Beitrag zum forensisch-chemischen Nachweis

des

Thallin und Antipyrin im Thierkörper.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

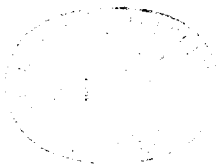
verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserl. Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

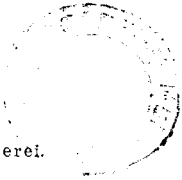
von

Edmund Blumenbach,
Rigenser.



Ordentliche Opponenten:

Prof. Dr. **A. Vogel.** — Prof. Dr. **B. Körber.** — Prof. Dr. **G. Dragendorff.**



Dorpat.
Druck von H. Laakmann's Buch- und Steindruckerei.
1885.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Dorpat, den 25. November 1885.

Nr. 479.

Decan: R a e h l m a n n.

Zur feierlichen

DOCTOR-PROMOTION

des Herrn

Edmund Blumenbach,

welche

Sonnabend, den 30. November 1885 4 Uhr Nachmittags,

im grossen Hörsaale der Kaiserlichen Universität

stattfinden wird,

laden ergebenst ein

Decan und Mitglieder

der medicinischen Facultät.

Dorpat,

im November 1885.

Dem Andenken meiner Eltern

gewidmet.

Alle meine hochverehrten academischen Lehrer bitte ich meinen Dank für die mir von ihnen zu Theil gewordene Anleitung bei meinen Studien entgegen zu nehmen.

Insbesondere aber spreche ich Herrn Professor Dr. G. Dragendorff an dieser Stelle meinen tiefgefühlten Dank aus für die liebenswürdige Unterstützung, die er mir mit Rath und That bei Abfassung der vorliegenden Arbeit hat angedeihen lassen.

Wenn auch vom Standpunkte der forensischen Medicin aus sowohl dem Thallin als auch dem Antipyrin keine hervorragende Bedeutung zuzusprechen ist, insofern als der Gerichtsarzt wohl nie eine durch dieselben bedingte Intoxication an der Leiche zu constatiren haben dürfte, beanspruchen sie dennoch ein gewisses Interesse, indem bei der ausgebreiteten Anwendung des Antipyrin namentlich, der Gerichtsarzt bei einer chemischen Untersuchung der Organe eines unter Vergiftungserscheinungen gestorbenen Individuums gar nicht so selten neben dem specifischen Körper, der die Intoxication bedingte, auch das Antipyrin, resp. wenn auch seltener, das Thallin antreffen kann. Daher dürfte denn eine genauere Kenntniss über das Verhalten dieser beiden Stoffe im Thierkörper nicht ganz unwesentlich sein.

I. Thallin.

Thallin ist ein von Scraup neuerdings auf synthetischem Wege dargestelltes und als Antipyreticum empfohlenes Alcaloid, welches als wein-, salz- namentlich aber als schwefelsaures Salz in den Handel gebracht ist, rein aber kaum Anwendung findet. Seinen Trivialnamen „Thallin“ verdankt es der Eigenschaft sich mit oxydirenden Mitteln schön grün zu färben, während sein eigentlicher Name in der Chemie: Tetrahydroparachinanisol ist. Zu meinen Untersuchungen, die im pharmaceutischen Institute zu Dorpat angestellt wurden, bediente ich mich ausschliesslich des schwefelsauren Thallin, welches ich durch die pharmaceutische Handels-Gesellschaft in St. Petersburg bezog. Dasselbe stellte ein weisses Krystallmehl dar und liess unter dem Mikroskope säulenförmige Krystalle erkennen.

Die Litteratur, die sich mit dem Thallin beschäftigt, ist keine sehr umfangreiche, welcher Umstand durch die Neuheit des Stoffes allein schon erklärt wird. Die meisten der erschienenen Monogra-

phien beschäftigen sich nun aber wiederum mit der klinischen Bedeutung des Thallin, und gehören dieselben natürlich nicht in den Bereich der vorliegenden Arbeit. Eingehend hat sich G. Vulpius [1]) mit der Chemie des Thallin beschäftigt, und lasse ich in Folgendem einen kurzen Auszug seiner Beobachtungen folgen, die ich im Allgemeinen auch bestätigen kann.

Das schwefelsaure Thallin riecht angenehm nach Anisöl, ist ein weisses krystallinisches Pulver, welches sich in fünf Theilen Wasser und hundert Theilen Alcohol löst. Ueber 100° erhitzt schmelzen die Krystalle, bräunen sich und geben eine schwarze sich aufblähende Kohle. Als bestes Reagens für das Thallin empfiehlt Vulpius eine verdünnte Eisenchloridlösung. Einige Tropfen derselben zu einer Thallinlösung hinzugefügt, färben dieselbe prachtvoll smaragdgrün. Natriumthiosulfat färbt diese grüne Flüssigkeit violett, dann weinroth; Oxalsäure färbt dieselbe gelb; concentrirte Schwefelsäure lässt dieselbe unverändert.

Ferner finden wir in einer Arbeit von R. von Jaksch [2]) einige Beobachtungen über das Thallin, die sich namentlich auf das Verhalten des Thallin-Harns beziehen. Derselbe ist dunkel braun gefärbt mit einem Stich in's Grüne. Eisenchlorid zum Harn hinzugesetzt, färbt denselben purpurroth. Aether ent-

---

1) Archiv der Pharmacie. Bd. XI.

2) Wiener med. Wochenschrift 1884 Nr. 48 u. Zeitschr. f. klin. Med. VIII. pag. 442 u. 517.

zieht dem nicht angesäuerten Harn einen mit Eisenchlorid sich grün färbenden, dem angesäuerten Harn einen mit Eisenchlorid sich roth färbenden Körper.

