

Über das verschiedene Verhalten organischer und anorganischer Arsenverbindungen Reagenzien gegenüber, sowie über ihren Nachweis und ihre Bestimmung im Harn nach Einführung in den Organismus.

Von

C. E. Carlson, Lund.

(Der Redaktion zugegangen am 7. Oktober 1906.)

Der vielleicht am meisten auffallende Unterschied zwischen anorganischen und der Mehrzahl der organischen Verbindungen kommt in ihrem verschiedenen Verhalten gegenüber dem galvanischen Strom zum Ausdruck. Während die Säuren, Basen und Salze der erstgenannten Gruppe in wässriger Lösung mehr oder weniger dissoziiert sind, lassen zahlreiche organische Verbindungen nicht einmal in wässriger Lösung eine meßbare Dissoziation erkennen. Sie leiten daher nicht den elektrischen Strom und sind auch nicht in Ionen zerfallen.

Dieselbe Verschiedenheit tritt auch scharf zutage, sobald man den Versuch macht, ein chemisches Element in organischen bzw. anorganischen Verbindungen mittels eines und desselben Reaktionsmittels nachzuweisen. Die Theorie der elektrolytischen Dissoziation gibt eine befriedigende Auskunft über die Ursachen dieser Erscheinungen und macht begreiflich, warum z. B. das Chlor in Chloroform, CHCl_3 , nicht mit Silbernitrat, das Eisen in Ferrocyankalium, $\text{K}_4\text{CN}_6\text{Fe}$, nicht mit Schwefelammonium reagiert usw.

Die in nicht dissoziierten organischen Verbindungen enthaltenen Elemente lassen sich andererseits meistens ziemlich leicht, z. B. bei Einwirkung einer starken Base oder Säure, in elementäre oder komplexe Ionen überführen, die sich nachher durch die gewöhnlichen Reaktionen zu erkennen geben.

Es war daher von vornherein wahrscheinlich, daß sich das Arsen einer in Wasser aufgelösten organischen Verbindung nicht mit den üblichen Arsenreagenzien nachweisen lassen würde. Weniger allgemein bekannt dürfte aber der Umstand sein, daß eine große Gruppe derartiger Verbindungen eine ganz außergewöhnliche Resistenz gegen die kräftigsten sowohl Oxydations- wie Reduktionsmittel besitzt sowie, daß die Einwirkung der oxydierenden resp. reduzierenden Körper auf die betreffenden Arsenverbindungen gar keine mit den gewöhnlichen Reaktionsmitteln nachweisbaren Arsenionen erzeugt werden. Die folgende kurze Zusammenstellung dieser Erscheinungen dürfte daher nicht unwillkommen sein.

Unter den organischen Arsenverbindungen sind die Alkyl-derivate des Arsens, die Dimethyl- oder Kakodylverbindungen wohl als die wichtigsten anzusprechen. Sie enthalten sämtlich das einwertige Radikal $(\text{CH}_3)_2\text{As-}$ (Kakodyl). Sowohl die freie Kakodylsäure, $(\text{CH}_3)_2\text{AsOOH}$, als ihre Salze mit K, Na, Mg, Ca, Mn und Fe sind als gut kristallisierte Körper im Handel erhältlich und das Kakodylat des Chinins ist ebenfalls dargestellt worden. Unsere Kenntnisse von den Kakodylverbindungen rühren hauptsächlich von einer in den Jahren 1837 — 43 ausgeführten umfassenden Untersuchung Bunsens her. Sämtliche obenerwähnte Verbindungen, vor allem die Alkalkakodylate, werden seit kurzer Zeit ziemlich häufig als Arzneimittel verwendet, wohl zunächst bei den Versuchen, einen Ersatz für die bedeutend giftigeren Arsenite und Arseniate zu finden. Ich habe aus ihnen als Untersuchungsgegenstand das Natriumkakodylat oder dimethylarsensaure Natrium, $(\text{CH}_3)_2\text{AsOONa} + 3\text{H}_2\text{O}$, herausgegriffen.

Dieses Präparat besteht aus einem weißen kristallinischen, in Wasser leicht löslichen Pulver. Bevor ich auf sein Verhalten den gewöhnlichen Arsenreagenzien gegenüber näher eingehe, möchte ich nur beiläufig die Bemerkung einschieben, daß es selbstverständlich mit keinen größeren Schwierigkeiten verknüpft ist, das Vorhandensein des Arsens in den organischen Verbindungen nachzuweisen, sofern man im voraus weiß, daß eine derartige organische Verbindung vorliegt. In

diesem Falle genügt es, eine Schmelzung mit Kalihydrat auszuführen, um das Arsen sogleich in eine leicht nachweisbare Verbindung überzuführen.

Die Untersuchungen bezwecken vielmehr, zu zeigen, daß das Arsen derartiger Körper bisweilen übersehen werden kann, besonders in den Fällen, wo für Identifizierung des Arsens bestimmte Untersuchungsmethoden vorgeschrieben worden sind, so z. B. bei der Prüfung von Arzneimitteln auf Arsen oder bei dessen Nachweis in Waren.

Eine 20/oige Lösung des Natriumkakodylats war von indifferentem Geschmack und geruchlos. Die Lösung leitet schwach den elektrischen Strom. Ihr Leitungsvermögen dürfte zum Teil einer hydrolytischen Spaltung des Moleküls zuzuschreiben sein, denn die Lösung hatte eine deutlich alkalische Reaktion. Bei der Kathode trat indessen beim Durchleiten des Stromes kein Arsenwasserstoff auf. Die von den meisten modernen Pharmakopöen (den deutschen, schwedischen und dänischen) als alleiniges Reagens auf Arsen vorgeschriebene Bettendorffsche Zinnchlorürlösung wurde durch das Natriumkakodylat nicht im geringsten verändert. Auch durch Hinzufügung von dem Salze in Substanz und beim Erhitzen konnte keine Reduktion mit begleitender Arsenfällung oder Dunkelwerden der Flüssigkeit beobachtet werden. Nach Eindampfen mit $\text{HCl} + \text{KClO}_3$ ließ sich ebensowenig das Arsen mittels der Bettendorffschen Probe im Rückstand nachweisen. Hierbei ist jedoch zu bemerken, daß beim Erhitzen mit HCl und Zinnchlorür eine Reduktion der Kakodylsäure stattfindet, wobei das flüchtige, übelriechende Kakodyloxyd, $((\text{CH}_3)_2\text{As})_2\text{O}$, gebildet wird. Diese Verbindung dürfte, falls sie nicht in geringer Menge vorhanden ist, und die Reaktion, wie es gewöhnlich der Fall ist, nicht im Abzug ausgeführt wird, die betreffende Kakodylverbindung verraten.

