

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. W. Heubner

**Studien über Methämoglobin,
Phenyl- und Tolyhydroxylamin**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Hildegard Schlimme

aus Stöckheim

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. R o s t o c k

Referent: Professor Dr. H e u b n e r

Sonderabdruck aus
Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie
Band 202, Heft 1, Seite 60–69, 1943

Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH

ISBN 978-3-662-28211-3
DOI 10.1007/978-3-662-29725-4

ISBN 978-3-662-29725-4 (eBook)

Sonderabdruck aus
„Archiv f. experim. Pathologie und Pharmakologie“, Bd. 202, H. 1, S. 60–69, 1943.

Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

In Verordnungen des Reichsgesetzblattes (12. Mai 1925, RGBl. I, S. 69, 11. Februar 1929 und 16. Dezember 1936, RGBl. I, S. 1117) werden die Vergiftungen durch eine große Reihe von Nitro- und Aminokörpern des Benzols und seiner Homologen als Berufskrankheiten anerkannt, wobei besonders die Wirkung dieser Stoffe auf den Blutfarbstoff (Methämoglobinbildung) und die bei der chronischen Vergiftung eintretende Leberschädigung hervorgehoben werden. Es besteht also grundsätzliche Übereinstimmung, daß die aromatischen Nitrokörper und Amine das gleiche Vergiftungsbild hervorrufen können. Dies hat seinen Grund darin, daß die aromatischen Nitro- und Aminoverbindungen im Körper zu gleichen Produkten umgewandelt werden, die einen durch Oxydation, die anderen durch Reduktion. Nach Versuchen von Lipschitz mit *o*-Dinitrobenzol war anzunehmen, daß von den Reduktionsprodukten des Nitrobenzols das Phenylhydroxylamin am intensivsten Methämoglobin (oder Hämioglobin) bildet. Damit war eine Brücke zum Anilin hergestellt, dessen erstes Oxydationsprodukt im Organismus ja Phenylhydroxylamin sein muß (1). In Versuchen an Katzen fand v. Issekutz (2), daß 1 mg/kg Phenylhydroxylamin in wässriger Lösung bereits nach 1 Stunde eine 50 %ige Umwandlung des Blutfarbstoffes in Methämoglobin herbeiführte, während zur Erzielung des gleichen Effektes mit Anilin etwa die zehnfache Dosis nötig ist. Phenylhydroxylamin kann ein Vielfaches der Menge an Methämoglobin erzeugen, die seiner Molzahl entspricht. Diese stark katalytische Wirkung wird dadurch erklärt, daß bei dem Umsatz des Phenylhydroxylamins mit dem Blutfarbstoff eine Kreisreaktion unter Entstehung eines höher oxydierten Radikals eine Rolle spielt (3).

Da bisher nur ein geringes Material über die Toxizität der aromatischen Hydroxylamine vorliegt, habe ich den Ablauf der akuten Vergiftung nach Injektion verschiedener Hydroxylamine untersucht. Außerdem erschienen chronische Versuche mit Phenylhydroxylamin von Interesse,

da diese Substanz auch technische Bedeutung haben kann. Etwaige Schädigungen durch Phenylhydroxylamin können aber nicht als Berufskrankheit anerkannt werden, da diese Substanz weder zu den Aminen noch zu den Nitroderivaten des Benzols gehört.

II. Akute Versuche mit Phenylhydroxylamin.

Als Ergänzung und Erweiterung der Ergebnisse von v. Issekutz (2) seien zunächst mehrere Versuche über die akute Vergiftung von Katzen mit Phenylhydroxylamin angeführt, wobei neben der Methämoglobinbildung auch die Entstehung von Heinzkörperchen in den Erythrocyten verfolgt wurde. Die Messung des Hämoglobins und Methämoglobins geschah nach der von Havemann, Jung und v. Issekutz angegebenen

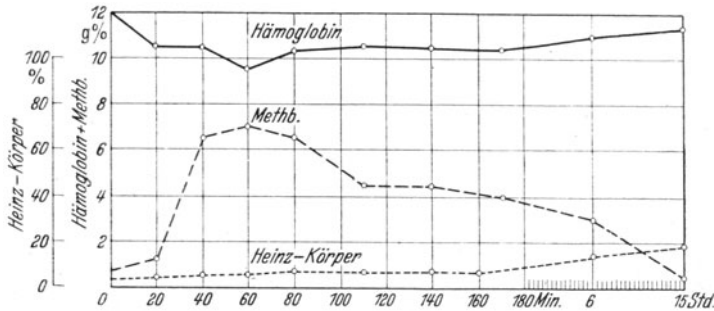


Abb. 1. Katze 85; 2,4 kg. 1 mg je kg Phenylhydroxylamin.

