

Über einige Versuche, Brom in normalen menschlichen Organen nachzuweisen.

Von
Dr. Arnold Pillat.

(Aus dem mediz.-chem. Institut der Prager deutschen Universität.)
(Der Redaktion zugegangen am 15. September 1919.)

Die hier mitzuteilenden Versuche sind 1914 abgeschlossen worden und sollten ursprünglich in mehrfacher Weise nach dem Kriege ergänzt werden. Aus äußeren Gründen ist dies jetzt nicht möglich, weshalb die bisherigen Resultate mitgeteilt werden mögen.

Die Versuche waren als eine Fortsetzung der im Jahre 1906 von E. Přibram¹⁾ hier ausgeführten Untersuchungen unternommen worden. E. Přibram hatte nach einem verlässlichen, aber nicht empfindlichen Verfahren den Nachweis erbracht, daß irgend größere Mengen von Bromverbindungen im Gehirn, in der Leber, der Milz und der Schilddrüse der Menschen normalerweise nicht vorkommen, d. h. daß bei Verarbeitung von etwa 200 g dieser Organe der möglicherweise vorhandene Bromgehalt nur weniger als 0,002 g betragen könnte.

Nach diesem einwandfrei erscheinenden Ergebnisse wurde auf eine Diskussion der kurz darauf erschienenen Arbeit von Jakob Justus²⁾, auf Grund welcher in verschiedenen Organen ganz enorm große Brommengen sich vorfinden sollen, verzichtet.

¹⁾ Diese Zeitschr. Bd. 49, S. 457.

²⁾ Virchows Archiv Bd. 190, S. 524 (1907).

Der Gedanke, daß Brom ein normaler Bestandteil des Organismus sei, hat insofern etwas Bestechendes, als die Lebenswichtigkeit der andern Halogene feststeht. Auch daß C. Th. Mörner¹⁾ Dibromtyrosin, die der Jodgorgosäure analoge Bromverbindung, in Anthozoen auffand, bestärkte solche Vermutungen: es wäre nicht ausgeschlossen, daß kleinere Mengen von Brom, als durch das Pribramsche Verfahren nachweisbar sind, zum normalen Bestande des Organismus gehörten.

Einen Ansporn zu neuen Untersuchungen gab die Entdeckung empfindlicher und charakteristischer Bromreaktionen.

J. Guareschi²⁾ fand, daß Schiffs Aldehydreagens (durch schweflige Säure entfärbtes Fuchsin) ein sehr empfindliches und auch bei Gegenwart von Chlor und von Jod verwendbares Reagens auf freies Brom darstelle.

J. A. Labat³⁾ zeigte, daß die von Baubigny angegebene (nach Guareschi⁴⁾ zuerst von Swarts mitgeteilte) Reaktion der Eosinbildung aus Fluorescein durch Brom eine verlässliche Bromreaktion sei, wenn nur der gebildete Farbstoff spektroskopisch geprüft werde, da dem Eosin ein charakteristisches, vom Fluorescein verschiedenes Spektrum zukomme⁵⁾.

Durch die Untersuchungen dieser beiden Autoren ist der Nachweis des Broms wesentlich vereinfacht worden, denn die umständliche Trennung der Bromide von den Chloriden kann nunmehr unterbleiben.

Ich habe zum Bromnachweis in meinen Versuchen die Reaktion von Swarts-Baubigny in der von Labat angegebenen Weise gewählt, wiewohl die Reaktion von Guareschi nach meinen, mit den Angaben der Autoren übereinstimmenden Vorversuchen etwa viermal empfindlicher ist als die erstere.

¹⁾ Diese Zeitschr. Bd. 88, S. 138 (1913).

²⁾ Fresenius' Zeitschr. Bd. 52, S. 538 und 609 (1913).

³⁾ Dissertation Bordeaux 1912.

⁴⁾ Fresenius' Zeitschr. Bd. 52, S. 454 (1913).

⁵⁾ Vogl, Spektralanalyse (1877) S. 275, Formánek-Grandmougin, Untersuchung organ. Farbstoffe auf spektroskop. Wege, I. Teil, S. 133 (1908).

Bestimmend für diese Wahl war, daß die erstere Reaktion in einer Lösung durchführbar ist, wodurch eine kolorimetrische Schätzung der Brommenge ermöglicht wird, während die Guareschische Reaktion auf einem Reagenspapier sich vollzieht; auch kann mit der Swarts-Baubignyschen Probe noch immer die Guareschische Probe ausgeführt werden.

Was die absolute Empfindlichkeit der Swarts-Baubignyschen Reaktion anbelangt, fand ich, daß 0,03 mg Brom in 10—20 ccm Flüssigkeit bei Verwendung einer Schichtdicke von 34 mm ein deutliches Spektrum geben, daß 0,02 mg Brom noch durch die Eosinfärbung gegen einen weißen Grund erkennbar sind, jedoch ist das Spektrum kaum mehr wahrzunehmen.

