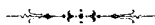




Beiträge

zur Kenntniss

des Methämoglobins und seiner Derivate.



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades

eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen
Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Arthur von Verkampff-Laue.



Ordentliche Opponenten:

Dr. W. Gerlach. — Prof. Dr. D. Barfurth. — Prof. Dr. R. Kobert.



Dorpat.

Schnakenburg's Buchdruckerei.

1892.



Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

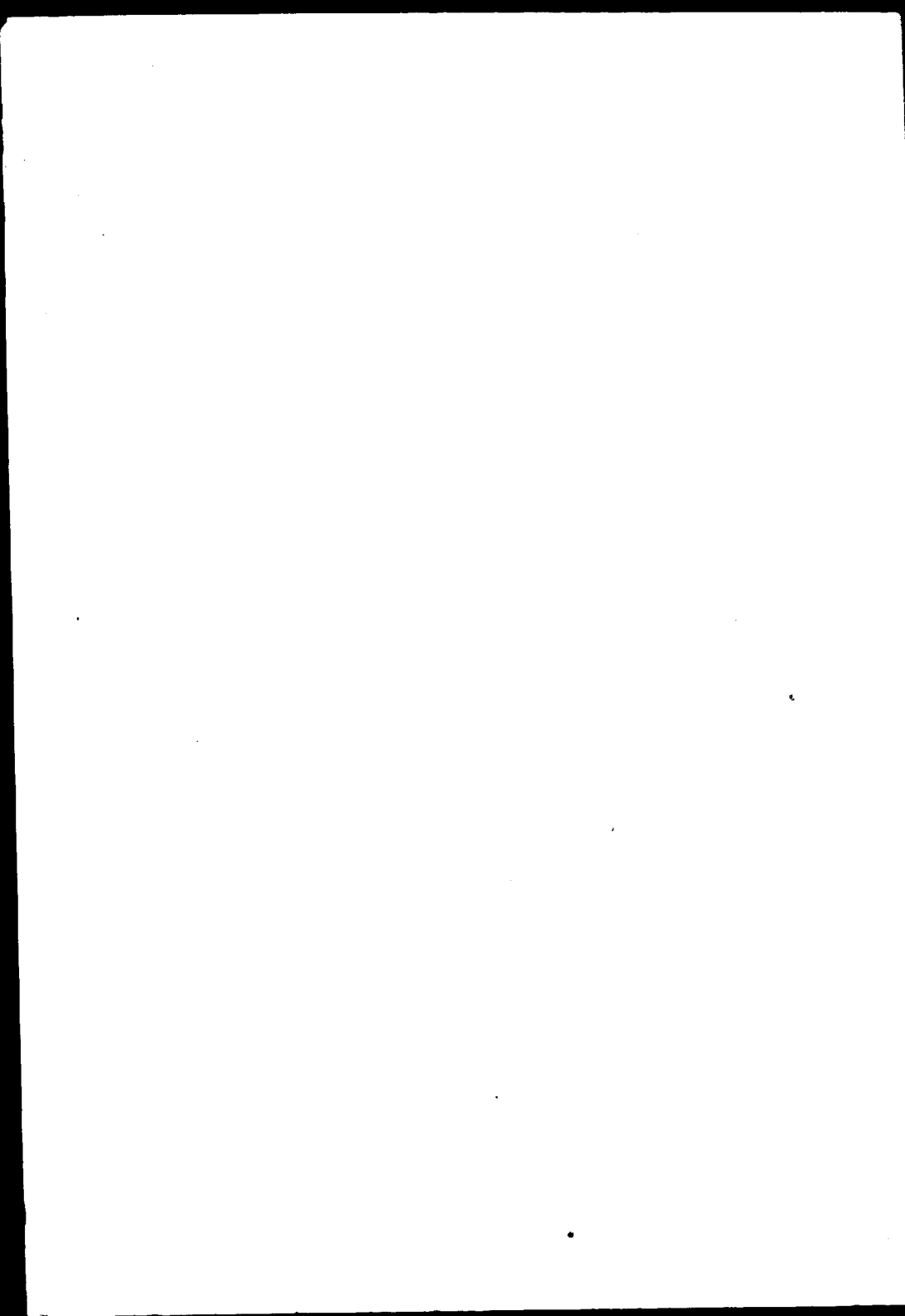
Referent: Professor Dr. R. K o b e r t.

Dorpat, den 11. Mai 1892.

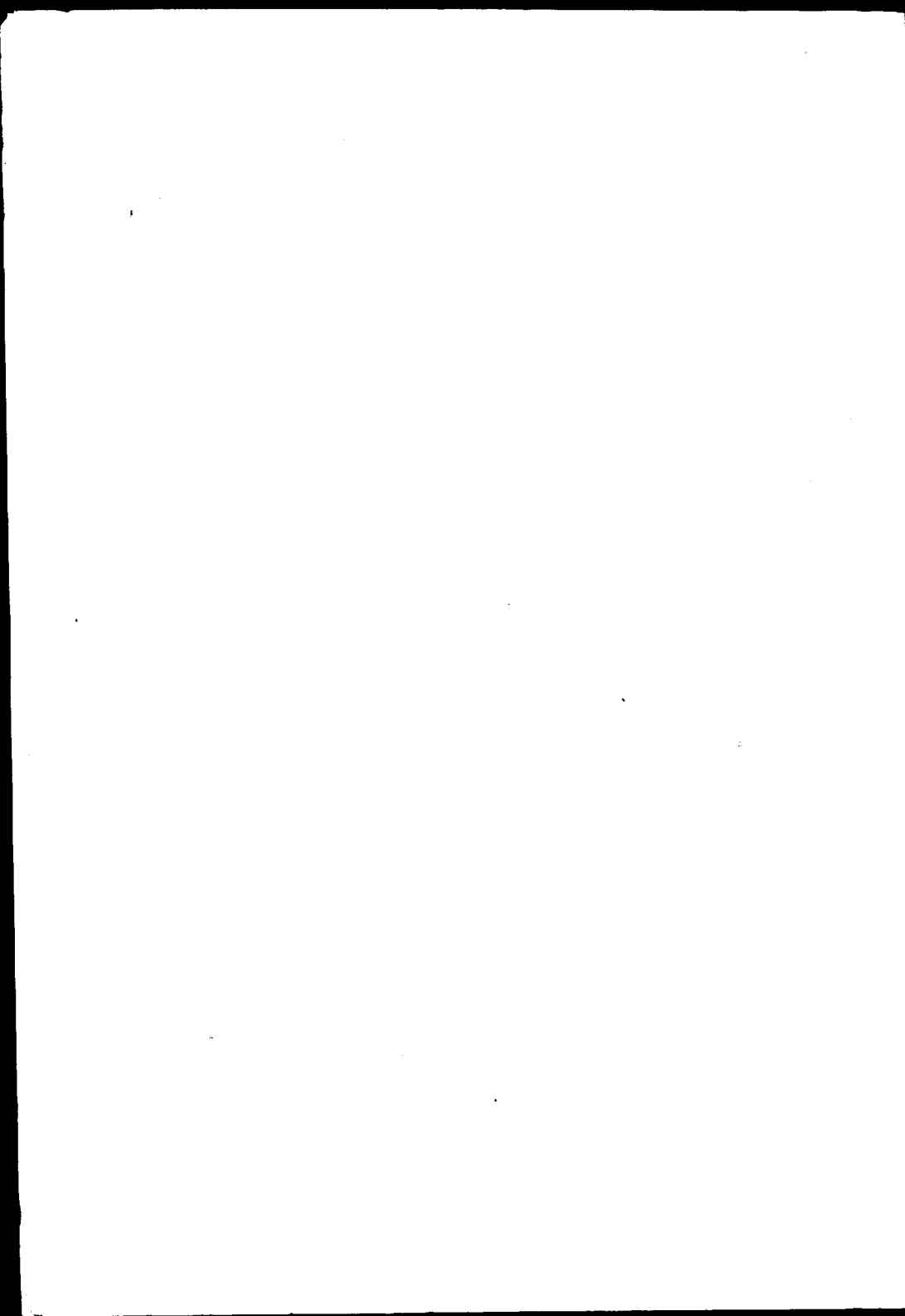
No. 338.

