakopoe bei einzelnen der Alkaloidsalze nur die kurze Notiz, dass sie von Wasser sehr leicht und leicht aufgenommen werden, während für andere Präparate die Löslichkeit genauer fixiert ist: für das Morphinsalz 1 : 25, für Chininum hydrochloricum 1 : 34, für Strychninnitrat 1 : 90, für Physostigminum salicylicum 1 : 150 und für das Chininum sulfuricum sogar 1 : 800. Von den beiden angeführten Chininsalzen ist das Chlorhydrat erst in der Neuzeit mehr und mehr in den Gebrauch gezogen, während das Sulfat, das am längsten benutzte Präparat, auch heute noch von einer sehr grossen Zahl von Ärzten angewendet wird. Sehen wir weiter einmal die Cataloge der chemischen Fabriken an, z. B. den von Zimmer & Co., in dem sogar 104 Chininsalze zur therapeutischen Verwendung aufgeführt werden, unter denen eine grosse Zahl viel, viel leichter löslich ist als das Sulfat, einzelne noch leichter löslich sind als das Chlorhydrat, dann kann man kaum der Behauptung zustimmen, dass die Löslichkeit allein massgebend gewesen ist.

Deutlich erkennen wir dies, wenn wir die analogen Verhältnisse der Physostigminsalze berücksichtigen, von denen das Salicylat (1 : 150 löslich) bei den Menschen, das Sulfat, welches als sehr leicht löslich und zerfliessend bezeichnet wird, bei den Tieren benutzt wird. Zweifellos ist hier der Grund, dass wir das schwerer lösliche bei unsern Kranken gebrauchen sollen, darin zu suchen, dass das Salicylat aus glänzenden Krystallen besteht, deren wässrige Lösung infolge der Einwirkung der Salicylsäure sich besser hält als die Lösung des Sulfats. Bei Auswahl dieses Körpers spielt demnach die Handlichkeit und Haltbarkeit eine

Hauptrolle: das früher benutzte Sulfat ist durch das haltbarere, wenn auch schwerer lösliche Salicylat vollkommen verdrängt.

Neben diesen Verhältnissen ist aber wohl ganz besonders von grösster Bedeutung gewesen die erste Empfehlung der betreffenden Arzneisubstanz für therapeutische Zwecke. Wie diese sich auch heutzutage bezüglich der Benutzung neuerer und neuester Mittel oft auf Jahre hin als allein massgebend erweist, so ist sie es auch wohl hauptsächlich gewesen, die dem Chininsulfat die Wege geebnet hat, dem Salze, das eben zuerst im grossen dargestellt, zuerst von allen Chininsalzen bei Kranken geprüft und empfohlen worden ist.

Ist schon die Thatsache auffallend, dass man verschiedene Basen, mit verschiedenen Säuren vereint, therapeutisch verwertet, so muss es uns noch mehr überraschen zu hören, dass ein und dasselbe Alkaloid in Form verschiedener Salze bei demselben Kranken gebraucht wird. So ist in der Neuzeit von Praktikern empfohlen, das Morphinum hydrochloricum, da man infolge der Gewöhnung zu grösseren und grösseren Gaben ansteigen müsse, mit dem leichter löslichen Morphinum lacticum zu vertauschen und schliesslich auch dieses durch das noch besser lösliche Morphinum phthalicum zu ersetzen. Wirken denn diese verschiedenen Salze gleich ein auf den gesunden und kranken Organismus?

