Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-toxikologischen Institut der Reichs-Universität Leiden.

Von L. v a n I t a l l i e.

(Eingegangen den 22. X. 1910.)

In einer früheren Mitteilung (diese Zeitschrift, Bd. 246 (1908), S. 595) habe ich die Veröffentlichung von einer größeren Zahl Untersuchungen über die Ausscheidung von Arzneimitteln durch die Milch in Aussicht gestellt. Die inzwischen erhaltenen Ergebnisse sind in der hier folgenden Arbeit zusammengestellt.

9. Uebergang von Arzneimitteln in die Milch.

(Referat aus der gleichnamigen Inaugural-Dissertation, Leiden 1910.)

Von Dr. H. B. K o l d e w i j n.

Schon in den frühesten Zeiten war die Meinung verbreitet, daß mehrere Stoffe, welche Menschen oder Tiere zu sich nehmen, in der Milch zurückgefunden werden. Später ist diese Meinung in der Tat durch Untersuchungen bestätigt worden. S c h n e i d e m ü h l¹⁾ schreibt: „Durch zahlreiche Versuche und Beobachtungen ist seit langer Zeit festgestellt, daß fast alle Stoffe, welche ins Blut aufgenommen werden können, sowohl durch den Harn, als auch durch die Milch in zersetztem oder unzersetztem Zustande wieder ausgeschieden werden können.“

Auf Grund dieser Beobachtungen finden wir in dem preußischen Runderlaß vom 29. Mai 1900 unter den Grundsätzen für die Regelung des Verkehrs mit Kuhmilch folgenden Artikel: „Vom Verkehr auszuschließen ist: c) Milch von Kühen, die mit giftigen Arzneimitteln, welche in die Milch übergehen (Arsen, Brechweinstein, Nießwurz, Opium, Eserin, Pilocarpin und andere Alkaloide) behandelt werden.“

Auch in den Polizeiverordnungen mehrerer deutscher Städte²⁾ finden sich dieselben oder ähnliche Sätze.

¹⁾ Die animalischen Nahrungsmittel 1903.

²⁾ Berlin, Braunschweig, Bremerhaven, Darmstadt, Hamburg, Heidelberg, München.

In dem niederländischen Codex alimentarius¹⁾ heißt es: „Melk kan in ondeugdelijken toestand geraken e) door aanwezigheid van aan melk vreemde stoffen, bijv. bestanddeelen, afkomstig uit voederstoffen, geneesmiddelen.“

Es fragt sich nun, ob die Aeüßerung, daß nach Gebrauch giftiger Stoffe, dieselbe in der Milch zurückgefunden werden, wirklich auf triftigen Gründen beruht.

Thiemi²⁾ gibt an, daß von dreißig Arzneimitteln, deren Uebergang in die Milch der Frau untersucht worden ist, es nur drei gibt, nämlich Salicylsäure, Jod und Quecksilber (in Suppositorien), von welchen mit Sicherheit erwiesen ist, daß sie in die Milch übergehen.

Bucura³⁾ konnte von vierzig Arzneimitteln nur fünf in der Frauenmilch nachweisen, nämlich Aspirin, Jod, Calomel, Arsen und Brom.

Auch Porcher⁴⁾ macht die Bemerkung, daß die Quantität des in die Milch übergehenden Arzneimittels sehr gering war, so daß von der Milch der mit Arzneimitteln behandelten Frauen oder Tiere kein bedeutender Nutzen oder Schaden zu erwarten ist.

Untersuchungen von van Itallie⁵⁾, Bloemendaal⁶⁾ und Frau Dr. Reyst-Scheffer⁷⁾ führen zu demselben Resultat.

In der Literatur über die Frage nach dem Uebergang von Arzneimitteln in die Milch ist manchmal dadurch Verwirrung entstanden, daß man keinen Unterschied machte zwischen den Resultaten von Versuchen bei Frauen und den bei Tieren. Die Ausscheidung verschiedener Stoffe findet ferner nicht in gleicher Weise bei den verschiedenen Tierarten statt. Die früheren Untersuchungen widersprechen einander unaufhörlich und sind deshalb unzuverlässig.

Die hier folgenden Untersuchungen sollen die verschiedenen Widersprüche einigermaßen aufklären.* Dabei sind die neueren Untersuchungsmethoden in Anwendung gebracht worden.

Als Versuchstiere sind Kühe und eine Ziege gebraucht worden.

1) Codex alimentarius No. 1. Melk. 1907.

2) Monatsschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkol., Bd. 10 (1899).

3) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. 1909.

4) L'hygiène de la Viande et du Lait. 1909.

5) Pharm. Weekbl. 1904.

6) Arsenicum in het dierlijk organisme. Diss. Leiden 1908.

7) Arch. d. Pharm., Bd. 246 (1908).

Quecksilber.

Mehrere Untersuchungen¹⁾ sind angestellt worden in betreff der Frage, in welchem Maße Quecksilber in der Milch nachzuweisen sei nach auswendiger Behandlung mit Salbe oder nach inwendiger Darreichung, meistens in Form von Calomel.

Die erhaltenen Resultate sind sehr verschieden.