Methode (4), die Färbung der Heinzkörperchen wurde in der üblichen Weise mit Nilblausulfat etwa 24 Stunden nach der erfolgten Injektion vorgenommen. Das Phenylhydroxylamin stellte ich nach dem von Bamberger und Wohl angegebenen Verfahren her (5). Die reine Substanz, die einen Schmelzpunkt von 81° hatte, wurde in 0,5%iger wässriger Lösung den Katzen subcutan verabfolgt. Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die von mir erzielten Resultate, Abb. 1 ein Beispiel.

Das Maximum der Vergiftung wurde in den meisten Fällen nach ungefähr 1 Stunde erreicht, dann ging das Methämoglobin langsam im Verlauf mehrerer Stunden zurück. Nach 6–8 Stunden war der Ausgangswert wieder erreicht. Berechnet man nach den Angaben der Tabelle aus den Versuchen, in denen 1 mg/kg der Substanz dem Tier gegeben wurde, das Verhältnis der gebildeten Äquivalente Methämoglobin zu den zugeführten Molen Phenylhydroxylamin, so schwankt der Umsatz Val/Mol zwischen 26 und 34. Diese Befunde stimmen gut mit den Angaben von v. Issekutz überein, der ein Verhältnis zwischen 22 und 35 fand. Die Zunahme der Heinzkörperchen in den Erythrocyten war nach einer einmaligen Injektion am nächsten Tag meist gering (vgl. Versuche 4, 5, 6, 11 und 12). Nach nochmaliger Gabe wurden jedoch ziemlich hohe Werte

erreicht (vgl. Versuche 7–10 der Tabelle 1). Das Auftreten einer Anämie wurde bei diesen Versuchen nicht beobachtet.

Tabelle 1. Akute Versuche mit Phenylhydroxylamin.

Der Hämoglobinwert wurde unter Annahme von 75 ccm Blut je kg Tier berechnet, der Methämoglobinwert im Maximum unter Abzug des Ausgangswertes.

Versuch Nr.	Bez. des Tieres	Dosis in mg/kg	Dosis in Mol 10 ⁻⁴	Mittlerer Hb.-Wert in g/o	Hb.-Wert in Val 10 ⁻⁴	Methb. rel. o/o	Methb. in Val 10 ⁻⁴	Max. der Vergiftung in Std.	Heinzkörper in o/o		
									Beginn	Ende nach 24 Std.	Diff.
1	65	0,5	0,046	7,65	3,6	49	1,8	1 1/2	30*	32	2
2	63	0,5	0,046	9,1	4,3	41	1,8	1	25*	28	3
3	51	0,5	0,046	8,15	3,8	57	2,2	1	27*	32	5
4	85	1	0,092	11,25	5,3	52	2,8	1	3	19	16
5	86	1	0,092	10,4	4,9	50	2,4	1	1	12	11
6	84	1	0,092	10,25	4,8	65	3,1	1 1/2	11	25	14
7	84	1	0,092	10,25	4,8	55	2,6	1	26*	32	6
8	84	1	0,092	9,7	4,5	68	3,1	1 1/2	34*	46	12
9	87	1	0,092	10,3	4,8	66	3,1	1 1/2	8	59	51
10	87	1	0,092	8,65	4,1	64	2,6	1	56*	75	19
11	38	1,5	0,138	11,3	5,3	66	3,5	3/4	5	24	19
12	27	1,5	0,138	9,65	4,5	70	3,2	3/4	4	20	16

* Die höheren Werte stammten noch von der vorhergegangenen Vergiftung.