Im allgemeinen hegt man wohl die berechtigte Ansicht, daß bei der Schneiderschen Probe das Arsen, in welcher Verbindung es auch vorkommen mag, mit dem Destillat als Trichlorid übergehen soll, sofern man gewisse Vorsichtsmaßregeln beobachtet. Beim Natriumkakodylat ist dieses indessen

nicht der Fall. Das Arsen geht hierbei zwar mit dem Chlorwasserstoff teilweise über, jedoch nicht als Trichlorid, und sein Nachweis im Destillat, z. B. durch Fällung mit Schwefelwasserstoff, läßt sich infolgedessen unter ähnlichen Verhältnissen nicht ausführen. Nach dem Eindampfen des Destillats auf dem Wasserbade unter Zusatz von Salpetersäure, wobei durch Oxydation die feste nicht flüchtige Kakodylsäure gebildet wird, läßt sich allerdings das Arsen auch hier in gewohnter Weise durch Reduktion mit Soda-Cyankalium nachweisen.

Die wertvolle Arsenbestimmungsmethode¹⁾ von C. Th. Mörner ist in diesem Falle ebenfalls nicht verwendbar. Die Kakodylsäure läßt sich nicht durch die stärksten Oxydatationsmittel, sogar nicht einmal durch rauchende Salpetersäure derartig verändern, daß arsenige Säure oder Arsensäure erzeugt wird. So ergab der Verdampfungsrückstand einer Mischung aus 2 cem HNO_3 + 3 cem HCl (sp. G. 1,19) bei vorschriftsmäßiger Behandlung nach der Mörnerschen Methode beim Thioessigsäurezusatz eine völlig klare Lösung. Bekanntlich tritt Gelbfärbung bzw. Fällung der klaren Flüssigkeit ein bei Vorhandensein einer reagierenden Arsenverbindung, auch wenn das Arsen nur in Bruchteilen von Milligrammen vorhanden ist. Eine andere organische Arsenverbindung, die ich hier erwähnen will, und die ebenfalls in der Medizin Verwendung findet, ist das Natriummethylarseniat, das Arrhenal des Handels. Dieses Präparat soll die Zusammensetzung $(\text{CH}_3)_2\text{AsO}(\text{ONa})_2 + 5\text{H}_2\text{O}$ besitzen und wird bei der Einwirkung von Iodmethyl auf arsen-saures Natrium bei Vorhandensein von überschüssigem Alkali erhalten. Es wird von Adrian et Co. in Paris hergestellt und besonders von französischen Dermatologen empfohlen. Das Arrhenal besteht aus weißen Kristallen, die in Wasser sehr leicht löslich sind. Die Lösung ist geruchlos und von schwach salzigem Geschmack. Auch diese Verbindung dürfte vom Wasser hydrolysiert werden, denn die wässrige Lösung zeigt alkalische Reaktion. Sie leitet den elektrischen Strom. Bei Elektrolyse einer 2%igen Lösung unter Hinzufügung eines guten Leiters traten nach einstündiger Einwirkung nur Spuren von Arsen-

¹⁾ Upsala Läkareförenings Förhandl., Bd. VI., H. 8, 1901.

wasserstoff an der Kathode auf, die vielleicht auf eine minimale Verunreinigung, anorganische Arsenoxyde zurückzuführen sind. Im Gegensatz zu den Kakodylverbindungen hält das Arrhenal das Arsen weniger fest gebunden. So wird mit Schwefelwasserstoff ein gelber Niederschlag aus As_2S_3 erhalten, und bei Destillation mit konzentrierter HCl geht Arsen als Trichlorid über. Mit Bettendorffs Reagens wurde bei kleinen Mengen eine schöne rotviolette Färbung erzielt, die bei Verwendung größerer Mengen in einen rotbraunen Niederschlag überging.

Zuletzt ist Atoxyl zu nennen, das aus Metaarsensäureanilid, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NAsO}_2$, folglich aus einer zur aromatischen Reihe gehörigen Verbindung besteht. Dieses Präparat findet ebenfalls in der Medizin Verwendung. Bei Tierversuchen hat man es als 40mal weniger giftig als eine entsprechende Menge Arsen befunden. Das Atoxyl besteht aus weißen, geruchlosen, in Wasser leicht löslichen Kristallen von schwach salzigem Geschmack. Es wird von den Vereinigten chemischen Werken zu Charlottenburg durch Einwirkung von arseniger Säure auf Anilin dargestellt, also in ganz analoger Weise wie das Antifebrin, das durch die Einwirkung von Essigsäure auf Anilin erhalten wird.

Diese Verbindung hält das Arsen im Vergleich zu den übrigen oben erwähnten organischen Arsenverbindungen ziemlich labil gebunden. Mit Schwefelwasserstoff entsteht Schwefelarsen; durch konzentrierte HCl tritt Zersetzung ein; mit Bettendorffs Reagens wird ein zitronengelber Niederschlag erzeugt. Bei Elektrolyse entweicht reichlich Arsenwasserstoff an der Kathode.

Wie aus obiger Beschreibung der als Arzneistoffe verwendeten organischen Arsenverbindungen erhellt, zeigen einige derselben abweichende Reaktionen im Vergleich zu den anorganischen. Überdies lassen viele eine große Resistenz sowohl Oxydations- wie Reduktionsmitteln gegenüber erkennen, bevor es einem gelungen ist, sie in eines derjenigen Ionen überzuführen, die die für die anorganischen Verbindungen in wässriger Lösung charakteristischen Reaktionen bedingen.

Bei diesem Vergleich habe ich besonders die arsenige Säure und die Arsensäure und deren Salze berücksichtigt, die wie die organischen Verbindungen mehr oder weniger in Wasser leichtlöslich sind und welche wohl ausschließlich in der Medizin Verwendung finden.

Die obenerwähnten organischen Arsenverbindungen haben wie gesagt vielfach als Arzneimittel Verwendung gefunden und sind ausschließlich für diesen Zweck dargestellt worden. Nach der Erkenntnis der Beständigkeit dieser Verbindungen gegenüber chemischen Agenzien kann man jedoch nicht umhin, die Frage aufzuwerfen, ob der Organismus in der Tat die Fähigkeit besitzt, diese Verbindungen etwa durch Enzymwirkungen oder in anderer Weise derartig zu zersetzen, daß Ionen gebildet werden, die mit den von den anorganischen Verbindungen erzeugten seit alters her anerkannte, wohl kaum abzuleugnende, medizinische Wirkung bedingenden Ionen gleichwertig sind. Da die betreffenden Stoffe als Heilmittel Verwendung finden, dürfte eine Untersuchung hierüber für die Kenntnis ihrer Wirkung im Organismus von praktischer Bedeutung sein und auch ein gewisses theoretisches Interesse beanspruchen können.

Durch eine spezielle Untersuchungsmethode habe ich feststellen können, daß wenigstens die Kakodylverbindungen, obschon in ziemlich großen täglichen Dosen eingenommen, den Organismus passieren, ohne in eine der Ionen AsO_3''' oder AsO_4''' zu zerfallen. Diese Ionen dürfen wohl als diejenigen Ionen¹⁾ zu betrachten sein, die sowohl die Heil- wie die Giftwirkung der anorganischen Verbindungen bedingen. Da diese Untersuchungsmethode sicherlich in vielen Fällen mit Erfolg verwendet werden kann, so gebe ich unten eine nähere Beschreibung davon.

