

(Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin und dem chemischen
Institut der Universität Königsberg i. Pr.)

**Tod nach Injektion
von Adrenalin und einem Cocainersatzmittel*.
Bestimmungsmethoden für Adrenalin und Cocainersatzmittel
nebeneinander.**

Von

Priv.-Doz. Dr. **R. M. Mayer** und Priv.-Doz. Dr. **Richard Berg**.

Mit 1 Textabbildung.

I. Medizinischer Teil.

Alle modernen Lokalanästhetica, die Cocain ersetzen sollen, wirken im Gegensatz zu diesem gefäßerweiternd und erhalten deshalb zweckmäßig einen minimalen Zusatz von l-Adrenalin. Für Novocain hat schon *H. Braun* einen solchen Zusatz von 8 bzw. 16 Tropfen einer 1 prom. Suprareninsalzlösung zu 100 cem einer $\frac{1}{2}$ —1proz. Novocainlösung angegeben.

Drei Umstände sind es, die so oft zur Adrenalinvergiftung mit tödlichem Ausgang nach subcutaner Zufuhr derartiger Arzneigemische führen: 1. Mangelnde Berücksichtigung seiner physiologischen Wirkung. 2. Unkenntnis der wechselseitigen *Toxizitätssteigerung* des Arzneigemisches. 3. *Ungenaue*, Irrtum erregende *Receptur*.

Geht man von der physiologisch erhärteten Tatsache aus, daß l-Adrenalin ein Hormon mit *typischer Stoßwirkung* ist und physiologischerweise seine gesamte Wirkung nach der Ausschwemmung in einer einzigen Kreislaufzeit entfaltet, und dabei durch die Zellen des reticulo-endothelialen Systems zerstört wird, so gewinnt bei subcutaner Einverleibung der Zeitfaktor eine ausschlaggebende Bedeutung.

Jedem Arzt sollte eigentlich klar sein, daß derartige Lösungen, um Stoßwirkung zu vermeiden, *besonders langsam* zu injizieren sind. Man schafft zunächst dadurch einmal eine anämische Zone, worin ein größeres Depot des Anästhetikums gesetzt werden kann. Dann würde auch die Frage individueller Überempfindlichkeit gegen Adrenalin, wenn die Maximaldosis eben noch gewahrt wurde, vermutlich sehr in den Hintergrund treten.

Neuere pharmakologische Untersuchungen reihen Gemische von Adrenalin mit Cocain oder einem Cocainersatzmittel sogar unter die „*unverträglichen Arzneigemische*“ ein. *Eichholz* und *Hoppe*¹ fanden

* Nach einem von *R. M. Mayer*, auf der 22. Tagung der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche und soziale Medizin in Hannover, September 1934 gehaltenen Vortrage.

nämlich im Tierexperiment durch den geringfügigen Zusatz von Adrenalin im Verhältnis 1:40000 zu einer Cocainlösung eine Steigerung der Cocaingiftigkeit um das Vierfache, bei Gemischen von Novocain und Tutocain um ungefähr des Zweieinhalbfache der letzteren und unter gleichen Voraussetzungen haben *Keil und Hoppe*² bei Gemischen mit Percain und Panthesin sogar eine Erhöhung der Toxizität derselben um das *Sechszwanzigfache* gefunden, wenn derartige Gemische ins Blut gelangen, was bei Injektion in entzündlich infiltriertem Gewebe oder zu schneller Applikation sehr leicht möglich ist.

Andererseits hat *Eichholz* (l. c.) auch die sehr bemerkenswerte Feststellung gemacht, daß *Cocain*, *Tutocain* und *Pantocain*, *nicht aber Novocain* ihrerseits die Giftigkeit des Adrenalins um etwa das *Dreißigfache* zu steigern vermögen. Dadurch finden Lungenödeme ihre Erklärung, die Adrenalin sonst beim Menschen nur bei sehr großer Überdosierung macht.

Einige in der Literatur von *Ziemke*³, *E. Starkenstein* und *H. Langecker*⁴ beschriebene Vergiftungsfälle beruhen, ebenso wie die von uns beobachteten, gleich sicher noch manchen anderen, auf einem mißverständlich ausgeschriebenem und vom Apotheker mißverstandenen Rezept, das zur *enormen Überdosierung von Adrenalin* Veranlassung gab, während der von *K. Wagner** jüngst beschriebene Fall einer Pantocainvergiftung weder nach der Richtung einer möglichen Adrenalinvergiftung noch zur Frage der Toxizitätssteigerung des Pantocains durch den Adrenalinzusatz objektiv genügend geklärt sein dürfte.