III. Chronische Versuche mit Phenylhydroxylamin.

Um die Frage zu klären, ob sich bei chronischer Verabfolgung von Phenylhydroxylamin ähnliche Vergiftungsbilder wie bei den Vergiftungen

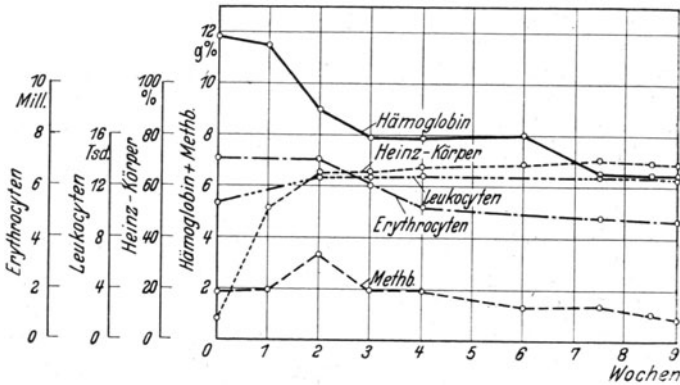


Abb. 2. Katze 67. Erhält täglich 0,5 mg Phenylhydroxylamin je kg.

mit aromatischen Nitro- oder Aminokörpern zeigen, wurde Katzen 0,5 mg/kg Phenylhydroxylamin in wässriger Lösung täglich subcutan injiziert. Die Untersuchung des Blutes erfolgte in regelmäßigen Abständen wöchentlich einmal, stets vor einer neuen Injektion, also etwa 24 Stunden nach der vorhergegangenen Vergiftung.

Die gewählte Dosis bewirkte jeweils eine etwa 50%ige Umwandlung des Blutfarbstoffes in Methämoglobin (vgl. Versuche 1, 2 und 3 der Tabelle 1). Die doppelte Menge (1 mg/kg) den Tieren öfters gegeben, wurde

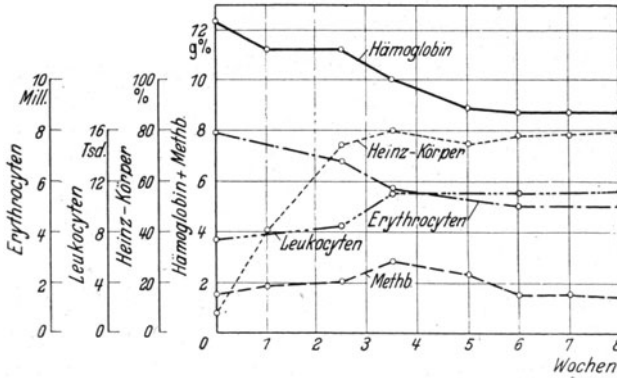


Abb. 3. Katze 63. Täglich 0,5 mg Phenylhydroxylamin je kg.

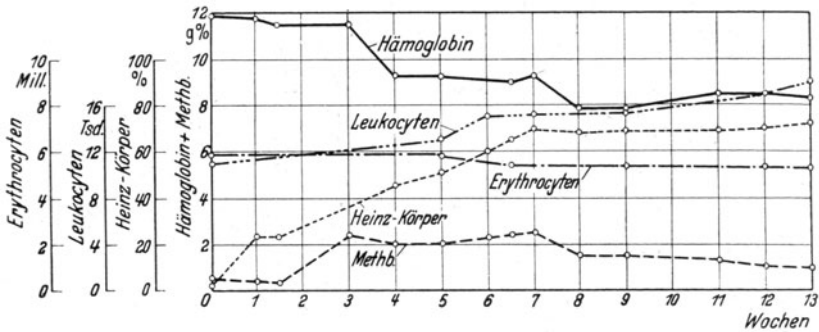


Abb. 4. Katze 51. Täglich 0,5 mg Phenylhydroxylamin je kg.

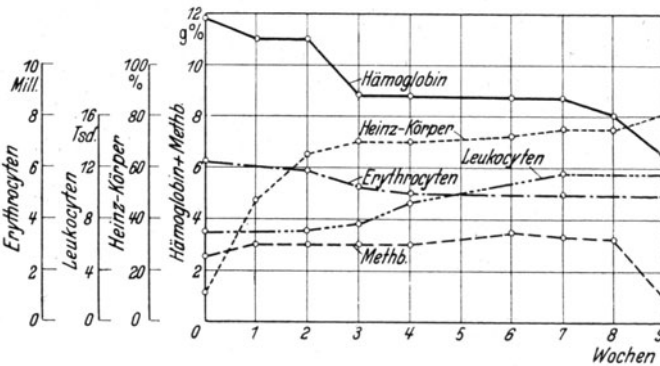


Abb. 5. Katze 65. Täglich 0,5 mg Phenylhydroxylamin je kg.