Unter den unzweifelhaft empfindlichsten Methoden zum Nachweis des Arsens gehört die Hager-Gutzeitsche Probe, die sich auf die Einwirkung von Arsenwasserstoff auf ein mit Silbernitratlösung (1+1) angefeuchtes Papier gründet. Bekannt-

¹⁾ Siehe jedoch Ostwald, Grundlinien der anorganischen Chemie, S. 717 (Leipzig 1900).

lich tritt schon bei Einwirkung kleinster Mengen Arsenwasserstoff eine besonders charakteristische und leicht zu beobachtende Gelbfärbung des Silbernitratpapiere ein. Die hierbei entstehende eigentümliche Verbindung soll sich nach Erdmann durch die Formel $\text{Ag}_6\text{As}(\text{NO}_3)_3$ darstellen. Diese gelbe Verbindung zersetzt sich mit Wasser unter Schwarzfärbung, wobei Arsensilber gebildet wird.

Bei der Probe sind Zink und verdünnte Schwefel- bzw. Salzsäure zu verwenden, und da es mit großen Schwierigkeiten verknüpft ist, die betreffenden Säuren und vor allem das Zink völlig arsenfrei zu erhalten — letzteres soll außerdem schwefel-, phosphor- und antimonfrei sein, sonst wird die Reaktion getrübt —, so ist es einleuchtend, daß hierdurch die Zuverlässigkeit der Probe ganz bedeutend vermindert wird.

Ein Vorschlag, in die zur Gasentwicklung verwendete Röhre einen mit Bleiessig angefeuchteten Baumwollpfropfen einzuführen, um H_2S zurückzuhalten, läßt sich nicht länger empfehlen. Lockemann hat neulich¹⁾ nachgewiesen, daß feinfaserige Stoffe, sowohl aus Glas wie aus Baumwolle und Leinwand in feuchtem Zustande auf Arsenwasserstoff zersetzend einwirken, indem das Arsen sich unter Braunfärbung darauf niederschlägt. Die Baumwolle soll hierbei nach der Ostwaldschen Definition als positiver Katalysator wirken und die Erscheinung außerdem von Autokatalyse abhängig sein, da die Abscheidung des Arsens wesentlich schneller verläuft, sobald sich eine Braunfärbung zeigt (Lockemann).²⁾ Mehrere von diesen Fehlerquellen werden beseitigt, wenn man das Arsen auf analoge Weise durch Elektrolyse der die eventuell arsenhaltige Substanz enthaltenden Lösung nachweist. Hierzu läßt sich ein gewöhnliches U-Rohr mit eingeschmolzenen Elektroden aus Platina, das man sich bei einiger Übung im Glasblasen selbst herstellen kann, verwenden. Im Handel sind indessen U-Röhren mit eingeschmolzenen Platinblechen, in $\frac{1}{10}$ -Kubikzentimeter gradiert und wo jeder der mit eingeschliffenen Glasstöpseln versehenen Schenkel 25 ccm faßt, zu billigem Preise (2 M. 50 Pf.)

¹⁾ Zeitschrift für angewandte Chemie, H. 13, S. 491 (1905).

²⁾ Ibid.

erhältlich. Diese erscheinen für den vorliegenden Zweck am geeignetsten und dürften außerdem in vielen Fällen im Laboratorium von großem Nutzen sein, wenn es gilt, gewisse Verbindungen schnell mit Hilfe des elektrischen Stromes nachzuweisen.

Wird in ein derartiges Voltameter die Lösung eines Elektrolyten, das an der Kathode kein Metall abscheidet, eingeführt, so entweicht das etwa vorhandene Arsen als Arsenwasserstoff mit dem an der Kathode abgeschiedenen Wasserstoff und läßt sich durch ein über die Mündung des Kathodenschenkels gebogenes, mit Silbernitratlösung (1+1) angefeuchtetes Filtrierpapier nachweisen. Genauere Angaben über die Empfindlichkeit der Probe und die angewandte Stromstärke werden weiter unten gemacht werden.

Diese Methode erscheint für den Nachweis des Arsens der anorganischen Verbindungen in organischen Sekreten, z. B. im Harn, besonders geeignet und dürfte gleichfalls für die Aufgaben der gerichtlichen Medizin von großem Nutzen sein können, um Arsen oder Phosphor z. B. in einem Mageninhalt schnell und bequem nachzuweisen. Die Unterscheidung der beiden Elemente läßt sich auch bei dieser Methode leicht ausführen, wenn man den Kathodenschenkel der U-Röhre mit einem glühend gehaltenen Ableitungsrohr verbindet, worin das Arsen auf gewöhnliche Weise als Anflug erkannt werden kann.

Um die Verwendbarkeit der Methode zu prüfen, nahm ich täglich eine Dosis von 10 Tropfen Fowlerscher Lösung ein, welche 1% As_2O_3 enthält. Nach Verlauf von fünf Tagen ließ sich das Arsen direkt im Harn nachweisen, indem ich 30 ccm in den Voltameter eingoß und die Urinprobe elektrolysierte, wobei sich nach kurzer Zeit eine Gelbfärbung des Papiers einstellte. Wird der Harn durch Eindampfen konzentriert, so erhält man selbstverständlich noch stärkere Einwirkung auf das Silbernitratpapier. Daß die Gelbfärbung wirklich von Arsenik herrührte, fand ich in der Weise, daß ich die Kathodenröhre mit einem Ableitungsrohre versah, in dem sich ein Arsenspiegel bildete, wenn es bis zur Glut erhitzt wurde.

Zur Kontrolle wurde vor dem Versuche sowohl mein eigener wie der Harn von drei anderen Personen in derselben Weise geprüft, ohne daß es nach Verlauf einer Stunde möglich war, die geringste Veränderung des während der Versuchszeit vor dem Licht geschützten Papiers zu entdecken.

Ich beschloß nunmehr, die als Arzneimittel verwendeten organischen Arsenverbindungen in der gleichen Weise zu prüfen.

Vor der Ausführung dieser Versuche wurde der Harn nochmals untersucht. Obgleich fünf Tage verflossen waren, seitdem ich mit der Einnahme der Fowlerschen Lösung aufgehört hatte, war doch im konzentrierten Harn das Arsen noch deutlich nachzuweisen. Die Eliminierung des Arsens verläuft somit sehr langsam: ich habe ihren Verlauf nicht analytisch verfolgt. Nach 14 Tagen wurde der Harn aber völlig arsenfrei befunden.