Die in den letzten Jahren beschriebenen Methoden²⁾ zum Nachweis kleiner Quantitäten von Quecksilber stimmen ziemlich miteinander überein. Eine Ausnahme macht die Methode von Ludwig, welche sich dadurch unterscheidet, daß das Quecksilber mit größerer Sorgfalt gesammelt wird.

Die von mir angewandte Methode war folgende:

In einem Kolben mit Rückflußkühler wurde die Milch mit $\frac{1}{8}$ ihres Volumens starker Salzsäure (25%) versetzt und unter Erhitzung mittels Kaliumchlorats zerstört, bis eine fast klare Flüssigkeit erhalten worden war. Die Flüssigkeit wurde noch warm filtriert. In das Filtrat wurde ein Röllchen dünnes Messingdrahtnetz gebracht, welches vorher ausgeglüht und mittels Methylalkohols von Oxyd befreit worden war. (Die erhaltene Flüssigkeit wurde nicht vorher eingedampft, weil dabei Spuren Quecksilber verloren gehen.)

Mit dem Messingröllchen wurde die Lösung erst einige Stunden auf dem Wasserbade erwärmt und alsdann noch wenigstens 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde das Drahtnetz mit verdünnter Lauge, Wasser, Alkohol und Aether gereinigt und im Exsikkator über Schwefelsäure getrocknet. Schließlich wurde es in ein an einem Ende kapillar ausgezogenes Verbrennungsrohr gebracht, welches etwa 25 cm lang und 7,5 mm weit war. Das Lumen der Kapillare war etwa 1 mm. Vor die verengte Stelle des Röhrchens wurde ein Asbestpfropfen gebracht, davor eine kleine Schicht Kalk, dann wieder ein Asbestpfropfen, dann ein etwa 2 cm langes Röllchen aus oxydiertem Kupferdrahtnetz, und endlich das amalgamierte Messingdrahtnetz. Das Erhitzen beginnt bei der Kalkschicht und

¹⁾ Chevallier et Henry: Mémoire sur le lait. Paris 1839. — Schauenstein und Spaeth: Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. II (1858). — Kahler: Vierteljahresschr. f. d. prakt. Heilk., Bd. III (1875). — Klink: Vierteljahresschr. f. Dermat. u. Syphilis, III. Jahrg. (1876). — Hamburger: Prager Med. Wochenschr., II. Jahrg. (1877). — Bucura: l. c. — Bouley: Schmidt's Jahrb. d. Medizin, Bd. 106 (1860). — Lewald: Habilitationsschrift, Breslau 1857.

²⁾ Zeitschr. f. anal. Chem. 41, 43, 44.

³⁾ Zeitschr. f. anal. Chem. 17 (1878) und 20 (1881).

schreitet von hier langsam nach dem amalgamierten Messingdrahtnetz fort, während ein Luftstrom die Röhre durchstreicht.

Wie auch Ludwig angibt, entstand auch hier immer ein Anflug von Wasser in der Kapillare. Dieser Anflug war aber unbedeutend, kondensierte sich in einem anderen Teil des Rohres und war schon verschwunden, bevor sich das Quecksilber noch ganz abgesetzt hatte.

Die Quecksilbertröpfchen wurden dann in der Kapillare mit der Lupe aufgesucht und alsdann über einem Mikrobrenner mit einem Splitter Jod sanft erwärmt. Nach Verlauf einiger Zeit war das Jod verflüchtigt und zeigte sich deutlich die rote Farbe des Quecksilberjodids. Nach dieser Methode konnte noch 0,025 mg Quecksilberchlorid in 250 ccm Milch oder Harn nachgewiesen werden.

Eine Kuh bekam nun während 14 aufeinanderfolgenden Tagen (6. bis 19. März) täglich 1 g Calomel. Während der letzten 6 Tage wurde sie außerdem noch mit Quecksilbersalbe eingerieben. Im ganzen wurden 200 g Salbe gebraucht. Vergiftungserscheinungen traten nicht ein.

In dem Harn vom 17.-und 19. März wurde nur eine Spur Quecksilber nachgewiesen.

Das Resultat der Untersuchung der Milch war das folgende:

Datum:	Milchmenge:	Resultat:
19. März	500 ccm	negativ
18. „	750 „	„
9. „	750 „	„
9. „	124 „	„

Hieraus schließe ich, daß bei Kühen nach interner Darreichung von Calomel und auswendiger Behandlung mit Unguentum Hydrargyri kein Quecksilber in die Milch übergeht.

Blei.

Ueber den Uebergang von Blei in die Milch berichtet Lewald¹⁾, daß Blei nachgewiesen werden konnte in der Milch einer Ziege, 18—24 Stunden nach Darreichung von 0,16 g Bleiacetat.

Taylor²⁾ und Stumpf³⁾ konnten ebenfalls den Uebergang von Spuren Blei in die Milch feststellen. Baum und

¹⁾ l. c.

²⁾ Stumpf: Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 30 (1882).

³⁾ l. c.

Seeliger¹⁾ beschreiben sehr ausführlich ihre Untersuchungen über den Uebergang von Blei bei Kühen und bei einer Ziege. Sie fanden, daß Blei bei der Ziege schneller in die Milch übergeht als bei der Kuh.

