

ANWENDUNG DER OSZILLOGRAPHISCHEN POLAROGRAPHIE IN DER TOXIKOLOGIE

J. PROKEŠ, F. VOREL, V. DOLEŽAL

Laboratorium für Toxikologie und gerichtliche Chemie an der Karlsuniversität in Praha

Jsou popsány metody stanovení lokálních anestetik, ataraktik a barbiturátů. Pb, Tl a Zn v moči lze stanovit oscilopolarograficky po předchozím elektrolytickém nahromadění kovů na elektrodě.

In der klinischen Toxikologie benötigt man rasche und einfache Methoden, ohne grosse Ansprüche auf Genauigkeit. Die oszillographische Polarographie ist für diese Zwecke fast ideal. Die Verwendung der oszilpolarographischen Methode in der anorganischen toxikologischen Analyse eignet sich besonders für die Diagnostik der Vergiftungen mit Schwermetallen, vor allem mit Thallium, Blei und Zink.

Übersicht einiger Anwendungsmöglichkeiten

Wir gingen aus der Arbeit [1] aus und es gelang uns die sonst langsame und schwierige Methode der Bestimmung von Thallium, Zink und Blei im Harn zu verbessern. Es wird dabei die elektrolytische Anhäufung des zu bestimmenden Metalls an der stationären Quecksilberkelchelektrode ausgenützt. 50 ml untersuchten Harns säuert man durch Zusatz von Schwefelsäure an und nach dem Eintauchen der Quecksilberkelchelektrode und Pt-Bezugselektrode wird das evt. anwesende Metall elektrolytisch ausgeschieden und an der Hg-Elektrode konzentriert. Bei der Verwendung der „Mikro“-Schaltung des Polaroskops dauert dieser Vorgang 20 Minuten. Nach dieser Zeit werden die Elektroden mit 0,02 M-H₂SO₄ abgespült und die meisten störenden Stoffe durch kurzdauernde Elektrolyse (2 Min.) in der gesättigten Lösung von KClO₃ mit 0,2 M-H₂SO₄ beseitigt. Man schaltet dann den Funktionsschalter des Polaroskops um und bestimmt das Reduktionspotential und die Tiefe des Einschnittes. Die Menge wird durch die Methode des Standardzusatzes bestimmt, und zwar so, dass dieselbe Operation mit einem anderen Teil des Harns (auch 50 ml), welchem eine bekannte Menge des zu untersuchenden Kation zugesetzt wurde, durchgeführt wird. Die Methode des Standardzusatzes ist die einzige, die man verwenden kann, weil verschiedene Harne ungleiche Mengen von störenden Stoffen enthalten.

Diese Methode ist für klinisch-toxikologische Zwecke besonders geeignet. Sie ist genug empfindlich (4 γ in 50 ml Harn) und ausserordentlich rasch (20 Min.). Zum Unterschied von anderen Methoden ist nämlich keine Mineralisation erforderlich.

Schwieriger ist die Analyse der organischen Arzneimittel und Gifte, wenn es sich um biologisches Material handelt. In diesem Fall stellt die Isolation der Verbindung immer ein Problem dar. Wir beschäftigten uns mit den Lokalanästhetika, Ataraktika und mit den Barbituraten. Nur die Analyse der Barbiturate kann man auf diese Weise im biologischen Material durchführen. Oszilpolarographische Aktivität der Anästhetika und Ataraktika kann nur zur raschen Bestimmung in galenischen Präparaten ausgenützt werden. Auch das ist aber in der toxikologischen Praxis wichtig.

Lokalanästhetika [2] bieten meist kathodischen Einschnitt in 1 M-KOH. Es scheint,

dass für die Aktivität die Aminogruppe verantwortlich ist. Einzelne Präparate können jedoch nach der Lage des Einschnittes nicht voneinander unterschieden werden. Zur groben Orientierung dient die Dauer der Hydrolyse in den benützten Elektrolyten. Kokain, Eukain werden sehr rasch hydrolysiert — der Einschnitt verschwindet in wenigen Sekunden. Anästhetika vom Typus Xylokain sind in angegebener Milieu stabil und ihre Einschnitte verändern sich auch während einer halben Stunde nicht. In der Mitte steht die Gruppe der synthetischen Anästhetika vom Typus der Ester, wie z. B. Prokain und andere. Von grosser Bedeutung für die toxikologische Praxis ist die oszillopolarographische Aktivität des Perkain (eines LA von grösster Toxizität) auch im saueren Milieu. Beim Verdacht an Perkain wird die Analyse folgendermassen durchgeführt. Wenn die Lösung des untersuchten Stoffes in 1 M-KOH charakteristischen Einschnitt bietet, wird sie direkt im Gefäss bis zum pH 4 angesäuert: Verschwindet der Einschnitt nicht, und bleibt er praktisch unverändert, dann ist Perkain in der Lösung anwesend. Auf diese Weise können nur relativ reine Proben analysiert werden. Für die Analyse des biologischen Materials eignet sich diese Methode wegen niedriger Empfindlichkeit und wegen Anwesenheit von grosser Menge störender und interferierender Stoffe vorläufig nicht.