Ich fing jetzt an Natriumkakodylat einzunehmen, und zwar unter Verwendung einer 1%igen Lösung. Anfänglich wurde eine Dosis von 20 Tropfen täglich während 4 Tagen und darauf in den folgenden 6 Tagen eine Dosis von 30 bis 40 Tropfen täglich eingenommen. Am zehnten Tage wurde der Harn mittels Elektrolyse auf Arsen geprüft und zwar sowohl ohne vorübergehende Konzentrierung als konzentriert, wobei 250 ccm Harn eingedampft wurden. Nach einstündiger Einwirkung des Stromes war in beiden Fällen nicht die geringste Gelbfärbung des Silbernitratpapiers wahrzunehmen. Als Stromquelle wurde eine Batterie mit einer elektromotorischen Kraft von 7—8 Volt gebraucht. Das Natriumkakodylat war folglich unzersetzt durch den Organismus durchgegangen. Das Vorhandensein von Kakodylsäure im Urin konnte leicht nachgewiesen werden durch Behandlung mit Unterphosphoriger Säure (sp. G. 1,150), wobei das übelriechende Kakodyloxyd sich scharf bemerkbar machte.

Hierauf nahm ich Arrhenal in 1%iger Lösung ein, und zwar täglich eine Dosis von 30 Tropfen während 10 Tagen. Dieses Präparat verhält sich ähnlich wie die Kakodylverbindung. Das Arsen ließ sich nicht durch Elektrolyse im Harn nachweisen, und es hatte sich folglich innerhalb des Organis-

mus weder arsenige Säure noch Arsensäure gebildet, wenigstens nach Einnahme der erwähnten Dosis. Wie oben erwähnt, werden weder die Kakodylsäure noch das Arrhenal durch Elektrolyse zersetzt. In bezug auf das Metasäureanilid (Atoxyl) ließ sich dasselbe Verfahren wie bei den obenerwähnten Verbindungen nicht verwenden, denn das Anilid wird schon an und für sich vom elektrischen Strome unter Bildung von Arsenwasserstoff gespalten. Seine geringe Giftwirkung scheint indessen dafür zu sprechen, daß es ebenfalls den Organismus passieren kann, ohne irgend eines der Ionen $\text{AsO}_3^{''}$ oder $\text{AsO}_4^{'''}$ zu erzeugen.

Nachdem ich diese Untersuchungen schon abgeschlossen hatte, fand ich bei Durchmusterung der Literatur eine von A. Heffter¹⁾ ausgeführte Untersuchung über die Kakodylsäure und ihr Verhalten im Organismus vor, die ich um so weniger stillschweigend übergehen darf, als ihre Ergebnisse mit den meinigen nicht in Einklang zu bringen sind.

Heffter meint durch seine Untersuchung festgestellt zu haben, daß die Kakodylsäure im Organismus durch Oxydation teilweise in arsenige Säure oder Arsensäure übergeführt wird, und daß diese Stoffe sich hierbei im Harn nachweisen lassen sollen.

Die Untersuchung ist an Harn von Psoriasis-kranken der dermatologischen Klinik zu Bern ausgeführt worden. Die tägliche Dosis betrug 0,20—0,24 Natriumkakodylat, das subkutan injiziert wurde. Jedoch wenn Heffters Untersuchungen stichhaltig wären, würde man geneigt sein, anzunehmen, daß das Schicksal der Kakodylsäure sich nach Injektion anders als nach Einnahme per os stellte. Wie sich aus Heffters eigenen Resultaten ergibt, ist der vollgültige Beweis hierfür nicht geliefert worden. Denn seine Belege für das angebliche Vorkommen von arseniger Säure oder Arsensäure in dem betreffenden Harn sind schon durch die Art und Weise, wie er seine Bestimmungen ausgeführt hat, keineswegs überzeugend.

Heffter geht in seiner obenerwähnten Abhandlung, nachdem er seine Zweifel über den wirklichen Wert der so sehr gepriesenen Eigenschaften der Kakodylverbindungen für

¹⁾ Arch. f. experiment. Path. u. Pharm., Bd. XII, S. 230 (1901).

die Arsentherapie ausgesprochen hat, zu einer Darlegung derjenigen Gründe über, woraus er glaubt schließen zu können, daß die arsenige Säure bezw. Arsensäure gleichzeitig mit der Kakodylsäureverbindung im Harn vorhanden ist. Er äußert hierüber:

Ich habe mehrfach reine Kakodylsäure mit Brom oder mit Salzsäure und Kaliumchlorat längere Zeit behandelt und in die erwärmte, von Brom resp. Chlor befreite Lösung 24 Stunden Schwefelwasserstoff eingeleitet. Der dabei entstehende geringe weiße Niederschlag wurde in Ammoniak gelöst und die Lösung mit Salzsäure angesäuert, wodurch sich ein sehr geringer Niederschlag von Schwefel abschied. Dieser wurde mit rauchender Salpetersäure vorsichtig oxydiert und die von Salpetersäure befreite Lösung in den Marshschen Apparat gebracht. Bei sorgfältigem Arbeiten und Verwendung arsenfreier Reagenzien erhält man keinerlei Anflug in der Röhre ein Beweis dafür, daß keine Spur von Kakodylsäure angegriffen und zersetzt worden ist.

Gegen diese Versuchsanordnung ist zunächst die Einwendung zu machen, daß es schwerlich gelingen wird, die Lösung ohne Verlust der Kakodylverbindung von Chlor und Brom zu befreien. Wie ich oben gezeigt habe, werden erhebliche Mengen davon bei der Destillation mit Salzsäure verflüchtigt. Außerdem wird beim Einleiten des Schwefelwasserstoffs in eine mit HCl angesäuerte Kakodylsäurelösung tatsächlich Kakodylsulfid in nicht geringer Menge gebildet. Dieses wird auch von Heffter zugegeben, der eine ähnliche von Schultz¹⁾ gemachte Erfahrung erwähnt. Indessen fährt er fort: In verdünnten mit Salzsäure angesäuerten Lösungen, wie sie bei diesen Untersuchungen zur Verwendung kamen, wird das Kakodylsulfid gar nicht oder nur in Spuren gefällt und kann von anfällig vorhandenem Arsensulfid durch seine Löslichkeit in starker Salzsäure getrennt werden. Durch Auflösen des Schwefelwasserstoffniederschlags in wenig Ammoniakflüssigkeit und starkes Ansäuern mit Salzsäure läßt sich das Arsensulfid oder der ausgefallene Schwefel (vgl. den oben

¹⁾ Gmelin-Kraut, Handbuch V, S. 138.

beschriebenen Versuch mit reiner Kakodylsäure) frei von organischen Arsenverbindungen gewinnen. Die zur Untersuchung kommenden Urine werden demgemäß entweder nach vorheriger Zerstörung mit Kaliumchlorat und Salzsäure oder direkt mit Schwefelwasserstoff behandelt und der entstandene Niederschlag zur Entfernung des Kakodylsulfids in Ammoniak gelöst und mit Salzsäure gefällt. Das ausgefallene Arsensulfid habe ich durch Schmelzen mit Salpeter und Natriumcarbonat (von mir kursiviert) in Arsensäure übergeführt und diese nach der Methode von Polenske durch Wägung des Arsenspiegels quantitativ bestimmt.

Die bei dieser Untersuchung begangenen Irrtümer dürften am deutlichsten durch die nachfolgende Beschreibung einiger zur Nachprüfung ausgeführten Bestimmungen klargestellt werden.