Zur Beantwortung dieser Frage müssen wir im folgenden etwas weiter ausholen. Sertürner hat seiner Zeit, indem er das von ihm zuerst dargestellte Morphin charakterisierte, für dieses und damit für die Pflanzenalkaloide festgestellt, dass sie wahre, dem Ammoniak vergleichbare, mit Säuren zu Salzen sich verbindende, organische Alkalien seien. Ist diese Definition richtig — und daran ist heute nicht mehr zu zweifeln —, dann darf man zum Vergleiche hier noch die praktisch benutzten, die officinellen Salze der anorganischen Basen berücksichtigen. In dem deutschen Arzneibuch finden wir aufgeführt: von den Ammoniumverbindungen das Acetat, Bromid, Carbonat und Chlorid; von Kaliumsalzen das Acetat, Arsenit, Bicarbonat, Bromid, Carbonat, Chlorat, Dichromat, Jodid, Nitrat, Permanganat, Sulfat, Sulfid und Tartrat; und von den Natriumverbindungen das Acetat, Bicarbonat, Bromid, Carbonat, Chlorid, Jodid, Nitrat, Phosphat, Salicylat, Sulfat und Thiosulfat. Wirken diese Salze gleich oder verschieden?

Heute ist wohl kaum ein Zweifel darüber, dass ein Teil der betreffenden Alkaliverbindungen wirksam sind gemäss ihrer Resorptionsfähigkeit und Diffusionsfähigkeit, und dass wir mithin Acetat, Chlorat und Chlorid, auch Nitrat als Diuretica; Sulfat, Phosphat, Tartrat als abführende Substanzen anwenden, während Bicarbonat und Carbonat als s. g. Alkalien eine Rolle spielen. Erst in zweiter Linie kommt der Umstand in Betracht, dass wir es mit einem Natrium-, Kalium- oder Ammoniumsalz zu thun haben.

Andererseits wiederum wissen wir von den anderen Alkalisalzen, das bei der Benutzung der Bromide und Jodide, des Salicylats, Arsenits etc. die Wirkung des Säurecomponenten bei der therapeutischen Verwendung in erster Linie in Betracht kommt.

Und auch für einzelne Salze der Alkaloide findet man in der Litteratur Angaben, besonders von Praktikern, aus denen hervorgeht, dass man eine Combination der Wirkung von Base und Säure erwartet und beobachtet hat. So hat Michea in einer uns leider nicht zugänglichen Abhandlung, die er der Académie de médecine vorlegte, sich über die, gegen gewisse Krampffaffektionen wirksamen, Bestandteile des Baldrians und der Tollkirsche verbreitet. Er sprach sich dahin aus, dass das baldriansaure Atropin ganz besonders zu empfehlen sei und zwar wesentlich deshalb, weil durch Combination der beiden, in ihren Eigenschaften und ihrer Wirkung analogen Mittel eine Accumulation der Wirkung erzielt werde. Von diesem Gesichtspunkt aus hat Michea das Atropinvalerianat gegen Epilepsie, Hysterie, Chorea, Keuchhusten und Asthma empfohlen und will es selbst zum Teil mit recht gutem Erfolge angewandt haben.

Das genannte Atropinsalz ist auf diese Empfehlung hin mehrfach als Arzneimittel herangezogen worden; heute liest man nichts mehr über seine Anwendung, vielleicht deshalb, weil man an dem Krankenbette sich davon überzeugte, dass dieses Salz vor dem officinellen kaum einen Vorzug besitzt.

Mit Rücksicht auf Michea's Vorschlag ist man zu der Frage berechtigt, ob durch die Combination von Atropin mit Baldriansäure die Wirkung des Atropin in irgend einer ersichtlichen Weise verändert resp. beeinflusst werde. In der Litteratur sind Arbeiten, die durch Experimentaluntersuchungen zur Klärung dieser speciellen Frage beitrügen, nicht aufzufinden. Auch ist es

für irgend ein anderes Alkaloid unseres Wissens zur Zeit nicht entschieden, ob durch den Säurecomponenten des Salzes die Wirkungsart resp. die Wirkungskraft wesentlich geändert werde.