nicht vertragen. Drei damit behandelte Tiere starben bereits nach der 3. oder 4. Injektion. Bei der Dosis von 0,5 mg/kg gelang es dagegen, die

Tiere über längere Zeit am Leben zu erhalten. Dabei ist natürlich notwendig, das für die Injektion benötigte Phenylhydroxylamin in kürzeren Abständen neu herzustellen. Auffällig ist, daß die Tiere trotz der bei jeder Injektion auftretenden erheblichen akuten Vergiftung lange überlebten. Ein bemerkenswerter Befund war die Beständigkeit des erzeugten Methämoglobins, das noch einen ganzen Tag nach der letzten Injektion nachweisbar blieb. Da nach einer einmaligen Injektion von 0,5 mg/kg Phenylhydroxylamin das Methämoglobin in 6—8 Stunden verschwunden war, ist der erhöhte Methämoglobingehalt bei den chronischen Versuchen vielleicht auf eine Abnahme der Fähigkeit des Organismus zur Rückbildung des Methämoglobins zurückzuführen. Auch eine geringe Zunahme der Leukocyten war bei allen Tieren im Verlaufe von mehreren Wochen zu sehen. Die Zahl der Heinzkörperchen erreichte bei drei Tieren in 2 Wochen den Wert von 60 % und stieg dann noch mehr an. Eine Heinzkörperchenbildung in 100 % der Erythrocyten, die z. B. bei Vergiftungen mit Dinitrobenzol oft schon nach 1 Tag erreicht wird, wurde nicht beobachtet. Bei Vergiftungen von Katzen mit 5 mg/kg Dinitrobenzol wird ungefähr ebensoviel Methämoglobin gebildet wie durch 0,5 mg/kg Phenylhydroxylamin. Die bei meinen chronischen Versuchen nach 5—9 Wochen beobachtete Anämie entsprach in der Höhe etwa derjenigen, die nach einer einmaligen Vergiftung mit 5 mg/kg m-Dinitrobenzol bereits am zweiten Tage gemessen wurde.

Die histologischen Untersuchungen von Leber, Milz, Nieren und Lungen der chronisch mit Phenylhydroxylamin vergifteten Katzen ergaben keinen pathologischen Befund. Demnach scheint Phenylhydroxylamin wohl hauptsächlich wegen der schnell vorübergehenden Vergiftung ein sehr viel harmloseres Gift zu sein als die aromatischen Nitrokörper.

Auf Grund dieser Ergebnisse erscheint es berechtigt, wenn die eingangs erwähnten Verordnungen im Reichsgesetzblatt das Phenylhydroxylamin nicht besonders erwähnen.

Die bekannte, stark hautreizende Wirkung des Phenylhydroxylamins habe ich nicht untersucht. Doch sei bemerkt, daß bei den an dieser Untersuchung beteiligten Personen erhebliche Ekzeme an den Händen auftraten, die sich in einem Falle sogar auf den Unterarm erstreckten und mit einer starken Schwellung einhergingen.

IV. Akute Versuche mit Tolyhydroxylaminen.

Vor kurzem haben v. Bredow und Jung vergleichende Untersuchungen über die Giftwirkung einer großen Reihe von aromatischen Nitrokörpern ausgeführt (6), wobei als Maß der Toxizität die Bildung von Methämoglobin gewählt wurde. Hierbei zeigte sich unter anderem, daß die Einführung einer Methylgruppe die methämoglobinbildende Wirkung einer Nitroverbindung stark herabsetzt. So war Nitrotoluol viel weniger

