

Studien über das Verhalten von Substanzen der Dibenzylreihe (Dibenzyl, Hydrobenzoin, Desoxybenzoin, Benzoin, Benzil, Benzilsäure) im Organismus.

Von

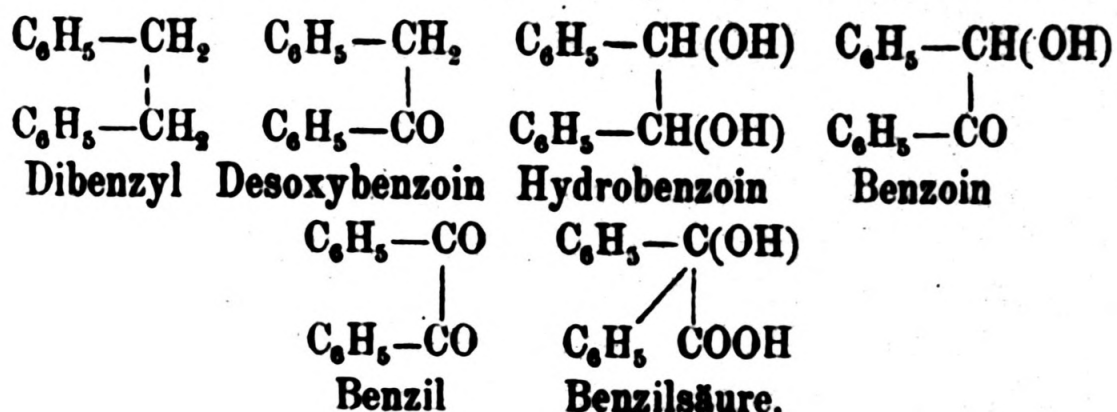
Ernst Sieburg und Erich Harloff.

(Aus dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie der Universität
zu Rostock.)

(Der Redaktion zugegangen am 4. Oktober 1919.)

Es steht fest, daß im allgemeinen in aromatischen Verbindungen der Benzolkern im Organismus außerordentlich schwer der Verbrennung unterliegt. Eine Oxydation dieser Verbindungen setzt fast immer, wo solche vorhanden, an den aliphatischen Seitenketten ein, die, wenn sie aus zahlreichen Gliedern bestehen, meist bis auf wenige Glieder aboxydiert werden. Solche Substanzen verlassen dann zu gemischt aromatisch-aliphatischen Alkoholen, Ketonen oder Säuren oxydiert den Tierkörper.

Es ergibt sich die Frage: Wie verhält sich der Organismus gegenüber solchen Substanzen, bei denen eine aliphatische Kette beiderseits durch aromatische Reste verschlossen ist, die a priori also eine geringere Angriffsmöglichkeit bieten als Benzolderivate mit offenen aliphatischen Seitenketten? Als Studienobjekte laden die einfachen, reaktionsfähigen, in der synthetischen Chemie oft gebrauchten Abkömmlinge des Dibenzyls in ihren verschiedenen Oxydationsformen ein:



Alle diese Körper — mit Ausnahme der Benzilsäure — sind in Fetten und Fettlösungsmitteln mehr oder weniger reichlich, in Wasser dagegen nur in geringem Maße löslich. So wurde als annähernde Wasserlöslichkeit bei 15° ermittelt für Dibenzyl etwa 1:10 000, für Desoxybenzoin, Hydrobenzoin und Benzoin etwa 1:6250, für Benzil etwa 1:5000, während Benzilsäure leicht wasserlöslich ist. Die Löslichkeit in körperwarmem Öl (Rüböl) wurde nur insofern festgestellt, als sich alle Substanzen hierin mehr wie 1:100 lösten, am beträchtlichsten Dibenzyl und Desoxybenzoin, am wenigsten gut das Hydrobenzoin.

Wenn man die Regel, daß die Methanderivate, welche eine derartige geringe Löslichkeit in Wasser mit einer sehr großen Löslichkeit in Fettlösungsmitteln kombinieren, ausgesprochene Narkotika sind, auf gemischt aromatisch-aliphatische Verbindungen übertragen will, so stand zu erwarten, daß die vorliegenden Substanzen sich als relativ starke Narkotika erweisen würden.