Decan: **Dragendorff.**

MEINEN ELTERN.



Herrn Professor Dr. R. Kobert bitte ich für die Ueberlassung des Themas und die liebenswürdige Unterstützung bei Abfassung vorliegender Arbeit meinen Dank entgegennehmen zu wollen.



Einleitung.

Auf Anlass der von Herrn Prof. Kobert gemachten Beobachtung, dass ein Zusatz von Kalium resp. Natrium nitricum zu Methämoglobinblutlösungen unter Umständen ein Rothwerden dieser sepia-braunen Flüssigkeit, ohne Aenderung ihres spectroskopischen Bildes bedingt¹⁾, entstand vorliegende Arbeit, deren Zweck zunächst war, diese Beobachtung weiter zu verfolgen, die Wirkung verschiedener reducirender Substanzen auf das durch Ferricyankalium, also durch ein Oxydationsmittel gebildete Methämoglobin und umgekehrt zu prüfen und endlich zu eruiren, ob die rothe Farbe diverser Fleischwaaren nicht von dieser Wirkung des Salpeters auf das Methämoglobin herrühre.

In Bayern ist soeben ein Gesetz erlassen, wonach bei gewissen gerichtlichen Sectionen die Organe, welche zu weiterer Untersuchung aufzuheben sind, eingepökelt werden müssen. Schon aus diesem Grunde ist es dringend erforderlich sich mit den normalen Vorgängen beim Einpökeln genauer zu beschäftigen und soll zum Studium dieser Frage vorliegende Arbeit einen kleinen Beitrag liefern.

Ehe ich nun auf das eigentliche Thema eingehe, möchte ich die unter einander variirenden Ansichten über die chemische Zusammensetzung und das spectroskopische Bild des Methämoglobins, im Nachstehenden mit MetHb bezeichnet, kurz recapituliren.

1) R. Kobert: Ueber Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure. Stuttgart. 1891. pag. 21.

Die Thatsache, dass das Oxyhämoglobin — O^2Hb — sowohl durch oxydirende als auch reducirende Substanzen in MetHb übergeführt werden kann, ist die Veranlassung zu einem lebhaften Streite darüber geworden, ob letzteres ein Peroxyd oder ein Suboxyd des ersteren sei.

Gegen Hoppe-Seyler's¹⁾ Ansicht, dass es sich um ein Suboxyd, welches jedoch mehr Sauerstoff enthalte als das reducirte Hämoglobin und in festerer Verbindung als das O^2Hb , handle, traten andere Autoren, wie Sorby, Saarbach etc. auf, welche der zuerst von Jäderholm ausgesprochenen Ansicht, dass hier ein Peroxyd vorliege, beistimmten.

Dieser geraume Zeit fortgesetzte Streit wurde endlich von G. Hüfner, J. Otto²⁾ und Külz³⁾ entschieden, welche den Nachweis lieferten, dass beide Körper gleichviel Sauerstoff enthalten, dass dieser aber im MetHb fester gebunden ist.

Hoppe-Seyler⁴⁾ erkennt jedoch den Beweis der genannten Autoren nicht an, während P. Dittrich⁵⁾ ihnen beistimmt, indem er sagt: „Die Bildung des MetHb ist kein Oxydationsvorgang. Sie kann in Lösungen durch Wärmezufuhr allein zu Stande kommen. Verdünnung der Lösung begünstigt die Umwandlung nur in so weit, als dabei eine Lösung noch intacter Blutkörperchen ins Spiel kommt. Ueberdies wird MetHb-Bildung eingeleitet durch verschiedene chemische Stoffe, und zwar nicht bloß reducirende und oxydirende, sondern auch, was für MetHb-Bildung im Thierkörper von Wichtigkeit, völlig neutrale, weder oxydirende noch reducirende Agentien. Die Umwandlung von O^2Hb in MetHb wird durch Zufuhr von gasförmigem Sauerstoff nicht beschleunigt.

1) R. Kobert. l. c. pag. 6.

2) G. Hüfner, J. Otto. Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 7. 1883. pag. 65.

3) Külz. Zeitschrift f. physiolog. Chemie. Bd. 7. 1883. pag. 366.

4) Hoppe-Seyler. Zeitschrift f. physiologische Chemie. Bd. 13. 1889. pag. 494.

5) P. Dittrich. Ueber methämoglobin-bildende Gifte. Schmiedeburg's Archiv. Bd. 29. 1892, pag. 280.

Was nun das Spectrum des MetHb anbelangt, so gehen auch über dieses die Ansichten der einzelnen Autoren auseinander. Während nämlich nach Hoppe-Seyler das MetHb einen Absorptionsstreifen im Roth, zwischen C und D, näher an C zeigt, zu dem bei richtiger Verdünnung noch zwei verwaschene Streifen zwischen D und F hinzukommen, schreibt L. Landois¹⁾ dem MetHb vier Absorptionsstreifen zu, ähnlich den des Hämatins in saurer Lösung. Von diesen vier Streifen ist jedoch nur I, zwischen C und D, deutlich, II rechts neben D, zum Verschwinden schwach, während III, vor E, und IV, vor F, in einander verschwimmen und nur in ganz klaren Lösungen und mit Hülfe der besten Instrumente zu erkennen sind.

A. Jäderholm²⁾ beschreibt an seinem, durch Ferriyankalium dargestellten, krystallisirten MetHb ebenfalls vier Absorptionsstreifen, welche dieselbe Lage wie die von Landois geschilderten haben; auch nach ihm ist der erste zwischen C und D, der stärkste, der zweite, knapp hinter D, der schwächste, doch erhielt er bei der Untersuchung mit dem Hüfner'schen Spectrophotometer das überraschende Resultat, dass die Absorption beim zweiten Streifen grösser war als beim ersten. Den so ganz anderen Eindruck auf's Auge erklärt er aus der Differenz der Lichtstärke in den verschiedenen Spectralregionen und dem ungleich starken Contrast gegen die Umgebung.

H. Bertin-Sans³⁾ behauptet, dass die vier Absorptionsstreifen des MetHb in saurer Lösung nicht identisch sind mit den des Hämatins in saurer Lösung, da die Hämatinstreifen weniger scharf erscheinen und der Streifen im Roth näher an D liegt, als es beim MetHb-Spectrum der Fall ist. Im letzteren erklärt auch er den Streifen im Roth

1) L. Landois. Lehrb. der Physiologie d. Menschen. IV. Aufl. 1885, pag. 41. VI. Aufl. 1891, pag. 494.

2) A. Jäderholm. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 20. 1884, pag. 419.