Es wurden 0.30 g Natriumkakodylat (von E. Merck)¹⁾ in 10 ccm Wasser aufgelöst und mit 10 ccm Salzsäure (10%) und 80 ccm gesättigter Schwefelwasserstofflösung versetzt. Nach 24 Stunden war ein geringer, sehr schwach gelbgefärbter Niederschlag entstanden. Dieser wurde auf einem kleinen Filtrum von 3 cm Radius aufgesammelt und mit 500 ccm Wasser, das in kleinen Portionen aufgegossen wurde, gewaschen. Der Auslauf des Trichters wurde verschlossen und das Filter mit 5prozentigem Ammoniak angefüllt. Nach Verlauf einiger Minuten wurde die Flüssigkeit in ein untergestelltes Becherglas rinnen gelassen, worauf starke Ansäuerung mit HCl stattfand. Es entstand nunmehr eine milchige Trübung, die anscheinend nur aus Schwefel bestand. Die Mischung wurde sodann auf ein kleines doppeltgefaltetes Filter gegossen und wiederum mit destilliertem Wasser gründlich gewaschen. Das Filter wurde nachträglich wieder verschlossen, mit einer kleinen Menge Ammoniak behandelt und das Filtrat in eine kleine Schale aufgefangen, mit einigen Zentigramm Soda versetzt und zur Trockenheit eingedampft. Bei Reduktion der Mischung nach der

¹⁾ Dieses Präparat war vollkommen frei von arseniger Säure und Arsensäure.

Methode von Fresenius-Babo wurde nunmehr ein stark undurchsichtiger Arsenspiegel erhalten.

Wie aus diesem Versuch hervorgeht, ist das Kakodylsulfid, wenn überhaupt nur solches gebildet wird, nicht in Salzsäure löslich — auch konzentrierte Salzsäure war wirkungslos auf den durch Behandlung der Kakodylsäure mit Schwefelwasserstoff gewonnenen Niederschlag — und kann folglich nicht auf diese Weise von Schwefelarsen getrennt werden.

Die Ursache des Irrtumes liegt also darin, daß Heffter bei der Ausführung der Blindprobe den seiner Ansicht nach nur aus Schwefel bestehenden Niederschlag, der bei der Behandlung der Ammoniaklösung mit HCl entstand, nachher mit rauchender Salpetersäure oxydiert und im Marshschen Apparat behandelt hat. Hierbei ist eine Oxydation des Kakodylsulfids zustande gekommen und Kakodylsäure entstanden. Diese Verbindung ergibt mit Zink und verdünnter Schwefelsäure überhaupt keinen Arsenwasserstoff (Wasserstoffgas in statu nascenti gab wie oben erwähnt keinen Arsenwasserstoff in Voltameter), aber wohl Kakodyloxyd; dieses dürfte sich im Marshschen Apparat nicht gerade so wie Arsenwasserstoff verhalten. Bei der Ausführung der Originalprobe mit dem Harn macht Heffter indessen die Abweichung von der Blindprobe, daß er den entstandenen Schwefelniederschlag mit Salpeter und Soda schmilzt. Daß hierbei Reaktion auf Arsensäure erhalten wird, ist völlig begreiflich. Unter denselben Bedingungen wurde ja, wie oben erwähnt, auch nach Schmelzen mit Soda-Cyankalium von dem durch Behandlung der Kakodylsäure mit Schwefelwasserstoff gewonnenen Niederschlag ein Arsenspiegel erhalten.

Wie aus meinen Ausführungen hervorgeht, fehlt uns bis jetzt noch der Beweis, daß Kakodylsäure subkutan in den Organismus eingespritzt in arsenige Säure oder Arsensäure übergeht. Wegen der Wichtigkeit der Frage, wegen des großen Interesses, das man ihr in Pharmakologenkreisen entgegenbringt, entschloß ich mich, um Klarheit zu schaffen, direkte Versuche an mir selbst durch subkutane Einspritzung von Natriumkakodylat vorzunehmen.

Die unter ärztlicher Kontrolle vorgenommenen Injektionen

wurden fast durch einen ganzen Monat hindurch fortgesetzt bei einer täglichen Dosis von 0,20 g. Da diese aus einem oder dem anderen Gesichtspunkte von Interesse sein könnten, gebe ich hier in folgender Tabelle eine genaue Übersicht darüber:

1906	Tag	In Grammen		Gesamtmenge g
Juni	13.	0,10	linker Arm	
»	14.	0,20	rechter »	
»	15.	0,20	linkes Bein	
»	16.	0	—	
»	17.	0	—	
»	18.	0,20	rechtes Bein	
»	19.	0,20	linker Arm	
»	20.	0,20	rechter »	1,10
»	21.	0,20	linkes Bein	
»	22.	0,20	rechtes »	
»	23.	0,20	linkes »	
»	24.	0,20	rechtes »	
»	25.	0,20	linkes »	2,10
»	26.	0,20	rechtes »	
»	27.	0,20	linker Arm	
»	28.	0	—	
»	29.	0,20	linkes Bein	
»	30.	0,20	rechtes	
Juli	1.	0	—	
»	2.	0,20	linkes Bein	3,60
»	3.	0,20	rechtes »	
»	4.	0	—	
»	5.	0,20	linkes Bein	
»	6.	0,20	linker Arm	
»	7.	0,20	rechter »	
»	8.	0,20	linkes Bein	
»	9.	0,20	rechtes »	
Natriumkakodyl-Gesamtmenge				4,30

Zum Vergleich werden hier unten Heffters¹⁾ Angaben über die Gesamtmenge des eingespritzten Natriumkakodylats und die durch Urinuntersuchung gewonnenen Resultate mitgeteilt.

1. Patient Sa. Tägl. Dosis 0,24. Gesamtmenge des injizierten Natr. kakodyl. 4,32.

Harnmenge 1400 ccm.

Direkt fällbares Arsen 0,20 mg.

Kakodylsäurearsen = 15,9 mg = 33,9 mg Natr. kakodyl.

2. Patient Scha. Tägl. Dosis 0,24. Gesamtmenge 2,58 Natr. kakodyl.

Harnmenge 1450 ccm.

Direkt fällbares Arsen 0,30 mg.²⁾

Kakodylsäurearsen = 4,5 mg = 9,6 mg Natr. kakodyl.

Hierzu muß bemerkt werden, daß Heffter unter direkt fällbarem Arsen die Arsenikmenge versteht, von der er glaubte, daß sie im Urin als arsenige Säure oder Arsensäure vorkomme.

Bevor ich nun zu den Ergebnissen meiner Untersuchungen am Urin nach den Kakodyleinspritzungen übergehe, seien hier zunächst einige Angaben gemacht über die Schärfe der Methode (Elektrolyse des Urins), die zur Anwendung kam, um zu entscheiden, ob arsenige Säure oder Arsensäure vorhanden war oder nicht. Wie bereits zuvor angedeutet, ist die Reaktion in hohem Grade von der Stromstärke abhängig. Bei diesen Untersuchungen kamen als Stromquelle zur Anwendung 8 Hellesenelemente von je 1,5 Volt. Bei Einkoppelung eines Voltmeters in die Strombahn wurden 7 Volt angezeigt.