Die an Froschlarven, den üblichen Versuchsobjekten, gewonnenen Resultate¹⁾ ergaben für die einzelnen Substanzen, der Stärke ihrer narkotischen Wirkung nach geordnet, folgendes Bild:

Substanz	Schwellenwert der narkotischen Wirkung	Wirksame Molekular-Konzentration
Dibenzyl	etwa 1:20 000	etwa 0,00027
Benzoin	„ 1:12 500	„ 0,00038
Desoxybenzoin	„ 1:12 500	„ 0,00041
Benzil	„ 1; 10 000	„ 0,00048
Hydrobenzoin	„ 1; 6 250	„ 0,00075

Am stärksten wirkt der Kohlenwasserstoff, dann folgen die drei Ketoverbindungen in ungefähr der gleichen Stärke, wobei die gleichzeitige Gegenwart einer Alkoholgruppe nichts

¹⁾ Ausführlicheres siehe E. Harloff, Inaug.-Dissert., Rostock 1919.

ausmacht, während die Anwesenheit von zwei Hydroxylen im Hydrobenzoin einen deutlich abschwächenden Effekt auslöst. Mit bekannten Narkotika der Fettreihe bei gleicher Versuchsanordnung von anderer Seite verglichen, die als Schwellenwerte der narkotischen Wirkung beispielsweise für Chloroform eine 0,017%ige wäßrige Lösung (1 : 6000) und eine eben noch wirksame Molekular-Konzentration von 0,0014, für Trional eine 0,03%ige (1 : 3300) Lösung und eine Molekular-Konzentration von 0,0013 zeigen, ergibt sich für die ganze Körperklasse ein recht hoher, ja noch ein höherer narkotischer Effekt als bei den bekannten Methanderivaten.

Die Benzilsäure zeigt dagegen nur Säurewirkung, und zwar erweist sie sich schon dadurch chemisch als stark dissoziierte Säure, daß ein Kriställchen davon, auf feuchtes Kongo-papier gebracht, dies intensiv bläut. Eine Konzentration der freien Säure 1 : 1000 macht Froschlarven innerhalb 30 Minuten bewegungslos und läßt sie weißlich angeätzt erscheinen, in frischem Wasser tritt keine Erholung ein. Niedrigere Konzentrationen zeigen keine Einwirkung mehr. Auch beeinflusst die mit Natriumcarbonat neutralisierte Lösung der Benzilsäure 1 : 500 Kaulquappen innerhalb 24 Stunden nicht sichtbar.

Bei Fröschen selbst sind nun überraschenderweise Dibenzyl, Hydrobenzoin, Benzoin und Benzil, wenn man diese Substanzen zu 0,1 g fein zerrieben in Öl suspendiert in den Rückenlymphsack einspritzt, ohne Wirkung. Das Desoxybenzoin verhält sich anders. Gibt man über 0,05 g in Öl suspendiert, so zeigen die Tiere nach Verlauf von etwa 1 Stunde eine gewisse gesteigerte Reflexerregbarkeit, die aber nicht in Krämpfe übergeht. Im Verlauf von weiteren 3—5 Stunden kommt es dann allmählich zum Stillstand der Atmung und des Kreislaufs, ohne daß vorher ein ausgeprägt narkotisches Stadium zu erkennen ist. Die Dose von 0,05 g Desoxybenzoin in 1 ccm Öl, worin es nahezu vollständig löslich ist, bildet die Grenze, bei der obige Erscheinungen eintreten. Gaben von 0,025 g wirken nicht mehr, bzw. die Tiere erholen sich wieder. Bei den Sektionen zeigen sich mit ziemlicher Konstanz multiple kleine Blutungen, besonders auf der Unter-

seite des Herzens, ins Myocard und Pericard, sowie in den unteren Teil des Oesophagus und in die Mucosa des Pylorus. Dies abweichende Verhalten des Desoxybenzoin gegenüber den anderen Substanzen möchten wir zum Teil durch seine große Löslichkeit in dem öligen Vehikel erklären, wodurch die Bedingungen für eine viel schnellere Resorption gegeben sind als bei den anderen Substanzen in öliger Suspension. — Von der Benzilsäure rufen wäßrige neutralisierte Lösungen von 0,1 g in 1 ccm keine Erscheinungen hervor.