3) H. Bertin-Sans. Compt. rend de l'acad. d. sciences, T. 106, pag. 1203.

für den deutlichsten, die zwischen D und E sollen aber nach ihm von denen des O^2Hb verschieden sein und zwar soll der gegen E hin gelegene deutlicher und noch einmal so breit sein als der dem Roth nähere, welcher letzterer ungefähr dieselbe Breite besitzen soll, wie der im Roth selbst.

Ferner verschwinden nach ihm die beiden zwischen D und E gelegenen Absorptionsstreifen des MetHb-Spectrums beim Verdünnen der Lösung vor dem Spectroskop fast gleichzeitig, während von den beiden zwischen D und E gelegenen Streifen des O^2Hb -Spectrums der mehr nach rechts gelegene, welcher auch der schwächere ist, früher verschwindet.

Tr. Araki¹⁾ sieht nur den zwischen C und D befindlichen Streifen als characteristisch für neutrale oder schwach-sauere MetHb-Blutlösungen an und führt die Streifen II und III der andern Autoren auf die Anwesenheit von O^2Hb zurück. Er stützt diese Behauptung mit der von ihm gemachten Beobachtung, dass erstens durch Mehrzusatz von Ferricyankalium die Streifen II und III bis auf eine geringe Spur zum Verschwinden gebracht werden können und dass zweitens bei Fäulniss von MetHb-Blutlösungen in zugeschmolzenem Rohr zuerst ein Zusammenfließen der Streifen II und III zu dem des reducirten Hämoglobins und erst viel später ein Verschwinden des Streifen I zu beobachten ist. Aus diesen Umständen glaubt er den Schluss ziehen zu dürfen, dass diese drei Streifen nicht dem Spectrum ein und desselben Körpers angehören. Dagegen ist nun von Jäderholm eingewandt worden, dass die Streifen II und III auch an krystallisirtem MetHb und zwar auch mikro-spectroskopisch nachzuweisen sind, während Bertin-Sans gegen die Ansicht Araki's anführte, dass diese beiden Streifen fortbestehen, wieviel und wie lange man auch Ferricyankalium auf MetHb einwirken lässt, und dass sie, wie bereits angeführt, bei Verdünnung der MetHb-Blutlösung vor dem Spec-

1) T. Araki. Zeitschrift für physiologische Chemie 1890, Bd. 14 pag. 405.

troskop gleichzeitig verschwinden, dass dagegen bei der Verdünnung der O²Hb-Blutlösung zuerst III undeutlich wird.

Zur Klarstellung des Sachverhalts unternahm P. Dittrich¹⁾ spectroscopische Untersuchungen des MetHb und ging dabei wie Jäderholm von krystallisirtem MetHb aus. Er stellte sich dieses dar, indem er zuerst die Blutkörperchen vom Plasma durch Waschen mit Kochsalzlösung trennte, den Blutkörperchenbrei in Aether löste, die lackfarbene Flüssigkeit filtrirte, dann mit dem doppelten Volumen einer kaltgesättigten Ammonsulfatlösung versetzte und die Flüssigkeit in flachen Schalen in der Kälte sich selbst überliess. Die in der Zeit von 24–72 Stunden herausgefallenen Krystalle wurden dann durch Umkrystallisiren gereinigt. Er erhielt nun im Spectrum bei passender Verdünnung nur einen deutlichen Absorptionsstreifen und zwar im Roth, einen zweiten undeutlichen rechts neben D und konnte die Streifen III und IV, wie sie die anderen Autoren beschrieben, bei der spectroscopischen Untersuchung seiner Lösung von reinem MetHb nicht sehen. Daher nimmt auch er an, dass nur der Streifen im Roth als characteristisch für MetHb anzusehen ist und dass in dem vierstreifigen Spectrum wahrscheinlich eine Uebereinanderlagerung des MetHb- und O²Hb-Spectrums vorliegt.

Den Einwand, dass Jäderholm den Streifen III direct an einzelnen grösseren MetHb-Krystallen gesehen hat, weist Dittrich mit dem Hinweize darauf zurück, dass: „MetHb und O²Hb als isomorphe Substanzen zusammen krystallisiren können und dass ferner das auskrystallisirende MetHb aus einer Lösung, welche noch O²Hb enthält, ebenso gut etwas von diesem noch in höchster Verdünnung²⁾ erkennbaren Farbstoff aufnehmen kann, wie etwa ein anderer, selbst anorganischer Stoff, aus gefärbter Mutterlauge in gefärbten Kry-

1) P. Dittrich. l. c. pag. 245 ff.

2) Nach Siegfried, Archiv für Physiologie 1890, pag. 385 ist O²Hb noch zu 0,5%, neben 95,5% MetHb spectroscopisch zu erkennen.

stallen ausschiesst“ und dass endlich „bereits gebildete O^2Hb -Krystalle nachträglich, ohne in Lösung zu gehen, in das isomere $MetHb$ übergehen und so zu einem bestimmten Zeitpunkt ein Mischspectrum zeigen können.“

Da nun das $MetHb$ -Spectrum dem des Hämatins in saurer Lösung sehr ähnlich ist, so kann, falls ein Zweifel darüber bestehen sollte, welches Spectrum im gegebenen Falle vorliegt, zur Unterscheidung der Umstand benutzt werden, dass das $MetHb$ nach dem Zusatz von Schwefelammonium das Spectrum des reducirten Hämoglobins zeigt, während Hämatin in saurer Lösung, mit demselben Reducionsmittel behandelt, die sehr deutlichen und charakteristischen Streifen des reducirten Hämatins-Hämochromogen Hoppe-Seyler — giebt, welche den des O^2Hb ähnlich aber nur mehr nach rechts verschoben sind.

Ehe ich diesen einleitenden Abschnitt schliesse, will ich noch mit einigen Worten das bisher über die Wirkung reduciender Substanzen auf $MetHb$ -Lösungen bekannte mittheilen und des alcalischen $MetHb$ Erwähnung thun.

Nach Hoppe-Seyler und Marchand¹⁾ bildet sich aus dem $MetHb$ unter Einwirkung von Reducionsmitteln direct Hämoglobin, welches im Contact mit Luft Sauerstoff aufnimmt und sich zu O^2Hb umwandelt, während Dragendorff, Jäderholm und Saarbach²⁾ der Ansicht sind, dass zuerst O^2Hb entsteht.

Das alcalische $MetHb$, welches eine schöne rothe Farbe besitzt, erhalten wir beim Versetzen von $MetHb$ -Lösungen mit dünnen Lösungen von Alcalien, alcalischen Erden und andern alcalisch reagirenden Substanzen. Ist die Mischung deutlich alcalisch gemacht, so verschwindet die typische $MetHb$ -Farbe sofort, um einer hellrothen Platz zu machen, im Spectrum fehlt dann der charakteristische $MetHb$ -Streifen und sehen wir zwei Streifen im Grün, nur

1) cf. Landois. l. c. IV. Aufl., 1885, pag. 42.

2) R. Kobert. l. c. pag. 9.

ist zum Unterschiede von den O²-Streifen hier der vordere der breitere und dehnt er sich mehr zum Roth hin aus.