wirksam als Nitrobenzol, und ebenso Dinitrotoluol weniger als Dinitrobenzol. Weiter ergab sich, daß auch die Stellung der verschiedenen Substituenten zueinander von Bedeutung war. So nahm die Methämoglobinbildung bei den Nitrotoluolen in der Reihenfolge o-, m-, p- ab. Die Giftigkeit eines Methämoglobinbildners hängt einmal von seiner Reduzierbarkeit ab, zum andern von der Wirksamkeit und Beständigkeit des aus ihm entstandenen katalytischen Systems. Aus den obenerwähnten Untersuchungen war nicht zu ersehen, ob die Reduktion der untersuchten Nitroverbindung durch die Art und Stellung der Substituenten am Benzolring erschwert wird, oder ob die entstandenen Reduktionsprodukte selbst weniger wirksam sind. Um diese Frage zu klären, habe ich die verschiedenen isomeren Tolyhydroxylamine hergestellt, und ihre methämoglobinbildende Wirkung geprüft. Die Herstellung von o-, m- und p-Tolyhydroxylamin gelang nach der Methode von Bamberger und Rising (7) ohne Schwierigkeiten.

1. Meta-Tolyhydroxylamin.

10 g m-Nitrotoluol, 1 g Ammoniumchlorid, 10 ccm Wasser und 25 ccm Alkohol wurden in einem Glaskolben mit Rückflußkühler erhitzt. Dann wurde 15 g 80%iger Zinkstaub portionsweise eingetragen. Für eine kräftige Rührung war Sorge getragen. Die während der Reduktion des m-Nitrotoluols entstehende Wärme hält die Temperatur dauernd auf 79–80°, so daß eine Wärmezufuhr von außen nicht notwendig ist. Nach Beendigung der Reduktion des m-Nitrotoluols wurde nach Abkühlung auf einer Nutsche abgesaugt und das Filtrat in 150 ccm Eiswasser eingegossen. Dabei kristallisierte m-Tolyhydroxylamin aus. Nach Umkristallisieren aus Benzol und Petroläther erhielt ich reines m-Tolyhydroxylamin mit einem Schmelzpunkt von 68°. Die Substanz war sehr viel haltbarer als Phenylhydroxylamin.

2. Para-Tolyhydroxylamin.

Zu einer Lösung von 50 g p-Nitrotoluol in 100 ccm Alkohol und 50 ccm 2 n wässriger Ammoniumchloridlösung wurde im Laufe einer halben Stunde 50 g Zinkstaub bei einer Temperatur von 60–70° unter guter Rührung am Rückflußkühler zugesetzt. Die weitere Verarbeitung entsprach der beim m-Tolyhydroxylamin beschriebenen. Schmelzpunkt 93°.

3. Ortho-Tolyhydroxylamin.

20 g o-Nitrotoluol in 30 ccm Alkohol, 2 g Ammoniumchlorid und 20 ccm Wasser wurden miteinander gemischt. Unter kräftigem Rühren wurde in diese Lösung in 20 Minuten 30 g Zinkstaub bei einer Temperatur von 61–70° eingetragen. Dann wurde auf einer Nutsche abgesaugt und der Zinkoxydschlamm mit Äther nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde 12 Stunden bei 0° im Eis-

schränk aufbewahrt, wobei das o-Tolyhydroxylamin auskristallisierte. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Benzol und Petroläther wurden helle, glänzende Nadeln erhalten, die den verlangten Schmelzpunkt von 44°

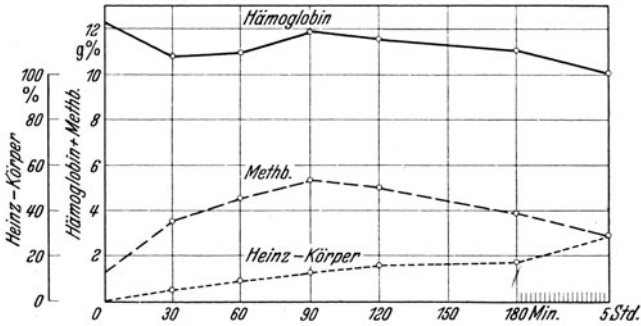


Abb. 6. Katze 71; 3,3 kg. Erhält 1,13 mg m-Tolyhydroxylamin je kg.

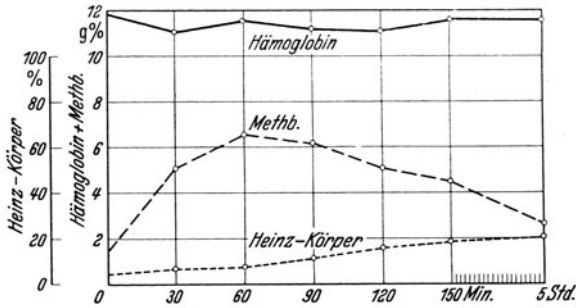


Abb. 7. Katze 72; 3,0 kg. Erhält 1,13 mg p-Tolyhydroxylamin je kg.