A. Reactionen des Thallin.

Es folge nun zunächst eine kurze Zusammenstellung der Reactionen des Thallin, wobei im Allgemeinen hervorgehoben werden kann, dass wässrige Thallinlösungen durch oxydirende Mittel grün gefärbt werden, und diese Grünfärbung durch reducirende Mittel zum Schwinden gebracht wird. Bei der Prüfung der Reactionen wandte ich eine Thallinlösung von 1 : 100 an, mit Ausnahme der besonders angeführten Fälle:

1) Silbernitratlösung bewirkt eine grüne Färbung.
2) Goldchlorid bewirkt grüne Färbung auch noch bei einer Thallinlösung von 1 : 100,000.
3) Saures chromsaures Kali giebt in einer vorher mit H_2SO_4 gut angesäuerten Lösung schöne smaragdgrüne Färbung.
4) Vanadin-Schwefelsäure färbt grün.
5) Jodjodkalium und Jodwasser geben beide eine dunkelbraune Färbung, die in ein schmutziges Grün übergeht.
6) Concentr. Schwefelsäure und Rohrzucker geben mit dem Thallinpulver eine schöne rothe Färbung.
7) Platinchlorid färbt gelbgrün.

8) Conc. Schwefelsäure, mit etwas conc. Salpetersäure versetzt, giebt beim Erwärmen prachtvolle Rothfärbung.

9) Kaliumeisencyanid bewirkt in einer angesäuerten Thallinlösung Grünfärbung.

10) Chlorwasser bedingt Grünfärbung.

11) Rauchende Salpetersäure färbt nach vorsichtigem Zusatz beim Erhitzen Thallinlösung schön roth, ebenso verd. Salpetersäure. Dämpfe rauchender Salpetersäure färben Thallinsubstanz roth und verwandeln es in eine braune Masse.

12) Eisenchlorid giebt noch bei einer Thallinlösung von 1 : 10,000 schöne smaragdgrüne Färbung und ist die Grünfärbung noch bei einer Thallinlösung von 1 : 100,000 zu erkennen. Der Schärfe dieser Reaction wegen, die allerdings in ähnlicher Weise auch dem Goldchlorid zukommt, wurde das Eisenchlorid bei allen Versuchen angewandt. Das Goldchlorid war schon seines hohen Preises wegen unzweckmässig und zudem vollständig zu entbehren.

13) Chlorkalklösung bewirkt in einer mit verd. Schwefelsäure angesäuerten Thallinlösung schöne Grünfärbung.

14) Quecksilberoxydnitrat giebt grüne Färbung.

15) Zinkchlorür bewirkt einen weissen Niederschlag.

16) Kaliumwismuthjodid ruft einen orange-rothen Niederschlag hervor.

17) Phosphormolybdänsäure giebt einen grüngelben Niederschlag, der nach Zusatz von einen Tropfen verdünnter Schwefelsäure beim Erwärmen schön grünblau wird.

18) Kaliumquecksilberjodid giebt einen gelben Niederschlag.

19) Kaliumkadmiumjodid giebt einen hellrosa Niederschlag.

20) Phosphorwolframsäure giebt einen weissen Niederschlag,

21) Nitroprussidnatrium bewirkt einen grünblauen Niederschlag.

22) Pikrinsäure macht einen gelben Niederschlag.

B. Gerichtlich - chemischer Nachweis des Thallin.

Bei allen meinen Versuchen wurde das Thallin aus den Organen resp. thierischen Flüssigkeiten nach der von Professor Dr. G. Dragendorff[1]) angegebenen Methode isolirt. Zunächst wurde mit wässriger Thallinlosung von 1 : 10000, von der je 100 Ccm. genommen wurden, das Verhalten des Thallin gegenüber den Ausschüttelungsflüssigkeiten, von denen je 1/2 Volum genommen wurde, geprüft und mag nachstehende

1) G. Dragendorff. Ermittelung der Gifte. St. Petersburg 1876.

Tabelle die Resultate veranschaulichen. Die Rückstände der jedesmaligen Ausschüttelung wurden auf Uhrschälchen verdunstet und dann zum Verdunstungsrückstand ein Tropfen Eisenchlorid gesetzt. Die ammoniakalischen Verdunstungsrückstände wurden in saurem Wasser gelöst.

	Saure Ausschüttelung. Verdunstungsrückstand.	Ammoniakalische Aussch. Verdunstungsrückstand.
Petrolaether	Keine Reaction	Ziemlich deutl. Grünfärbung.
Benzin	Deutliche Grünfärbg.	Starke Grünfärbg.
Chloroform	Schwache Grünfärbg.	„
Aether	Ganz schwache Grünfg.	Deutliche Grünfärbg.

Ich wählte nun für meinen Versuch zur sauren Ausschüttelung den Petrolaether, um Fette, Farbstoffe etc. zu entfernen, während ich für die alcalische Ausschüttelung mich zwischen dem Chloroform und Benzin für das letztere entschied.

Bevor ich jedoch es unternahm das Thallin nach vorheriger Eingabe aus den Organen resp. Excreten zu isoliren, versuchte ich erst dasselbe in thierischen Flüssigkeiten und Mischungen, denen ich das Alcaloid direct zugesetzt hatte, nachzuweisen, und zwar wählte ich dazu Blut, Harn und einen künstlich präparirten Speisebrei.

I. Nachweis im Blut.

Von vier Portionen frischen Rinderblutes von je 100 Ccm. wird zur ersten 0,01, zur zweiten 0,005

und zur dritten Portion 0,001 Thallin hinzugesetzt, während die vierte Portion frei bleibt.

Jede Portion nun wird mit 20 Tropfen verdünnter Schwefelsäure angesäuert, einige Zeit stehen gelassen und darauf mit dem dreifachen Volumen Alcohol (96° Tr.) übergossen, dann in der Kälte 24 Stunden macerirt, dann filtrirt, der Alcohol auf dem Wasserbade abdestillirt und der Rückstand nun erst mit Petroläther und darauf, nachdem er mit Ammoniak alcalisch gemacht worden, mit Benzin ausgeschüttelt. Die Verdunstungsrückstände der Petrolätherausschüttelungen ergaben in keinem Falle eine Reaction mit Eisenchlorid, während diejenigen der Benzinausschüttelungen sich folgendermassen verhielten:

I. Portion (0,01) gab sehrdeutliche Reaction mit F_2Cl_6
II. „ (0,005) „ deutliche „ „ „
III. „ (0,001) „ schwache „ „ „
IV. „ (nihil) „ keine „ „ „

Die Rückstände waren immer amorph.