Versetzt man nun MethHb-Lösungen resp. MethHb-Blutlösungen mit alcalischen Reductionsmitteln, so ist es schwer zu entscheiden, worauf die Rothfärbung zurückzuführen ist, ob auf die Wirkung des Reductionsmittels als solches, oder auf das Auftreten von alcalischem MethHb, doch kommt die Entscheidung dieser Frage hier nicht weiter in Betracht, da die von mir benutzten Reductionsmittel theils vollkommen neutral, theils sauer reagirten und bei der Neutralisation der letzteren darauf geachtet wurde, dass keine alcalische Reaction eintrat.

In Betreff der die MethHb-Bildung begünstigenden Umstände und der MethHb-Bildung im Thierkörper verweise ich auf die bereits citirte, ausführliche Arbeit von Dittrich.



Eigene Untersuchungen.

Da es nun in erster Linie darauf ankam die Frage zu lösen, ob der Salpeter die Rothfärbung des MetHb in den mit Salpeter behandelten Fleischwaaren bedinge, so wurden zuerst Untersuchungen über die Wirkung des Kalium nitricum und Natrium nitrosum auf MetHb-Blutlösung angestellt, nebenbei aber auch noch ihre Wirkung auf O²Hb-Blutlösungen untersucht und zwar nahm ich diese letzte Untersuchung mit jeder Substanz vor, die im Verlauf meiner Arbeit bezüglich ihrer Wirkung auf MetHb geprüft wurde.

Zu den spectroscopischen Untersuchungen benutzte ich Fläschchen mit planparallelen Wandungen und wurde zu 30 Ccm. Blutlösung eine wässrige, eventuell neutralisirte Lösung der auf ihre Wirkung zu untersuchenden Substanz hinzugefügt, das Fläschchen verkorkt und energisch geschüttelt. War die Blutlösung für die spectroscopische Prüfung zu concentrirt, so goss ich, nachdem das Reagens zugefügt worden war, die Blutlösung in ein etwa um die Hälfte schmäleres Fläschchen um, oder verdünnte sie nach dem Zusatz, aber erst dann, wenn die makroskopisch sichtbare Veränderung eingetreten war, mit Aq. destillata bis zu einer Concentration von 2%. Die Blutlösungen wurden sowohl in Bezug auf makroskopisch als auch spectroscopisch wahrnehmbare Veränderungen geprüft und zwar wurden diese Prüfungen einmal gleich nach dem Zusatz und dann bis zum Ende der ersten Stunde in zehnminutenlangen Intervallen vorgenommen. In den nächsten zwei Stunden wurde der Zeitraum zwischen den einzelnen Untersuchungen auf dreissig

Minuten ausgedehnt und die letzte endlich fand vierundzwanzig Stunden nach dem Zusatz statt. Während dieser Zeit wurden die Fläschchen wohlverkorkt bei Zimmertemperatur aufbewahrt.

Für die spectroscopischen Untersuchungen erwiesen sich = die 1%, 2% und 3% Blutlösungen am geeignetsten und mussten die concentrirteren häufig zur Erlangung eines klaren spectroscopischen Bildes, wie schon bemerkt, verdünnt werden; die makroskopisch sichtbaren Veränderungen jedoch waren auch an den concentrirteren Blutlösungen zu bemerken und wenn auch nicht besonders gut an der Flüssigkeit selbst, so doch ungemein deutlich an dem sich beim Schütteln bildenden Schaum.

Die verschiedenprocentigen O²Hb-Blutlösungen stellte ich mir durch Schütteln von defibrinirtem Blut mit dem entsprechenden Quantum destillirten Wassers bei Luftzutritt her und zeigten sie sowohl makroskopisch wie spectroscopisch das gewöhnliche Verhalten: die hellrothe bis rothe Farbe und die beiden Absorptionsstreifen im Grün, die aber bei den 3%—6% Blutlösungen in ein breites, beiderseits von schmalen grünen Zonen scharf begrenztes Band zusammengeflossen waren, welches bei den 7%—10% das ganze Gebiet des Grün einnahm und sich noch weiter über dieses hinweg nach rechts streckte.

Durch Schütteln dieser O²Hb-Blutlösungen mit einem Stückchen Ferricyankalium und Abgiessen der, die MetHb-Farbe angenommen habenden Flüssigkeit, von dem eventuell noch nicht ganz gelösten Krystall, erhielt ich die in ihrem Verhalten zu verschiedenen reducirenden Substanzen zu prüfenden MetHb-Blutlösungen. Es wurde also zu den Untersuchungen stets oxydatives MetHb benutzt. Was das spectroscopische Bild dieser MetHb-Blutlösung anbelangt, so zeigten die 1% und 2% den charakteristischen Streifen im Roth, während ich von dem Streifen II eine kaum merkliche Andeutung, von dem Streifen III dagegen nichts erkennen konnte. Ich benutzte allerdings zu der Umwandlung eine relativ grosse

Menge Ferricyankalium um soviel als möglich vom O^2Hb umzuwandeln, damit ich das, durch den Zusatz der reducirenden Substanz eventuell hervorgerufene Auftreten resp. Deutlicherwerden der O^2 -Streifen dagegen gut wahrnehmen könnte. Die 3%—7% MetHb-Blutlösungen zeigten neben, dem Streifen im Roth ein breites, das Grün bis auf eine schmale, zum Roth hingeleghene Zone einnehmendes Band, während bei den 8%—10% ein klares Bild überhaupt nicht erkennbar war. Verdünnte man sie aber wieder bis eine 1% resp. 2% Lösung resultirte, so gaben sie wiederum das bei diesen beschriebene Bild. Das Gleiche war natürlich auch beim Verdünnen der 3%—7% MetHb-Blutlösungen der Fall.

Die Reaction der O^2Hb -Blutlösung blieb bei der durch Ferricyankalium erzielten Umwandlung in MetHb unverändert.

Die zu prüfende Substanz wurde in wässriger Lösung zu jeder der 1%—10% Blutlösungen in den bei den einzelnen Untersuchungen angegebenen Concentrationen hinzugefügt, und kam bei allen Untersuchungen Rinderblut zur Anwendung.

Indem ich nun auf die Schilderung der einzelnen Untersuchungen selbst und ihrer Ergebnisse eingehe, will ich die weiteren Versuche, die mit dem durch das Nitrat veränderten MetHb vorgenommen wurden, fürs erste bei Seite lassen.

I.

Untersuchungen über die Wirkung des Kalium nitricum auf O^2Hb -Blutlösungen.

Das Salz wurde in wässriger Lösung benutzt, dieselbe reagirte neutral und zeigte keine Verunreinigung mit dem Nitrit.

A. O^2Hb -Blutlösung + Kalium nitricum.

Concentration der Blutlösung 1%—10%
 Concentration des KNO^3 in der Blutlösung 1:1500; 1:150; 1:50
 Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz neutral

Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz	neutral
Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz	} nicht vorhanden.
Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz	

Anm. Hatte die Salzlösung vor dem Gebrauch längere Zeit gestanden, so war eine Reduction des KNO_3 zu KNO_2 eingetreten und ich erhielt in diesem Fall denselben Befund wie bei den gleich zu besprechenden Untersuchungen mit Natrium nitrosum.

B. MetHb-Blutlösung + Kalium nitricum.

Concentration der Blutlösung	1%—10%
Concentration des Salzes in der Blutlösung	1:1500; 1:150; 1:50
Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz	neutral
Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz	neutral
Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz	} nicht vorhanden.
Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz	

II.

Untersuchungen über die Wirkung des Natrium nitrosum auf O^2Hb - und MetHb-Blutlösung.