Es kamen natürlich nur die Organe von solchen Menschen in Betracht, welche bei sonstiger Gesundheit eines plötzlichen Todes gestorben waren, sodaß irgendwelche medikamentöse Behandlung so gut wie ausgeschlossen war. Für die Überlassung des Leichenmaterials bin ich Herrn Prof. Dr. P. Dittrich, Vorstand des hiesigen deutschen gerichtl.-mediz. Instituts, sowie Herrn Assistenten Dr. Marx zu besonderem Danke verpflichtet.

Die Ausführung der Analysen gestaltete sich folgendermaßen:

Die Verarbeitung der Organe wurde sofort nach der Sektion vorgenommen. Sie wurden entsprechend zerkleinert, mit 10 % ihres Gewichts an reinem Ätzkalk (e marmore, Merck) nach Bereskins¹⁾ Vorschlag verrieben, hierauf 24 Std. auf dem Wasserbad getrocknet. Von der Bromfreiheit des Ätzkalks wie der andern verwendeten Reagentien habe ich mich durch Kontrollversuche wohl überzeugt. Alle Eindampfungs- und Veraschungsoperationen erfolgten in einem Laboratoriumsraum, in welchem eine Luftverunreinigung durch Brom oder bromhaltigen Staub ausgeschlossen war.

Die Veraschung der getrockneten Organe wurde in Partien von 100 g ausgeführt, in guten Porzellan- oder Quarzschalen, wobei die Schale mit einer zweiten überdeckt war.

¹⁾ Nencki, opera omnia II S. 481.

Die Hitze wurde nur allmählich gesteigert, so daß die Veraschung mehrere Tage in Anspruch nahm.

Nach dem Erkalten wurde die Asche mit Wasser aufgenommen und einige Stunden auf dem Wasserbade digeriert, hierauf wurde filtriert und gut nachgewaschen. Filtrat und Waschwässer, die immer farblos waren, erreichten ein Volum von 5—600 ccm. Sie wurden auf dem Wasserbad auf etwa 100 ccm eingeengt, nach Zusatz von 1 g Ferriammoniumsulfat wurde das eventuell vorhandene Jod abdestilliert¹⁾. Dabei wurde die Flüssigkeit noch weiter auf etwa 50 ccm eingeengt.

Diese Flüssigkeit kam in einen Kolben aus Jenenser Glas von etwa 130 ccm Fassungsraum. Der Kolben war durch einen eingeschliffenen Glasstöpsel, der zwei Röhren nach Art der Röhren einer Spritzflasche besaß, verschlossen. Das lange, zum Boden des Kolbens reichende Rohr wurde mit einer Waschflasche verbunden, die den Zweck hatte, in den Kolben beim Ansaugen nur reine (bromfreie) Luft gelangen zu lassen; ich füllte sie mit einer verdünnten Lauge. Das kürzere Rohr trug an dem äußeren Ende einen Glasschliff, an welchen das Rohr eines etwa 30 cm langen absteigenden Liebigschen Kühlers paßte, der anderseits mit der zur Absorption des Broms bestimmten Vorlage verbunden war.

Das Brom wurde aus der Flüssigkeit durch Zusatz von 1 g Kaliumbichromat und 10 ccm 50 % iger Schwefelsäure freigemacht; während des ganzen Versuchs wurde langsam Luft durch den Apparat gesaugt.

Als Vorlage diente eine gleichfalls mit Glasschliff angeschlossene Waschflasche, in welcher das Destillat in 5 ccm Wasser und 0,1 ccm einer 0,025 % igen Fluoresceinlösung aufgefangen wurde.

¹⁾ Der Einwand Labats (S. 27 seiner Dissertation), daß bei Pribrams Versuchen durch Erhitzen einer mit Schwefelsäure angesäuerten wäßrigen verdünnten Bromwasserstoffsäure sich Bromwasserstoff verflüchtigt, ist nicht stichhaltig, jedoch gelingt die quantitative Entfernung des Jods auch auf die obige Weise, weshalb wir auf den Schwefelsäurezusatz verzichtet haben.

Das Einleitungsrohr der Waschflasche war außen gegabelt, das freie, nicht mit dem Kühler verbundene Rohr war mit einem Glasstöpsel verschlossen. Nach Lüftung dieses Verschlusses konnten während des Versuchs Reagentien eingeführt werden.

Nun wurde der Kolben mit einer kleinen Flamme erhitzt. Sobald die ersten Spuren von Brom übergehen, nimmt die Fluoresceinlösung den deutlich erkennbaren, rötlichen Eosinton an, die Farbe und das Spektrum des Fluoresceins verschwinden immer mehr und mehr, das Eosinspektrum, ein scharfer Absorptionsstreifen bei E bis b, wird alsbald deutlich. Sobald alles Fluorescein aufgebraucht ist, wird durch das freie Rohr in der Waschflasche wiederum 0,1 ccm der Fluoresceinlösung eingebracht und mit wenig Wasser nachgespült.