2. Nachweis im Harn.

Von vier Portionen normalen Harns von je 100 Ccm. wird zur ersten Portion 0,01, zur zweiten 0,005, zur dritten 0,001 Thallin hinzugesetzt, während die vierte Portion ohne Alcaloidzusatz bleibt. Darauf wird sofort die Ausschüttelung vorgenommen. Auch hier ergaben die Verdunstungsrückstände der sauren

Ausschüttelungen keine Reaction, während diejenigen der ammoniakalischen Auschüttelungen sich so verhielten:

I.	Portion	(0,01)	gab	sehr	deutliche	Reaction	mit	F_2Cl_6
II.	„	(0,005)	„	„	„	„	„	„
III.	„	(0,001)	„		deutliche	„	„	„
IV.	„	(nihil)	„		keine	„	„	„

3. Nachweis im Speisebrei.

Um mir einen künstlichen Speisebrei herzustellen, wurden je 30 Grm. gekochter Kartoffeln, gekochten Fleisches, gekochten Sauerkohls und trocknen Brodes fein zerkleinert, mit 500 Ccm. Wasser übergossen und auf kurze Zeit in die Wärme gestellt. Darauf wurde 0,1 g. Diastase zugesetzt und der Brei 8 Stunden bei 40 ° digerirt. Darauf wurden 4 Ccm. zwanzigfachen Witte'schen Pepsinweines und 8 Ccm. Salzsäure (33 %) zugesetzt und die Masse 10 Stunden in der Wärme (40 °) stehen gelassen. Dann wurde die ganze Masse in 4 Portionen getheilt und zur ersten 0,01, zur zweiten 0,005, zur dritten 0,001 Thallin hinzugesetzt, während die vierte Portion wiederum ohne Alcoloidzusatz blieb. Diese vier Portionen wurden nun auf 24 Stunden in die Wärme gestellt, dann jede Portion mit dem dreifachen Volumen Alcohol übergossen und 24 Stunden in der Kälte stehen gelassen. Darauf wurde filtrirt, der Alcohol auf dem Wasserbade abdestillirt, der Rückstand wie-

der filtrirt und nun erst sauer mit Petrolaether und darauf ammoniakalisch mit Benzin ausgeschüttelt. Auch hier ergaben die Verdunstungsrückstände der sauren Ausschüttelungen keine Reaction, während diejenigen der ammoniakalischen sich folgendermassen verhielten:

I.	Portion	(0,01)	gab	überaus deutliche	Reaction	mit	F_2Cl_6
I.	„	(0,005)	„	deutliche	„	„	„
III.	„	(0.001)	„	schwache	„	„	„
IV.	„	(nihil)	„	keine	„	„	„

4. Versuche an Thieren.

Als Versuchsobjecte dienten mir Hunde und Katzen, von denen jedoch Letztere weit empfindlicher gegen das Thallin sich zeigten als Hunde. Meine ersten Beobachtungen und Versuche gingen nun dahin im Harn das Thallin nachzuweisen, nachdem ich dasselbe den Thieren durch die Schlundsonde oder auch durch subcutane Einspritzungen beigebracht hatte.

Versuch I. Kater von 2600 Gramm Körpergewicht erhält 0,25 Gr. Thallin durch die Schlundsonde. Nach 27 Stunden lässt er 85 Ccm. eines dunkelbraunen Harns mit einem Stich ins Grüne[1]); nach 20 Stunden wurden 65 Ccm. eines bedeutend helleren aber noch dunkeln Harns erhalten, und wurden zugleich jetzt 28 Gr. Faeces entleert. 12 Stun-

1) Farbenscala von Radde: 7 : C.

darauf liess das Thier 58 Ccm. eines ganz hellen, klaren Harns. Alle drei Portionen wurden nach einander erst sauer mit Petrolaether und darauf alcalisch mit Benzin ausgeschüttet. Es liess sich jedoch durch Eisenchlorid kein Thallin nachweisen. Auch die Faeces wurden untersucht, und zwar wurden sie mit 100 Ccm. destillirten Wassers übergossen, mit 20 Tropfen verdünnter Schwefelsäure angesäuert, 12 Stunden in der Wärme (40 °) digerirt, darauf colirt, mit dem dreifachen Volumen Alcohol (96 ° Tr.) übergossen und auf 24 Stunden in die Kälte gestellt; darauf filtrirt, der Alcohol auf dem Wasserbade abdestillirt, wieder filtrirt und nun erst mit Petrolaether und darauf alkalisch mit Benzin ausgeschüttelt. Es konnte kein Thallin nachgewiesen werden.

Versuch II. Derselbe Kater erhält nach 6 Tagen 0,5 Gr. Thallin durch die Schlundsonde, worauf er bald zu schwitzen anfängt, theilnamlos daliegt und nach einiger Zeit erbricht. Nach 16 Stunden erhielt ich eine Portion Harn von ca. 15 Ccm., der dunkelbraun mit einem Stich ins Grüne [1]) gefärbt war. Nach 24 Stunden hatte das Thier eine zweite Portion Harn von 25 Ccm gelassen, der eswas heller als der erste Harn war. Am vierten Tage nach der Eingabe stirbt das Thier. In der ersten Portion Harn konnte kein Thal-

1) Radde's Farbenscala. 7 c.

lin nachgewiesen werden. Bei der zweiten Portion gab der Verdunstungsrückstand der alcalischen Ausschüttelung eine schwache Grünfärbung mit Eisenchlorid. Das Thier wurde secirt, wobei sich nichts Abnormes nachweisen liess und die Leber auf das Thallin hin geprüft. Das Organ wurde fein zerkleinert und dann ganz so behandelt, wie ich es eben für die Faeces beschrieben habe. Es liess sich kein Thallin nachweisen.

Versuch III. Kater von 3800 Gr. Körpergewicht erhält durch die Schlundsonde 1,5 Gr. Thallin. Das Thier fängt an kolossal zu schwitzen und erbricht schleimige Massen, in denen sich deutlich durch Eisenchlorid Thallin nachweisen lässt. Nach 20 Stunden erhielt ich 85 Ccm. eines dunkelgrünbraunen Harns (Radde's Farbenscala: 7. c). Hierauf nach 24 Stunden hatte der Kater 60 Ccm. Harn von derselben Beschaffenheit gelassen. Darauf erhielt ich nach 6 Stunden eine dritte Portion ziemlich hellen und nach 18 Stunden eine vierte Portion ganz hellen Harns. Die Verdunstungsrückstände der Benzinausschüttelungen der beiden ersten Portionen zeigten eine schwache Grünfärbung durch Eisenschlorid, während die dritte Portion sie nicht mehr zeigte.