Auch beim Kaninchen lösten die Substanzen selbst in verhältnismäßig großen Dosen nicht nur keinen narkotischen Effekt aus, sondern sie lassen überhaupt keine Wirkung erkennen. Eine Erklärung hierfür kann uns das Schicksal der Substanzen im Organismus geben.

D i b e n z y l.

Ein Kaninchen von 850 g erhält 1 g Dibenzyl in 5 ccm Öl gelöst subcutan und 24 Stunden später noch einmal dieselbe Dosis.

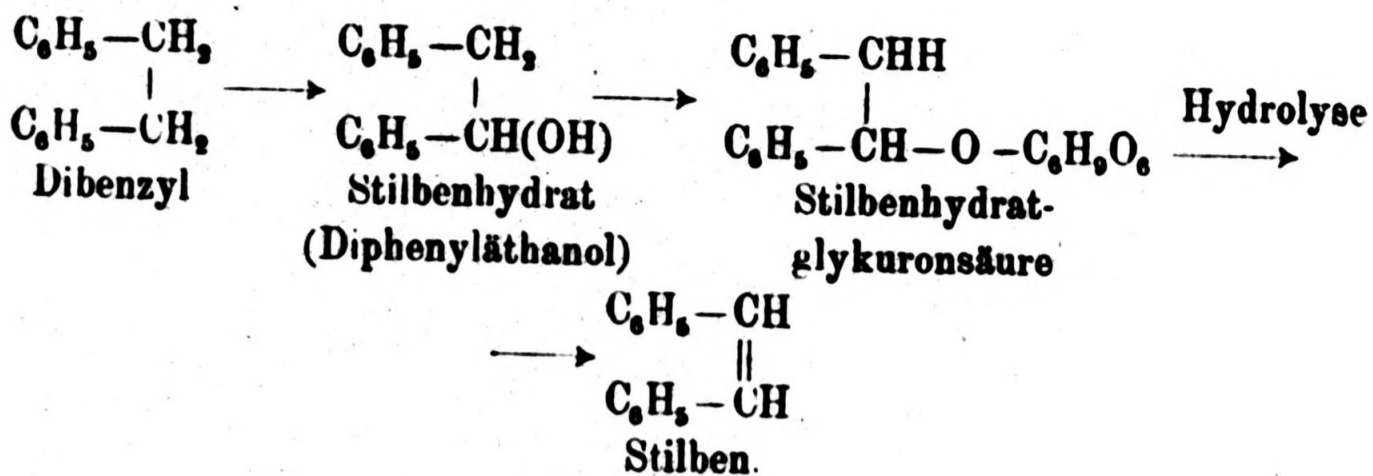
Der Harn war frei von Eiweiß und Traubenzucker und drehte nach Klärung mit saurem Bleiacetat nach links. Nach energischer Spaltung mit Schwefelsäure in der Hitze zeigte er ein intensives Reduktionsvermögen gegen alkalische Kupferlösung und gab stark positive Farbreaktionen mit Orcin und Phloroglucin. Die Tollenssche Naphtoresorcinreaktion ergab den bekannten, in Äther mit blauvioletter Farbe löslichen Farbstoff mit dem Absorptionsstreifen im Grün des Spektrums, und zeigte eine gepaarte Glykuronsäure an.