Nach einer Entscheidung des Reichsgerichtes** ist das Rezept

„Rp.!
 $\frac{1}{2}$ proz. Novocain-Suprareninlösung 20,0
 S. zur Infiltrationsanästhesie
 (für den ärztlichen Sprechstundenbedarf)“

im ärztlichen Verkehr mit dem Apotheker unzulässig und kann den unerfahrenen Apotheker zu dem Mißverständnis veranlassen, er habe Novocain in der 1prom. Stammlösung von Suprarenin, wie es die I. G.-Farbwerke fabrikmäßig herstellen und vertreiben***, zu lösen, statt Wasser als Lösungsmittel zu nehmen, zu sterilisieren und dann einige Tropfen der Suprareninstammlösung dieser $\frac{1}{2}$ proz. Novocainlösung zuzusetzen. Liegen nicht besondere, das Rezept erklärende Abmachungen

* *Fühner*, Sammlung von Vergiftungsfällen Bd. 5, Lief. 12, Dez. 1934.

** III 543/28, ausführlich mitgeteilt in „Apothekerzeitung“ 1929, Nr 87, 1352.

*** Nach einer Mitteilung der Deutschen Apothekerzeitung Nr. 99, 49. Jahrg. 1934, S. 1615, bezeichnet die I. G.-Farbindustrie ihre bekannte, gebrauchsfertige Arzneispezialität nicht mehr als „Novocain-Suprarenin-Lösung“, sondern als „Novocainlösung mit Suprarenin“. Eine uns vorliegende Originalampulle trägt die Aufschrift „2 cem Novocain Sol. 2%. E. + 0,005% Suprarenin“. Die von der gleichen Firma vertriebene Suprareninstammlösung 1:1000 wird künftig mit dem Vermerk versehen „Tropfenweise zu Zubereitungen zu verwenden, falls nicht anders verordnet“.

zwischen Arzt und Apotheker mündlicher oder fernmündlicher Art vor, so wird das Gericht also nicht nur den kausalen Zusammenhang zwischen Rezept und Schaden, sondern auch die Vorausssehbarkeit des Schadens bejahen und zur Verurteilung des Arztes kommen müssen; denn der Apotheker kann nicht ohne weiteres wissen, ob der Arzt etwa beabsichtigt, das Lösungsgemisch auf mehrere Injektionen zu verteilen (bei einer Lösung von Novocain in 1 prom. Suprareninlösung ist in 1 cem nach dem D. A. B. 6 gerade die Maximaldosis von Suprarenin enthalten).

Wird der Gerichtsmediziner *als Sachverständiger* zu einer derartig tödlich verlaufenen medizinischen Vergiftung zugezogen, sei es, um selbst die Obduktion vorzunehmen, sei es, um ein abschließendes Gutachten über die Todesursache zu erstatten, nachdem die Obduktion schon von anderer Seite vorgenommen ist, so muß *bewiesen* werden, daß der Tod durch Adrenalinüberdosierung erfolgt ist. Der Apotheker könnte sich ja im Mittel vergriffen oder aber versehentlich vom Lokalanästhetikum zuviel genommen haben.

In einem hier nach der Obduktion begutachteten Fall Dr. Bl., der hinsichtlich der klinischen Symptome wie hinsichtlich des pathologisch-anatomischen Befundes (subendokardiale Blutungen) durchaus ein Adrenalintod sein konnte, kam es, nachdem zuerst Verurteilung erfolgt war, im Wiederaufnahmeverfahren zum Freispruch des Arztes, weil u. a. der Nachweis fehlte, daß der Tod bei der Patientin Wer. nur durch Adrenalin allein bedingt war. Der Rest der Injektionsflüssigkeit fehlte. Das Gericht hatte von vornherein auf chemische Untersuchung der Leichenteile verzichtet.

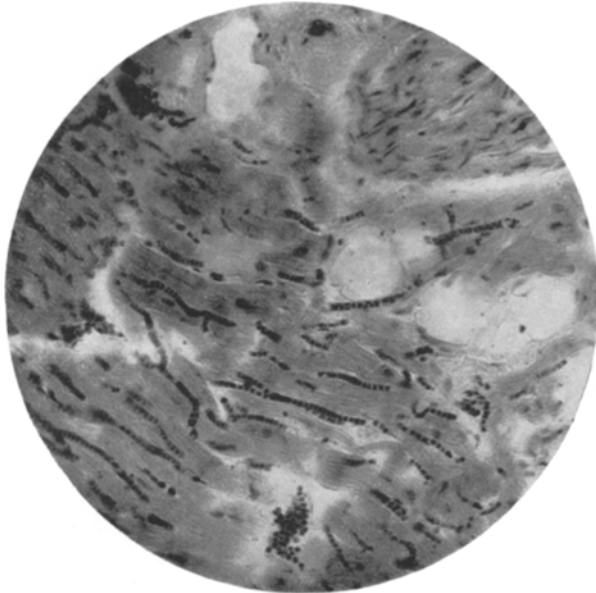
Die qualitative und quantitative Untersuchung des Restes der Injektionsflüssigkeit ist also in solchen Fällen unerläßlich zur einwurfsfreien Klarlegung der Todesursache. Allen anderen Untersuchungen und Befunden kann nur unterstützende Bedeutung beigemessen werden. Zunächst darf man nicht hoffen, von dem subcutan gesetzten Adrenalindepot in der Leiche frühestens 8 Stunden nach dem Tode noch eine nennenswerte Menge zu finden. Aber auch das klinische Bild, ebenso wie der Sektionsbefund und das histologische Organbild sind nach den Untersuchungen von *Eichholz, Keil und Hoppe* (l. c.) nicht eindeutig.