Das Salz wurde in wässriger Lösung benutzt; dieselbe reagirte neutral. Es ist mir wohl bekannt, dass selbst die besten Handelspräparate neben salpetrigs. Natron auch salpetersaures zu enthalten pflegen. Die von mir angegebenen Concentrationen sind also etwas stärker angegeben als sie in Wirklichkeit waren.

A. O^2Hb -Blutlösung + Natr. nitros.

Concentration der Blutlösung	1%—10%
Concentration des Salzes in der Blutlösung	1:1500; 1:150; 1:50
Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz	neutral

Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz neutral

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: die hellrothe Farbe des O²Hb schlug sofort nach dem Zusatz in die braune des MetHb um. Weitere Veränderungen traten nicht ein.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h nach dem Zusatz: Mit dem makroskopisch wahrnehmbaren Umschlag der Farbe trat gleichzeitig der MetHb-Streifen im Roth auf. Nebenbei bestanden die O²-Streifen weiter fort und waren sie nach 24 Stunden nur schwächer geworden aber nicht verschwunden.

B. MetHb-Blutlösung + Natr. nitros.

Concentration der Blutlösung 1%—10%

Concentration des Salzes in der Blutlösung 1:1500; 1:150; 1:50

Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz . . . neutral

Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz neutral

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Beinahe sofort nach dem Zusatz trat eine deutliche Rothfärbung ein, und zwar um so rascher, je stärker die Concentration des Salzes in der Blutlösung war. Die Concentration der Blutlösung schien hierbei nicht wesentlich in Betracht zu kommen.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Bei einer Concentration von 1 Salz : 1500 Blutlösung traten während der Beobachtungszeit keine spectroscopisch nachweisbaren Veränderungen auf, vor allem waren keine deutlichen O²-Streifen zu erkennen. Wurde aber die Menge des Zusatzes um das 10-fache gesteigert (1:150) so traten die O²-Streifen wohl auf, aber erst mehrere Stunden nach dem Zusatz und der eingetretenen Rothfärbung. Betrug aber die Concentration des Salzes in der Blutlösung 1:50, so traten sofort deutliche O²-Streifen auf, ohne dass der MetHb-

Streifen merklich schwächer geworden wäre und blieb dies Bild während vierundzwanzig Stunden unverändert dasselbe. Die Concentration der Blutlösung schien in keinem Fall von wesentlichem Einfluss auf das Auftreten dieser spectroscopischen Veränderungen zu sein.

Ergebniss: Diese Untersuchungen zeigen, dass das Natr. nitros. das O^2Hb . in MetHb verwandelt und auf das durch Ferricyankalium dargestellte MetHb einen Einfluss ausübt wie wir ihn bisher nur von starken Reductionsmitteln, wie z. B. Schwefelammonium kennen, d. h. die Farbe und das Spectrum des MetHb schwinden und statt dessen tritt nicht etwa reducirtes Hb sondern O^2Hb auf. Der Vorgang ist total verschieden von der unter der Einwirkung von Blausäure auf MetHb vor sich gehenden Röthung. Wir haben also scheinbar kein Recht hier ohne weiteres von einer, vielleicht Nitrosomethämoglobin zu nennenden Verbindung zu reden, sondern es scheint, dass der gebildete Körper O^2Hb ist. Wir werden jedoch unten sehen, dass dieses scheinbare O^2Hb sich doch vom wirklichen O^2Hb unterscheidet. Durch Salpeter lässt sich, wie wir gesehen haben, ebenfalls die Röthung des MetHb leicht herbeiführen, falls die Salpeterlösung längere Zeit steht und Bacterien enthält, unter deren Einwirkung eine Reduction des Nitrats zum Nitrit vor sich geht.

Es erübrigt noch die Frage zu klären, ob die bei Vergiftungen mit reinem Salpeter beobachteten Symptome auf die Wirkung des zum Nitrit reducirtens Nitrats zurückzuführen sind.

Im Anschluss an eine Vergiftung von Vieh, das mit Wasser getränkt worden war, in welchem Säcke, die Salpeter enthalten hatten, ausgewaschen worden waren, unternahm Barth¹⁾ experimentelle Versuche mit Chilisalpeter

1) Barth. Toxicologische Untersuchungen über Chilisalpeter. Diss. Bonn 1887. Citirt nach Kobert's Referat in Schmidt's Jahrbüchern. Bd. 182. 1879. pag. 286.

an Hunden, Kaninchen und Fröschen. Er recapitulirt zu Beginn seiner Arbeit die von verschiedenen Autoren bei ihnen mit salpetersaurem Natrium angestellten Versuchen erhaltenen Resultate, und will ich dieselben hier kurz anführen, ehe ich auf die Ergebnisse seiner eigenen Versuche eingehe.

1. Der Natronsalpeter wirkt wie der Kalisalpeter, nur milder (Aubert, Dehn, Rabuteau).
2. Der Kalisalpeter ist ein Herzgift, nicht aber der Natronsalpeter, welcher vielleicht durch Wasserentziehung wirkt (Guttman).
3. Der Natronsalpeter bewirkt eine Herabsetzung der Pulsfrequenz und der Temperatur (Aubert, Dehn). Der Natronsalpeter verhält sich völlig indifferent in Bezug auf Herzthätigkeit und Temperatur (Guttman).
4. Der Natronsalpeter wirkt stark harntreibend (Schirks, Grützner, Rabuteau).
5. Bei längerem Gebrauch von Natronsalpeter tritt eine allgemeine Erschlaffung ein (Löffler).
6. Nach Gebrauch von Natronsalpeter findet sich Eiweiss im Harn (Rabuteau).
7. Organische Stoffe verwandeln das Nitrat in Nitrit, dasselbe thut die lebende Muskulatur (Gscheidlen).

Barth selbst erhielt folgende Resultate:

1. Der Chilialpeter ist an sich, soweit man Salz, wie z. B. Kochsalz für unschädlich hält, nicht giftig.
2. Nicht zu schwache Lösungen des Chilialpeters bewirken jedoch in längerem Contact mit Schleimhäuten und Wunden durch directen Reiz und Erhöhung der Diffusion Entzündungen und Transsudate.
3. Dem Chilialpeter ist eine diuretische und laxirende Wirkung zuzuschreiben.
4. Er durchwandert den Körper nicht unverändert, sondern wird wenigstens zum Theil zum Nitrit reducirt.

5. Das Natr. nitros. ist schon in verhältnissmässig kleinen Dosen ein eingreifendes Gift.
6. Als Erscheinungen dieser Vergiftung sind hauptsächlich anzuführen: Aufhebung der respiratorischen Functionsfähigkeit des Hb und Depression des Centralnervensystems.

Barth ist also der Ansicht, dass die Giftwirkung des Natronsalpeters auf die im Organismus vor sich gehende Reduction zum Nitrit beruht.

Fröhner¹⁾, der ebenfalls die Vergiftungserscheinungen am Thier studirte, fand, dass der vollkommen nitritfreie Natronsalpeter ebenso oder noch stärker wirkt, als der Nitrit-haltige. Das Krankheitsbild verläuft nach ihm unter Unruhererscheinungen, Koliken, Erbrechen, Taumeln, Sinken der Temperatur, Coma und endet häufig apoplectiform unter plötzlichem Eintritt des Todes mit oder ohne Krämpfe. Die Section ergab eine hämorrhagische Nephritis und Hyperämie der Baucheingeweide. Das Blut war zuweilen auffallend hellroth, zuweilen von schmutzig braunrother Farbe.