Für rasche und vor allem qualitative Analyse der galenischen Präparate kann die oszillopolarographische Polarographie bei der Bestimmung der Ataractika benützt werden. Wir haben uns überzeugt, dass so alle Ataractika tschechoslowakischer Herkunft (Benactylin, Quajakuran, Chlorpromazin, Dichlorpromazin, Meprobamat, Theadryl und Reserpin) identifiziert werden können [3]. Sie bieten charakteristische Einschnitte in 1 M-KOH. Für genauere Unterscheidung wird noch eine 10 Minuten dauernde Nitrierung der Probe bei Zimmertemperatur durchgeführt. Nach Alkalisierung mit 4 M-KOH wird die oszillopolarographische Kurve auf dem Leuchtschirm beobachtet. Dadurch können Ataractika mit aromatischem Ring von anderen unterschieden werden. Nur die Unterscheidung des Chlorpromazins vom Dichlorpromazin ist unmöglich (Abb. 1). Benactylin ist charakteristisch durch die Hydrolyse in 1 M-KOH. Die Analyse der Tabletten wird

nach Extraktion mit Methanol durchgeführt. Die ganze Analyse dauert nicht länger als 30 Minuten. Wir haben vorläufig keine Erfahrungen mit der Analyse des biologischen Materials. Für rasche Orientierungsanalyse der Tabletten eignet sich diese Methode sehr gut.

Die grösste Zahl der Vergiftungen bilden die Vergiftungen mit Barbituraten.

Die von uns schon früher beschriebene Methode [4, 5] zur Bestimmung der Barbiturate wurde mehrmals modifiziert. Die letzte Modifikation, die hier beschrieben wird, bewährte sich am besten. Der Harn wird angesäuert bis zum pH 3—4, mit Äther ausgeschüttelt. Das Extrakt wird

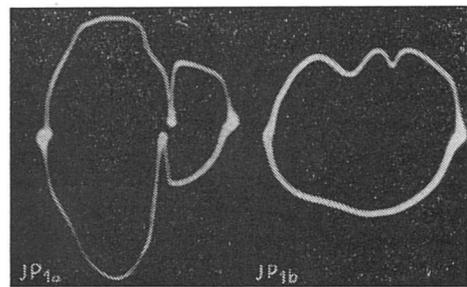


Abb. 1. $dE/dt = f_1(E)$ -Kurven einiger Ataractika.
a) Theadryl; b) Benactylin. Konzentration $1 \cdot 10^{-3}$ M; 1 M-KOH.

abgedampft, in minimaler Menge Methylalkohol aufgelöst und quantitativ auf chromatographisches Papier Whatman, 3 aufgetragen und 5—10 Minuten in Azeton chromatographiert. Aus der Front schneidet man einen cca 1 cm breiten Steifen aus (hier befinden sich die Barbiturate) und extrahiert mit heisser 0,2 M- Na_2HPO_4 -Lösung. Dieses Extrakt wird in zwei gleiche Teile in zwei Gefässe eingeteilt. In das eine setzt man die Standardprobe von Barbituraten zu. Zur Registrierung werden zwei Tropf-

elektroden und die Schaltung wie bei Komparationstitrationen benützt. Die Menge wird nach der Methode des Standardzusatzes ausgerechnet. In dieser Modifikation ist die Methode zuverlässiger, weil sie die Identifikation des Einschnittes erleichtert und die Genauigkeit der Analyse erhöht. Aus dem Harn geht natürlich — trotz der erwähnten Reinigung — eine schwankende Menge von Stoffen in die Probe über, die auf die Analyse störend wirken. Ihr Einfluss wird aber durch die Verwendung der Komparationsmethode beseitigt. Einen gewissen Nachteil stellt die kleine Empfindlichkeit für das Hexobarbital dar. Die Bestimmung ist rasch (eine Stunde) und einfach.

Zum Abschluss kann auf Grund unserer Erfahrungen betont werden, dass die oszillographische Polarographie eine Methode darstellt, ohne welcher, wegen ihrer grossen Schnelligkeit und Einfachheit, also Eigenschaften, die für eine toxikologische Methode erforderlich sind, in naher Zukunft kein toxikologisches Labor denkbar sein wird.

Für wertvolle Hilfe bei der Ausarbeitung haben wir Herrn Dr. R. Kalvoda und Dr. J. Volke unseren besten Dank auszusprechen.

Zusammenfassung

Es wird die Möglichkeit der Bestimmung von Lokalanästhetika, Ataractika und Barbituraten erwähnt. Pb, Tl und Zn im Harn können oszillographisch nach vorangehender Elektrolyse bestimmt werden.

ПРИМЕНЕНИЕ ОСЦИЛЛОПОЛЯРОГРАФИИ В ТОКСИКОЛОГИИ

Я. ПРОКЕШ, Ф. ВОРЕЛ, В. ДОЛЕЖАЛ

Лаборатория токсикологии и судебной химии Карлова университета
в Праге

Описаны методы определения локальных анестезирующих средств, атарактиков и барбитуратов. Pb, Tl и Zn в моче можно осциллополярографически определять после предшествующего накопления металла на электроде.

LITERATUR

1. Rottová O., Kalvoda R., *Prac. lék.* 12, 20 (1960). — 2. Prokeš J., Vorel F., *Čas. lék. čes.* 97, 226 (1958). — 3. Vorel F., Prokeš J., Doležal V., *Soud. lék.* 5, 49 (1961). — 4. Vorel F., Prokeš J., *Soud. lék.* 2, 129 (1957). — 5. Prokeš J., Vorel F., *Chem. zvesti* 14, 818 (1960).

PhMr. Jaroslav Prokeš, MUDr. František Vorel, MUDr. Vladimír Doležal, Praha 2, Kateřinská 32, Laboratoř pro toxikologii a soudní chemii Karlovy university.