Wir beschreiben im folgenden derartige histologische Befunde bei einem Todesfall, Dr. K., der allem Anschein nach wieder durch *irrtümliche Auffassung eines Rezeptes* der oben genannten Art hervorgerufen wurde. Er ist übrigens von chirurgischer Seite bereits mit dem Hinweis fehlerhafter Rezeptur veröffentlicht worden, wir haben hier jedoch nur die forensische Seite des Falles im Auge.

Die 30jährige Patientin B. hatte zum Zwecke der Entfernung einer kleinen Geschwulst auf dem linken Oberarm von dem praktischen Arzt Dr. K. eine auf Rezept in der dortigen Apotheke bereitete Novocain-Suprareninlösung unter die Haut gespritzt bekommen, und zwar insgesamt 10 cem. 5 Minuten nach der Injektion soll Patientin über plötzliches Kopfstechen geklagt, sich dann erbrochen

haben; der Puls wurde schlecht und trotz Coffein- und Lobelineinspritzungen, sowie $\frac{3}{4}$ Stunden langer künstlicher Atmung ist die Patientin anschließend verstorben.

Der Arzt gab der Gerichtskommission gegenüber an, tags zuvor telephonisch 30 ccm einer 1proz. Novocain-Suprareninlösung steril zur örtlichen Betäubung bestellt und ein gleichlautendes Rezept nachgeschickt zu haben. Auf dem Rezept stand wohl das Wort „steril“ ohne die Bemerkung „zur örtlichen Betäubung“, dazu der Vermerk „Für Sprechstundenbedarf“. Der Apotheker H. gab zu Protokoll, 0,3 g Novocain in 30 g der nicht sterilisierten Suprareninlösung 1:1000 gelöst zu haben. Im übrigen hatte er eine telephonische Rückfrage gehalten, wobei ihm von Dr. K. erklärt worden war: „Zur örtlichen Betäubung steril“. Er beruft sich ferner darauf, derartig konzentrierte Lösungen, und zwar jedesmal 5—10 g, schon mehrfach für einen anderen Arzt am Ort angefertigt zu haben,



Herzmuskelpräparat (Hämatoxilin-Eosin) im Fall Dr. K., Adrenalinvergiftung: akute capillare Stauung und beginnende Blutungen.

der die Lösungen bei innerem Gebrauch selbst weiter verdünnt habe. Im übrigen habe er auch nicht wissen können, daß Dr. K. beabsichtigt habe, die Lösung auf einmal zu injizieren (1 ccm einer derartigen Lösung enthält die Maximaldosis von Suprarenin).

Die Sektion der Leiche hat folgenden Befund ergeben, von dem nur das Wichtige mitgeteilt wird:

Starke, bis in die kleinsten Gefäße injizierte Augenbindehäute mit vereinzelten kleinen Blutaustritten, sehr blut- und sehr saftreiche Lungen, das Herz prall mit Blut gefüllt und zwar beide Kammern und beide Vorhöfe. In einem walzenförmigen Muskel sowie links an der Scheidewand der Kammern flächenhafte, kleine Blutungen unter der Herzzinnenhaut. Ferner bestand Blutüberfüllung von Leber, Milz, Nieren. In der Schädelhöhle sind sämtliche Hirnblutleiter und die Gefäße der zarten Hirnhäute als prall gefüllt beschrieben und die zahlreichen Blutpunkte, die auf den Schnittflächen des Großhirns hervortraten, als schnell

verschwimmend. Im *vorläufigen Gutachten* ist zum Ausdruck gebracht, daß der Tod an innerer Erstickung eingetreten sei, die durch die Anwendung eines *falsch dosierten Novocain-Suprareninmischs hervorgerufen sein könne*.

Histologisch stand im Vordergrund eine akute, capillare Stauung sämtlicher innerer Organe extremen Grades. Besonders eindrucksvoll ist das in der Abbildung (s. S. 261) wiedergegebene histologische Bild vom Herzmuskel, der *zonenweise* in den Capillaren zwischen jeder einzelnen Muskelfibrille ein rotes Blutkörperchen hinter dem anderen perlschnurartig aufgereiht zeigt. Der Herzmuskel selbst ist frei von pathologischen Veränderungen. Sonst fällt noch an der Lunge neben der Stauung ein partielles Emphysem auf, neben welchem sich ein eben beginnendes Lungenödem erkennen läßt.