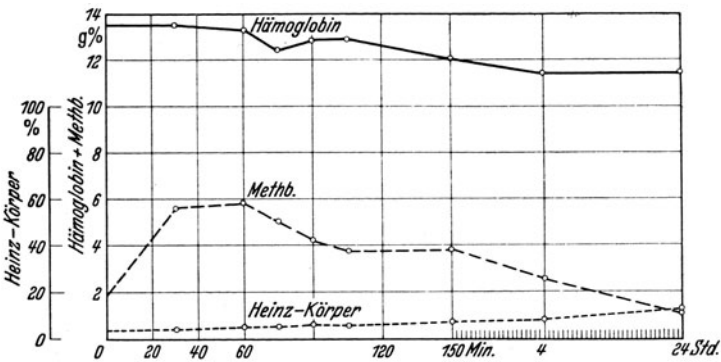


Abb. 8. Katze 38; 3,4 kg. Erhält 1,13 mg o-Tolyhydroxylamin je kg.

aufwiesen. o-Tolyhydroxylamin ist im Gegensatz zu seinen Isomeren nur wenige Tage haltbar.

Die Tolyhydroxylamine wurden den Katzen ebenso wie Phenylhydroxylamin in 0,5%iger wässriger Lösung subcutan injiziert, und zwar

in äquimolarer Menge zum Phenylhydroxylamin. In der Tabelle 2 sind die Versuche mit den drei Isomeren des Tolyhydroxylamins zusammengestellt; ferner wird der Ablauf der Vergiftung an je einem charakteristischen Beispiel in einer Kurve wiedergegeben (Abb. 6—8).

Tabelle 2. Akute Versuche mit o-, m- und p-Tolyhydroxylamin. Der Hämoglobinwert wurde unter Annahme von 75 ccm Blut je kg Tier berechnet, der Methämoglobinwert im Maximum unter Abzug des Ausgangswertes.

Versuch Nr.	Bez. des Tieres	Dosis in mg/kg	Dosis in Mol 10 ⁻⁴	Mittlerer Hb.-Wert in g ^o /o	Hb.-Wert in Val 10 ⁻⁴	Methb. in rel. %	Methb. in Val 10 ⁻⁴	Max. der Vergiftung in Std.	Heinzkörper in %		
									Beginn	Ende nach 24 Std.	Diff.
I. m-Tolyhydroxylamin.											
13	71	1,13	0,092	11,15	5,2	36	1,8	1 1/2	5	28	23
14	72	1,13	0,092	14,05	6,6	27	1,8	1	25*	60	35
15	71	1,13	0,092	9,7	4,5	38	1,7	1	25*	43	18
16	58	1,13	0,092	12,55	5,9	30	1,8	2	52*	68	16
II. p-Tolyhydroxylamin.											
17	58	1,13	0,092	12,05	5,6	48	2,7	1/2	3	21	18
18	71	1,13	0,092	8,75	4,1	34	1,4	1	36*	54	18
19	72	1,13	0,092	11,4	5,3	46	2,5	1	5	20	15
20	71	1,13	0,092	14,0	6,6	26	1,6	1 1/2	30*	38	8
III. o-Tolyhydroxylamin.											
21	38	1,13	0,092	12,5	5,9	32	1,9	1	4	13	9
22	38	1,13	0,092	10,75	5,0	27	1,4	1	13*	25	12
23	38	1,13	0,092	11,3	5,3	47	2,5	1/2	18*	25	7
24	42	1,13	0,092	10,85	5,1	42	2,1	1/2	2	12	10
25	42	1,13	0,092	12,1	5,7	31	1,8	1	12*	19	7

* Die höheren Werte stammten noch von der vorhergegangenen Vergiftung.