Auf diese Verhältnisse machte mich Herr Professor Falck aufmerksam, als ich ihn um ein Thema zur Doktordissertation bat; er forderte mich auf, durch entsprechende Versuche zur Klärung der betreffenden Frage beizutragen. Da in dem hiesigen Institut ausser anderen Alkaloiden ganz besonders das Strychninnitrat Gegenstand von Experimentaluntersuchungen gewesen ist, durch welche die Wirkungskraft des genannten Salzes sicher gestellt ist, so ging der erwähnte Vorschlag dahin, unter Benutzung des Strychnins als Giftgrundlage festzustellen, ob und wie die Wirkung der Base durch die Vereinigung mit verschiedenen Säuren modificiert wird.

Zu den Untersuchungen wurde in erster Linie das Sulfat ausgewählt, weil dieses Salz in einigen Ländern officinell ist und auch hin und wieder zu Tierversuchen gedient hat. Daneben wurde geprüft die Verbindung des Strychnin mit Salzsäure, von der theoretisch eine wesentliche Änderung der Strychnineinwirkung nicht erwartet wurde, sowie endlich die Verbindung mit Oxalsäure, einer Säure, die schon als solche oder in Form ihrer leicht löslichen Alkalisalze, in den Körper der Tiere eingeführt, stärkere Giftwirkung und Tod zu bedingen vermag.

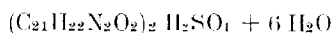
Die genannten Salze wurden in dem hiesigen Institut dargestellt, und durch mehrfaches Umkrystallisieren unzweifelhaft reine Proben erhalten, wie das bei den einzelnen Präparaten genauer angegeben werden soll.

Zu den vergleichenden Untersuchungen wurden Tauben benutzt, denen die genau bestimmte, in Wasser gelöste Menge des Giftes unter die Haut der Brust eingespritzt wurde.

1. Versuche mit Strychninsulfat.

Da das von Merck bezogene Strychninsulfat sich bei der Prüfung als brucinhaltig erwies, so wurde das Präparat einer gründlichen Reinigung durch oft wiederholtes Umkrystallisieren unterworfen. Die so schliesslich erhaltenen schönen Krystalle, vierseitige Prismen, wurden analysiert. Ferner erschien es wichtig, auch den Krystallwassergehalt quantitativ zu bestimmen, da die

in der Litteratur über ihn gemachten Angaben starke Differenzen aufweisen: so schreibt Rammelsberg dem Körper 6 Äquivalent Aq. zu, Regnault will sogar 7 gefunden haben, während Flückiger 5 Wasser angiebt. 0,2765 g des Salzes verloren im Vacuum über Schwefelsäure bei 100° bis zum constanten Gewicht gehalten 0,0347 g, und es ergab die quantitative Bestimmung der Schwefelsäure alsdann 0,03066 g H_2SO_4 . Danach musste als Zusammensetzung des lufttrockenen Salzes die Formel



angenommen werden, wie folgende Zusammenstellung darthut:

Wasser:	H_2SO_4 :	des wasserfreien Salzes.
Berechnet: 12,36 %	12,79 %	
Gefunden: 12,55 %	12,68 %	

Die wichtigsten Ergebnisse der mit diesem, als chemisch rein anzusehenden, Salze ausgeführten Versuche stelle ich in folgender Tabelle zusammen:

Tabelle 1.

Numer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
1	326	0,532	1,63	Krampf nach $7\frac{1}{4}$ m, 3 Anfälle, Tod nach 23 m.
2	428	0,69	1,62	„ „ „ $8\frac{1}{4}$ m, 1 Anfall.
3	284	0,458	1,61	„ „ „ $6\frac{3}{4}$ m, 1 „
4	280	0,424	1,51	Schreckhaft, krampfzig.
5	344	0,493	1,43	„ „ „ „
6	359	0,365	1,02	„ „ „ „
7	386	0,306	0,79	„ „ „ „
8	306	0,217	0,71	„ „ „ „
9	256	0,128	0,50	„ „ „ „
10	284	0,139	0,49	„ „ „ „
11	253	0,122	0,48	Keine Wirkung.
12	335	0,162	0,48	„ „ „ „

Die bei unseren Versuchen hervorgetretenen Erscheinungen werden aus der Mitteilung eines Protokolls entnommen werden können:

3. Versuch.

284 g schwere Taube.