Derartige Befunde sind zwar überaus eindrucksvoll, wenngleich man nicht behaupten kann, daß sie bei Adrenalintod stets vorhanden sind. Der von *Wichels* und *Lauber*⁵ beschriebene Fall akuten Adrenalintodes nach Injektion von 70 cem einer 1 prom. Adrenalinlösung, in welchem nach anfänglicher Atemnot und Herzbeklemmung, sowie kleinem und frequentem Puls *bei blasser und kühler Haut* ein vollkommen erscheinungsfreies 1½stündiges Intervall auftrat, an das sich nun erst das typische Zustandsbild akuten Lungenödems mit Cyanose anschloß und im Verlauf von 4 Stunden zum Exitus führte, weisen auf eine gewisse Variabilität der Erscheinungen, die aber fraglos immer auf der Basis der bekannten Herz- und Kreislaufwirkung des Adrenalins entstehen, nur darf man nicht glauben, wie dieses *Wichels* und *Lauber* (l. c.) meinen, daß dieser Befund für Adrenalin charakteristisch ist, sondern hat, den Hinweisen von *Eichholz* (l. c.) und Mitarbeitern Rechnung tragend, die genaue chemische Untersuchung des meist vorhandenen Restes der Injektionsflüssigkeit zu veranlassen.

Als Gegenbeispiel verdient hier noch der Tod der 60jährigen Frau W. auf dem Operationstisch nach Injektion einer Adrenalin-Novocainlösung kurz erwähnt zu werden:

Frau W. hatte nach üblicher Vorbereitung zum Dämmerschlaf durch Morphin-Scopolamin eine Novocain-Suprarenininjektion unter dem rechten Jochbogen erhalten, um eine Kieferhöhlenoperation vornehmen zu können. Es sollen 2 cem einer angeblich 2proz. Novocainlösung mit dem vorschrittsmäßigen Zusatz von Suprarenin injiziert worden sein. Während der Injektion soll schnarchende Atmung, kurze Zeit darauf plötzliche, sehr oberflächliche Atmung mit Gesichtsblassheit eingetreten sein; peripher äußerst schwacher Puls, leise, frequente Herztätigkeit, dann Aussetzen des Pulses und Exitus.

Die histologische Untersuchung hat pralle Füllung der kleinen Gefäße ergeben, die Wandverdickung zeigten. Die Leber hatte außer Stauung zellig infiltriertes, vermehrtes, interstitielles Bindegewebe aufzuweisen, auch Neubildungen der kleinsten Gallengänge. Die Nieren zeigten hyalin entartete und geschrumpfte Glomeruli mit Kapselverdickung, Verfärbung des Epithels der Harnkanälchen, dazu das Bild der Stauung. Der Herzmuskel wies zahlreiche Schwielen auf mit Wandverdickung der präcapillaren Gefäße, zahlreiches Abnutzungspigment und stark ausgesprochene Fragmentierung.

Die chemische Untersuchung des Restes der Injektionsflüssigkeit nach dem unten angegebenen Verfahren, ergab eine 2,9proz. Novocainlösung mit einem Adrenalinzusatz von etwa $\frac{5}{100}$ der 1prom. Stammlösung.

Frau W. ist also eines natürlichen Todes gestorben, für welchen schon allein das histologische Bild des Herzens beredtes Zeugnis ablegt. Die allgemeine Stauung der Organe war hier eine ausgesprochen chronische. Das chemische Untersuchungsergebnis steht im Einklang mit dem pathologisch-anatomischen Befund.

Darüber, wie derartige Gemische von Adrenalin und einem Lokal-anästhetikum zu untersuchen sind, gibt es nach der vorliegenden Literatur bisher keine für diesen Zweck ausgearbeiteten Methoden. Das *Läwen-Trendelenburgs*che Froschgefäßpräparat als biologisches Objekt der Adrenalinbestimmung versagt völlig bei Gegenwart von Novocain oder einem anderen zum Adrenalin antagonistisch sich verhaltenden Cocainersatzmittel. Daher muß hier die Adrenalinbestimmung auf chemischen Wege vorgenommen werden.

II. Chemischer Teil.

Bisher hat nur *Johannessohn*⁶ über die *Bestimmung von Adrenalin* bei Gegenwart von Novocain berichtet. Ihm kam es nicht auf die Bestimmung von Novocain daneben an, da er nur handelsübliche Lösungen und Präparate von Suprarenin auf ihren Gehalt an wirksamer Adrenalinsubstanz prüfen wollte. Trotz der 10fach größeren Empfindlichkeit der colorimetrischen Bestimmungsmethode des Suprarenins (bis 1:3000000) nach *Folin-Cannon-Denis*⁷ mit Phosphorwolframsäure, verwarf er diese Bestimmungsmethode zur Adrenalinbestimmung bei Gegenwart von Novocain, da letzteres, wie auch Alkaloide, Niederschläge mit *Phosphorwolframsäure* gibt. (*Bei reinen Lösungen* erhielt er dagegen gleich gute Resultate, wie nach der biologischen Methode, am *Läwen-Trendelenburgs*chen Froschgefäßpräparat.)