Bei meiner Untersuchung habe ich die folgende Methode angewandt:

Die Milch wurde in einer Porzellanschale auf dem Drahtnetz eingedampft, verbrannt und geglüht. Die Kohle wurde mit verdünnter Salpetersäure ausgezogen, getrocknet und verascht. Die Asche wurde wieder mit verdünnter Salpetersäure aufgenommen. Die vereinigten Lösungen wurden dann eingedampft und der Rest in 20 ccm Wasser gelöst. Nach Zusatz von Natriumacetat und einer Spur Kupfersulfat wurde die Lösung mit Schwefelwasserstoff versetzt und das Kölbchen gut verschlossen 24 Stunden stehen gelassen. Dann wurde filtriert. Die Sulfide wurden zuerst mit sehr verdünnter, Schwefelwasserstoff haltender, Salzsäure gewaschen, um die Phosphate zu lösen, und weiter mit verdünntem Schwefelwasserstoffwasser. Hierauf wurden die Sulfide in warmer, verdünnter Salpetersäure gelöst und die Lösung eingedampft. Das Blei wurde dann mikrochemisch in Form des Tripelnitrits, nach Sch o o r l²⁾, erkannt.

Das benutzte Kupfersulfat war vorher mit Eisenchlorid und Ammoniak nach Sch o o r l gereinigt worden. Auf diese Weise konnte 0,01 mg Bleiacetat in 100 ccm Milch noch mit Sicherheit nachgewiesen werden. In der Kontrollmilch konnte keine Spur Blei nachgewiesen werden.

Eine Kuh bekam nun während 10 aufeinanderfolgenden Tagen (6. bis 15. März) täglich 2,5 g Bleiacetat. Die Milch wurde untersucht mit folgendem Ergebnisse:

Datum:	Milchmenge:	Resultat:
15. März	30 ccm	negativ
13. „	125 „	„
12. „	325 „	„

Auch in 100 ccm Harn vom 9. März konnte keine Spur Blei nachgewiesen werden.

Dieses Ergebnis stimmt nicht mit den früheren Untersuchungen. Vielleicht, daß das Resultat nach längerer Darreichung

¹⁾ Arch. f. wissenschaft. u. prakt. Tierheilk., Bd. 21 (1895).

²⁾ Mikrochemische Analyse. Chem. Weekbl. 1907/08.

anders gewesen wäre. Das Blei wird ja erst nach längerer Zeit in den verschiedenen Organen abgeschieden.

Darum wurden die Versuche wiederholt mit einer gesunden Ziege.

Dieselbe bekam vom 2. November bis 7. Dezember Bleiacetat in steigender Dosis von 100—1000 mg täglich. Vergiftungssymptome waren nicht zu konstatieren, ungeachtet dieser großen Gabe an Bleiacetat.

Die Milch dieser Ziege wurde mit folgendem Ergebnisse untersucht:

Datum :	Milchmenge:	Resultat:
4. November	100 ccm	{ I. negativ II. „
19. „	100 „	{ I. „ II. „
2. Dezember	100 „	{ I. positiv II. zweifelhaft
3. „	100 „	{ I. positiv II. zweifelhaft
7. „	100 „	{ I. positiv II. „

Vom Harne konnten nur kleine Mengen gesammelt werden. Die Untersuchung gab das folgende Resultat:

Datum:	Harnmenge:	Resultat:
22. November	10 ccm	zweifelhaft
22. „	20 „	positiv
8. Dezember	20 „	„

Wo in der Milch oder im Harne eine positive Reaktion erhalten wurde, war dieselbe doch äußerst schwach.

Im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen schließe ich daher, daß Blei in die Milch von Kühen und Ziegen übergeht, aber in äußerst kleiner Menge und erst nach längerer Darreichung relativ großer Dosen.

Antimon.

B a u m¹⁾ gab einem Schafe und einer Ziege Brechweinstein und fütterte junge Hunde mit der Milch dieser Tiere. In keinem

¹⁾ Monatshefte f. prakt. Tierheilk., Bd. III (1892).

Falle trat Vergiftung ein. Hieraus schließt er, daß Milch von Kühen, welchen Brechweinstein dargereicht worden war, unschädlich ist.

Zur Prüfung auf Antimon ist bei den folgenden Versuchen der von Bloemendal¹⁾ beschriebene Apparat benutzt, welcher dem von Sanger und Gibson²⁾ vorzuziehen ist, weil hier Gebrauch gemacht wird von elektrolytischer Wasserstoffentwicklung.

Die Kapillare, in welcher die Spiegelbildung stattfand, wurde, wie beim Apparat von Sanger und Gibson, umgeben von einem 5 cm langen, kupfernen Röhrchen, und wurde erhitzt durch einen Bunsen'schen Brenner. Beim Gebrauche von Schwefelsäure, welche aus SO_2 bereitet worden war, entstand beim Blanko-Versuch gar kein Spiegel.

Mehrere Zerstörungsmethoden, die bei der Prüfung auf Arsen angewandt worden waren, sind versucht worden. Weder die Methode von Thorpe³⁾, noch die von Paucke⁴⁾ oder Berntrup⁵⁾ erwiesen sich als geeignet zum Nachweise kleiner Mengen von Antimon, als die beste Zerstörungsmethode erwies sich die nach Kerbsch⁶⁾. Diese Methode gab vollständige Zerstörung, indem kein Verlust an Antimon stattfand.

