

Untersuchung über das Vorkommen von Brom in normalen menschlichen Organen.

Von
cand. med. **Egon Přibram.**

(Aus dem Prager deutschen medizinisch-chemischen Universitäts-Institute.)
Der Redaktion zugegangen am 18. Oktober 1906.)

Die Entdeckung des Jods in der Schilddrüse gab die Veranlassung zu zahlreichen Untersuchungen betreffend das Vorkommen von Jod in verschiedenen Organen des menschlichen Körpers. Auch lag der Gedanke nahe, daß vielleicht das Brom, dem als Medikament eine so große Bedeutung zukommt, ein normaler, bisher unbeachteter Bestandteil des Tierkörpers sein möge.

Daß der sichere Nachweis kleiner Mengen von Brom neben anderen Halogenen Schwierigkeiten bereitet, hat wohl jeder erfahren, der dasselbe und besonders gar aus größeren Mengen organischen Materials abzuscheiden bemüht war. So nimmt es nicht wunder, das z. B. Baldi¹⁾ Nachweis von Brom in der normalen Schilddrüse Zweifeln begegnet, zumal der Nachweis des Broms nur durch die Fluoresceinreaktion geführt wurde, die auch Chlor und insbesondere Jod in ähnlicher Weise geben.

Sicherlich könnte es sich in den Organen nur um relativ geringe Brommengen handeln, die wahrscheinlich organisch gebunden wären; denn größere Mengen von Brom wären bei den doch recht zahlreichen Analysen von Organen des menschlichen Körpers wohl nicht übersehen worden.

Für den Nachweis größerer Brommengen, wie auch für deren quantitative Bestimmung haben Nencki und Schumow-

¹⁾ Arch. ital. de Biologia, Bd. XXIX, S. 353 (1898).

Simanowsky¹⁾ ein schönes Verfahren ausgearbeitet, welches aber für meine Aufgabe nicht empfindlich genug war.

Um den Nachweis des Broms mit aller Sicherheit zu erbringen, wollte ich mich nicht damit zufrieden stellen, irgend eine Farbenreaktion als hinreichend verlässlich zu erachten, vielmehr schien es notwendig, das Brom zu isolieren, etwa in Schwefelkohlenstoff gelöst. An und für sich ist ja die Färbung, welche Brom in Schwefelkohlenstoff hervorbringt, eine sehr intensive und charakteristische, es müssen nur alle Verunreinigungen der Lösung ausgeschlossen sein, die eine störende Färbung des Schwefelkohlenstoffs bewirken; das Freimachen aus einem Bromid durch verdünntes, reines Chlorwasser unterliegt auch keinen Schwierigkeiten.

Es sei mir gestattet, vorerst die Grundgedanken auszuführen, welche mich bei der Ausarbeitung des Verfahrens leiteten.

Störend wirken in erster Linie die Jodide, die sich aber leicht wegschaffen lassen: durch Destillation oder Ausschütteln des freigemachten Jods oder durch seine Oxydation zu Jodsäure;²⁾ letztere Reaktion erscheint aber unsicher wegen der leichten Reduzierbarkeit der Jodsäure durch verschiedene organische Verunreinigungen.

Ich wählte das Destillationsverfahren; die Destillation wurde nach dem Ansäuern der verdünnten Lösung mit Schwefelsäure unter geringem Zusatz von Eisenoxydsulfat ausgeführt. In Vorversuchen überzeugte ich mich, daß keine Bildung von Jodat eingetreten war, daß andererseits vorhandenes Jod vollkommen entfernt war.

Weitere Störungen sind bedingt durch die große Salzmenge, insbesondere durch jene Substanzen, welche bei der Ausschüttlung des Broms magmabildend wirken. Ferner ist es schwer, die Veraschung größerer Orgammengen, bei Einhaltung

¹⁾ Arch. f. exp. Path., Bd. XXXIV (1894), S. 313.

²⁾ Solche Methoden sind in letzterer Zeit mehrere mitgeteilt worden, vergl. Ganassini, Boll. chim. pharm. (ital.), Bd. XLIII (1904), S. 153. Wenn unter ihnen auch einige von Wert sein mögen, mag der Widerspruch, den manche schon fanden, erklären, daß ich eine vielleicht weniger empfindliche, aber doch zweifellos sichere Methode gewählt habe.

einer möglichst niederen Temperatur, zur Vermeidung von Verflüchtigung der Bromide soweit zu führen, daß die wässrige Lösung der Schmelze farblos ist.