Autenrieth und *Quantmeyer*⁸, welche die *Folinsche* Methode zur Adrenalinbestimmung in der Nebenniere daneben aber auch zur Harnsäurebestimmung im Blut anwenden, da auch letztere zu blau gefärbten niederen Oxyden der Wolframsäure führt, machen sich die Angaben von *Johannessohn* (l. c.) über die Unbrauchbarkeit der *Folinschen* Methode bei der Bestimmung genannter Gemische zu eigen.

Johannessohn hat festgestellt, daß eine andere Farbreaktion, die für *Adrenalin* sogar *charakteristisch* ist, und die zuerst *Fraenkel* und *Allers*⁹ angegeben haben, auch als quantitative colorimetrische Methode, bei der Novocain usw. nicht stört, brauchbar ist. Adrenalin gibt nämlich, allerdings höchstens bis zur Verdünnung 1:300000, mit Jodsäure (unter Zusatz gleichen Volumens Kaliumjodat $\frac{n}{1000}$ und einiger Tropfen 10proz. Phosphorsäure kurz erwärmt) Rotfärbung. *Bayer*¹⁰ hat diese Reaktion durch Sulfanilsäurezusatz in ihrer Empfindlichkeit um mehr als das Zehnfache gesteigert, dabei wird sie allerdings stark von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig und die Färbung wird uncharakteristisch gelb. *Johannessohn* hat die *Bayersche* Modifikation für seine Suprareninbestimmungen gewählt und damit exakte Konzentrationsbestimmungen bis zur Verdünnung 1:100000 erhalten, bei *Abwesenheit von Novocain* übereinstimmend mit der *Folinschen* Methode.

In vorliegenden Fällen ist die *Fraenkel-Allersche* Methode auch in ihrer Modifikation unbrauchbar, wenngleich die ursprüngliche Reaktion, *da sie für Adrenalin spezifisch ist*, eine höchst willkommene Ergänzung der Untersuchungen bedeutet. Andere bisher bekannte chemische Methoden kommen wegen viel zu geringer Empfindlichkeit zur Adrenalinbestimmung nicht in Frage.

Daher wird im folgenden eine allen praktischen Bedürfnissen gerechte, also sowohl hinreichend genaue, wie einfache Bestimmungsmethode für Adrenalin und Novocain bzw. Tutocain bzw. Percain nebeneinander angegeben.

Die colorimetrische Methode von *Folin* (l. c.) erschien wegen ihrer besonderen *Empfindlichkeit* als geeigneter Ausgangspunkt der Untersuchungen. Dabei erwies sich, daß es viel zweckmäßiger ist, an Stelle des jeweils umständlich zu bereitenden Phosphorwolframsäurereagenzes (krystallisierte Phosphorwolframsäure ist hierzu unbrauchbar) *Phosphormolybdänsäure* in 4—5proz. wässriger Lösung zu verwenden. Adrenalin reagiert damit in gleicher Weise unter Bildung blau gefärbter niederer Oxyde des Molybdäns in *stark sodaalkalischer Reaktion*.

Prinzip der Trennung: Fällt man zunächst in schwach salzsaurer Lösung das Cocainersatzmittel aus dem Adrenalingemisch mit *überschüssiger* Phosphormolybdänsäure aus, trennt den Niederschlag durch Filtration unter kurzem Nachwaschen mit salzsäurehaltigem Wasser ab, so geht Adrenalin restlos nebst dem Überschuß der Phosphormolybdänsäure in das Filtrat über und gibt dort, nachdem man stark sodaalkalisch gemacht hat, die zu colorimetrierende Blaufärbung. Man soll dabei mit großem Flüssigkeitsvolumen (etwa 30 ccm) arbeiten und wird die praktisch immer genügenden Konzentrationsunterschiede einer 1 prom. Stammlösung bzw. ihrer zehn- bis tausendfachen Verdünnung stets gut unterscheiden können. Die Farbunterschiede sind auch ohne besondere Apparate deutlich zu erkennen.

Wegen der Unspezifität dieser Probe darf diese nicht ohne weiteres zum Adrenalinnachweis in Organen und ihren Extrakten dienen, vor allem muß die störende Harnsäure dann erst ausgefällt werden (*Autenrieth* und *Quantmeyer* l. c.).

Anschließend daran kann die Novocain- bzw. Tutocainbestimmung durch Wiederauflösen des noch feuchten Niederschlages auf der Glasfritte durch Titration bromometrisch vorgenommen werden.

Chemismus der titrimetrischen Bestimmung: Sowohl Novocain wie Tutocain, nicht aber Percain, nehmen im stöchiometrischen Verhältnis Brom auf, und zwar treten, wie gefunden wurde, 2 Atome Brom substituierend für Wasserstoff in den Ring, während 2 weitere Bromatome zur Bildung von 2 Molekülen Bromwasserstoff benötigt werden. *Demnach verbraucht 1 Mol. Novocain bzw. Tutocain 4 Atome Brom.* Während

die Bromierung von Novocain schon in der *Kälte* vor sich geht, nimmt *Tutocain* Brom in konstantem Verhältnis *erst in der Wärme* (bei etwa 50—60°) auf.