Auf diese Weise konnten 0,05 mg Brechweinstein in 500 ccm Milch erkannt werden.

Der mikrochemische Nachweis von Antimon geschah so, daß der erhaltene Spiegel in Natriumantimoniat umgesetzt wurde, weil die Reaktion mit Cäsiumchlorid und Kaliumjodid zu Verwechselungen mit Arsen Veranlassung gibt.

Nun wurde die Milch untersucht von einer Kuh, welche täglich (vom 6. bis 21. Juli) 5 g Brechweinstein bekam. Vergiftungserscheinungen traten hierbei nicht auf.

Die Milchprüfung hatte folgendes Ergebnis:

Datum:	Milchmenge:	Resultat:
21. Juli	500 ccm	negativ
18. „	250 „	„
15. „	500 „	„

¹⁾ l. c.

²⁾ Zeitschr. f. anorg. Chem., Bd. 55 (1907).

³⁾ Ber. d. intern. Anal. Kommission an den VI. intern. Kongreß für angewandte Chemie in Rom 1906.

⁴⁾ Beiträge zum Nachweis von Arsen, Inaug.-Dissert., Leipzig 1908.

⁵⁾ Zeitschr. f. anal. Chem. 41 (1902).

⁶⁾ Arch. d. Pharm., Bd. 246 (1908).

In 65 ccm Harn vom 13. Juli konnte ebenfalls kein Antimon erkannt werden.

Antimon geht deshalb nicht in Kuhmilch über.

Zink.

Nach Raoult und Breton¹⁾, sowie ebenfalls nach Lechartier und Bellamy²⁾ kommt Zink in kleinen Mengen in menschlichen und tierischen Körpern vor.

Chevallier und Henry³⁾ erwähnen, daß Zink nach Gebrauch von Zinkoxyd in Form von Hydrat in die Milch übergeht. Ebenso findet Lewald⁴⁾ Zink in der Milch nach Gaben von 1 g schon nach 4—18 Stunden.

Zu der Zerstörung der organischen Stoffe ist wieder die Methode von Kerbosc⁵⁾ benutzt worden.

Nach Zerstörung der organischen Substanz wurde die Schwefelsäure abgeraucht und der Rückstand in Wasser gelöst, Natriumacetat zugesetzt und die Flüssigkeit filtriert. Das Filtrat wurde alsdann bis auf einen kleinen Rest konzentriert, eine Spur Kupfersulfat zugesetzt und hierauf die Lösung mit Schwefelwasserstoff versetzt. Das Kölbchen blieb verschlossen mindestens 12 Stunden stehen. Der mit Schwefelwasserstoffwasser ausgewaschene Niederschlag wurde mit verdünnter Salzsäure übergossen, das Filtrat zur Trockne verdampft und in einem einzigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure gelöst. Hierin wurde das Zink mikrochemisch mit Natriumbikarbonat erkannt.

Auf diese Weise konnten 0,02 mg Zinkkarbonat (57,3% Zn) in 250 ccm Milch nachgewiesen werden.

Nun wurde die Milch und der Harn untersucht von einer Kuh, welche vom 28. Mai bis 13. Juni täglich 5 g Zinkoxyd bekam.

Das Resultat der Untersuchung des Harnes war:

Datum:	Harnmenge:	Resultat:
29. Mai	130 ccm	negativ
6. Juni	250 „	„

Die Untersuchung der Milch ergab:

¹⁾ Compt. rendus 85.

²⁾ Compt. rendus 84.

³⁾ l. c.

⁴⁾ l. c.

⁵⁾ l. c.

Datum:	Milchmenge:	Resultat:
11. Juni	900 ccm	negativ
13. „	500 „	„
13. „	400 „	„

Wismut.

Die ersten Untersucher, die Wismut in der Milch nachwiesen nach Darreichung von Magisterium Bismuthi, waren Chevallier und Henry¹⁾. Später kam Lewald²⁾ zu dem Resultat, daß nach Gaben von 0,915 g Magisterium Bismuthi Wismut schon nach 36 Stunden in der Milch nachgewiesen werden konnte.

Bucura³⁾ gab einer Frau während zwei aufeinanderfolgenden Tagen 0,3 g Magist. Bism. In 100 g Milch der Frau wurde kein Wismut nachgewiesen.

Zur Prüfung auf Wismut wurde die Milch in einer Porzellanschale verascht, die Asche in ein wenig verdünnter Salpetersäure gelöst, die Lösung eingedampft und in wenig Wasser gelöst. Hierauf wurde Ammoniumacetat zugesetzt, bis eben noch kein Niederschlag entstand, und dann die Flüssigkeit mit Schwefelwasserstoff versetzt. Entstand nach längerer Zeit eine Braunfärbung, dann wurde noch ein wenig Ammoniumacetat zugesetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und ausgewaschen mit Salzsäure enthaltendem Schwefelwasserstoffwasser. Der Rest wurde in warmer Salpetersäure gelöst, die Lösung eingedampft und mikrochemisch mit Kaliumbioxalat auf Wismut geprüft. Auf diese Weise konnten noch 0,015 mg Wismut in 100 ccm Milch nachgewiesen werden.

Für meine Untersuchungen bekam eine Kuh vom 6. bis 21. Juli täglich 10 g Magist. Bism.