Versuch IV. Kater von 1750 Gr. Körpergewicht erhält subcutan 0,5 Gr. Thallin. Nach 8 Stunden lässt das Thier 33 Ccm. Harn, der hellbraun mit

einem Stich in's Grüne gefärbt ist (Radde: 7. f). 14 Stunden darauf 40 Ccm. Harn von derselben Beschaffenheit nnd nach 24 Stunden 95 Ccm. Harn, der hell ist. Sowohl die Verdunstungsrückstände der sauren, wie der alcalischen Ausschüttelungen ergaben bei den ersten beiden Portionen Grünfärbung durch Eisenchlorid, während die dritte sie nicht mehr zeigte.

Versuch V Kater von 3400 Gr. erhält subcutan 0,75 Gr. Thallin. Erste Portion Harn nach 18 Stunden. Nach 16 Stunden eine zweite Portion von 100 Ccm , der dunkelbraun mit einem Stich in's Grüne gefärbt ist. Eine dritte Portion von 75 Ccm., die schon ziemlich hell gefärbt ist, wurde nach 20 Stunden gesammelt. Der alcalische Verdunstungsrückstand der ersten Portion und der saure und alcalische Verdunstungsrückstand der zweiten Portion gaben mit Eisenchlorid Grünfärbung; diejenigen der dritten Portion zeigten sie nicht mehr.

Versuch VI. Hund von 6000 Gr. Körpergewicht erhält durch die Schlundsonde 0,5 Gr. Thallin. Erste Portion Harn nach 4 Stunden (40 Ccm.). Zweite Portion nach 14 Stunden (200 Ccm.); diese beiden Portionen waren braun mit einem Stich in's Grüne gefärbt. Dritte Portion nach 24 Stunden, hellbraun gefärbt (250 Ccm.). Vierte Portion nach 22 Stunden (180 Ccm.), ist ganz hell und klar. Der saure und alcalische Verdunstungsrückstand der ersten, und die alcalischen Verdunstungsrückstände der zweiten und

dritten Portion ergaben mit Eisenchlorid eine Grünfärbung.

Versuch VII. Hund von 10,000 Gr. Körpergewicht erhält 0,75 Gr. Thallin durch die Schlundsonde. Erste Portion Harn nach 24 Stunden 65 Ccm., war dunkelbraun mit einem Stich in's Grüne (Radde 7. c). Eine zweite Portion nach 30 Stunden gelassen, war hellbraun (Radde 35. i). Nach 12 Stunden eine dritte Portion Harn, der ziemlich hell ist. Die Verdunstungsrückstände verhielten sich ganz ähnlich wie beim vorigen Versuch.

Bei allen diesen Versuchen wurde der Harn nach den von Hilger und Rosenbach angegebenen Methoden auf Gallenfarbstoff geprüft, doch mit negativem Erfolge.

Es folgten nun noch einige Versuche, bei denen die von R. v. Jaksch angegebene Färbung des Thallinharns nach directem Zusatze von Eisenchlorid geprüft wurde, und zwar konnte durch 3 Versuche dieser Art die Richtigkeit der R. v. Jaksch'schen Angabe bestätigt werden. Ich verfuhr so, dass ich zuerst zu einigen Ccm. Thallinharn 1 Tropfen Eisenchlorid hinzufügte, die gefällten Phosphate abfiltrirte und nun zum filtrirten Harn noch 1 Tropfen Eisenchlorid hinzusetzte, worauf denn auch der Harn eine dunkelbraunrothe Färbung annahm. Einen mit F_2Cl_6 sich roth färbenden Körper, wie R. v. Jaksch ihn erhalten, konnte ich aber dem Harn durch Aether nicht entziehen.

Versuche das Thallin in den einzelnen Organen nachzuweisen.

Versuch VIII. Kater von 3800 Gr. Körpergewicht erhält 0,5 Gr. Thallin durch die Schlundsonde. Strangulation nach $1^1/_2$ Stunden, Section nach 6 Stunden, welche ausser den Zeichen des Erstickungstodes nichts Auffälliges bemerken lässt. Folgende Organe wurden wie hier, so auch bei allen andern folgenden Versuchen auf das Thallin geprüft: 1) Herz und Blut, 2) Lunge, 3) Milz, 4) Magen, 5) Dünndarm, 6) Dickdarm, 7) Blase, 8) Nieren, 9) Leber, 10) Muskel, 11) Gehirn. Nachdem die Organe möglichst fein zerkleinert worden, wurden sie in ganz derselben Weise wie ich es bei den Faeces beschrieben habe, auf das Thallin untersucht. Nachstehende Tabelle möge die Resultate veranschaulichen:

	Verd. Rückstand der sauren Aussch.	Verd. Rückstand der alcalischen Aussch.
Herz u. Blut	Keine Reaction	Deutliche Grünfärbung
Lungen	,,	Schwache Grünfärbung
Milz	,,	Deutliche Grünfärbung
Magen	Deutliche Grünfärb.	Sehr deutl. Grünfärbg.
Dünndarm	,,	Deutliche Grünfärbung
Dickdarm	Keine Reaction	Keine Reaction
Blase	,,	Deutliche Grünfärbung
Nieren	Schwache Grürfärbg.	Sehr deutl. Grünfärbg.
Leber	Sehr deutl. Grünfärbg.	Konnte nicht untersucht werden.
Muskel	Keine Reaction	Deutliche Grünfärbung
Gehirn	,,	,,

Versuch IX. Hund von 6000 Gr. Körpergewicht erhält 0,75 Gr. Thallin durch die Schlundsunde. Strangulation nach 2 Stunden und Section nach 18 Stunden. Der Magen stark angefüllt mit groben unzerkleinerten Brodmassen. Die Blase enthält klaren, hellen Harn.

	Verd. Rückstand der sauren Aussch.	Verd. Rückstand der alcalischen Aussch.
Herz u. Blut	Keine Reaction	Schwache Grünfärbung
Lungen	,,	,,
Milz	,,	,,
Magen	,,	Sehr deutl. Grünfärbg.
Dünndarm	,,	,,
Dickdarm	,,	Keine Reaction
Blase	,,	Schwache Grünfärbung
Nieren	,,	,,
Leber	,,	,,
Muskel	,,	,,
Gehirn	Schwache Grünf.	,,

Die Resorbtion des Thallin war in diesem Falle wahrscheinlich durch die starke Anfüllung des Magens beeinträchtigt worden.