Unter der größeren Anzahl analytischer Verfahren zur Trennung geringer Jod- resp. Brommengen von reichlich vorhandenem Chlor schien Specketers¹⁾ in Nernsts physikalisch-chemischem Institute ausgearbeitetes Verfahren das reinste Vormaterial zu liefern. Specketers Verfahren beruht auf der Abscheidung von Jod- und Bromsilber aus einem Gemische der Halogenwasserstoffe in wässriger Lösung durch einen elektrischen Strom von so geringer Spannung, daß die Abscheidung von Chlorsilber noch nicht bewirkt wird.

Ähnliche Methoden, auf dem gleichen Prinzip beruhend, daß nämlich die Spannung an den Elektroden maßgebend ist für die Abscheidung einer bestimmten Ionengattung, werden in der Metallanalyse seit Freudenbergs²⁾ Veröffentlichung: «Über die Bedeutung der elektromotorischen Kraft für elektrolytische Metalltrennungen» vielfach verwendet. Betreffend die Halogene zeigen sich ziemlich große Differenzen in der zu ihrer Abscheidung nötigen elektromotorischen Kraft, der sogenannten Zersetzungsspannung. Sie beträgt für Chlorionen 1,31 Volt, für Bromionen 0,94 Volt, für Jodionen 0,52 Volt, vorausgesetzt Normalkonzentration der betreffenden Ionenart. Die Verminderung der Konzentration um eine Zehnerpotenz erhöht die notwendige Zersetzungsspannung um je 0,058 Volt. Bei Anwendung einer Silberanode erniedrigen sich diese Spannungen um je 0,78 Volt, der Zersetzungsspannung des Silbers entsprechend, da die Löslichkeit der Silberhaloide praktisch nicht in Betracht kommt.

Man ersieht, daß unter Verwendung einer Silberanode bei der Elektrodenspannung von 0,45 Volt das gesamte Jod, das Brom bis auf 0,0008‰, entfernt werden kann, wobei, eine Normalkonzentration an Chlorionen vorausgesetzt, noch keine Chlorsilberbildung stattfindet. Da es mir übrigens bei dieser Operation mehr auf eine Speicherung des Broms

¹⁾ Zeitschrift f. Elektrochemie, 1898, Bd. IV, S. 539.

²⁾ Ztschr. f. physikal. Chemie, Bd. XII, 1893, S. 97.

als auf die scharfe Trennung vom Chlor ankam, war eine eventuelle geringe Chlorsilberbildung gleichgültig. Sulfate, Phosphate und die meisten organischen Säuren sind dabei, da ihre Zersetzungsspannung höher¹⁾ als die der Salzsäure ist, von keinem Einfluß.

Meine orientierenden Vorversuche gingen nur soweit, zu konstatieren, ob die verwendeten Reinsilberanoden von etwa 80 qcm Plattengröße geeignet seien, größere Brommengen zu fixieren, andererseits ob in Flüssigkeiten, welche Salzgemische enthielten, alles Brom bis auf Spuren, unter den später zu präzisierenden, von Specketer angegebenen Versuchsanordnungen gefällt werde. Diese Versuche gaben vollkommen befriedigende Resultate.

Aus dem Halogensilber läßt sich durch Lauge, der etwas Hydrazinhydrat zugefügt ist, das Halogen als Halogenalkali lösen. Die Zersetzung geht unter Gasentwicklung rasch und quantitativ, wie Vorversuche ergaben, vor sich, sodaß dieses Verfahren sehr zweckmäßig ist. Die Lösung wurde eingedampft und über freiem Feuer vorsichtig erhitzt.

Mir schien diese Isolierungsmethode zweckmäßiger als die Auslaugung der großen Salzmassen mit Weingeist, welcher einerseits gerade die färbenden Verunreinigungen in großer Menge aufnimmt, und bei welchem man andererseits doch nie sicher ist, die erschöpfende Auslaugung vorgenommen zu haben.

Die Ausführung der Analysen gestaltete sich nun in folgender Weise. Es wurden Organe von jungen früher gesunden Menschen genommen, die eines plötzlichen Todes gestorben waren, und bei denen eine vorhergegangene Brommedikation so gut wie ausgeschlossen war. Herrn Professor Dr. Paul Dittrich, Vorstand des hiesigen deutschen gerichtlich-medizinischen Institutes, bin ich für die Überlassung dieser Objekte zu besonderem Danke verpflichtet. Verarbeitet wurden eine Milz (161 g), ein Gehirn (1424 g), eine Leber (1521 g) und mehrere Schilddrüsen.