Versuch I: 1000 ccm destillierten Wassers wurden mit 1 ccm einer Lösung versetzt, die 0,05 mg As als Kaliumarsenit enthielt. 20 ccm hiervon wurden zusammen mit 2 ccm konzentrierter H_2SO_4 in ein Voltmeter von obenbeschriebenem Aussehen gefüllt. Zugleich wurden in ein anderes Voltmeter von gleicher Form und Größe 20 ccm destillierten Wassers nebst 2 ccm konzentrierter H_2SO_4 gefüllt. Beide Voltmeter wurden miteinander vereinigt durch einen Kupferdraht und so

¹⁾ l. c.

²⁾ Durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in den Harn ohne vorherige Zerstörung mit Salzsäure und Kaliumchlorat.

in leitende Verbindung mit der Batterie gesetzt. Vorher war mit Silbernitratlösung (1 + 1) befeuchtetes Filtrierpapier über die Mündungen der Kathodenräume gebogen worden. Nach einstündiger Elektrolyse konnte deutlich eine Gelbfärbung des Papieres wahrgenommen werden, das sich über der mit Arsenik versetzten Probe befand. Das andere Papier war hingegen unverändert. Mithin hätte $\frac{1}{1000}$ mg As nach einstündiger Elektrolyse nachgewiesen werden können.

Versuch II: 2000 ccm Wasser werden 0,05 mg As zugesetzt. 20 ccm hiervon nebst 2 ccm konzentrierter H_2SO_4 wurden in oben angegebener Weise elektrolysiert. Nach $1\frac{1}{2}$ bis 2 Stunden konnte die Gelbfärbung wahrgenommen werden an dem Silbernitratpapier des Voltameters, der die Arseniklösung enthielt. Das Papier an der Kontrollprobe war völlig unverändert. Mithin hatten $\frac{5}{10000}$ mg As nachgewiesen werden können.

Versuch III: Der Urin von 2 Personen, 30 ccm von jeder, wurde gemischt. 30 ccm hiervon wurden $\frac{1}{1000}$ mg As als arseniksaures Natrium nebst 5 ccm konzentrierter H_2SO_4 zugesetzt. Die Mischung wird in ein Voltameter gefüllt. Als Kontrollprobe wurden die restierenden 30 ccm Urin verwendet. Sie wurden mit einer gleich großen Menge H_2SO_4 versetzt und die Mischung wurde gleichfalls in ein Voltameter gefüllt.¹⁾ Beide Voltameter wurden vereinigt und in leitende Verbindung mit der Batterie gesetzt. Nach einstündiger Elektrolyse konnte Gelbfärbung des Silbernitratpapieres beobachtet werden, das sich über der mit Arsenik versetzten Probe befand; das andere Papier war dagegen völlig unverändert. Es ist klar, daß die Gelbfärbung des Silbernitratpapieres von dem im Urin enthaltenen Arsenik herrührte.

Nach einstündiger Elektrolyse hatte also durch die unter völlig gleichen Verhältnissen ausgeführte Kontrollprobe $\frac{1}{1000}$ mg As in 30 ccm Urin oder = 0,10 mg As in 3000 ccm Urin nachgewiesen werden können.

¹⁾ Um Tropfen zu hindern, auf das Silbernitratpapier einzuwirken, wird in die Mündung der Kathodenröhre ein wenig trockene Watte gesteckt.

Kommen also, wie Heffter gezeigt zu haben glaubt, 0,20—0,30 mg As als arsenige Säure oder Arsensäure in 1450 ccm Urin vor, so werden sie nach dieser Methode leicht nachgewiesen werden können. Ich habe auch Lösungen des Natriumarseniats, wie oben erwähnt, verwendet und einen Unterschied in der Wirkung auf das Silbernitratpapier nach der Elektrolyse nicht beobachten können.

Indessen kann die Elektrolyse des Urins nicht mehrere Stunden hindurch fortgesetzt werden, ohne daß die Gelbfärbung des Silbernitratpapiers eintreten würde, auch wenn kein Arsenik im Urin befindlich ist. Die Bildung von Schwefelwasserstoff bei der Elektrolyse verursacht nämlich ebenfalls eine Gelb- oder Braunfärbung des über die Kathodenarme gebogenen Papiers. Doch tritt diese, wie sich aus den weiter unten besprochenen Versuchen ergibt, erst auf, wenn der elektrische Strom drei bis vier Stunden bei oben angegebener Stromstärke auf den Urin gewirkt hat.

Von dem Urin fünf verschiedener Personen verhielt sich nur der einer einzigen abweichend. Während der Urin der 4 Personen die Elektrolyse 3—4 Stunden aushielt, ohne daß eine Gelbfärbung eintrat, zeigte die fünfte Probe bereits nach Verlauf einer Stunde eine Reaktion auf dem Silberpapier. Ein über den Kathodenarm gebogenes, mit Bleiessig getränktes Stück Filtrierpapier wies eine scharfe Reaktion für Schwefelwasserstoff auf. Da gleichwohl das Vorhandensein von Arsenik nicht ausgeschlossen erscheinen konnte, wurde der Kathodenarm mit einer Ableitungsröhre versehen und dann in der gleichen Weise verfahren, wie bei Nachweis des Arseniks im Marshschen Apparate. Nachdem die Röhre 2 Stunden geglüht worden war, konnte dessenungeachtet nicht die geringste Spur eines Arsenikspiegels wahrgenommen werden. Der ungemein höhere Schwefelgehalt in dieser Urinprobe fand später seine Erklärung darin, daß die betreffende Person eine reichliche Mahlzeit Kohl eingenommen hatte, der ja bekanntlich reich an Schwefelverbindungen ist.

Wohl zu beachten ist somit, daß eine Gelbfärbung des Silbernitratpapiers nicht allein mit absoluter Sicherheit erweist,

daß anorganische Arsenverbindungen im Urin vorhanden sind. Tritt dagegen nach einer kleinen Weile schon Gelbfärbung ein, so liegt mit aller Wahrscheinlichkeit arsenikhaltiger Urin vor. Dieses kann dann außerdem noch konstatiert werden, indem man den Urin stark konzentriert durch Abdampfung im Wasserbade, ihn mit konzentrierter H_2SO_4 versetzt, die Mischung in ein Voltmeter füllt und den Kathodenarm mit einem Ableitungsrohre versieht. Verfährt man nun, wie bei der Marshschen Probe angegeben ist, so wird sich nach einem Durchglühen von 1–2 Stunden auch die geringste Spur von arseniger Säure oder Arsensäure im Röhrchen als Spiegel absetzen.