Versuch X. Hund von 6000 Gr. Körpergewicht erhält 1,5 Gr. Thallin subcutan. Section 2 Stunden nach der 4 Stunden nach der Eingabe erfolgten Strangulation. Blase leer, sonst nichts Auffälliges.

	Verd. Rückstand der sauren Aussch.	Verd. Rückstand der alkalischen Aussch.
Herz u. Blut	Deutl. Grünfärb.	Schmutzige Grünfärbg.
Lungen	Keine Reaction	Keine Reaction

	Verd. Rückstand der sauren Aussch.	Verd. Rückstand der alkalischen Aussch.
Milz	Keine Reaction	Keine Reaction
Magen	,,	,,
Dünndarm	,,	,,
Dickdarm	,,	Schmutzige Grünfärbg.
Blase	,,	Schwache Grünfärbung
Nieren	Schwache Grünf.	Schmutzige Grünfärbg.
Leber	,,	Schmutzig-braungrün
Muskel	Keine Reaction	Keine Reaction
Gehirn	,,	,,

Versuch XI. Kater von 5000 Gr. Körpergewicht erhält 1,0 Gr. Thallin durch die Schlundsonde; darauf Unterbindung des Oesophagus, Strangulation nach 3 Stunden. Section bald darauf.

	Verd. Rückstand der sauren Aussch.	Verd. Rückstand der alcalischen Aussch.
Herz u. Muskel	Schwache Grünf.	Keine Reaction
Blut	Keine Reaction	,,
Lungen	Keine Reaction	Ziemlich deutl. Grünf.
Milz	,,	Schwache Grünfärbg.
Magen	Starke Grünfärb.	Starke Grünfärbung
Dünndarm	Keine Reaction	Deutliche Grünfärbung
Dickdarm	,,	Keine Reaction
Blase	,,	,,
Nieren	Schwache Grünf.	Schwache Grünfärbg.
Leber	Keine Reaction	,,
Gehirn	,,	Keine Reaction

Versuch XII. Hund von 5000 Gr. Körpergewicht erhält 1,0 Gr. Thallin durch die Schlund-

sonde. Strangulation nach 3 1/2 Stunden, Section nach 3 Stunden. Die Organe werden fein zerkleinert in leicht verkorkten Flaschen 3 Wochen lang im warmen Zimmer stehen gelassen, um den Einfluss der Fäulniss auf das Thallin zu untersuchen. Ein kleiner Theil der Leber und eine Niere wurden gleich auf das Thallin geprüft.

	Verd. Rückstand der saueren Aussch.	Verd. Rückstand der alcalischen Aussch.
Leber	Deutliche Grünfärbung	Deutliche Grünfärbung
Niere	Schwache Grünfärbung	,,

Nachdem die Organe 3 Wochen lang im warmen Zimmer gestanden, wurden sie in ganz derselben Weise wie bei den früheren Versuchen auf das Thallin untersucht.

	Verd. Rückstand der saueren Aussch.	Verd. Rückstand der alkalischen Aussch.
Herz u. Blut	Keine Reaction	Schwache Grünfärbung
Lungen	,,	Keine Reaction
Milz	,,	Ganz schwache Grünf.
Magen	Dunkelgrüne Färb.	Starke Grünfärbung
Dünndarm	Keine Reaction	Keine Reaction
Dickdarm	,,	,,
Blase	Schwache Grünf.	Schwache Grünfärbung
Nieren	Keine Reaction	Keine Reaction
Leber	,,	,,
Muskel	,,	,,
Gehirn	,,	Ganz schwache Grünf.

Resumé.

Das Thallin ist, auch wenn nur relativ geringe Mengen dem Organismus einverleibt wurden, nach der Dragendorff'schen Methode in den Organen, resp. thierischen Flüssigkeiten, nachweisbar, doch gelingt der Nachweis nach subcutaner Einspritzung des Thallin weniger deutlich und nur unvollkommen. Das Thallin unterliegt ferner im Organismus einer bald eintretenden Zersetzung und wird auch durch den Harn nur ein ganz geringer Theil unzersetzt ausgeschieden, während andrerseits die dunkelgrünlich-braune Farbe des Thallinharn's durch ein Zersetzungsproduct des Thallin bedingt ist. Während ich bei meinen einleitenden Versuchen niemals nachweisen konnte, dass auch schon der Verdunstungsrückstand der Petrolaetherausschüttelung eine Grünfärbung mit Eisenchlorid ergab, fand sich dieselbe sowohl beim Harn als auch bei der sauren Ausschüttelung der Organe. Wie gesagt ist diese Grünfärbung bedingt durch ein Zersetzungsproduct des Thallin. Eine gewisse Resistenz gegen die Fäulniss besitzt aber das Thallin nichts destoweniger, indem ich beim Versuch XII auch nachdem die Organe einem dreiwöchentlichen Fäulnissprocess unterlegen hatten, im Magen eine überaus deutliche Thallinreaction erhielt. Auch einige andere Organe hatten eine schwache Thallinreaction ergeben.

II. Antipyrin.

Das Antipyrin ist ein von Knorre in neuerer Zeit auf synthetischem Wege dargestelltes sauerstoffhaltiges Alcaloid und nach Schweissinger[1]) wahrscheinlich ein Derivat des Oxymethylchinicin; es steht wahrscheinlich nahe dem Dimethyloxychinicin. Den Namen Antipyrin verdankt es seiner Wirkung bei fieberhaften Zuständen, und hat es sich in der kurzen Zeit, in der es im Gebrauch ist, schon einer grossen Verbreitung und Anerkennung zu erfreuen. Auch die Litteratur des Antipyrin ist schon keine ganz kleine, doch sind es meist Arbeiten, die vom klinischen resp. physiologischen Standpuncte aus sich mit dem Antipyrin beschäftigen und daher nicht in den Rahmen der vorliegenden Arbeit hineinpassen.