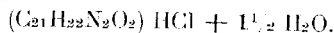
- 10h 19m: Einspritzung von 0,458 mg Strychninsulfat.
 20 $\frac{1}{2}$ m: 10 Atmungen in 10 Sec.
 22m: Das Tier fährt auf Geräusche zusammen, stützt sich beim Stehen mit dem Schwanz auf.
 23 $\frac{1}{2}$ m: 15 Atm. in 15 Sec.
 24m: Taube geht krampfzig zitternd umher, die Krallen etwas krampfzig flectiert.
 24 $\frac{1}{4}$ m: Stärkeres krampfziges Zittern, die Beine stärker krampfzig.
 25 $\frac{1}{4}$ m: 14 Atm. in 5 Sec. — Starkes krampfziges Zittern, übergehend in
 25 $\frac{3}{4}$ m: heftigen Krampfanfall: die Taube fällt dabei auf die Brust, weil die Beine krampfzig steif nach hinten gestreckt sind. Die gesamten Muskeln des Schwanzes, der Flügel, der Brust lassen krampfziges Schwirren erkennen; der Schwanz ist fächerförmig ausgebreitet, die Flügel etwas vom Körper abstehend und halb ausgebreitet, der Kopf etwas zurückgeschlagen. Man würde diesen Zustand als allgemeinen Tetanus deuten, wenn nicht während des Aufalls die Atmung, wenn auch stark verlangsamt und erschwert, fortbestanden hätte. — Der Anfall geht bald vorüber; die Atmung ist in der Krampfpaase sehr frequent.
 26 $\frac{1}{4}$ m: 19 Atm. in 5 Sec. — Beine noch immer krampfzig nach hinten gestreckt.
 27 $\frac{1}{2}$ m: 22 Atm. in 5 Sec. — Derselbe Zustand; der Schwanz ist noch immer fächerförmig ausgebreitet.
 29m: 23 Atm. in 5 Sec.; die Respiration erfolgt hetzend, mit Öffnen des Schnabels und ist hin und wieder laut hörbar.
 32m: 23 Atm. in 5 Sec. — Noch immer derselbe Zustand.
 35m: 17 Atm. in 5 Sec. — Das Tier kann noch nicht stehen, weil die Beine noch immer stark krampfzig sind. Es liegt auf der Warte mit ausgebreiteten Flügeln.
 40m: 17 Atm. in 5 Sec.
 45m: 10 Atm. in 15 Sec.
 11h 13m: 10 Atm. in 15 Sec. — Das Tier steht wieder gut.

Mit Rücksicht auf die in der Tabelle aufgenommenen Bemerkungen sei hier nur kurz darauf hingewiesen, dass die im 3. Versuche hervorgetretenen Erscheinungen, je nach der Höhe der angewandten Giftmenge, sich änderten: so bedingten die mittleren Gaben nur noch starke Schreckhaftigkeit, krampfes Zittern und Zusammenfahren, sowie Krampffaffektion der Beine, während die kleineren und kleinsten von uns benutzten Dosen nur erhöhte Schreckhaftigkeit zur Folge hatten.

Man erkennt aus dieser gedrängten Darstellung der beobachteten Erscheinungen, dass das Strychninsulfat bei den von uns benutzten Tauben genau in derselben Weise einwirkt wie das früher von Rothmaler *) geprüfte Strychninnitrat. Um der uns gestellten Aufgabe, die Wirkungskraft der Salze genauer zu fixieren, gerecht zu werden, habe ich hier folgende Hauptwerte der Versuchsreihe zusammengestellt: Tödtlich wirkt von dem Strychninsulfat 1,633 mg pro kg Körpergewicht. Es bedingen, diese Dosis gleich 100 gesetzt, 98,83 % den heftigen allgemeinen Krampf, wie er oben in dem Protokoll des 3. Versuches genauer geschildert ist, während durch 48,54 % noch schwache krampfes Erscheinungen hervorgerufen wurden; die kleinste wirksame Gabe: 30,01 % der minimal letalen Dosis, brachte nur noch Schreckhaftigkeit.