Diese Glykuronausscheidung erreichte, nach der Intensität der Naphtoresorcinreaktion zu urteilen, am dritten Tag nach der letzten Injektion ihren Höhepunkt, um dann langsam nachzulassen. So wurden die Harnportionen der ersten fünf Beobachtungstage gesammelt und gemeinsam verarbeitet. Da es weniger darauf ankam, die gepaarte Säure zu isolieren, als den einen Paarling, das Aglykuronoid, zu ermitteln, wurde der Harn mit so viel konzentrierter Schwefelsäure versetzt, daß

sein Gehalt daran 5% betrug, und dann unter ständigem Durchleiten von Wasserdämpfen etwa 6 Stunden hindurch der Destillation unterworfen. Auf dem wäßrigen Destillat sammeln sich seidenglänzende Massen an, die nur ganz wenig wasserlöslich sind, sich nach dem Abfiltrieren als gut löslich in Alkohol und als spielend leicht löslich in Äther erweisen. Nach einmaligem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol ist der erhaltene Körper, der in atlasglänzenden Schuppen kristallisiert, rein und zeigt den konstanten Schmelzpunkt von 124°. Durch den Schmelzpunkt und die nachfolgenden Reaktionen wurde er als Stilben $C_6H_5-CH=CH-C_6H_5$ identifiziert.

Dieses Stilben wurde mit einer Eisessig-Chromsäurelösung behandelt, das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und dann ausgeäthert. In dem Ätherrückstand ließ sich Benzoesäure durch weitere Oxydation derselben zu Salizylsäure mittels Wasserstoffsperoxyd bei Gegenwart von Eisensulfat durch die Eisenchloridreaktion nachweisen. Weiter schieden sich beim Behandeln des gefundenen Stilbens mit in Äther gelöstem Brom winzige Nadelchen aus, die, aus heißem Xylol umkristallisiert, den Schmelzpunkt des Stilbenbromids von 235° zeigten.

Es wäre immerhin als ein sonderbares Phänomen zu betrachten, wenn ein vollkommen gesättigter Kohlenwasserstoff im tierischen Organismus sich vor einer Paarung nicht nur nicht zu einem Alkohol oder auch zu einem andersartigen Körper oxydierte, sondern im Gegenteil sogar zu einem sauerstofffreien ungesättigten Kohlenwasserstoff reduziert würde. Nun ist aber bekannt, daß sich Stilben beim Erhitzen von Diphenyläthanol (Stilbenhydrat) $C_6H_5-CH_2-CH(OH)-C_6H_5$ mit Schwefelsäure durch Wasserabspaltung bildet. Dieser Vorgang dürfte auch hier durch den Kontakt mit der Säure während der langdauernden Destillation stattgefunden haben, und das Stilben als sekundäre Bildung aufzufassen sein, während tatsächlich im Organismus eine Oxydation des Dibenzyls zu Stilbenhydrat erfolgt ist:



Der Angriff für die Oxydation ist hier, wo der Organismus die Wahl zwischen endständigen Phenyl- und mittelständigen Äthylresten hat, am aliphatischen Komplex erfolgt. Beim Diphenyl $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_5$ muß, wie Klingenberg¹⁾ in unserm Institut zeigte, der Organismus vor der Paarung am aromatischen Komplex, unter Umwandlung in p-Oxy-diphenyl, angreifen.

Hydrobenzoin, Desoxybenzoin, Benzoin, Benzil.

Die Ausführung der Versuche mit diesen vier Substanzen, die einzeln durchprobiert wurden, war die gleiche, wie auch das Resultat überraschenderweise das gleiche war, d. h. die Tiere schieden die verschiedenen Verbindungen unter Umwandlung in den nämlichen Paarling an Glykuronsäure gebunden aus. Nur die Dauer der Ausscheidung schien, nach der Intensität der Naphtoresorcinreaktion zu urteilen, verschieden zu sein; bei den leichter in Öl löslichen Desoxybenzoin und Benzil hatte sie in etwa 24 Stunden den Höhepunkt erreicht, während bei Benzoin und dem sehr schwer löslichen Hydrobenzoin der Harn 2–3 Tage lang Glykuronausscheidung zeigte.