Das Erhitzen wurde fortgesetzt, bis etwa $\frac{2}{3}$ der Flüssigkeit überdestilliert waren, hierauf wurde noch $\frac{1}{2}$ Std. weiter Luft durchgeleitet. Gegen Ende der Destillation trat manchmal, wohl durch Übergehen von Säure, eine plötzliche Entfärbung der vorgelegten Flüssigkeit auf, welche sich sofort auf Zusatz von 1—2 Tropfen Ammoniak beheben läßt.

Es wurden folgende Fälle untersucht:

1. 2 Monate altes Mädchen. Todesursache unbekannt. Sektionsbefund: Bronchitis capillaris, Hyperplasie des lymphatischen Apparates. Das Kind hatte noch keine Medikamente bekommen.

Verarbeitet wurde die linke Gehirnhemisphäre im Gewicht von 247 g. Resultat: Keine Spur von Brom nachweisbar.

2. 64 Jahre alter Mann. Tod durch Erhängen. Sektionsbefund: Eitrige Bronchitis, mäßige Atherosklerose.

Verarbeitet wurde die linke Großhirnhemisphäre im Gewicht von 376 g. Resultat: Brom nicht nachweisbar.

3. Harn von einem 22jährigen Mann, der Masern, Keuchhusten, Gelbsucht durchgemacht hat, seit seinem 7. Lebensjahre sicher keine Medikamente zu sich genommen hat, sich an frühere Medikationen nicht erinnern kann.

Verarbeitet wurde 1 l Harn von saurer Reaktion, der im Laufe von 16 Stunden gewonnen worden war. Der Harn wurde in 2 Portionen mit je 10 g des geprüften Ätzkalks versetzt eingedampft und verascht. Resultat: 0,4 mg Brom, kolorimetrisch geschätzt.

4. 18jähriger Mann aus einem Epileptikerheim. Tod durch Erhängen. Sektionsbefund: Status lymphaticus, Thymus ziemlich groß erhalten, Thyreoidea stark kolloidhaltig, alle Organe ohne pathol. Veränderungen.

Verarbeitet wurden: 756 g Leber. Resultat: 1,83 mg Brom nach der kolorimetrischen Schätzung; 194 g Milz enthielt kolorimetrisch geschätzt 0,43 mg Brom; 126 g Niere enthielt 0,3 mg Brom, kolorimetrisch geschätzt.

5. 58 Jahre alter Mann. Tod durch Kopfschuß. Bei der Sektion erwiesen sich die Organe als normal.

Verarbeitet wurde die Schilddrüse im Gewicht von 19 g. Resultat: Brom nicht nachweisbar.

6. 18 Jahre alte Frau. Tod durch Ertränken. Die Leiche wurde bald geborgen. Sektion: Gravid im 3. Monat, sämtliche Organe ohne pathol. Veränderungen.

Verarbeitet wurden: 46 g Schilddrüse, 545 g Gehirn. In beiden Organen war kein Brom nachzuweisen.

Zur Kontrolle wurden 543 g Gehirn mit 0,1 mg Brom (in Form von Bromkalium) versetzt und wie oben beschrieben verarbeitet. Resultat: Brom deutlich nachweisbar.

Diese Untersuchungen sprechen wohl dafür, daß Brom kein normaler Bestandteil unseres Organismus ist.

Es sei ferner darauf hingewiesen, daß auch Labat, der 24 Schilddrüsen untersucht hat, in 8 Fällen kein Brom nachweisen konnte. In Anbetracht der Hartnäckigkeit, mit welcher Bromide im Organismus zurückgehalten werden, wäre es wohl möglich, daß positive Bromfunde bei normalen Individuen mit der Art der Nahrung (vgl. Guareschis Erfahrungen über das Vorkommen von Brom im Pflanzenreich) zusammenhängen, und es ist nicht auszuschließen, daß in dieser Hinsicht entgegengesetzte Untersuchungsergebnisse in verschiedenen Gegenden zu erhalten wären.

Auffallend ist aber doch, daß im normalen menschlichen Harn Brom nachgewiesen wurde, wenngleich auf diesen einen Fall nicht zu viel Gewicht gelegt werden darf. Guareschi hat (l. c. S. 542) bei der Verarbeitung von 240 ccm Harn eines Menschen, der „weder Brom noch Mineralwasser zu sich genommen hatte“, ebenfalls eine, wenn auch schwache, so doch eindeutige Reaktion auf Brom erhalten, und mit dem Harn eines andern Menschen, der auch weder Bromid noch andere

Medikamente eingenommen hatte, eine sehr scharfe Bromreaktion erhalten.

In diesem Sinne sollen vorerst die Untersuchungen fortgesetzt werden, um zu sehen, ob die Bromausscheidung durch den Harn konstant ist oder abhängig von Nahrung und Umgebung. Die historischen Erfahrungen betreffend das Jod der Schilddrüse mahnen jedenfalls, mit einem abschließenden Urteil vorsichtig zu sein.