2. Versuche mit Strychninchlorhydrat.

Auch dieses Salz, von Merck in Darmstadt bezogen, musste einer gründlichen Reinigung unterzogen werden. Die Zusammensetzung dieses Salzes wird von verschiedenen Chemikern übereinstimmend angegeben zu



Die in dem hiesigen Institut ausgeführten Bestimmungen lehrten, dass unser Präparat als chemisch rein anzusprechen war. Denn 0,2074 g der lufttrockenen Substanz verlor an Wasser 0,0157 g und ergab bei der gewichtsanalytischen Bestimmung 0,0183 g Cl:

	Wasser:	Cl:	
Berechnet:	6,79 %	9,54 %	} der wasserfreien Substanz.
Gefunden:	7,57 %	9,58 %	

*) Dissertation, Kiel 1893.

Tabelle 2.

Nummer der Versuche.	Körper- gewicht in g	Gift- menge in mg	Relative Gift- menge in mg	Bemerkungen.
13	286	0,446	1,56	Krampf nach 6m, Tetanus und Tod nach 11 m.
14	296	0,44	1,49	„ „ 7m, 2 Anfälle in 3m.
15	364	0,53	1,44	Schreckhaft, krampfzig.
16	307	0,43	1,40	„ „
17	328	0,42	1,28	„ „
18	390	0,43	1,10	„ „
19	319	0,25	0,78	„ „
20	414	0,31	0,75	„ „
21	397	0,28	0,71	„ „
22	289	0,14	0,47	Brechbewegungen.
23	303	0,14	0,47	„ „
24	296	0,13	0,44	„ ?
25	339	0,14	0,41	Keine Wirkung.

Die uns vorliegenden Protokolle über die ausgeführten Versuche ergeben zweifellos, dass die Wirkungsart des Chlorhydrat völlig übereinstimmt mit der des Sulfat und Nitrat. Auch bei diesen Versuchen traten als Erscheinungen, abhängig von der Höhe der Dosis, hervor: Schreckhaftigkeit, Zusammenfahren, krampfhaftes Zittern, dann der allgemeine Krampf, welcher tetanoid unter Fortbestehen der Atmung stattfand, während der typische Tetanus zum Tode führte. Inbetreff des allgemeinen Krampfes sei hier noch erwähnt, da wir gerade bei den Versuchen mit dem Chlorhydrat genauer beobachtet haben, dass die Pupillen der Tauben, zu Beginn des Krampfes über mittelgross, sich auf der Höhe desselben stark verengten, um mit dem Krampfnachlass, resp. bei tödlichen Gaben von dem Stillstand der Atmung an, sich wieder zu erweitern und zwar in letzterem Falle maximal. — Ferner konnte bei einer einzigen Taube einmalige Brechbewegung nachgewiesen werden, ein Symptom, das bei den mit Sulfat vergifteten Tieren garnicht hervorgetreten ist.

Was die Wirkungskraft anlangt, so ergeben unsere Versuche, dass 1,5601 mg des wasserfreien Salzes, für 1000 g Körpergewicht berechnet, subcutan der Taube beigebracht den Tod bringt, und dass 95,28 % dieser Gabe zum allgemeinen tetanoiden Krampf führt, 47,86 % lassen schwache krampfzige Affektionen eben hervor-

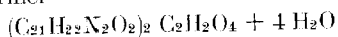


treten, während 29,98 % das Verhalten der Tiere derart ändern, dass sie als schreckhaft bezeichnet werden müssen.