Andererseits ist durch die Vorprobe konstatiert worden, daß sich, wenn nach einstündiger Elektrolyse des Urins (30 ccm + 5 ccm H_2SO_4) keine Veränderung mit dem Silberpapier vor sich geht, weniger als 0,10 mg As in 3000 ccm Urin befindet; vorausgesetzt ist, daß man als Stromquelle eine Batterie mit einer elektromotorischen Kraft von 7–8 Volt anwendet. Durch Konzentrierung des Urins und durch längere Einwirkung des Stromes kann die Schärfe der Probe offenbar wesentlich gesteigert werden.

Ich gehe nun dazu über, nach meinen Tagebuchnotizen über die Ergebnisse meiner Urinuntersuchungen nach Einspritzung des Natriumkakodylats zu berichten.

Der qualitative Nachweis von Kakodylsäure im Harn ist ja leicht auszuführen. Die meisten reduzierenden Stoffe ergeben hierbei das durch seinen charakteristischen Geruch leicht erkennbare Kakodyloxyd. Phosphorige Säure, unterphosphorige Säure, Zink und Zinn + HCl sind am geeignetsten zu diesem Zwecke.

Da diese Stoffe doch in mehreren Fällen an und für sich dem Urin einen widerwärtigen Geruch geben, der der Konstatierung der Kakodylsäure hinderlich sein kann, so dürfte es zuweilen zweckmäßig sein, die organischen Verbindungen des Harns durch Kaliumpermanganat zum größten Teile zu zerstören.

Am 20. VI. (Gesamtmenge des injizierten Natr. kakodyl. 1,10 g) wurde die Kakodylsäure folgendermaßen nachgewiesen: 25 ccm Urin + 25 ccm H_2O wurden mit fünfprozentiger KMnO_4 -Lösung unter Zusatz von 10 ccm 25% iger Natriumhydrat-

lösung aufgeköcht, bis ein geruch- und fast farbloses Filtrat gewonnen war. In einigen Kubikzentimetern hiervon konnte der Kakodylgeruch deutlich wahrgenommen werden, nachdem HCl (Sp. G. 1,19) nebst Zinnfeilspänen zugesetzt und die ganze Mischung im Wasserbade erhitzt worden war.

Am 23. VI. (Gesamtmenge des injizierten Natr. kakodyl. 1,70 g) wurde die erste Elektrolyse des Urins folgendermaßen ausgeführt: 500 ccm wurden bis auf 100 ccm verdampft: 25 ccm hiervon + 2 ccm konzentrierter H_2SO_4 wurden in das Voltameter gefüllt. Nach zweistündiger Elektrolyse = 0.

Am 2. VII. (Gesamtmenge Na. kakodyl. 3,10 g). 500 g wurden zu 100 g eingedampft. 25 ccm hiervon + 5 ccm H_2SO_4 (konz.). Elektrolyse von 5—7 Uhr = 0.

Am 5. VII. (Gesamtmenge 3,50 g) wurde in derselben Weise wie am 2. VII. verfahren und ebenfalls mit negativem Ergebnis.

Am 7. VII. (Gesamtmenge 3,90 g) wurden 30 g Urin + 5 ccm konzentrierter H_2SO_4 von $1/2$ 2—4 Uhr elektrolysiert mit ebenfalls negativem Ergebnis.

Am 10. VII. (Gesamtmenge 4,30 g) wurden 30 g Urin + 5 ccm konzentrierter H_2SO_4 von $1/2$ 1— $1/2$ 4 Uhr auch mit negativem Resultate elektrolysiert.

Da es nicht ausgeschlossen war, daß das Vorhandensein der Kakodylsäure oder irgend eines anderen Stoffes die vielleicht arsenige Säure oder Arsensäure hindern konnte, zu reagieren, so wurden 30 ccm des kakodylhaltigen Harnes mit 5 ccm H_2SO_4 + $1/1000$ mg As als Kaliumarsenit versetzt. Nach einstündiger Elektrolyse konnte die oben besprochene Reaktion des Silbernitratpapierses wahrgenommen werden.

Schließlich könnte auch die Vermutung gehegt werden, daß eine ziemlich lange Zeit dazu gehöre, um Kakodylsäure im Organismus in eines der anorganischen Oxyde des Arseniks überzuführen. Dies schien jedoch nicht der Fall zu sein, wenigstens zeigten fortgesetzte Untersuchungen bis zum 15. VIII., da also über 2 Monate seit der ersten Einspritzung verfließen waren, daß keine anorganischen Verbindungen sich gebildet hatten, die im Urin nachweisbar waren.

Ich gehe nunmehr dazu über, einige Angaben über die quantitative Bestimmung des Arseniks im Harn zu machen. Nicht viele von den Methoden, die sonst für die Bestimmung der Arsenikmenge anwendbar sind, dürften hier am Platze sein, da es sich natürlich beim Urin nur um einen geringen Gehalt an As handeln kann. Da man stets Rücksicht darauf nehmen muß, daß sowohl organische wie anorganische Verbindungen vorliegen können, kann die Bestimmung nicht stattfinden ohne Eindunstung und darauf folgendes Schmelzen mit Kalihydrat oder Salpeter. Diese Operation erfordert ja an und für sich schon gewisse Vorsichtsmaßregeln, damit kein eventuell vorhandenes Arsenik verloren gehe.

Die quantitative Bestimmungsmethode, die nach meiner Erfahrung hier die besten Resultate liefert, ist eine Kombination mit der Mörnerschen Methode durch Titrierung mit Kaliumpermanganatlösung. Ehe diese Methode zur Anwendung kommen konnte, mußte jedoch zuerst ermittelt werden, ob die durch Schmelzen mit Salpeter gebildete Arsensäure sich völlig mit Schwefelwasserstoff niederschlagen ließ, und welche Zeit hierzu erforderlich war. Hierbei zeigte es sich, daß erst nach Verlauf von 48 Stunden das Arsenik so vollständig ausgefällt war, daß die entsprechende Menge zugesetzten Arseniks wiedergefunden wurde. Der Versuch wurde in der Weise ausgeführt, daß 0,10 mg As als arsensaures Natrium mit 5 ccm HCl (25% o) + 50 ccm gesättigtem Schwefelwasserstoffwasser versetzt wurde, worauf die Mischung bei einer Temperatur von 20 bis 30° C. 48 Stunden stehen mußte. Dann wurde der Versuch mit Harn angestellt. 100 ccm von diesem wurden mit 0,10 mg As als arsensaures Natrium versetzt; der Urin wurde im Wasserbade bis auf einen kleinen Rest eingedampft. Da Urin stets auch nach langwieriger Eindampfung keinen völlig trockenen Rest hinterläßt, wurden 5 g wasserfreies Natriumcarbonat damit vermischt. So enthielt ich bei Umrühren und fortgesetztem Eindampfen einen trockenen sandigen Rückstand. Das Schmelzen dieser Masse mit Salpeter mußte vorsichtig vorgenommen werden, um einen allzu großen Verlust zu vermeiden. Ich verfähre in folgender Weise: 10 g arsenikfreies Natriumnitrat wurde voll-

ständig geschmolzen in einem 100 ccm fassenden Platintiegel. Die Flamme wurde entfernt und eine Messerspitze der eingetrockneten Mischung wurde hinzugesetzt, deren Verkohlung dann eintrat. Aufs neue wurde dann die Flamme genähert, sodaß nur ein kleiner Teil des Tiegels von ihr berührt wurde. Nach eingetretener Schmelzung fließt allmählich der übrige kohlenhaltige Teil der Schmelze in die glühende Masse und die Verbrennung geht ruhig und ohne Funkengeknister vor sich. Nachdem eine vollständige Verbrennung stattgefunden, wird die Flamme wieder einen Augenblick entfernt und eine neue Portion Trockensubstanz wird hinzugesetzt. In dieser Weise fährt man fort bis alles verbrannt ist. Man erhält endlich eine weiße Masse als Rückstand.