Ausführung: Man löst den *noch feuchten*, mit kaltem Wasser kurz ausgewaschenen Niederschlag auf der Glasfritte mit 15 ccm heißem Eisessig, dem man nach und nach dieselbe Menge erwärmter 25proz. Salzsäure zugibt, unter stetigem Umrühren auf (dabei darf noch nicht abgesaugt werden), saugt dann die gelbe Lösung durch einen tief in die Waschflasche* hineinragenden Vorstoß ab, spült 3mal mit je 10 ccm heißer Eisessigchlorwasserstoffsäure, dann mit 50 ccm heißem Wasser nach und gibt ungefähr 5 g Ammonchlorid zu. Die Lösung ist jetzt farblos und wird titriert.

Die zu titrierende Lösung von Tutocain oder Novocain wird mit etwa 0,3 bis 0,5 g Kaliumbromid versetzt, mit konzentrierter Salzsäure stark angesäuert und auf 50—60° erwärmt. Dann titriert man mit eingestellter $\frac{n}{10}$ bzw. bei geringer Menge des Anästheticums $\frac{n}{50}$ Kaliumbromatlösung und mit 2—3 Tropfen einer 0,2proz. alkoholischen Methyrolösung als Indicator. Die Titration muß Tropfen für Tropfen (im Anfang 1—2 Tropfen in der Sekunde, später noch langsamer) unter ständigem Umschwenken der zu titrierenden Lösung, ausgeführt werden. Der *Endpunkt* der Reaktion kennzeichnet sich durch das *Farbloswerden* (bzw. schwache *Gelbfärbung*) des Titrationsgemisches. Da, wie erwähnt, 1 Mol. Novocain und Tutocain 4 Atome Brom beansprucht, entspricht

$$1 \text{ ccm } \frac{n}{10} \text{ Bromatlösung } \frac{1 \text{ Mol. Novocain}}{40000}.$$

Da das Molekulargewicht des *Novocains* 272 beträgt, errechnet sich der Faktor, mit dem die Anzahl verbrauchter Kubikzentimeter einer $\frac{n}{10}$ -Bromatlösung unter Berücksichtigung des Eigenverbrauchs des Indicators (meist 1 Tropfen = 0,05 ccm) zu multiplizieren ist, aus dem Verhältnis $= \frac{272}{40000} = 0,0068 \text{ g}$ und für Tutocain (Molekulargewicht 286,5) $= \frac{286,5}{40000} = 0,00716 \text{ g}$.

Percain läßt sich, wie bereits erwähnt, nicht auf die angegebene Weise bestimmen, denn während bei Novocain und Tutocain, die beide Abkömmlinge der $C_6H_4NH_2COOH$ sind, ist Percain ein Chinolinderivat, das bei dieser Ausführungsart der Bromierungsmethode nicht bestimmbar ist.

Eine *exakte titrimetrische* Bestimmung von *Percain* in Gegenwart von Adrenalin ist möglich unter Zugrundelegung der von *Richard Berg* und *O. Wurm*¹¹ angegebenen wismutjodwasserstoffsäuren Anlagerungsverbindung mit Chinolinderivaten nach der Jodcyanmethode. Sie beruht auf folgendem Prinzip:

Wismutjodwasserstoffsäure liefert mit Percain — nicht aber mit Adrenalin — ebenfalls einen äußerst schwer löslichen Anlagerungs-

* Bequemer ist noch die neue Saugflasche von *Kühl* in der Form eines Scheidetrichters (Vertrieb: Fa. Bartsch, Quilitz & Co., Berlin NW 40). Man kann dann das Filtrat zur Bestimmung leicht verlustfrei in einen Erlenmeyerkolben (300 ccm) bringen.

komplex von der Zusammensetzung Percain · HBiJ₄. Der Überschuß des Fällungsmittels (HBiJ₄) wird nach dem Trennen vom Niederschlag jodometrisch nach der Jodecyanmethode gemessen und so der Verbrauch an Wismutjodwasserstoffsäure zur Fällung des anwesenden Percains ermittelt*.

Herstellung des Fällungsreagenzes: 0,5 g Bi(NO₃)₃ · 5 H₂O (entsprechend 0,21 g Bi) werden in wenig 2 n HNO₃ gelöst, mit 20 ccm 2 n H₂SO₄ vermennt und mit 2,6 g KJ auf 200 ccm mit Aqua dest. aufgefüllt. Vor Luft und Licht geschützt ist das Reagenz mindestens 8 Tage unverändert haltbar.