3. Versuche mit Strychninoxalat.

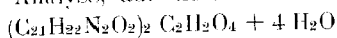
Da dieses Salz weder von Merck noch von anderen chemischen Fabriken in den Handel gebracht wird, so musste es im hiesigen Institut dargestellt werden. Zu diesem Zweck wurde zunächst das vorhandene Präparat reiner Oxalsäure mehrfach umkrystallisiert, eine entsprechende Menge dieser Säure mit der äquivalenten Menge brucinfreien Strychnins zusammengebracht und das gebildete Salz schliesslich nach wiederholtem Umkrystallisieren in prachtvollen langen Nadeln erhalten. —

Bezüglich der Zusammensetzung dieses Salzes finden wir in der Litteratur, ähnlich wie für andere Strychninsalze, die verschiedensten Angaben: Nicholson & Abel geben an, das Salz krystallisiere wasserfrei, während Edlerhorst ihm $4\frac{1}{2}$ Aeq. Wasser zuspricht. 0,2552 g unserer an der Luft gut getrockneten Krystalle verlor bei 100° im Vacuum 0,0233 g $H_2O = 9,13\%$ der wasserhaltigen Substanz. Aus dieser Bestimmung ergibt sich, dass das Salz durchaus nicht wasserfrei krystallisiert. Nach der Annahme Edlerhorst's, dass das Salz $4\frac{1}{2}$ Aeq. H_2O enthält, berechnet sich der Wassergehalt zu 9,65 %, während wir, wie gesagt, nur 9,13 % fanden. Da bei den Krystallwasserbestimmungen die Analyse fast immer einen höheren Gehalt ergibt, als die Formel verlangt, so müssen wir den von uns gefundenen niedrigen Wert dahin auslegen, dass in den Krystallen nur 4 Aeq. enthalten sei. Denn die Formel



verlangt 8,68 % Aq.

Die völlig wasserfreie Probe diente zur quantitativen Bestimmung des Strychnin, das aus der concentrirten wässrigen Lösung durch Ammoniak ausgefällt und auf gewogenem Filter aufgesammelt 0,1987 g betrug; hierzu wurde das in dem Filtrat gelöste Strychnin (1 Teil Strychnin löslich in 8000 Teilen ammoniakhaltigen Wassers) mit 0,0051 g hinzugerechnet und so 0,2038 g gefunden. Unsere Analyse, auf die Formel



bezogen, ergibt folgendes:

Wasser:	Strychnin:	
Berechnet: 8,68 %	88,13 %	} der wasserfreien Substanz.
Gefunden: 9,13 %	87,89 %	

Tabelle 3.

Numer der Versuche.	Körper- gewicht in g	Gift- menge in mg	Relative Gift- menge in mg	Bemerkungen.
26	322	0,52	1,61	Krampf nach 12 $\frac{1}{2}$ m, Tetanus u. Tod nach 13 $\frac{1}{4}$ m.
27	431	0,69	1,60	„ „ 8 $\frac{1}{4}$ m, 3 Anfälle in 21m.
28	275	0,42	1,53	Schreckhaft, krampf.
29	303	0,24	0,79	„ „
30	308	0,23	0,75	„ „
31	416	0,3	0,72	„
32	297	0,16	0,54	„
33	301	0,15	0,5	„
34	285	0,14	0,48	„ ?
35	283	0,13	0,47	Keine Wirkung.

Dass die Wirkungsart des Oxalat sich von der der bisher besprochenen Strychninsalze nicht unterscheidet, dürfte aus folgendem Protokolle entnommen werden:

27. Versuch.

431 g schwere Taube.