Von Dr. Otto Schweissinger in Heidelberg ist in seiner eben citirten Arbeit das Antipyrin vom chemischen Standpuncte aus näher beleuchtet worden,

---

1) „Ueber Antipyrin und einige Reactionen desselben" von O. Schweissinger.

und kann ich mich seinen Ausführungen vollkommen anschliessen. Es ist ein sauerstoffhaltiges Alcaloid, welches mit Säuren Salze bildet und im Gegensatz zum Thallin vornehmlich als reines Alcaloid in den Handel gebracht wird. Es stellt ein röthlich-weisses krystallinisches Pulver dar und zeigt unter dem Mikroskope kleine Blättchen und unvolkommene Säulen. Seine Löslichkeit in Wasser, namentlich in heissem ist eine grosse. Bei 15° werden 10 Theile des Antipyrin von 6 Theilen Wasser gelöst, und erhält man aus der wässrigen Lösung beim Verdunsten lange rhombische Säulen, während aus einer aetherischen Lösung das Antipyrin in glänzenden Blättchen oder kleinen schiefen Säulen herauskrystallisirt, je nachdem ob die Lösung schnell oder langsam verdunstet wurde. Aether löst beiläufig das Antipyrin im Verhältnisse von 50 : 1. Beim Erhitzen schmilzt das Antipyrin, wird roth und lässt einen braunen Rückstand nach. Beim Erwärmen mit Salpetersäure (1,85) färbt es sich roth und scheidet schliesslich ein purpurnes Oel und einen braunen harzigen Körper aus. Als Reagentien empfiehlt Schweissinger Eisenchlorid, Salpetrige Säure und rauchende Salpetersäure, auf welche wir noch zurückkommen.

Im Harn kann man das Antipyrin nach G. Rosenfeld's[1]) Beobachtungen nachweisen, indem man

1) Chemisches Centralblatt 1884.

demselben einige Tropfen Eisenchlorid zusetzt, die eine rothbraune Färbung des Harns bedingen. Im Gegensatze zur Acettessigsäure erhält man bei Gegenwart von Antipyrin diese Reaction auch nach dem Erhitzen des Harns.

A. Reactionen des Antipyrin.

Als beste Reagentien für das Antipyrin sind auch von mir die von Schweissinger empfohlenen erkannt worden, nämlich eine verdünnte Eisenchloridlösung und die rauchende Salpetersäure. Erstere färbt Antipyrinlösungen und Antipyrin selbst schön rothbraun, während die rauchende Salpetersäure eine schöne Grünfärbung hervorruft. Um die Schärfe dieser beiden Reactionen zu prüfen, stellte ich mir verschieden starke wässrige Antipyrinlösungen her und nahm zu den Reactionen je einen Ccm. der Lösung, während von der Eisenchloridlösung 1 Tropfen, von der rauchenden Salpetersäure 2—3 Tropfen genommen wurden. Nachstehende kleine Tabelle möge die Resultate veranschaulichen:

	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:5000	1:10,000	1:20,000	1:50,000
Eisenchlorid	dunkelbraunroth	Schönes	Rothbraun		hellbraun		bräunlich	hellgelb
Rauchende Salpeters.	schönes Grün		Grün	Hellgrün	Schwaches	Hellgrün		

Was die übrigen Reactionen des Antipyrin anbetrifft, so erhält man fast mit allen Alcaloidreagentien Niederschläge resp. Färbungen. Zur Prüfung der Reactionen wurde hier jedesmal ein Ccm. einer Lösung von 1 : 100 genommen.

1) Conc. Schwefelsäure mit etwas rauchender Salpetersäure zersetzt giebt beim Erwärmen eine dunkel-rothe Färbung.
2) Vanadinschwefelsäure ruft in einer wässrigen Lösung eine langsam eintretende Grünfärbung hervor.
3) Rauchende Salpetersäure färbt trockenes Antipyrin schön dunkelroth.
4) Nesslers Reagens ruft gelb-weissen Niederschlag hervor.
5) Quecksilberchlorid giebt einen weissen Niederschlag.
6) Kaliumquecksilberjodid ruft in einer angesäuerten Lösung einen gelb-weissen Niederschlag hervor, auch noch bei einer Antipyrinlösung von 1 : 1000.
7) Kaliumkadmiumjodid giebt bei einer sauren Thallinlösung einen weissen Niederschlag, auch noch bei 1 : 1000.
8) Jodjodkalium giebt roth-braunen Niederschlag auch noch bei 1 : 1000.
9) Ferrocyankali giebt in einer angesäuerten Lösung einen hellgrünen Niederschlag, der beim Erwärmen blaugrün wird.
10) Kaliumwismuthjodid giebt gelb rothen Nieder-

schlag, auch noch in einer Antipyrinlösung von 1 : 1000

11) Gerbsäure bewirkt einen gelbweissen Niederschlag.
12) Phosphorwolframsäure bedingt in einer angesäuerten Lösung einen weissen Niederschlag.
13) Goldchlorid giebt weiss-gelblichen Niederschlag.
14) Zinnchlorür ruft in einer Antipyrinlösung von 1 : 20 einen dicken weissen flockigen Niederschlag hervor.
15) Pikrinsäure bedingt einen gelben Niederschlag.
16) Platinchlorid ruft einen orange-farbigen Niederschlag hervor.

Zu meinen Untersuchungen benutzte ich Antipyrin, welches ich aus der Apotheke des Herrn Köhler in Dorpat bezogen hatte. Es präsentirte sich als ein röthlich-weissgraues Pulver, welches im Wesentlichen alle von Schweissinger angeführten Eigenthümlichkeiten zeigte.