Die Untersuchung der Milch gab folgendes Resultat:

Datum:	Milchmenge:	Resultat
21. Juli	100 ccm	negativ
21. „	100 „	„
21. „	100 „	„
15. „	100 „	„

Wismut geht also bei Kühen nach Darreichung von Magist. Bism. nicht in die Milch über.

¹⁾ l. c.

²⁾ l. c.

³⁾ l. c.

Lithium.

Gérard und Meurin¹⁾ bewiesen durch ihre Untersuchungen, daß Lithium sehr verbreitet ist im Pflanzen- und Tierreich.

Hermann²⁾ fand Lithium als einen regelmäßig vorkommenden Bestandteil menschlicher Organe.

Kirchhoff und Bunsen³⁾ schreiben: „Sowie in der Asche der Feldfrüchte, welche in die Rheinebene bei Waghäusel, Deidesheim und Heidelberg auf nicht granatischem Boden gezogen werden, fehlt das Lithium ebensowenig in der Milch der Tiere, welche mit jenen Feldfrüchten genährt werden.“

Bucura⁴⁾ untersuchte die Milch einer Frau, welche während fünf aufeinanderfolgenden Tagen 6 Tabletten zu 0,15 g Lithiumkarbonat eingenommen hatte, und konnte in 100 g Milch, die während der letzten Tage der Einnahme und der zwei darauf folgenden Tage entnommen worden war, kein Lithium nachweisen. Weder die Methode, welche Bucura anwendete, noch die Methode von Gérard und Meurin oder von Hermann schien mir jedoch geeignet, um Lithium nachzuweisen, weil dabei leicht Lithium occludiert werden kann. Für die Prüfung auf Lithium habe ich folgende Methode angewandt:

Die Milch wurde in der Porzellanschale verbrannt, geglüht und verascht. Die Asche wurde in Salzsäure gelöst, die Lösung fast zur Trockne verdampft und mit reinem Weingeist von 90%⁵⁾ gemischt. Hierauf wurde der Alkohol verdampft und der Rückstand auf Lithium nach der Methode von Nasini⁶⁾ und Anderlini geprüft.

Die sogenannte Li-Limitelösung war nicht sehr genau zu bestimmen, weil bei sehr starker Verdünnung die Intensität der Li₂-Linie nicht regelmäßig abnahm.

Die Konzentration der Li-Limitelösung war ungefähr 1:1 200 000 Lithiumkarbonat.

Das Lithium war deshalb nicht ganz genau quantitativ zu bestimmen.

Für meine Untersuchungen bekam eine Kuh vom 28. Mai bis 13. Juni täglich 5 g Lithium carbonicum. Der Harn vom

¹⁾ Bulletin Soc. Chim. 1908.

²⁾ Arch. f. d. gesamte Physiol. von Pflüger, Bd. 109

³⁾ Pogg. Ann. 110.

⁴⁾ l. c.

⁵⁾ Fresenius: Anl. zur qual. chem. Anal.

⁶⁾ Gazzetta chimica Italiana, Bd. 30 (1900).

29. Mai gab schon eine starke Lithiumreaktion; auch die Milch vom 29. Mai gab als solche eine deutliche Reaktion. In dieser Milch wurde $\pm 0,0001\%$ Lithium gefunden. Die Milch vom 13. Juni enthielt eine gleiche Menge Lithium. Der Lithiumgehalt hatte deshalb nicht zugenommen.

Auch Kontrollmilch von verschiedenen Orten enthielt $\pm 0,0001\%$ Lithium.

Lithium kommt daher konstant in der Milch vor.

Alkohol.

Lewald¹⁾ und Stumpf²⁾ konnten den Uebergang von Alkohol in die Milch der Ziege nicht nachweisen. Klingemann³⁾ und Rosemann⁴⁾ konnten nur in vereinzeltten Fällen bei der Ziege Alkohol in der Milch nachweisen, nämlich bei starker Intoxikation.

Teichert⁵⁾ wies Alkohol nach in der Milch von Kühen und Schafen. Ebenso hatten früher Baer⁶⁾, Bessey⁷⁾, Demme⁸⁾ und Weller⁹⁾ die Meinung ausgesprochen, daß Alkohol in die Milch übergehen sollte.

Um Sicherheit zu erlangen, wiederholte ich die Untersuchungen von Klingemann¹⁰⁾ mit dem Unterschied, daß sie ein wenig länger fortgesetzt worden sind.

Der Alkohol wurde nachgewiesen durch das spezifische Gewicht des Destillates und durch die Reaktion mit Bichromat und Schwefelsäure. Eine Ziege bekam Alkohol von 95% vom 8. bis 29. Oktober zweimal täglich in steigender Gabe von 25 bis 100 ccm.

Von der Milch wurde sogleich, nachdem sie erhalten war, die Hälfte abdestilliert; das Destillat wurde mit vielem Kaliumkarbonat versetzt, und hiervon wurden ± 20 ccm abdestilliert.

¹⁾ l. c.

²⁾ l. c.

³⁾ Arch. f. path. Anat. u. Physiol. von R. Virchow, Bd. 126 (1891).

⁴⁾ Arch. f. d. gesamte Physiol. von Pflüger, Bd. 78 (1900).