Für jede Substanz wurde natürlich ein besonderes Tier benutzt von 1–3 kg Gewicht. Die Versuchsperiode betrug jedesmal 5 Tage. Nach der Injektion von 1 g Substanz in 10 ccm Öl wurde am nächsten Tage dieselbe Menge noch einmal gegeben und der Harn bis zum Ende der Versuchs-

¹⁾ K. Klingenberg, Studien über Oxydationen aromatischer Substanzen im tierischen Organismus. Inaug. Dissert., Rostock 1891.

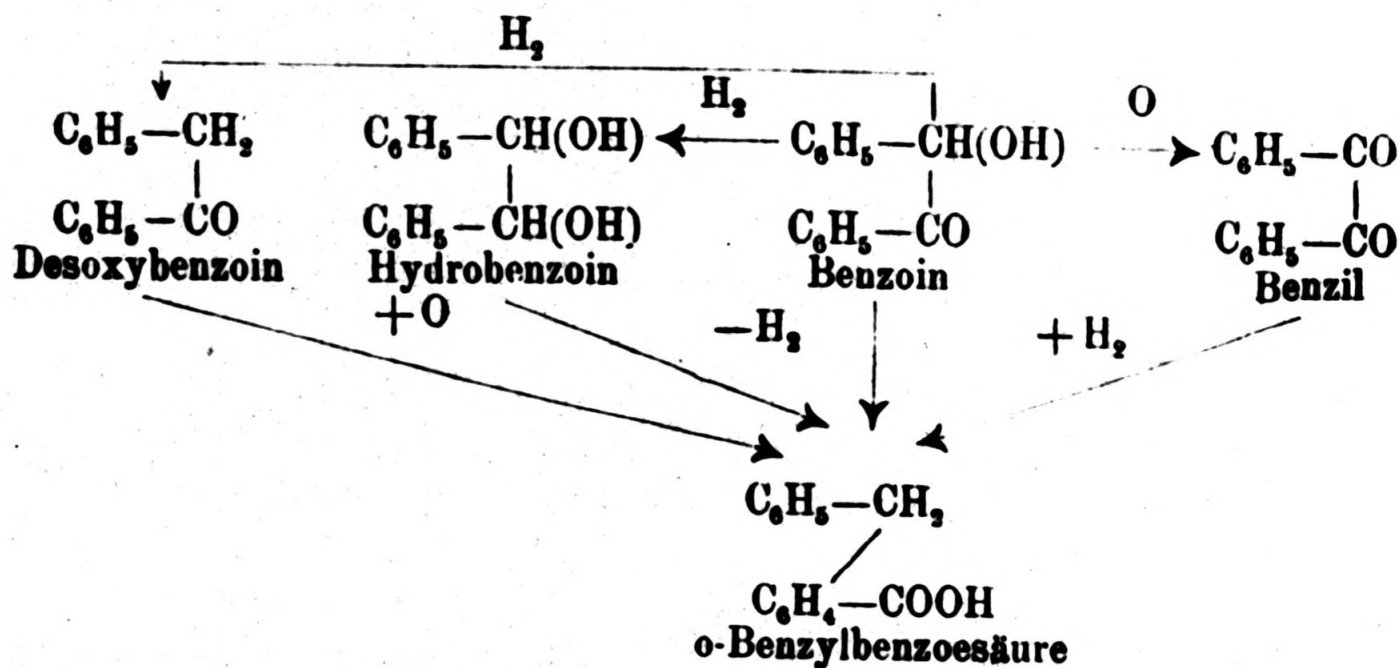
dauer sorgfältig gesammelt. Die Tiere vertrugen die Einspritzungen ohne Störung.