Die Einstellung dieser Lösung geschieht mit Hilfe einer ⁿ/₁₀-Kaliumjodatlösung nach folgender Arbeitsvorschrift: 10 ccm der Reagenzlösung werden in einem enghalsigen Kolben — am besten Meßkolben, wodurch man jede Belästigung durch Blausäuredämpfe vermeidet — mit etwa 20 ccm Wasser und 10 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt. Nach Zugabe von 0,1—0,2 g reinsten Cyankaliums (*Scherings* Präparat zur Analyse) und etwas Stärkelösung wird in der Kälte tropfenweise die ⁿ/₁₀-Kaliumjodatlösung zugegeben (etwa 1—2 Tropfen pro Sekunde), unter ständigem Umschwenken des Kolbeninhaltes. Nach dem ersten Tropfen Kaliumjodat tritt bereits eine Blaufärbung ein (durch freies Jod), die nachdem sie ihr Maximum erreicht hat, gegen Ende der Titration immer mehr verblaßt. Jetzt muß noch langsamer titriert werden (höchstens 1 Tropfen pro Sekunde), bis zum Farbloswerden des Reaktionsgemisches. Dieses zeigt an, daß kein freies Jod mehr in Lösung sondern nur noch farbloses Jodecyan vorhanden ist.

Ausführung der Percainbestimmung: Gemessene Menge Percain** (1—5 ccm) werden in einem 50 ccm-Meßkolben mit einer gemessenen Menge der obigen als Reagenz dienenden Wismutjodwasserstoffsäurelösung im Überschuß unter kräftigem Umschwenken des Kolbeninhaltes versetzt. Hierbei scheidet sich der rote krystalline Niederschlag der Anlagerungsverbindung von Percain und der Wismutjodwasserstoffsäure ab. Darauf wird zur Marke mit Wasser aufgefüllt (= 50 ccm) und nach tüchtigem Durchschütteln und Absitzenlassen (vor Tageslicht geschützt) durch ein *trockenes* Faltenfilter und einen *trockenen* Trichter in ein *trockenes* Gefäß filtriert. *Die ersten 10 ccm des Filtrates werden als Vorlauf verworfen.* Vom Filtrat werden 25 ccm (d. i. die Hälfte des Gesamtvolumens) wiederum in einen enghalsigen (zur Vermeidung von Belästigung durch Blausäuredämpfe!) Kolben pipettiert mit 10 ccm konzentrierter Salzsäure, 0,1—0,2 g Cyankalium und etwas Stärkelösung versetzt. Die Ausführung der Titration geschieht wie bei der Einstellung der Reagenzlösung beschrieben.

Berechnung: Unter Zugrundelegung des Verbrauches an Jodatlösung für die zur Fällung benötigte Wismutjodwasserstoffsäuremenge z. B. *a* ccm und der Rücktitration des aliquoten Teiles von 25 ccm (d. h. die Hälfte des ursprünglichen Gesamtvolumens) derselben *b* ccm, berechnet sich der Verbrauch der Jodatlösung für die im Niederschlag gebundene Jodidmenge zu *a*—2 *b*.

* Über den ziemlich komplizierten Verlauf dieser jodecyanometrischen Methode muß in der einschlägigen chemischen Literatur nachgesehen werden: *Beckurts*, Die Methoden der Maßanalyse. 2. neubearb. Aufl. 1931 von *Rich. Berg* u. *R. Dietzel*, Braunschweig: Verlag Vieweg & Sohn. S. 646 (Jodecyanometrie). Siehe auch *Rich. Berg* u. *O. Wurm* (l. c.) und *Lang*, Z. anorg. Chem. **122**, 332 (1922).

** Für Überlassung von Versuchsmengen dieses Stoffes danken wir den *Ciba*-Werken, Berlin.

Analysenbeispiel: Gegeben 1 ccm Percainlösung 38proz. mit 1 ccm Adrenalinlösung 1prom.

10 ccm der Fällungslösung (HBiJ_4) verbrauchten $a = 18,84$ ccm $\frac{n}{10}$ -Kaliumjodatlösung, nach Fällung des Percains mit 10,0 ccm HBiJ_4 verbrauchte diese $b = 8,8$ ccm $\frac{n}{10}$ -Kaliumjodatlösung. $a - 2b = 18,84 - 17,6 = 1,24$ ccm $\frac{n}{10}$ - KJO_3 .

Da 1 ccm $\frac{n}{10}$ - $\text{KJO}_3 = 0,00317$ g Percain entspricht, berechnet sich die vorliegende Percainmenge zu $0,00317 \cdot 1,24 = 0,0039$ g Percain gefunden

0,0038 g Percain gegeben.