Aus den Kurven geht hervor, daß der Ablauf der Vergiftung keine erheblichen Unterschiede gegenüber derjenigen mit Phenylhydroxylamin aufweist. Auch hier war die Heinzkörperchenbildung nach einer einmaligen Injektion am nächsten Tage gering. o-Tolyhydroxylamin scheint in dieser Hinsicht die geringste Wirkung zu haben. Als auffälligstes Ergebnis dieser Untersuchungen kann festgestellt werden, daß die Methämoglobinbildung bei den drei Isomeren fast gleich ist. p-Tolyhydroxylamin scheint eher stärker zu wirken, was insofern bemerkenswert erscheint, als die entsprechende Nitroverbindung die am wenigsten wirksame der 3 Isomeren ist und nur unsicher Methämoglobin bildet.

Die Ergebnisse dieser Versuche geben Aufschluß über das untersuchte Problem. Einen übersichtlichen Vergleich der Wirkungen der isomeren Tolyhydroxylamine mit dem Phenylhydroxylamin gibt Tabelle 3, auf der auch die von M. v. Bredow und F. Jung (6) erhaltenen Daten für die entsprechenden Nitroverbindungen verzeichnet sind.

Die Berechnung des Val/Molverhältnisses aus den Durchschnittswerten der Versuche mit 1 mg/kg ergibt für das Phenylhydroxylamin

Tabelle 3. Maximale Methämoglobinbildung bei Katzen.

	Methyl- gruppe	Val je Mol	Nach Stunden	Zahl der Versuche	Heinz- körper
Phenylhydroxylamin	—	28	1,2	7	++
Tolyhydroxylamin	o	19	1,4	5	+
	m	18	1,4	4	++
	p	21	0,8	4	+
Nitrobenzol	—	0,86	6	16	++
Nitrotoluol	o	0,05	8	6	++
	m	0,04	6	7	++
	p	sehr wenig	?	12	+++

einen Durchschnittswert von 28; nimmt man dazu die beiden mit der gleichen Dosis durch v. Issekutz erhaltenen Zahlen, so erhält man 27 (mit einer Streuungsbreite von 19–31). Demgegenüber liegen die Mittelwerte der 3 Tolylderivate mehr beisammen um 19 (mit Streuung der Einzelwerte von 14 bis 27). Zweifellos besteht ein Unterschied zwischen Phenyl- und den Tolyhydroxylaminen, doch ist er nur geringfügig. Durch die Methylsubstitution wird also die methämoglobinbildende Wirkung eines aromatischen Hydroxylamins nur wenig vermindert. Auch die Stellung der Substituenten zur reduzierten Nitrogruppe am Benzolring ist offenbar ohne Bedeutung. Ferner verdient Beobachtung, daß das Tempo der Methämoglobinbildung bei allen Hydroxylaminen das gleiche ist. Demgegenüber sind — wie oben bereits bemerkt — die Nitrotoluole viel weniger wirksam als das Nitrobenzol. Das Tempo der Methämoglobinbildung ist auch bei vielfach höheren Dosen viel langsamer. Die Einführung der Methylgruppe und ihre Stellung zur Nitrogruppe am Benzolring behindert demnach vor allem die Reduktion der Nitroverbindung und damit die Entstehung des eigentlichen Methämoglobinbildners.

Die Kennzeichnung der Heinzkörperchenbildung auf Tabelle 3 ist mehr oder weniger willkürlich. Sie bezieht sich bei den Nitroverbindungen auf Dosen, die einen größeren Bruchteil des Hämoglobins umwandeln, annähernd so viel, wie die Tolyhydroxylamine in der Dosis von 1,13 mg/kg bewirken und deutlich weniger wie 1 mg Phenylhydroxylamin.

In jedem Fall ist es sehr bemerkenswert, daß die Hydroxylamine ebenfalls die Bildung von Heinzkörperchen hervorrufen. Denn anorganisches Nitrit und Nitritester sind dazu nicht in der Lage (8), um so mehr die Nitratester (9). In der aromatischen Reihe muß es also eine ganz andere Oxydationsstufe des Stickstoffs oder ein ganz andersartiges Reaktionsprodukt sein, das diesen Effekt auslöst wie bei den Estern der Stickstoffsäuren. Sehr fraglich muß es auch erscheinen, ob dasselbe Zwischenprodukt [also das Radikal $\langle \text{C}_6\text{H}_5 \rangle \text{N} = \text{O}$ (10)], das für die Methämoglobinbildung verantwortlich ist, auch die letzte Ursache für die Bildung der

Heinzkörperchen darstellt. Vielleicht hat man an das bei der weiteren Umwandlung der Hydroxylamine zu den Azoxyverbindungen entstehende Wasserstoffperoxyd zu denken (?).