Eine Angabe darüber, ob er die Vergiftung auf eine im Organismus vor sich gehende Reduction des Nitrats zum Nitrit bezieht, habe ich bei Fröhner nicht gefunden.

Binz²⁾, der auf Grund der Barth'schen Resultate ebenfalls vermuthete, dass für die Giftwirkung des Salpeters seine Reduction im Organismus verantwortlich zu machen sei, untersuchte reines Natriumnitrit in Betreff seiner Wirkung auf den Organismus und fasst seine Resultate folgendermassen zusammen:

1. Das salpetrigsaure Natrium wirkt, von der Haut aus beigebracht, als inneres Causticum, gleich dem Arsenik.
2. Es lähmt das Nervensystem, beim Gehirn beginnend, ohne vorherige merkbare Erregung.

1) E. Fröhner. Lehrbuch der Toxicologie für Thierärzte. 1890. pag. 78.

2) C. Binz. Ueber einige neue Wirkungen des Natriumnitrits. Schmiedeberg's Archiv Bd. 13. 1881. pag. 133. ff.

3. Beides ist auf das Entstehen von activem Sauerstoff zurückzuführen.

Die Wirkung des Natriumnitrits auf's Blut äussert sich nach ihm in einer Farbenveränderung — es wird chocoladenbraun — und im Auftreten des MetHb-Streifens.

Kobert¹⁾, der die Untersuchungen von Barth wiederholte, kam zum Resultat, dass der ganz reine Natronsalpeter in grösseren Dosen giftig ist, führt aber diese Giftwirkung nicht auf die Reduction zum Nitrit zurück, weil das Blut der vergifteten Thiere nur ausnahmsweise das Gamgee'sche Nitritspectrum zeigte und weil der Urin in vollständig reinem Zustande kein Nitrit enthält.

Er weist darauf hin, dass die zu den chemischen Untersuchungen auf Nitrit zu benutzenden Reagentien auf das sorgfältigste ausgewählt werden müssen, um keine Missdeutung zu veranlassen.

Auf welche Ursache die Giftwirkung des reinen Salpeters zurückgeführt werden muss, ist unbekannt; nach Kobert's Ansicht ist jedoch die Reduction desselben im Organismus nicht die Regel, ja kommt bei ganz normalen Katzen und Hunden vielleicht überhaupt nicht vor; wohl aber kann eine solche beim Stehen einer Salpeterlösung durch die Einwirkung von Bacterien in beträchtlicher Masse vor sich gehen, sowie bei Thieren und Menschen, wo die Resorption durch irgend welche Processe verlangsamt ist.

Die von Barth und Binz geschilderten, bei der Vergiftung mit Salpeter oder salpetrigsaurem Natrium vorkommenden Blutveränderungen — nach meinen Untersuchungen wirkte eine chemisch reine, unzersetzte Nitratlösung des Kal. oder Natr. auf's Blut extra corpus gar nicht ein — führen uns zur Besprechung der Frage über die Wirkung der Nitrite aufs Blut.

¹⁾ Kobert. Referat in Schmidt's Jahrbüchern. Bd. 182. 1879. pag. 286.

Die ersten Untersuchungen darüber scheinen von A. Gamgee¹⁾ ausgeführt worden zu sein. Er fand, dass die Nitrite, einerlei an welche Basis sie gebunden sind, in gleicher Weise auf das Blut einwirken, dasselbe wird chocoladenbraun und ändert sein Spectrum (Streifen im roth?); die Zusammensetzung des Farbstoffes soll sich aber dabei nicht ändern; er schliesst dies aus dem Umstande, dass reducirende Substanzen alle Wirkungen der Umwandlung zum Verschwinden bringen. — Ebenso wenig soll bei der Verbindung des Blutfarbstoffes mit den Nitriten der Sauerstoff ausgetrieben oder sonst wie beseitigt werden, er wird vielmehr durch den Zusatz des Nitrits, wie Gamgee meint, so fest gebunden, dass er weder durch Kohlenoxyd noch durch das Vacuum entfernt werden kann.

H. Koppel²⁾ hat die in der Litteratur beschriebenen Fälle von Vergiftungen von Menschen mit dem Kalium- und Natriumnitrat resp. -nitrit zusammengestellt. Aus den Krankengeschichten geht hervor, dass diese Salze ausser der deletären Wirkung auf's Blut noch die Fähigkeit haben, den Blutdruck zu erniedrigen.

Auch das Amylnitrit hat Gamgee in den Bereich seiner Untersuchungen gezogen und fand, dass es genau ebenso auf's Blut wirkt, wie die betreffenden Metallsalze.

Jolyet und Regnard³⁾ untersuchten nur das Amylnitrit, führen aber am Schluss ihrer Arbeit an, dass die übrigen Nitrite ebenso wirken. Sie experimentirten an Hunden, liessen dieselben das Amylnitrit inhaliren und fanden bei der Blutuntersuchung, dass dieses schwärzlich geworden war, und vor's Spectroskop gebracht, einen Absorptionsstreifen im

1) A. Gamgee. On the action of Nitrites on Blood. Transactions Roy. Soc. Edinburgh. 1868. pag. 589—625. Citirt nach Binz, Schmieberg's Archiv, Bd. 13. 1881, pag. 134.

2) H. Koppel. Litterarische Zusammenstellung der von 1880—1890 in der Weltlitteratur beschriebenen Fälle von Vergiftungen von Menschen durch Blutgifte. Diss. Dorpat 1891, pag. 45.

3) Jolyet und Regnard. Note sur les modifications apportées dans les Produits de la respiration et sur le sang par les Inhalations de Nitrite d'Amyle. Gaz. med. de Paris 1876, pag. 340.

Roth zeigte. Sie erwähnen noch, dass Wood Horatio in Philadelphia als der Erste im Jahre 1871 auf die Schwarzfärbung des Blutes bei Inhalationen von Amylnitrit aufmerksam gemacht hat. Es sind ihnen also die Untersuchungen Gangee's unbekannt gewesen.

R. Pick¹⁾ hat die Frage nach der chemischen Einwirkung des Amylnitrits in seiner Arbeit nicht weiter verfolgt, sondern nur die Resultate Gangee's referirt.

Giacosa²⁾ kam bei seinen Untersuchungen des Amylnitrits zum Ergebniss, dass die durch dasselbe erzielte Blutverfärbung auf dem Auftreten von MetHb beruht.

Bei der therapeutischen Anwendung des Amylnitrits ist es zuweilen zu Vergiftungen gekommen und sind die darüber veröffentlichten Arbeiten von Koppel³⁾ zusammengestellt worden. Die Vergiftungserscheinungen lassen sich durch die Wirkung des Amylnitrits auf das O²Hb und durch die durch das Amylnitrit bewirkte Herabsetzung des Blutdruckes erklären.

Die Resultate meiner mit O²Hb-Blut und Natr. nitros. und auch der, weiter unten besprochenen, mit Amylnitrit vorgenommenen Untersuchungen, entsprechen den Ergebnissen der oben genannten Autoren vollkommen.

III.

Untersuchungen über die Wirkung des Amylnitrits auf O²Hb- und MetHb-Blutlösungen.

Das käufliche, hier in Dorpat immer sauer reagierende Amylnitrit wurde neutralisirt und ohne verdünnt zu werden benutzt.