Die Organe wurden zerkleinert und mit Natronlauge e Natrio in reichlicher Menge versetzt, in Porzellanschalen auf

¹⁾ Le Blanc, Lehrbuch der Elektrochemie, 1896, S. 201.

dem Wasserbade zur Trockne gebracht, hierauf durch mehrere Tage und Nächte auf einem Gasofen mit kleiner Flamme erhitzt, während die Schale mit einer zweiten umgestülpten Porzellanschale oder einer Porzellanplatte bedeckt blieb. Dieses Erhitzen wurde fortgesetzt bis zum Verschwinden aller teerigen Produkte. Hierauf wurde mit heißem Wasser extrahiert, filtriert, der Filterrückstand nochmals in der gleichen Weise, diesmal bei höherer Temperatur verascht, dann gleichfalls mit Wasser ausgelaugt. Bereskins praktischen Vorschlag aus Nenckis Laboratorium, die Veraschung mit Zusatz von reinem Kalk auszuführen,¹⁾ habe ich erst im Laufe meiner Versuche kennen gelernt und bei einigen Schilddrüsen verwertet. Durch den Kalkzusatz wird die Veraschungsdauer entschieden abgekürzt, abgesehen von dem Vorteil, daß keine Vermehrung der wasserlöslichen Salze entsteht.

Die Wasserextrakte hatten trotz der langen Verkohlung eine gelbe Farbe; sie wurden mit den Waschwässern vereinigt auf etwa 300 ccm eingedampft, hierauf in einem schmalen Glaszylinder mit soviel Schwefelsäure versetzt, daß, auf 500 ccm Volumen berechnet, der Schwefelsäuregehalt einer Normalsäure entsprochen hätte. Nach einigem Abstehen hatte sich ein geringer brauner Niederschlag abgeschieden. Die klare, aber noch immer gelbe Flüssigkeit wurde durch einen Heber in das zur Elektrolyse hergerichtete, schmale, zylinderförmige Gefäß eingefüllt, der Rückstand wurde auf einem kleinen Filter filtriert und wiederholt mit heißem Wasser gewaschen. Mittels der Waschwässer wurde das Volumen von 500 ccm erreicht. Die saure Flüssigkeit roch niemals nach Blausäure.

Nun wurde die Elektrolyse genau nach Specketers Vorschrift durchgeführt. Als Anode diente ein etwa 80 qcm großes Blech aus reinem Silber, die Kathode war ein kleines Platinblech, welches um das in den Zylinder tauchende Gasleitungsrohr gewunden war. Während der Elektrolyse wurde ein langsamer Strom reinen Wasserstoffs eingeleitet, welcher nach Kunkels Vorschlag²⁾ elektrolytisch entwickelt wurde. Der

¹⁾ Nencki, opera omnia, Bd. II. S. 481.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XLIV. S. 511.

elektrische Strom von 0.42—0.45 V wurde von einem Widerstande, durch welchen ein Akkumulator kurz geschlossen war, abgezweigt. Da der elektrische Strom, welcher die Flüssigkeit passiert, nur von geringer Stromstärke sein kann, mußte die Elektrolyse lange fortgesetzt werden, bis ein empfindliches Galvanometer keinen Ausschlag mehr zeigte. Da jedoch das einmal zusammengestellte System keine sonderliche Beaufsichtigung braucht, so mag dieser Umstand kaum als erschwerend in Betracht kommen. Andererseits können leicht mehrere Elektrolysen gleichzeitig von demselben kurzschließenden Widerstande geleistet werden.

War das Ende der Reaktion eingetreten, so wurde die Anode herausgehoben, vorsichtig mit Wasser ausgewaschen und in verdünnter reiner Natronlauge mit Hydrazinhydrat behandelt. Die Zersetzung des Halogensilbers geht schon in der Kälte vor sich, zur erhöhten Sicherheit wurde auf dem Wasserbade kurz erwärmt, von etwa abgelöstem Silber filtriert, eingedampft und vorsichtig über freiem Feuer erhitzt.

Ein Teil dieses in Wasser gelösten Rückstandes wurde in einer kleinen Retorte zur Prüfung auf Jod mit Schwefelsäure angesäuert und nach Zusatz von etwas Eisenoxydsulfat destilliert. Ergab sich die Abwesenheit von Jodiden, wie es bei Milz, Gehirn und Leber der Fall war, so wurde der Destillationsrückstand mit Soda neutralisiert, filtriert und mit dem anderen Anteil vereinigt, hierauf in einem kleinen Scheidetrichter mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und nach Zusatz frisch destillierten Schwefelkohlenstoffs unter Umschütteln mit frisch bereitetem Chlorwasser aus einer vor Licht geschützten Bürette in kleinen Anteilen versetzt, bis ein Überschuß von Chlor vorhanden war.