Nachdem festgestellt war, daß sich nach dem Ansäuern der filtrierten Harn keine der dargereichten Substanzen unverändert oder auch als Umwandlungsprodukt irgendwelcher Art mit Äther ausschütteln ließ, wurde der Glykuronpaarling auf dieselbe Weise isoliert wie beim Dibenzyl, die sich auch hier ausgezeichnet bewährte. Der Harn wird wieder zu 5% schwefelsauer gemacht und stundenlang unter Einleiten von Wasserdämpfen destilliert. Das ein wenig opaleszent getrübe Destillat war mit vereinzelt weißlichen Partikelchen durchsetzt und von nicht unangenehmem aromatischen Geruch, etwas an Benzoe und Vanille erinnernd. Äther nimmt die Substanz leicht und völlig aus dem Destillat auf und hinterläßt sie nach dem Entwässern der ätherischen Lösung mit Natriumsulfat in Form langer, büschelförmig angeordneter, ein wenig gelblich gefärbter Nadeln, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther bei 108—109° schmolzen. Kristallisiert man aus Benzol um, so erhält man völlig farblose Kristalle vom konstanten Schmelzpunkt 114°. In wundervoll zarten, über 1 cm langen, seidenglänzenden spitzen Nadelchen erhält man die Substanz, wenn man sie bei der Wärme des Wasserbades zwischen zwei Schälchen sublimiert. Sie wurde als *o*-Benzylbenzoesäure $C_6H_5-CH_2-C_6H_4-COOH$ erkannt.

Diese Säure löst sich in kaltem Wasser nur wenig, besser in heißem, sehr leicht in Alkohol, Äther, Chloroform und Benzol. Die heiß gesättigte wäßrige Lösung reagiert gegen Lakmus schwach sauer, verändert Kongorot aber nicht. Sie ist jedoch immerhin so stark dissoziiert, daß sie nach einigem Stehen eine Hämoglobinlösung in Methämoglobin umwandelt. Die Alkalisalze sind leicht wasserlöslich. Ein Calciumsalz wurde in langen glänzenden Nadeln aus alkoholischer Lösung auf Zusatz von Calciumchlorid erhalten. Das Silbersalz fällt als weißer flockiger Niederschlag beim Versetzen des Ammoniumsalzes mit Silbernitratlösung aus; es ist in Wasser fast unlöslich und färbt sich am Licht langsam dunkel.

Von einer Ermittlung der elementaren Zusammensetzung wurde abgesehen, da sie kaum eine zuverlässige Unterlage für die Beurteilung geboten hätte. Denn Benzylbenzoesäure ist mit Benzoin isomer und unterscheidet sich von gewissen Verwandten nur unwesentlich in der elementaren Zusammensetzung. Es gelang aber außer durch den Schmelzpunkt noch anderweitig den Beweis zu erbringen, daß Benzylbenzoesäure vorlag, und zwar *o*-Benzylbenzoesäure. Wenn man nämlich etwas von der fraglichen Substanz mit konz. Schwefelsäure einige Stunden im siedenden Wasserbade hält und dann nach dem Verdünnen mit Wasser mit warmem Benzol auszieht, so erhält man bei 155° schmelzende Nadelchen von Anthranol, die sich in der Kälte nur wenig in verdünnten Alkalien lösen, ziemlich gut aber in der Siedehitze unter Gelbfärbung. Die alkalische Lösung gibt mit diazotierter Sulfanilsäure einen violetten Azofarbstoff. Von den drei bekannten Benzylbenzoesäuren läßt sich nur die *o*-Verbindung in Anthranol überführen.

Außerhalb des Tierkörpers lassen sich unsere vier Substanzen durch einfache Reduktionen bzw. Oxydationen ineinander überführen. Im Organismus des Kaninchens gehen sie in *o*-Benzylbenzoesäure über:



Dabei handelt es sich bei Benzoin nur um eine intramolekulare Atomverschiebung, bei Desoxybenzoin und Hydrobenzoin außerdem um vorherige Oxydation, in ersterem Falle unter Sauerstoffaddition, im letzteren um Wegnahme von Wasserstoff. Der Übergang von Benzil in Benzylbenzoesäure