Chronische Versuche mit Tolyhydroxylamin habe ich nicht vorgenommen, da nach den aufgeführten Ergebnissen zu erwarten war, daß die Tolyhydroxylamine im gleichen Sinne, wenn auch weniger wirksam sind als das Phenylhydroxylamin.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

I. Es wurde die Methämoglobinbildung und die Erzeugung von Heinzkörperchen durch Phenylhydroxylamin und die drei Isomeren des Tolyhydroxylamins an Katzen untersucht.

II. In akuten Versuchen mit Phenylhydroxylamin konnten die Ergebnisse von v. Issekutz bestätigt und erweitert werden. Der Anstieg der Heinzkörperchen in den Erythrocyten ist nach einer einmaligen Injektion von 1 mg/kg dieser Substanz nur gering.

III. Chronische Versuche mit täglich 0,5 mg/kg Phenylhydroxylamin ergaben im Vergleich zu den Nitrokörpern (in höheren Dosen!) eine verhältnismäßige Harmlosigkeit der Substanz. Das Auftreten einer geringen Anämie wurde erst nach mehreren Wochen beobachtet. Histologisch waren keine Veränderungen an den Organen nachzuweisen. Die Zahl der Heinzkörperchen in den Erythrocyten erreichte von der zweiten Woche an den Wert von 60—70 %.

IV. Die Substitution des Phenylhydroxylamins mit einer Methylgruppe ergab nur einen geringen Verlust der Wirksamkeit. Bei den isomeren Tolyhydroxylaminen ist die methämoglobinbildende Wirkung fast gleich. Die Stellung der Methylgruppe zur reduzierten Nitrogruppe hat daher keinen Einfluß auf die Oxydation des Blutfarbstoffs. Die Versuche führten also zu dem Schluß, daß die Reduktion aromatischer Nitroverbindungen durch eine Methylsubstitution sehr erschwert wird.

Literatur.

- 1) Heubner, W.: *Erg. Physiol.* **43**, 43 (1940). — 2) Issekutz, B. v.: *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **193**, 556 (1939). — 3) Jung, F.: *Ebenda* **195**, 212 (1940).
 - Heubner, W.: *Erg. Physiol.* **43**, 44 (1940); *Klin. Wschr.* **1942**, S. 962.
 - 4) Havemann, R., F. Jung u. B. v. Issekutz: *Biochem. Z.* **301**, 116 (1939). | 5) Bamberger, E.: *Ber. dtsch. chem. Ges.* **27**, 1347 (1890); Wohl, A.: *Ebenda* **27**, 1432 (1890). — 6) Bredow, M. v., u. F. Jung: *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **200**, 335 (1942). — 7) Bamberger, E., u. A. Rising: *Ann. Chem.* **316**, 278 u. 280. — 8) Pulina, B.: *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **200**, 324 (1942). — 9) Wilhelm, H.: *Ebenda* **200**, 305 (1942). — 10) Heubner, W.: *Klin. Wschr.* **1942**, S. 962.
-

Mein Lebenslauf

Am 15. Dezember 1919 wurde ich als Tochter des Lehrers Heinrich Schlimme und seiner Ehefrau Helene, geb. Ewers, in Vardeilsen, Kreis Einbeck, geboren. Nach dem Besuche der Volksschule in Vardeilsen, des Lyzeums und Reformrealgymnasiums in Einbeck leistete ich das Hauswirtschaftsjahr und den Reichsarbeitsdienst ab. Das Medizinstudium begann ich an der Universität Göttingen, wo ich Weihnachten 1940 die ärztliche Vorprüfung bestand. Die übrigen Semester studierte ich an den Universitäten in München und Berlin. Ich beabsichtige im Herbst 1944 das Staatsexamen zu machen.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Heubner für die freundliche Überlassung des Themas und die Mühewaltung bei der Durchsicht der Arbeit meinen herzlichen Dank sagen.

Außerdem bin ich Herrn Dr. med. habil. Herken zu großem Dank verpflichtet, der mir bei der Ausführung und Zusammenstellung der Versuche mit Rat und Tat zur Verfügung stand.