Weitere Belegzahlen der Bestimmung von Percain in Gegenwart von Adrenalin*:

Gegeben 1 ccm Adrenalin (1:1000) Percain in g	Gefundene Percainmenge in g	Fehler in mg
0,0380	0,0386	+ 0,6
0,0759	0,0761	+ 0,2
0,0076	0,0082	+ 0,6
0,0076	0,0078	+ 0,2
0,0019	0,0022	+ 0,3

Bestimmung von Adrenalin und Percain nebeneinander: In einer Probe des Gemisches wird Percain durch Fällung mit Phosphormolybdänsäure abgeschieden (s. S. 264) und im Filtrat Adrenalin colorimetrisch bestimmt (s. S. 264). In einer zweiten Probe des Gemisches wird die Menge des Percains mit Hilfe der oben beschriebenen wismutjodwasserstoffsäuren Fällung ermittelt.

Gravimetrische Bestimmung des Novocains, Tutocains und Percains neben Adrenalin: Wer die gewichtsanalytischen Methoden den titrimetrischen Methoden vorzieht, kann die Bestimmung von Novocain, Tutocain und Percain, nachdem sie mit Phosphormolybdänsäure ausgefällt sind, vornehmen. Brauchbare Werte erhält man nach dem Trocknen des Niederschlages bei 95° bis höchstens 100° bis zur Gewichtskonstanz.

Ausführung: Die zur Bestimmung gelangende Lösung von Novocain, Tutocain oder Percain wird auf etwa 20—30 ccm mit Wasser verdünnt, mit 1—2 ccm 2 n-Salzsäure versetzt und mit einer klaren 4—5proz. Phosphormolybdänsäurelösung (Fa. Merck) unter Umrühren in der Kälte gefällt. Den Überschuß des Fällungsmittels, der ziemlich beträchtlich sein muß, erkennt man an der gelben Farbe der überstehenden Lösung. Nach dem Absetzen (1—2 Stunden) unter Lichtausschluß, saugt man durch einen Schottischen Glasfrittentiegel (Schott & Gen. Nr. 4), wäscht mit kaltem Wasser bis zum Farbloswerden des Filtrats. Zuviel Wasser ist schon im Hinblick auf die im Filtrat durchzuführende Adrenalinbestimmung zu vermeiden.

Die Niederschläge werden bei 95° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Faktoren für das einzelne Medikament errechnen sich aus den nachfolgenden Prozentgehalten der Niederschläge.

* Für die Ausführung zahlreicher Beleganalysen danken wir Herrn Verb. chem. W. Roebeling.

Gefällte Menge	Gew. des Niederschlages	Prozent	Faktor	
Novocain.				
0,01360 g	0,0685	19,84	} 19,77	0,1977
0,02720 g	0,1386	19,70		
Tutocain.				
0,01435 g	0,0698	20,56	} 20,40	0,2040
0,02870 g	0,1412	20,32		
0,04305 g	0,2118	20,32		
Percain.				
0,01900 g	0,0794	23,93	} 24,04	0,2404
0,03800 g	0,1574	24,14		

Zusammenfassung.

1. Es werden die hauptsächlichsten Momente hervorgehoben, die bei medizinischer Adrenalinanwendung in Verbindung mit Cocainersatzmitteln für subcutane Injektion zur Adrenalinvergiftung führen.

2. Auf die Rechtslage bei abgekürzter ärztlicher Verordnungsweise von Novocain-Suprareninlösungen im Schadensfalle wird hingewiesen.

3. Die Ermittlung der Todesursache bei derartigen Vergiftungen verlangt, daß nicht nur Krankheitsverlauf, Obduktionsbefund und histologischer Organbefund — der an einem Herzmuskelpräparat anschaulich gemacht wird — berücksichtigt wird, sondern daß neben qualitativer Untersuchung auch eine quantitative Bestimmung des Restes der Injektionsflüssigkeit erfolgen sollte.

4. Eine Beschreibung der Bestimmung von Gemischen von Adrenalin neben Novocain bzw. Tutocain und Percain mit Hilfe von colorimetrischen, titrimetrischen und gravimetrischen Methoden, deren Genauigkeit den praktischen Anforderungen genügt, wird gegeben.

Literaturverzeichnis.

- ¹ Eichholz u. Hoppe, Arch. f. exper. Path. **173**, 687 (1933). — ² Keil u. Hoppe, Ebenda **1934**. — ³ Ziemke, Dtsch. Z. gerichtl. Med. **5**, 515 (1925). — ⁴ Starkenstein, E., u. H. Langecker, Führersche Sammlung von Vergiftungsfällen **5**, Liefg. 7, 107. — ⁵ Wichels u. Lauber, Z. klin. Med. **119**, 42 (1931). — ⁶ Johannessohn, Biochem. Z. **76**, 375 (1916). — ⁷ Folin-Cannon-Denis, J. of biol. Chem. **68**, 477. — ⁸ Autenrieth u. Quantmeyer, Münch. med. Wschr. **68**, 1007 (1921). — ⁹ Fraenkel u. Allers, Biochem. Z. **18**, 40. — ¹⁰ Bayer, Ebenda **20**, 181. — ¹¹ Berg, Rich., u. O. Wurm, Ber. chem. Ges. **60**, 1664 (1927).