stellt sich in seinem Endergebnis als ein Reduktionsvorgang dar. Ob nicht bei dem Verhalten der vier verschiedenen Typen im Tierkörper insofern ein einheitlicher Prozeß vorliegt, als das Desoxybenzoin und Hydrobenzoin durch Oxydation, das Benzil durch Reduktion zunächst in Benzoin übergeht und dieses dann die Umlagerung erleidet, läßt sich in den vorgenommenen Untersuchungen nicht entscheiden. Eine andere Möglichkeit kann auch darin erblickt werden, daß die höheren Oxydationsstufen zunächst durch Reduktion in das verhältnismäßig gut lösliche Desoxybenzoin und dies dann sekundär unter Umlagerung zu Benzylbenzoesäure oxydiert wird. Die letztere Möglichkeit scheint uns insofern diskutabel, als Hydrobenzoin im Reagenzglas durch wasserentziehende Mittel un schwer eine intramolekulare Atomverschiebung erleidet und sich in Diphenylacetaldehyd $(C_6H_5)_2CH \cdot CHO$ umwandelt. Freilich ist diese Atomverschiebung eine andere, denn hier lagern sich, genau wie beim Behandeln von Benzil mit Ätzkali Benzil in Benzilsäure übergeht, symmetrisch endständige Phenylgruppen in asymmetrisch endständige um, während in vorliegenden Fällen sich eine endständige Phenylgruppe in eine aliphatische Kette einschleibt. Diese Tatsache scheint uns um so interessanter, als wir in der chemischen Literatur eine derartige Verschiebung von Radikalen bei unserer Körperklasse durch chemische Eingriffe extra corpus nicht erwähnt finden. Als zweiten Punkt möchten wir noch als erwähnenswert hervorheben, daß der durch die Umlagerung mittelständig gewordene Phenylrest den Benzylrest und die Carboxylgruppe in Ortho-Stellung zueinander enthält, während bei einfachen Oxydationen aromatischer Reste der Angriff des Sauerstoffs gewöhnlich in Para-Stellung zu einem bereits vorhandenen Radikal erfolgt.

Bringt man in eine wäßrige Lösung der o-Benzylbenzoesäure 0,01:100 Kaulquappen, so stellen diese alsbald ihre Bewegungen ein und erholen sich nur wieder, wenn man sie sofort nach erkennbarer Wirkung in frisches Wasser zurücksetzt. Beläßt man sie dagegen einige Stunden in der Giftlösung, so tritt eine weißliche Anätzung ein und eine Erholung erfolgt nicht mehr.

Daß es sich dabei aber nicht nur um eine Säurewirkung handelt, sondern um eine Wirkung des ganzen Moleküls, läßt die Tatsache, daß auch die mit Natriumcarbonat sorgfältig neutralisierte Lösung der Säure 1:10000 Kaulquappen innerhalb einiger Stunden tötet, erkennen.

Frösche ertragen von der neutralisierten Säure 0,1 g in 1 ccm in den Lymphsack gespritzt nicht mehr, sie gehen etwa innerhalb drei Stunden zu Grunde, ohne daß die Sektion makroskopisch einen Befund bietet.

Da die o-Benzylbenzoesäure als Natriumsalz in einer Konzentration 1:10000 Kaulquappen tötet und auch in Dosen von 0,1 g auf Frösche in kurzer Zeit tödlich wirkt, ist sie als giftiger anzusehen als ihre Muttersubstanzen, und es wird verständlich, warum der Organismus sie mit Glykuronsäure paart.

Diese Benzylbenzoylglykuronsäure wurde aus dem Harn eines Kaninchens, das Desoxybenzoin erhalten hatte, darzustellen versucht. Der mit Essigsäure stark angesäuerte Harn wird mit Bleiacetat ausgefällt, diese Bleifällung verworfen, und dann so lange mit basischem Bleiacetat versetzt, als noch ein Niederschlag entsteht. Nach dem Abfiltrieren wird dieser mit sehr verdünntem Bleiessig gründlich ausgewaschen und in Wasser suspendiert mit Schwefelwasserstoff zerlegt. In dem sauer reagierenden Filtrat stumpft man die Säure mit Ammoniak ab und konzentriert auf dem Wasserbade. Der sirupöse Rückstand wird nach dem Ansäuern mit viel ätherhaltigem Alkohol aufgenommen und diese Flüssigkeit bis auf ein geringes verjagt. Dann überläßt man im Exsiccator der Kristallisation. Man erhält so selbst nach vieltägigem Stehen eine noch gelblich gefärbte sirupartige Masse, die mit unregelmäßig kubischen Kristallen durchsetzt ist, welche letztere an der Luft alsbald zerfließen. 0,964 g der größten Kristalle ergaben zu 25 ccm Wasser gelöst im 200 mm-Rohr bei 20° eine Drehung von +3,15°.