Durch eine solche Verbrennung entstehen, wie ich gefunden habe, nur geringe Verluste und der widerwärtige Geruch, der die Urinverbrennung zu begleiten pflegt, erscheint in hohem Grade vermindert.

Das durch die Schmelzung erhaltene Produkt wird in verdünnter Schwefelsäure (10%) aufgelöst, wobei Kohlensäure und salpetrige Säure sich verflüchtigen. Die Mischung wird erhitzt, bis ein herausgenommener Tropfen, mit Jodkaliumstärkelösung vermischt, diese nicht oder nur schwach gelb färbt. Darauf werden etwa 10 ccm HCl (25%) sowie das dreifache Volumen gesättigten Schwefelwasserstoffwassers hinzugefügt. Nach Verlauf von 48 Stunden wurde der Niederschlag auf einem kleinen Filter gesammelt, gewaschen und in einigen Kubikzentimetern 0,5%iger Kalihydratlösung aufgelöst. Diese Lösung wurde dann nach Mörners Methode behandelt. Es wurden bei der Titrierung 0,08 mg festgestellt: also waren 0,02 mg As verloren gegangen.

Darauf wurde ein Versuch mit Kakodylsäure gemacht. 0,35 mg As als Natriumkakodylat wurden mit 100 g Urin versetzt. Das Eindampfen und Versetzen mit Soda geschah, wie oben angegeben. Bei der Schmelze dieser Masse mit Salpeter machte sich der Geruch von Kakodyl sehr deutlich bemerkbar. Dieser war entstanden infolge von Reduktion durch bei dem Glühen gebildete Kohle, trotzdem der Schmelzprozeß mit großer

Vorsicht angestellt worden war. Von den zugesetzten 0,35 mg As wurden bei der Titrierung 0,30 mg vorgefunden.

Nachdem diese Versuche gemacht waren, wurde der Gehalt des Urins an Kakodylsäure nach Einspritzung von Natriumkakodylat am 7. Juli (siehe oben die Tabelle) bestimmt. Zu dieser Zeit mußte nämlich, wie man annehmen konnte, der Urin die größte Menge an den Organismus zugeführten Arseniks enthalten. Da der Arsenikgehalt also verhältnismäßig hoch sein mußte, wurden nur 50 g des gesammelten Tagesurins genommen.

Resultat: 1,01 mg As in 50 g Urin = 20,2 mg As in 1000 g Urin = 57,6 mg Natr. kakodyl.

Da etwas abweichende Angaben vorliegen über die Giftigkeit der Kakodylsäure, über den Geruch des Urins nach Einnahme derselben usw., so führe ich hier zur Vervollständigung des Vorhergehenden die Beobachtungen an, die ich nach den Einspritzungen mit diesem Stoffe gemacht habe.

Zunächst möge erwähnt sein, daß ich weder während der Zeit der Einspritzungen noch nachher das geringste Unwohlsein gespürt habe.

Der Urin wies, eigentümlich genug, nur in einem einzigen Falle, nämlich nach Aufbewahrung desselben in einem offenen Gefäße und nach Verlauf eines Tages, einen starken Geruch nach Kakodyloxyd auf. Sonst wurde niemals ein derartiger Geruch wahrgenommen, selbst nicht nach längerer Aufbewahrung des Urins in offenem Gefäße.

Während mehrere Forscher erwähnen, daß sich bei Einnahme per os der Kakodylgeruch stark in der Expirationsluft bemerkbar mache, behaupten andere, daß dieses bei subkutaner Injektion nicht der Fall sei. Selbst konnte ich derartiges nicht konstatieren. Andere Personen, mit denen ich in Berührung kam, glaubten jedoch an mir während der Einspritzungen deutlich einen eigenartigen, an Zwiebel erinnernden Geruch zu bemerken, der besonders in der Expirationsluft wahrnehmbar war.

Für Mediziner dürfte folgende Beobachtung an mir selbst interessant sein. Seit meiner Jugend habe ich am Kopfe und an den Ellbogen Psoriasisauschläge gehabt. Diese haben sich

bis zum heutigen Tage bei den Dosen, die ich mir einspritzte, unverändert erhalten.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen glaube ich in folgende Sätze zusammenfassen zu können:

1. Bei Untersuchung von sowohl Handelswaren wie Arzneimitteln auf das Vorhandensein von Arsenik muß auch auf organische Arsenikverbindungen Rücksicht genommen werden.

2. Liegt der Verdacht einer Arsenikvergiftung durch Gegenstände der Umgebung wie Tapeten, Zeugstoffe u. a. vor, so muß eine Harnuntersuchung das beste Resultat ergeben. Zu diesem Falle dürfte eine Untersuchung vermittelt Elektrolyse am bequemsten auszuführen sein, wie andererseits auch die Schärfe der Probe als zureichend betrachtet werden kann. Als höchst wahrscheinlich ist nämlich anzunehmen, daß Arsenik in diesem Falle im Urin als arsenige Säure oder Arsensäure vorkommt. Versuche an Tieren dadurch, daß man sie Arsenwasserstoff einatmen läßt, sollten angestellt werden.¹⁾

3. Die organischen Arsenikverbindungen — wenigstens die als Medikamente angewandten — scheinen den Organismus zu passieren, ohne in eine der giftigen anorganischen Verbindungen des Arseniks überzugehen: dies hat konstatiert werden können, soweit es die Kakodylsäure und ihre Salze betrifft.

4. Die pharmakologische Wirkung der Kakodylsäure ist aus diesem Grunde nicht auf die Bildung von anorganischen Arsenoxyden zurückzuführen. Ihr Schicksal innerhalb des Organismus ist etwa das folgende: Der größte Teil wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Ein anderer Teil wird von einer großen Zahl von Organen zu flüchtigem Kakodyloxyd reduziert, und zwar in erster Linie von Magen, Darm und Leber;²⁾ als solche werden sie dann vom Organismus ausgeschieden, zum großen Teil durch die Expirationsluft, und dies besonders, wenn die Einnahme per os stattgefunden hat.

¹⁾ Verfasser dieses wird, soweit es seine Zeit erlaubt, derartige Versuche vornehmen.

²⁾ Konstatiert von A. Heffter, a. a. O.