⁵⁾ Milchzeitung (1901).

⁶⁾ c. f. Klingemann.

⁷⁾ Ibid.

⁸⁾ Ibid.

⁹⁾ Vergl. Teichert.

¹⁰⁾ l. c.

Die Untersuchungen bestätigen die Ergebnisse von Klingemann und Rosemann insofern, als bei Darreichung größerer Gaben von Alkohol, dieser vom Körper nicht bald völlig oxydiert werden kann, so daß Spuren desselben in der Milch wiedergefunden werden.

Morphin.

Nachdem schon früher Lewald¹⁾, Tornhild²⁾, Evans³⁾ und Fehling⁴⁾ ihre verschiedenen Meinungen über die Frage hinsichtlich des Ueberganges von Morphin in die Milch gegeben hatten, beschrieben Fubini und Cantu⁵⁾ ausführlich ihre chemische Untersuchung. Sie schlossen, daß wenigstens bei Ziegen Morphin in die Milch übergeht, nach Injektionen von 250—500 mg Morphinhydrochlorat täglich, während einiger Tage. Van Itallie⁶⁾ ließ einer Kuh eine Injektion von 200 mg Morphinum hydrochloricum geben, doch konnte er in der Milch kein Alkaloid nachweisen. Hierauf gab er einer Kuh während vier aufeinanderfolgenden Tagen jedesmal 8 g Pulvis Opii. Auch in diesem Fall konnte kein Alkaloid nachgewiesen werden. Ebenso erzielte Bucura⁷⁾ negative Resultate bei Frauen.

Bei meinen Experimenten wurde das Morphin abgeschieden nach der Methode Stas-Otto mit der Abänderung von Kippenberger⁸⁾. Ich konnte alsdann durch die Reaktion von Marquis⁹⁾ und die mikrochemische nach Behrens¹⁰⁾ mit Sublimat und Bromkalium 0,5 mg Morphinhydrochlorid in 100 ccm Milch und 1 mg Morphinhydrochlorid in 250 ccm Harn mit Sicherheit nachweisen.

Nun wurde die Milch einer Kuh untersucht, welcher an zwölf aufeinanderfolgenden Tagen (vom 16. bis 27. November) 250 mg Morphinhydrochlorid eingegeben worden war. Vergiftungssymptome traten hierbei nicht auf. Die Ergebnisse der Untersuchung der Milch waren:

¹⁾ l. c.

²⁾ Ref. in Oesterr. Jahrbuch. f. Pädiatrik., Bd. VII (1876).

³⁾ British Medical Journal 1885, II.

⁴⁾ Arch. f. Gynäkol., Bd. 27 (1885).

⁵⁾ Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre, Bd. 14 (1892).

⁶⁾ Pharm. Weekbl. 1904.

⁷⁾ l. c.

⁸⁾ Zeitschr. f. anal. Chem., Bd. 39.

⁹⁾ Arb. des Pharm. Instituts zu Dorpat, XIV. (1895).

¹⁰⁾ Anleitung zur mikrochemischen Analyse.

Datum:	Milchmenge:	Reaktion mit Marquis Reagens:
23. November	100 ccm	negativ
23. „	100 „	„
27. „	100 „	„
27. „	100 „	„

Die Harnuntersuchung gab ebenfalls ein negatives Resultat. Morphin geht daher nicht in die Kuhmilch über.

Chinin.

O u i¹⁾ sagt in seiner Arbeit über den Uebergang von Chininsulfat in die Milch folgendes: „Je crois donc pouvoir conclure, que le sulfate de quinine bien que passant dans le lait ne s'y retrouve pas en quantité suffisante pour agir défavorablement sur la santé des nourrissons.“

R u n g e²⁾ behauptet, daß er niemals Chinin in der Muttermilch nachweisen konnte.

B u c u r a³⁾ gab zwei Frauen 0,25—0,4 g Chinin zwei- bis dreimal täglich. In der Milch konnte kein Chinin nachgewiesen werden.

Die Milch wurde behandelt nach der Methode S t a s - O t t o. Das hierdurch abgeschiedene Alkaloid konnte nicht mehr mikrochemisch erkannt werden, wenn 0,5 mg Chininhydrobromid zu 100 ccm Milch hinzugefügt worden waren.

Darum wurde nur die Fluoreszenzreaktion zum Nachweis von Chinin angewandt. Hierfür hat K e r n e r⁴⁾ eine Methode angegeben. Anstatt des Apparates von Kerner gebrauchte ich ein kleines Vakuumrohr nach G e i ß l e r, welches umgeben war von einem gläsernen Mantel, in welchen die Flüssigkeit gebracht werden konnte. In einer Lösung von Chininhydrobromid (1 : 800 000), zu welcher ein wenig Schwefelsäure hinzugefügt war, konnte im Dunkeln die Fluoreszenzreaktion noch beobachtet werden. Wurde zu 100 ccm Milch 0,1 mg Chininhydrobromid zugesetzt, so konnte 0,05 mg daraus zurückgefunden werden. Weniger als 0,1 mg in 100 ccm Milch konnte nicht nachgewiesen werden.

Ich untersuchte die Milch einer Kuh, welcher vom 16. bis 27. November 20 g Chininsulfat täglich eingegeben worden war.