- 9h 48m: Einspritzung von 0,69 mg Strychninoxalat.
 52m: 11 Atm. in 15 Sec. — Sehr schreckhaft.
 55m: 10 Atm. in 15 Sec. — Stärkeres Zusammenfahren.
 56 $\frac{1}{4}$ m: Starker allgemeiner Krampf (tetanoid).
 56 $\frac{1}{2}$ m: Nachlass.
 56 $\frac{3}{4}$ m: 19 Atm. in 5 Sec. — Das Tier liegt auf der Brust, die Beine krampf. nach hinten gestreckt.
 58 $\frac{1}{2}$ m: 14 Atm. in 5 Sec. — Stärkeres Zusammenfahren.
 10h 3 $\frac{3}{4}$ m: Kurzdauernder allgemeiner Krampf.
 5m: 23 Atm. in 5 Sec. — Respiration laut hörbar und hetzend.
 13 $\frac{1}{2}$ m: 13 Atm. in 5 Sec.
 17m: Schwacher allgemeiner Krampf.
 18m: 18 Atm. in 5 Sec.

10h $24\frac{1}{2}$ m: 18 Atm. in 5 Sec.

29m: 14 Atm. in 15 Sec.

40m: 9 Atm. in 15 Sec. — Das Tier steht wieder.

Durch die Versuche 26 und 27 wurde festgestellt, dass 1,6149 mg Strychninoxalat, auf 1000 g Körpergewicht berechnet, den Tod bringt. 99,13 % dieser minimal letalen Gabe rufen allgemeinen Krampf. 46,24 % schwache krampfartige Erscheinungen und schliesslich 30,85 % Schreckhaftigkeit hervor.

Zum Vergleiche unserer Versuchsreihen übergehend, erscheint es notwendig, an dieser Stelle noch einmal darauf hinzuweisen, dass wir von der grossen Zahl der in Wasser gut löslichen Strychninsalze absichtlich das Sulfat und Hydrochlorat wählten. Denn eine Änderung der Wirkungsart war durch die in dem Salze befindliche Säure nicht zu erwarten, während das dritte Salz, das Oxalat, mit Rücksicht auf den Giftcharakter der Oxalsäure sich in jener Beziehung anders verhalten konnte. Die von uns ausgeführten Versuche aber lehren, dass letztere Annahme nicht festgehalten werden kann, dass vielmehr alle drei Salze die gleichen Erscheinungen hervorrufen, wie sie bereits für ein viertes Salz, das Nitrat, festgestellt worden sind.

Gelangen wir somit zu dem Schluss, dass die **Wirkungsart des Strychnin unverändert bleibt, einerlei, welche der vier erwähnten Säuren bei der Salzbildung beteiligt ist**, so müssen wir nunmehr etwas genauer untersuchen, ob nicht die **Wirkungskraft** irgend welche Änderungen erfahren hat.

In folgender Zusammenstellung haben wir ausser den Ergebnissen unserer Versuche auch noch die aufgenommen, welche Rothmaler für das Strychninnitrat erhalten hat:

Tabelle 4.

Strychninsalz.	Tetanus und Tod.	Allgemeiner Krampf.	Krampf- sein.	Schreck- haftigkeit.
Nitrat	100	95,40	46,97	29,92
Sulfat	100	98,83	48,54	30,01
Chlorhydrat	100	95,28	47,86	30,00
Oxalat	100	99,13	46,24	30,85

Um den Vergleich zwischen den vier Salzen leichter durchführen zu können, habe ich in vorstehender Tabelle die festgesetzten Gaben für allgemeinen Krampf, Krampfgesein und Schreckhaftigkeit umgerechnet in Prozent der minimal letalen Gabe. Wir erschen aus der Tabelle, dass eine grosse Differenz zwischen den einzelnen Salzen nicht besteht. Fast übereinstimmen die Prozentwerte für die Gaben, welche Schreckhaftigkeit bedingen. Grössere Unterschiede schon bestehen in der »Krampfgesein« hervorrufenden Gabe, noch grössere in der, durch welche der allgemeine Krampf ausgelöst wird. Eine Erklärung für letztere Thatsachen dürfte schwer beizubringen sein; dass sie nicht in den Salzen zu suchen ist, geht wohl aus dem bunten Wechsel der in den betreffenden Reihen verzeichneten Werte hervor. Es bleibt kaum etwas anderes übrig als die Annahme, dass wir es vielleicht mit dem Einfluss individueller Verhältnisse der Tiere und anderer unvermeidlicher Versuchsfehler zu thun haben, die beseitigt werden könnten, wenn man die Zahl der Versuche ganz erheblich steigern würde. Ob die Opferung einer grösseren Zahl Tiere im Verhältnis steht zu dem Werte der Beseitigung dieser Fehler, muss sehr bezweifelt werden.