Es trat bei keinem der drei verarbeiteten Organé eine Gelbfärbung des Schwefelkohlenstoffs, auch nicht in Spuren, ein. Zur Kontrolle habe ich einem halben Ochsengehirn 0,005 g Bromnatrium zugefügt, dann dasselbe in der beschriebenen Weise verascht, die Lösung elektrolysiert und weiter geprüft: es konnte mit aller Sicherheit Brom nachgewiesen werden.

Wenn auch sehr unwahrscheinlich, so schien es mir doch

nicht unmöglich, daß eine flüchtige, schwer zersetzbare Bromverbindung im Gehirne vorhanden sei. Der so charakteristische Hirngeruch brachte mich auf diesen Verdacht, welcher dadurch bestärkt wurde, daß bei einer Destillation von Gehirn im Wasserdampfstrom das Destillat nach der Oxydation eine geringe Fällung mit salpetersaurem Silber gab. Ich teile dieses Ergebnis nur beiläufig und als provisorisch mit: im Sinne meiner Aufgabe habe ich daraufhin die Wasserdampfdestillation des mit Schwefelsäure angesäuerten Gehirns so vorgenommen, daß das Destillat durch ein Verbrennungsrohr mit rotglühenden Glasstücken geleitet, hierauf in Silbernitratlösung aufgefangen wurde. Der geringe Niederschlag wurde mit Hydrazinhydrat wie oben geschildert zerlegt und mit Schwefelkohlenstoff und Chlorwasser geprüft; er erwies sich frei von Brom.

Betreffend die Schilddrüsen sei hervorgehoben, daß ich bei zwei Fällen nach der angegebenen Methode Brom nicht nachweisen konnte. Ich habe ferner zwei (menschliche) Schilddrüsen unter Zusatz von Calciumoxyd verascht, mit heißem Wasser ausgelaugt, das Filtrat nach Baldi's Angabe mit soviel einer Kaliumpermanganatlösung versetzt, daß nach dem Kochen (durch 10 Minuten) die Farbe schön rot blieb, dann abgekühlt, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Kupfervitriol versetzt; hierauf wurde Schwefelkohlenstoff zugefügt und geschüttelt, es trat keine Gelbfärbung desselben ein. Daß die Versuchsbedingungen entsprechende waren, ergab sich bei dem Zusatz einer kleinen Menge von Kaliumbromid: beim Umschütteln färbte sich der Schwefelkohlenstoff gelb.

Eine Ochsen- und zwei Schilddrüsen von Menschen wurden ferner, genau nach Baldi's Angabe, mit reiner Lauge verkohlt und mit fein gepulvertem Salpeter vorsichtig, aber vollständig oxydiert. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, filtriert, eingedampft und mit heißem Weingeist wiederholt aufgenommen. Die weingeistigen Filtrate wurden verdampft, der in Wasser gelöste Rückstand wurde mit überschüssiger Permanganatlösung durch 10 Minuten gekocht, mit Schwefelsäure im Schütteltrichter angesäuert und mit Kupfer-

vitriollösung versetzt. Nach dem Zufügen von Schwefelkohlenstoff und Umschütteln setzte sich dieses in der von der Ochsen- schilddrüse stammenden Probe farblos ab; wieder gab eine geringe, zur Kontrolle zugefügte Menge von Bromkalium eine Gelbfärbung des Schwefelkohlenstoffs. Bei der Probe, die von der einen menschlichen Schilddrüse herrührte, wurde dagegen ein hellvioletter Schwefelkohlenstoffextrakt erhalten; es ergab sich, daß trotz des reichlichen Permanganatzusatzes beim An- säuern doch salpetrige Säure frei geworden und freies Jod ent- standen war. Die zweite Schilddrüse vom Menschen gab, analog behandelt, einen farblosen Schwefelkohlenstoffextrakt, der auch erst auf Zusatz von Bromid zur Flüssigkeit gelb wurde.

Auf Grund dieser Versuche glaube ich mit Sicherheit be- haupten zu können, daß irgend größere Mengen von Brom- verbindungen im Gehirn, der Leber, der Milz und der Schild- drüse des Menschen normalerweise nicht vorkommen.