B. Gerichtlich-chemischer Nachweis des Antipyrin.

Zunächst prüfte ich auch hier das Verhalten der Ausschüttelungsflüssigkeiten gegen das Antipyrin und fand, dass Petroläther garnicht, Chloroform, Benzin und Amylalcohol sowohl in saurer, als auch alcalischer Ausschüttelung das Antipyrin auf-

nehmen. Am besten thaten es Benzin und Chloroform, und zog ich ersteres dem Chloroform vor, ging aber bei meinen letzten Versuchen doch zum Chloroform über, weil es sich im Laufe meiner Untersuchungen deutlich erwies, dass Chloroform in viel höherem Grade das Antipyrin aufnimmt als Benzin. Bei allen Versuchen also schüttelte ich erst sauer mit Petroläther aus, um Fette, Farbstoffe etc. zu entfernen und darauf alcalisch mit Benzin resp. Chloroform. In Bezug auf die Technik und die Methode der Untersuchungen verweise ich auf das über diesen Punct beim Thallin Angeführte. Als Reagens benutzte ich auch hier wieder das Eisenchlorid, weil die Reaction damit an Schärfe und Deutlichkeit nichts zu wünschen übrig liess. Bemerken will ich noch, dass die Verdunstungsrückstände der alcalischen Ausschüttelungen nicht in angesäuertem Wasser gelöst werden durften, weil die Gegenwart einer anorganischen Säure die Eisenchloridreaction erheblich beeinträchtigte, wenn nicht ganz aufhob.

Auch hier stellte ich erst Versuche mit Harn, Blut und einem künstlichen Speisebrei an und versuchte erst aus diesen das Antipyrin zu isoliren, ganz wie ich auch mit dem Thallin verfahren war.

I. Nachweis im Blut.

Von vier Portionen frischen Rinderblutes von je 100 Ccm. wird die erste mit 0,01, die zweite mit

0,005, die dritte mit 0,001 Antipyrin versetzt, während die vierte ohne Alcaloidzusatz bleibt. Nachdem das Blut ganz so, wie ich es beim Thallin beschrieben habe, behandelt worden war, wurde erst sauer mit Petroläther und darauf alcalisch mit Benzin ausgeschüttelt. Die Verdunstungsrückstände der sauren Ausschüttelungen ergaben keine Reaction, diejenigen der alcalischen Ausschüttelungen zeigten bei der ersten und zweiten Portion (0,01 u. 0,005) deutliche Rothbraunfärbung mit Eisenchlorid, bei der dritten schwache und bei der vierten natürlich keine Rothbraunfärbung mit F_2Cl_6.

2. Nachweis im Harn.

Von vier Portionen klaren eiweissfreien Harns wird die erste mit 0,01, die zweite mit 0,005 und die dritte mit 0,001 Antipyrin versetzt, während die vierte Portion wieder frei bleibt. Die Verdunstungsrückstände der sauren Ausschüttelungen ergaben in keinem Falle eine Reaction mit F_2Cl_6, während diejenigen der alcalischen Ausschüttelungen bei der ersten und zweiten Portion (0,01 u. 0,005) sehr deutliche bei der dritten (0,001) ziemlich deutliche und bei der letzten (nihil) keine Reaction mit F_2Cl_6 ergaben.

3. Nachweis im Speisebrei.

Ich stellte mir ganz wie bei dem Thallin einen künstlichen Speisebrei her, theilte ihn in vier gleiche

Portionen und setzte zur ersten Portion 0,01, zur zweiten 0,005 und zur dritten 0,001 Gr. Antipyrin, während ich die vierte Portion wieder frei liess. Dieselben wurde nun zur Ausschüttelung in der beim Thallin angegebenen Weise vorbereitet und darauf ausgeschüttelt. Die Verdunstungsrückstände der sauren Ausschüttelungen ergaben keine Reactionen mit F_2Cl_6, während diejenigen der alcalischen Ausschüttelungen bei der ersten und zweiten Portion deutliche, bei der dritten schwache und bei der vierten keine Rothbraunfärbung doch F_2Cl_6 zeigten.

4. Versuche an Thieren.

Auch hier benutzte ich als Versuchsobjecte Katzen und Hunde und auch hier beschäftigte ich mich zuerst mit dem Nachweis des Antipyrin im Harn am Leben belassener Thiere. Da sowohl die Katzen als auch die Hunde, wenn ihnen das Antipyrin durch die Schlundsonde beigebracht wurde, bald erbrachen, so brachte ich bei fast allen meinen Versuchen das Alcaloid den Thieren durch subcutane Einspritzung bei. Einmal wurde der Oesophagus freigelegt, eröffnet, von hier aus das Antipyrin eingeführt und darauf der Oesophagus unterbunden.

Versuch I. Kater von 2500 Gr. Körpergewicht erhält durch die Schlundsonde 1,0 Gr. Antipyrin. Nach 20 Minuten erbricht er und nach einer

Stunde noch einmal. Im Erbrochenen liess sich durch F_2Cl_6 Antipyrin deutlich nachweisen. Trotzdem zeigte eine nach 20 Stunden gelassene Harnmenge von 20 Ccm. deutliche Rothbraunfärbung durch Eisenchlorid.

Anmerkung. Ich verfuhr derart, dass ich zu einigen Ccm. Harn einen Tropfen Eisenchlorid hinzusetzte, die dann gefällten Phosphate abfiltrirte und nun zum filtrirten Harn noch einen Tropfen Eisenchlorid hinzusetzte, worauf dann die Rothbraunfärbung deutlich eintrat. Man kann auch den Harn vor dem ersten Zusatz des Eisenchlorids mit Salpetersäure ansäuern um die Phosphate in Lösung zu erhalten, doch stört gleichzeitig die Salpetersäure die Eisenchloridreaction und macht sie sehr undeutlich.

Versuch II. Hund von 6000 Gr. Körpergewicht erhält 1,5 Gr. Antipyrin durch die Schlundsonde und erbricht nach einer halben Stunde. Eine nach 24 Stunden gelassene Harnmenge von 180 Ccm. gab mit Eisenchlorid deutliche Reaction, ebenso der Verdunstungsrückstand der alcalischen Ausschüttelung, derjenige der sauren nicht. Eine zweite Portion von 325 Ccm. zeigte keine Reaction mit F_2Cl_6 mehr.

Versuch III. Kater von 1600 Gr. Körgergewicht erhält subcutan 1,0 Gr. Antipyrin. Eine nach 18 Stunden gelassene Harnmenge von 45 Ccm. gab mit Eisenchlorid deutliche Rothbraunfärbung, eine 3 Stunden darauf gelassene Portion Harn (10 Ccm.) zeigte nicht mehr, oder doch nur ganz schwach diese

Reaction. Der Verdunstungsrückstand der alcalischen Ausschüttelung beider vereinigten Portionen färbte sich durch Fe_2Cl_6 braunroth. Ungefähr 72 Stunden nach der Eingabe stirbt das Thier. Es wurden folgende Organe auf Antipyrin untersucht 1) Herz und Blut, 2) Lunge, 3) Milz, 4) Magen, 5) Dünndarm, 6) Dickdarm, 7) Blase, 8) Nieren, 9) Leber, 10) Muskel, 11) Gehirn, allein mit negativem Erfolge, indem sich in keinem der bezeichneten Organe Antipyrin nachweisen liess. Die Section hatte nichts Auffälliges ergeben. Das Thier hatte 30 Stunden nach der Eingabe eine Portion Harn gelassen, in der sich aber kein Antipyrin nachweisen liess.