¹⁾ Annales de Gyn. et d'Obstétrique, Tome 38 (1892).

²⁾ C o p p e r: Inaug.-Diss., Bern 1905.

³⁾ l. c.

⁴⁾ Arch. f. Physiol., Bd. 2.

Die Ergebnisse der Milchuntersuchung waren:

Datum:	Milchmenge:	Resultat:
26. November	100 ccm	$\pm 0,1$ mg
27. „	100 „	$\pm 0,1$ „

Chinin geht daher in sehr kleinen Mengen in Kuhmilch über.
In dem Harn vom 29. November wurde auf 100 ccm $\pm 0,5$ mg
Chinin gefunden.

Cytisin.

Nach Rosenthal¹⁾ hat man in Dalmatien, wo *Cytisus Weldenii* einheimisch ist, nicht selten wahrgenommen, daß nach Gebrauch von Milch von Ziegen, welche von dieser Pflanze gegessen hatten, heftige Kopfschmerzen erfolgten.

Weiter sind, soviel ich weiß, keine Untersuchungen angestellt worden über den Uebergang von Cytisin in die Milch.

Für den Nachweis von Cytisin wurde bei der folgenden Untersuchung die Milch mit Alkohol und Essigsäure versetzt, von dem abgeschiedenen Casein abfiltriert, aus dem Filtrat der Alkohol abgedampft und der Rückstand in wenig Wasser gelöst. Diese Lösung wurde nach van der Moer²⁾ zuerst bei saurer und dann bei alkalischer Reaktion mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Einwände Gorters³⁾, daß nämlich Cytisin aus saurer Lösung in Chloroform übergehen soll, ergaben sich als nicht begründet. Zu dem Nachweis des Cytisins wurde die Reaktion von van der Moer angewandt.

Die mikrochemischen Reaktionen erwiesen sich als nicht empfindlich genug.

Auf diese Weise konnten noch 2,5 mg Cytisin in 100 ccm Milch nachgewiesen werden.

Eine Ziege bekam nun vom 15. Juli bis 4. September täglich von 3—100 g Samen von *Cytisus Laburnum*. Der Alkaloidgehalt dieses Samens war $\pm 1\%$.

Das Resultat der Milchuntersuchung war:

Datum:	Milchmenge:	Resultat:
2. September	100 ccm	negativ
4. „	100 „	„

¹⁾ K o b e r t: Arb. d. Pharmak. Instit. zu Dorpat, II.

²⁾ Over Cytisine. Diss., Groningen 1890.

³⁾ Arch. d. Pharm., Bd. 233 (1895).

Nachdem die Ziege vom 25. August bis 4. September 770 g vom Samen gefressen hatte, wurde ein junge Katze mit der Milch gefüttert, ohne daß Vergiftungserscheinungen auftraten.

Aspirin und Salicylsäure.

Den Uebergang von Aspirin in die Frauenmilch hat Bucura¹⁾ in einem Fall beobachtet. Auch sind mehrere Untersuchungen über den Uebergang von Salicylsäure in die Milch nach Darreichung von Natriumsalicylat oder Salol angestellt worden.

Nach Hörder²⁾, Fehling³⁾, Pauli⁴⁾ und Stumpf⁵⁾ geht Salicylsäure in die Milch der Frau über. Richter⁶⁾ erzielte dagegen ein negatives Resultat. Stumpf konnte in Kuhmilch Salicylsäure nachweisen nach Gaben von 10 g täglich. Van Itallie⁷⁾ gab einer Kuh an vier aufeinanderfolgenden Tagen 20 g Natriumsalicylat, konnte aber in keinem Falle Salicylsäure in der Milch nachweisen. Auch nach einer Gabe von 5 g Salol täglich während sechs aufeinanderfolgenden Tagen war keine Salicylsäure in der Milch nachweisbar.

Ich habe für die Ermittlung der Salicylsäure die Milch mit Alkohol und Essigsäure behandelt wie beim Nachweis von Alkaloiden. Nachdem der Alkohol abgedampft war, wurde der Rückstand in mit Natriumkarbonat versetztem Wasser gelöst, dann auf dem Wasserbade erhitzt, um eventuell anwesendes Aspirin zu zerlegen und dann im Perforator mit einer Mischung von Aether und Petroläther zuerst bei alkalischer und dann bei saurer Reaktion ausgezogen.

Der saure Aetherauszug wurde bis auf 10 ccm abdestilliert und dann mit ein wenig Eisenchlorid enthaltendem Wasser geschüttelt.

Auf diese Weise konnten 0,2 mg Aspirin in 100 ccm Milch nachgewiesen werden.

Einer Kuh wurden nun vom 28. Juni bis 11. Juli täglich 15 g Aspirin eingegeben.

¹⁾ l. c.

²⁾ Arch. f. Gynäkol., Bd. X.

³⁾ Arch. f. Gynäkol., Bd. XIV und XXVII.

⁴⁾ Inaug.-Diss., Berlin 1879.

⁵⁾ Deutsches Arch. f. Klin. Medizin, Bd. 30.

⁶⁾ Charité Annalen, III. Jahrg. (1878).

⁷⁾ Pharm. Weekbl. 1904.