A. O²Hb-Blutlösung + Amylnitrit.

Concentration der Blutlösung 1%—10%.

1) R. Pick. Das Amylnitrit u. seine therapeutische Anwendung 1874. 2. Auflage 1877.

2) P. Giacosa. Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie 1879. III, pag. 54.

3) Koppel. l. c. pag. 86.

Concentration des Amylnitrits in der Blutlösung: 1:500;
1:250; 1:50

Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz neutral

Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem

Zusatz schwach sauer

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem

Zusatz: Die typische Farbe des O²Hb ging nach dem Zusatz in die des MetHb über, und zwar trat dieser Umschlag um so rascher ein, je mehr Amylnitrit hinzugesetzt war; jedoch auch schon bei dem geringsten Zusatz dauerte es kaum 10 Minuten bis sich diese Farbenveränderung in allen Blutlösungen vollzogen hatte. Derselben folgte eine Trübung und zwar trat diese, unabhängig von der Concentration der Blutlösung, um so rascher ein, je stärker die Concentration des Amylnitrits in der Blutlösung war. So verstrichen bei einer Concentration des Amylnitrits von 1:50 circa 25 Minuten bis zum Beginn der Trübung, dagegen war eine solche bei einer Concentration von 1:500 auch noch nach 3 Stunden nicht zu bemerken. Aus dieser trüben Flüssigkeit fiel allmählig ein flockiger, grau-grünlich aussehender Niederschlag aus, der sich auch bei dem geringsten Amylnitritzusatz nach 24 Stunden vorfand und dessen Quantität direct von der Concentration der Blutlösung und des Amylnitrits in derselben abhängig war.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem

Zusatz: Auch bei einer Concentration von 1 Amylnitrit zu 500 Blutlösung trat innerhalb 10 Minuten in allen Versuchsportionen der MetHb-Streifen im Roth auf; ein Schwächerwerden der O²-Streifen war ebenfalls zu bemerken und zwar um so deutlicher, je mehr Amylnitrit hinzugesetzt worden war; ein vollkommenes Verschwinden derselben konnte nur in wenigen Fällen wahrgenommen werden, da ge-

wöhnlich die auftretende Trübung das spectroskopische Bild verdeckte, ehe noch die O²-Streifen vollkommen verschwunden waren. Die nach 24 Stunden von dem Niederschlag abfiltrirte Flüssigkeit zeigte keine Absorptionsstreifen.

B. MetHb-Blutlösung + Amylnitrit.

Concentration der Blutlösung 1%—10%
 Concentration des Amylnitrits in der Blutlösung . . 1 : 500;
 1 : 250; 1 : 50

Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz neutral
 Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz:
 Sie wurde eine halbe Stunde nach dem Zusatz sauer.

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Das Amylnitrit wirkte auf die MetHb-Blutlösungen derart ein, dass deren Farbe in eine deutlich röthliche überging und zwar ging diese Veränderung um so rascher vor sich, je mehr Amylnitrit hinzugesetzt worden war; so war sie bei einer Concentration des Amylnitrits von 1 : 50 Blutlösung bereits nach 5—10, bei einer solchen von 1 : 500 nach 25—30 Minuten deutlich erkennbar. Die Concentration der Blutlösung schien von keiner wesentlichen Bedeutung für den Eintritt dieser Farbenveränderung zu sein. Der Röthung folgte eine Trübung: die Zeit ihres Eintretens war direct abhängig von der Concentration des Amylnitrits in der Blutlösung und verflossen bei einer von 1 : 50 ca. 20—25 Minuten, ehe diese Trübung erkannt werden konnte, während sie bei einer von 1 : 500 auch noch nach 3 Stunden nicht nachweisbar war.

Aus dieser trüben, aber noch röthlich aussehenden Blutlösung fiel allmählig ein flockiger, röthlicher, später grünlich werdender Niederschlag aus; derselbe war nach 24 Stunden auch aus der mit dem gering-

sten Amylnitritzusatz versehenen Blutlösung ausgefallen, und war um so voluminöser, je concentrirter die Blutlösung gewesen oder je mehr Amylnitrit hinzugesetzt worden war.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Zuweilen gelang es vor dem Beginn der Trübung ein Verschwinden des MetHb-Streifens im Roth und ein Auftreten der O²-Streifen, wenn letzteres auch nicht sehr deutlich war, nachzuweisen und waren die Veränderungen ziemlich unabhängig von der Concentration der Blutlösung aufgetreten; gewöhnlich aber störte die Trübung die Untersuchung noch ehe ein klares spectroskopisches Bild erhalten werden konnte. Die nach 24 Stunden vom Niederschlage abfiltrirte Flüssigkeit zeigte im Spectrum keinerlei Absorptionsstreifen.

Ergebniss: Das Amylnitrit verwandelt wie vorstehende Untersuchungen gezeigt haben das O²Hb in MetHb und wirkt auf durch Ferricyankalium dargestelltes MetHb in der Art ein, dass es dasselbe röthet, während dabei das spectroskopische Bild des O²Hb auftritt

IV.

Untersuchungen über die Wirkung des Alcohols auf O²Hb- und MetHb-Blutlösungen.

Es wurde Alcohol absolutus von neutraler Reaction benutzt.

A. O²Hb-Blutlösung + Alcohol.

Concentration der Blutlösung 1%—10%
 Concentration des Alcohols in der Blutlösung 1:30; 1:10; 1:1
 Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz neutral
 Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz:
 schwach sauer.

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Eine solche war nur bei einem Verhältniss

von 1 Alcohol : 1 Blutlösung nachweisbar und auch dann nicht in den ersten Stunden nach dem Zusatz; wohl fand sie sich aber bei der nach 24 Stunden vorgenommenen Untersuchung vor und äusserte sich in einem bräunlichen Farbenton der früher rothen Lösungen.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Das spectroskopische Bild war in den ersten 3 Stunden vollkommen unverändert geblieben, nach 24 Stunden war der MetHb-Streifen im Roth sichtbar, aber auch nur in den Mischungen, welche aus gleichen Theilen Blutlösung und Alcohol bestanden. Die O²-Streifen waren etwas schwächer geworden aber doch noch recht deutlich.

B. MethHb-Blutlösung + Alcohol.

Concentration der Blutlösung 1%—10%

Concentration des Alcohol in der Blutlösung 1:30; 1:10; 1:1

Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz neutral

Reaction der Blutlösung innerhalb 24h. nach dem Zusatz sauer

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem

Zusatz: Bei den Blutlösungen mit geringerem Alcoholzusatz war nach dem Verlauf von 3 Stunden noch keine Veränderung zu bemerken, nach 24 Stunden jedoch sahen sie ganz schwach röthlich aus. Hatte man aber zu der Blutlösung die gleiche Menge Alcohol hinzugesetzt, so trat sofort eine Rothfärbung auf, welcher nach einigen Secunden eine Trübung folgte; aus dieser trüben Lösung fiel allmählig ein flockiger, röthlicher Niederschlag aus, der in Aq. unlöslich war.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Bei den geringeren Alcoholzusätzen liess sich nach 24 Stunden ein Verschwundensein des MetHb-Streifens constatiren, während kaum merkliche O²-Streifen aufgetreten waren. War aber die gleiche Menge Alcohol zur Blutlösung hinzugesetzt worden,

so änderte sich das Bild in der Weise, dass der MetHb-Streifen sofort verschwand, und die O²-Streifen deutlich sichtbar wurden, falls nicht die Trübung die Untersuchung hinderte, was allerdings meistens der Fall war.