Versuch IV. Kater von 3300 Gr. Körpergewicht erhält subcutan 1,0 Gr. Antipyrin. Nach 8 Stunden lässt er 60 Ccm. Harn, welcher durch Eisenchlorid rothbraun gefärbt wird. Eine zweite nach 24 Stunden gelassene Harnmenge von 50 Ccm. lässt auch noch die Färbung durch F_2Cl_6 erkennen, während dieses bei einer dritten nach 48 Stunden gelassenen Harnmenge nicht mehr der Fall ist. Die Verdunstungsrückstände der alcalischen Ausschüttelungen der beiden ersten Portionen gaben mit F_2Cl_6 deutliche Rothbraunfärbung. Die Verdunstungsrückstände der sauren Ausschüttelungen zeigten in keinem der vorhergehenden Versuche eine Reaction mit Fe_2Cl_6. Das Antipyrin scheint also demnach unzersetzt durch den Harn ausgeschieden zu werden.

Versuche das Antipyrin in den Organen nachzuweisen.

Versuch V. Kater von 2600 Gr. Körpergewicht erhält subcutan 1,0 Gr. Antipyrin. Strangulation nach 4 Stunden. Section nach $2\,^1/_2$ Stunden. Die Organe wurden nun ganz wie beim Thallin auf das Antipyrin untersucht. Die sauren Verdunstungsrückstände zeigten bei keinem Organ eine Reaction mit Fe_2Cl_6. Dickdarm, Blaseund Gehirn gaben deutliche Reaction mit Fe_2Cl_6, Dünndarm und Nieren schwache, die übrigen Organe keine Reaction. Die Leber konnte nicht untersucht werden, weil beim Abdestilliren des Alcohols die Retorte platzte und der Inhalt verschüttet wurde.

Versuch VI. Kater von 2500 Gr. Körpergewicht, erhält subcutan 1,0 Gr. Antipyrin. Strangulation nach $3\,^1/_2$ Stunden. Section nach 2 Stunden. Zur alcalischen Ausschüttelung wurde von jetzt ab das Chloroform an Stelle des Benzin genommen, weil dasselbe sich als geeigneter für die Aufnahme des Antipyrin erwiesen hatte. Die Verdunstungsrückstände der sauren Ausschüttelungen ergaben bei keinem Organ eine Reaction, diejenigen der alcalischen verhielten sich folgendermassen: Herz und Blut, Dünndarm, Leber und Muskel gaben sehr deutliche, die übrigen Organe deutliche Reaction mit Fe_2Cl_6.

Versuch VII. Hund von 6000 Gr. Körpergewicht erhält subcutan 2,0 Gr. Antipyrin. Stran-

gulation nach $2^1/_2$ Stunden, Section nach 2 Stunden. Die Verdunstungsrückstände der sauren Ausschüttelungen wurden von jetzt aber garnicht mehr untersucht. Die Verdunstungsrückstände der alkalischen Ausschüttelungen zeigten bei der Leber, dem Gehirne, dem Blute eine sehr deutliche, bei den übrigen Organen mit Ausnahme der Milz eine deutliche Reaction mit F_2Cl_6. Die Milz ergab nur eine ganz schwache Rothbraunfärbung.

Versuch VIII. Kater von 2100 Gr. erhält durch die Schlundsonde, nachdem der Oesophagus freigelegt und eröffnet war, 1,0 Gr. Antipyrin. Darauf Unterbindung des Oesophagus. Strangulation nach 4 Stunden. Section nach 2 Stunden. In allen Organen konnte das Antipyrin deutlich nachgewiesen werden, namentlich im Magen, im Dünndarm, im Muskel und im Gehirn. Der Dickdarm ging für die Untersuchung verloren.

Versuch IX. Kater von 2800 Gr. Körpergewicht erhält subcutan 1,0 Gr. Antipyrin. Strangulation nach 4 Stunden. Section nach 2 Stunden. Die Organe werden fein zerkleinert 14 Tage im warmen Zimmer in leicht verkorkten Flaschen stehen gelassen und darauf untersucht.

Es lässt sich Antipyrin in allen Organen deutlich nachweisen, besonders in der Leber, dem Muskel, der Blase und dem Dickdarm. Es wurden auch die Verdunstungsrückstände der sauren Ausschüttelungen unter-

sucht, weil möglicherweise ein Zersetzungsproduct des Antipyrin hätte darin nachgewiesen werden können, allein ohne Erfolg.

Resumé.

Somit kann auch das Antipyrin nach der Dragendorff'schen Methode aus den Organen isolirt werden. Als Ausschüttelungsflüssigkeit ist das Chloroform allen andern vorzuziehen. Das Antipyrin unterliegt nicht einer so bald eintretenden Zersetzung wie das Thallin und wird wohl auch unzersetzt durch den Harn ausgeschieden. Der Fäulniss leistet es energischen Widerstand, wie aus unserm Versuch IX hervorgeht. Welches Organ das Antipyrin am meisten enthielt, war schwer zu unterscheiden, da alle Organe sehr deutlich das Antipyrin nachweisen liessen. Die Gegenwart einer anorganischen Säure stört die Eisenchloridreaction des Antipyrin.

Thesen.

1. Das Antipyrin wird durch den Harn unzersetzt ausgeschieden.
2. Das Thallin wird durch den Harn zersetzt ausgeschieden.
3. Das Antipyrin ist allen augenblicklich bekannten antifebrilen Mitteln vorzuziehen.
4. Das Thallin wird als Antifebrile keine grosse Verbreitung finden.
5. Nicht untermauerte Senkgruben sollten von der competenten Behörde unter keiner Bedingung geduldet werden.
6. Der Diabetes mellitus ist heilbar.

11933