Betrachten wir nunmehr die von uns festgestellten minimal letalen Gaben, bezogen auf die Gewichtseinheit des Tieres und ausgedrückt in mg des völlig wasserfreien Salzes:

Tabelle 5.

Strychninsalz.	Minimal letale Gabe.	Darin enthalten freies Strychnin.
Nitrat	1.6710	1.1060 mg
Sulfat	1.6331	1.4212 .
Chlorhydrat . . .	1.5601	1.4064 .
Oxalat	1.6149	1.4232 .

Die in die Tabelle eingestellten minimal letalen Gaben zeigen relativ bedeutende Differenzen: das Chlorhydrat erwies sich bei unsern Versuchen als das giftigste Salz, das Nitrat als das am schwächsten wirkende, während das Oxalat und Sulfat eine Mittelstellung einnehmen. Aus diesen Beziehungen geht zweifellos hervor, dass durch die Vereinigung des Strychnin mit der giftigen Oxal-

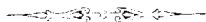
säure die Wirkungskraft des Strychnin nicht verstärkt worden ist. Fragen wir nach der Ursache der erhaltenen Unterschiede der letalen Gaben, so werden wir unwillkürlich dazu geführt, die weitere Frage zu stellen, wie hoch ist denn der Giftgehalt dieser verschiedenen Salze oder mit anderen Worten, wieviel Strychnin ist denn in jenen minimal letalen Gaben enthalten? Die von uns vorgenommene Berechnung führt zu den in die Tabelle 5 eingereihten Werten (s. letzte Spalte). Ein Blick genügt, um uns davon zu überzeugen, dass **die von uns geprüften Strychninsalze die gleiche Wirkungskraft besitzen**, einerlei, ob das Strychnin an eine einbasische Wasserstoffsäure oder eine einbasische sauerstoffhaltige Säure oder an eine zweibasische anorganische oder organische Säure geknüpft ist.

Mit Rücksicht auf dieses Ergebnis glauben wir unsern Zweifel darüber aussprechen zu dürfen, dass bei anderen Alkaloidsalzen die Verhältnisse andere sein sollten, wie es z. B. Michea für das Atropinvalerianat behauptet hat.

Meinem hochverehrten Lehrer, dem Herrn Professor Dr. Falck, sage ich für die Überlassung dieser Arbeit, für die Ratschläge und Unterstützung bei der Ausarbeitung der Dissertation herzlichen Dank.

Vita.

Der Verfasser, Siegfried Blanck, jüdischer Confession, ist am 8. September 1869 als Sohn des Kaufmanns Louis Blanck zu Hannover geboren. Er besuchte von Ostern 1876 bis dahin 1879 die Vorschule des Lyceums II seiner Vaterstadt, genoss den Privatunterricht des verstorbenen Dr. Sophar zu Celle, um von Ostern 1883 bis Michaelis 1884 daselbst das Königl. Gymnasium und bis 1890 das Königl. Kaiser Wilhelm-Gymnasium zu Hannover zu besuchen, das er Ostern 1890 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Dem Studium der Medicin lag er ob in Tübingen 1890, wo er gleichzeitig seiner militärischen Dienstpflicht genügte, dann in Kiel, München, Berlin und wieder in Kiel. Hier bestand er am 25. Februar 1892 das tentamen physicum und vollendete daselbst am 24. Januar 1895 die Approbationsprüfung. Das examen rigorosum legte er am 2. Februar 1895 ab. —



16985