Bringt man Kaulquappen in eine wäßrige Lösung von 1:300 der Benzylbenzoylglykuronsäure, so erscheinen die Tiere in den ersten 8 Stunden des Versuchs nicht beeinflusst; läßt man sie länger in der Lösung, so gehen allerdings einige von

ihnen zu Grunde, wohl infolge einer langsamen hydrolytischen Zerlegung der gepaarten Säure.

Immerhin erscheint uns das Ergebnis der Kaulquappenversuche mit Benzylbenzoesäure und Benzylbenzoylglykuronsäure eine Bestätigung der Auffassung, daß in dem Vorgang der Glykuronpaarung in erster Linie ein Entgiftungsvorgang zu erblicken ist. Gewiß mag in manchen Fällen zunächst eine Schaffung anderer Löslichkeitsverhältnisse in Betracht kommen, hier dürfte eine solche aber eine untergeordnete Rolle spielen. Denn die Benzylbenzoesäure ist an und für sich schon, und noch viel mehr in Form ihrer Alkalisalze, wasserlöslich und somit „harnfähig“, aber, u. a. wohl weil noch zu stark dissoziiert, ein Protoplasmagift, und erst durch Glykuronpaarung verliert sie diese Eigenschaft.

Benzilsäure.

Einem Kaninchen von 850 g wurden 2 g Benzilsäure mit Natronlauge neutralisiert innerhalb 24 Stunden eingespritzt, und der Harn von vier Tagen gesammelt. Säuert man diesen mit Mineralsäure stark an, so fällt ein weißer Niederschlag aus, der glatt in Äther übergeht. Kristallisiert man den Ätherrückstand mehrmals aus Benzol und dann aus siedendem Wasser um, so restieren weiße Nadeln, die bei 150° schmelzen und mit konz. Schwefelsäure eine prachtvoll violettstichig rote Farbenreaktion geben, also unveränderte Benzilsäure sind. Glykuronsäurereaktionen gibt der Harn nach Darreichung dieser Substanz nicht, Benzilsäure verläßt den Kaninchenkörper unverändert.

Wenn man im Reagenzglas Desoxybenzoin, Hydrobenzoin, Benzoin und Benzil und auch das Dibenzyl einer energischen Oxydation unterwirft, so erfolgt in allen Fällen einer Aufhebung der Bindung in der Mitte des Moleküls unter Übergang in Benzoesäure. Ein ähnlicher Vorgang wurde auch bei der Passage durch den Kaninchenorganismus erwartet. Die Ergebnisse der Versuche enttäuschten diese Erwartung. Es wurde stets versucht, aus den jeweiligen Harnportionen Benzoesäure auszuschütteln und in den Destillaten solche, wenn auch nur

spurweise, zu ermitteln, was niemals gelang. Die mittelständige aliphatische Gruppe verhält sich im Organismus also einer oxydativen Sprengung gegenüber viel resistenter als im Reagenzglas. — Eine zweite gewisse Enttäuschung kann man vielleicht darin erblicken, daß sich unsere Substanzen beim Warmblüter als Narkotika ganz indifferent erwiesen im Gegensatz zu ihrem starken narkotischen Effekt bei den Froschlarven, der hierbei den mancher therapeutisch verwerteten weit übertrifft. Einen Hinweis für den Grund dieser Tatsache scheinen uns die Versuche am Kaninchen insofern zu ergeben, als sie eine Umwandlung mit darauffolgender Paarung zeigen. Es müßte demnach diese Veränderung sofort nach der Resorption einsetzen und sofort quantitativ vor sich gehen, so daß keine Möglichkeit gegeben wäre, daß unveränderte Substanz durch den Kreislauf den nervösen Organen zugeführt würde.