Die Milchuntersuchung ergab folgendes Resultat:

Datum:	Milchmenge:	Resultat:
11. Juli	200 ccm	negativ
11. „	200 „	„
9. „	200 „	„
9. „	200 „	„

In dem Harn vom 3. Juli und 10. Juli wurden nur Spuren von Salicylsäure nachgewiesen, zu wenig um sie quantitativ zu bestimmen.

Urotropin.

Der Uebergang von Urotropin in die Milch der Frau ist untersucht worden von Bucura¹⁾. Er gibt an, daß mit großer Wahrscheinlichkeit kleine Mengen Urotropin nachgewiesen werden konnten.

Um Urotropin in der Milch zu identifizieren, zeigte sich folgendes Verfahren als das beste: Die Milch wurde mit Schwefelsäure versetzt und der Formaldehyd aus dem Chlorcalciumbade abdestilliert. Im Destillat wurde der Formaldehyd erkannt durch die Reaktionen von Hehner²⁾ und Voisenet³⁾. Die Reaktion von Romijn⁴⁾, obwohl charakteristischer, erwies sich nicht empfindlich genug. In 100 ccm Milch konnten 0,05 mg Urotropin nachgewiesen werden.

Nun wurde die Milch einer Kuh untersucht, welcher vom 27. Juni bis 11. Juli täglich 15 g Urotropin dargereicht worden war.

Die Milch vom 4., 8. und 11. Juli gab nach dem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure sogleich die Reaktionen von Hehner und Voisenet.

Der Harn vom 3. und 10. Juli reagierte wie die Milch, aber viel stärker.

In der Milch traten beide Reaktionen auf, auch ohne vorheriges Kochen. Dieses ist wohl selbstverständlich, aber dadurch war es unmöglich Urotropin von Formaldehyd zu unterscheiden. Es gibt jedoch ein Verfahren um Formaldehyddampf nachzuweisen. Unter eine Glocke wird eine Formaldehydlösung neben eine Lösung von Morphin in starker Schwefelsäure gestellt. Auf diese Weise

¹⁾ l. c.

²⁾ Zeitschr. f. anal. Chem. 39.

³⁾ Bulletin soc. Chim. de Paris 33.

⁴⁾ Tijdschrift voor Pharm. en Toxicol. 1895.

konnte der Formaldehyd nur in höherer Konzentration nachgewiesen werden.

Um eine Schätzung machen zu können, wie groß die Quantität des Urotropins war, wurde das saure Destillat nach Romijn mit $\frac{1}{100}$ N.-Jodlösung titriert und von der erhaltenen Zahl in Abzug gebracht die Jodmenge, welche von einer Kontrollmilch, ohne Urotropin, verbraucht wurde. Auf diese Weise wurde in 100 ccm Harn vom 3. Juli $\pm$ 30 mg Urotropin gefunden und in 100 ccm Milch vom 11. Juli $\pm$ 0,5 mg. Diese Schätzung stimmte ziemlich gut überein mit der, welche erhalten wurde mit dem kolorimetrischen Verfahren nach Voisenet.

Phenolphthalein.

Bucura¹⁾ konnte die Ausscheidung dieses Arzneimittels in der Frauenmilch nicht dartun. Gleich wie Bucura habe auch ich die Farbenreaktion mit Lauge angewandt. Wurde die Milch zuerst möglichst genau von Eiweiß und Fett befreit, wie bei der Untersuchung auf Alkaloide, dann konnten noch 0,025 mg Phenolphthalein in 100 ccm Milch nachgewiesen werden. Die saure wässrige Lösung wurde mit Aether geschüttelt und dann diese ätherische Lösung mit verdünnter Lauge. Eine Ziege bekam nun vom 10. bis 12. September täglich 0,5 g und vom 13. bis 22. September täglich 1 g Phenolphthalein.

Die Milchuntersuchung ergab:

Datum:	Milchmenge:	Resultat:
22. September	100 ccm	negativ
22. „	100 „	„
17. „	100 „	„

Fluorescein.

Van Itallie²⁾ schreibt: „Die Ermittlung des Fluoresceins gelang erst, indem die Milch nach Röse-Gottlieb mit Ammoniak-Alkohol-Aether ausgeschüttelt und die mit Salzsäure angesäuerte, wässrige Flüssigkeit mit Bromwasser und Kalilauge versetzt worden war.“

Auf diese Weise konnte ich bei einer Ziege, welcher vom 24. September bis 6. Oktober täglich 1 g Fluorescein dargereicht

¹⁾ l. c.

²⁾ l. c.

worden war, dasselbe nicht in der Milch nachweisen, obwohl bei vorhergehenden Experimenten in 100 ccm Milch noch 0,01 mg Fluorescein erkannt werden konnten.

Das Ergebnis war:

Datum:	Resultat:
30. September	negativ
5. Oktober	„
6. „	„

Zusammenfassung der Resultate.

Aus meinen Untersuchungen ergibt sich also, daß in Kuhmilch nachgewiesen werden können: Lithium¹⁾, Chinin, Urotropin, wogegen das Resultat negativ war bei Quecksilber, Antimon, Wismut, Zink, Morphin, Aspirin.

Mit Ziegenmilch war das Resultat positiv für Blei und Alkohol. negativ für Cytisin, Phenolphthalein und Fluorescein.

¹⁾ Vergl. S. 632 und 633.