Die nach 24 Stunden abfiltrirte Flüssigkeit zeigte im Spectrum keine Absorptionsstreifen.

Ergebniss: O²Hb-Blut mit viel Alcohol verwandelt sich in MetHb-Blut, mit weniger Alcohol bleibt es unverändert. Setzt man dagegen sehr viel Alcohol hinzu, einen Versuch, den ich allerdings nicht gemacht habe, so erhält man, wie Nencki¹⁾ gezeigt hat, Parahämoglobin.

Auf das MetHb wirkt der Alcohol reducirend, oder genauer ausgedrückt, gerade so wie Natr. nitros. ein, d. h. das Blut röthet sich, während das O²Hb-Spectrum auftritt.

Ich möchte an dieser Stelle noch mit einigen Worten auf die verschiedene Ansicht Hoppe-Seyler's und Nencki's über das Verhalten des Alcohol zum Hämoglobin eingehen. — Während nämlich Hoppe-Seyler meint, dass das Hämoglobin durch Alcohol zersetzt wird und auf Seite 380 seiner physiologischen Chemie sagt: „durch Alcohol werden die O²Hb-Krystalle zunächst unverändert gefällt, sehr bald aber beginnt im Niederschlage die Farbenveränderung und Zersetzung zuerst schnell, dann langsamer fortschreitend, schliesslich den ganzen Farbstoff zerlegend,“ erhielt Nencki bei 16stündiger Einwirkung des fünffachen Volumens 93% Alcohol bei einer Temperatur von 8% keine Zersetzung sondern einen Körper, den er Parahämoglobin benannte.

Ich prüfte nun noch den Alcohol in seinem Verhalten zu mit Nitrat oder Nitrit versetzten O²Hb- und MetHb-Blutlösungen.

O²Hb.-Blut mit Kalium nitricum versetzt, wobei es keine Veränderung erkennen liess, wurde durch einen nun folgenden Zusatz von Alcohol (1 Alcohol: 1 Blutlösung) in MetHb

1) Schmideberg's Archiv 20. Band. 1886. pag. 335. u. f.

zu beeinflussen. Im Verlaufe von 1—4 Stunden nach dem Zusatz stellte sich eine Trübung ein, und zwar um so rascher, je mehr Pyrogallol hinzugefügt worden war, bei gleichem Zusatz aber um so rascher, je geringer die Concentration der Blutlösung war, jedoch trat der Zeitunterschied hierbei nicht so bedeutend hervor, wie bei der Variation des Pyrogallolzusatzes. Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Zu gleicher Zeit mit der makroskopisch wahrnehmbaren Farbenveränderung waren deutliche O²-Streifen aufgetreten. Ein vollkommenes Verschwinden des MetHb-Streifens konnte in der bis zum Eintritt der Trübung verflossenen Zeit nicht constatirt werden, wohl war aber derselbe undeutlicher geworden. Nach 24 Stunden wurde die trübe Flüssigkeit filtrirt und zeigte das Filtrat im Spectrum keine Absorptionstreifen.

Ergebniss: Das Pyrogallol verwandelt, wie meine Untersuchungen zeigen, das O²Hb in MetHb und wirkt auf eine durch Ferricyankalium dargestellte MetHb-Blutlösung in der Art ein, dass es dasselbe unter gleichzeitigem Auftreten des O²Hb-Spectrums röthet.

Ich möchte an dieser Stelle zum Vergleich mit meinen Resultaten diejenigen Angaben, die ich in der Litteratur über die Wirkung des Pyrogallols auf O²Hb-Blut, sowohl intra als extra corpus, gefunden habe, besprechen, die übrigen, durch das Pyrogallol hervorgerufenen Erscheinungen nur in so weit berührend, als sie im Zusammenhange mit der Blutveränderung stehen.

G. Jüdel¹⁾, der an Hunden, Kaninchen und Fröschen experimentirte und ihnen das Pyrogallol mit wenigen Ausnahmen per os gab, bemerkte nach der Vergiftung, dass

1) G. Jüdel. Ueber das Verhalten der Pyrogallussaure im thierischen Organismus. Med. chem. Untersuchungen von Hoppe-Seyler. Heft III, pag. 422. 1868.

G. Jüdel. Ueber das Verhalten der Gallussaure und Pyrogallussaure im thierischen Organismus. Diss. Göttingen 1869.

das Blut kaffeesatzfarben geworden war, doch lässt sich aus seiner Arbeit nicht erschen, ob er jemals bei der spectroscopischen Untersuchung ein MetHb-Spectrum erhielt. Bei einem Falle führt er an, dass er trotz der Missfärbung des Blutes ein normales Hb-Spectrum bekam.

Eine sehr genaue Beschreibung der durch das Pyrogallol bewirkten Blutveränderung in Bezug auf die mikroskopisch wahrnehmbaren Erscheinungen giebt Wedl¹⁾ und führe ich hier kurz das Hauptsächlichste an. Er fand, dass die Blutkörperchen bei der Einwirkung einer concentrirten Pyrogallollösung auf frisches menschliches Blut, ihre Farbe verlieren, aufquellen und eine deutlich doppelt contourirte Corticalschiicht erkennen lassen. Im Innern des Blutkörperchens ist eine körnige, schwach gelb-bräunliche und eine homogene, klumpige, circumscriphte, stark lichtbrechende Masse zu erkennen; diese letztere wird durch eine alkoholische Lösung von Anilin-blau oder Violett intensiv blau oder violett gefärbt. Weiterhin kommt es zum Austritt einer dieser Substanzen oder auch beider durch die Corticalsubstanz hindurch. Die Blutkörperchen der Säugethiere verhalten sich hierbei analog denen des Menschen und auch die der Amphibien werden bei Pyrogallolvergiftung sofort getrübt und zum Aufquellen gebracht. Natanson²⁾, der die Untersuchungen wiederholte, konnte sie nicht im vollen Umfange bestätigen.

Baumann und Herter³⁾ führten bei der Untersuchung über die Art der Ausscheidung des Pyrogallols — sie fanden,

1) C. Wedl. Histologische Mittheilungen. Sitzungsbericht der K. Academie der Wiss. LXIV. 1. Abth. Nov. 1871. Wien 1871. Citirt nach dem Referat von Theile in Schmidt's Jahrbüchern, 1872. Bd. 154. pag. 348.

2) A. Natanson. Beiträge zur Kenntniss der Pyrogallolwirkung. Diss. Dorpat 1888.

3) E. Baumann und E. Herter. Ueber Synthese von Aetherschwefelsäuren und das Verhalten einiger aromatischen Substanzen im Thierkörper. Zeitschrift für physiologische Chemie von Hoppe-Seyler. Bd. I, Heft 3. 1877—87. pag. 249.

dass dasselbe als gepaarte Schwefelsäure im Harn erscheint — einmal die Section eines mit Pyrogallol vergifteten Hundes aus und fanden in der Blase einen röthlich braunen Urin, der den Absorptionsstreifen des MetHb zeigte.

Weil und Anrep¹⁾ fanden bei directer Einwirkung einer Pyrogallollösung auf O²Hb, dass es dasselbe ebenso wie die CO-Hb in MetHb überführt.

Neisser²⁾, der einen Fall von Pyrogallolvergiftung beim Menschen mit tödtlichem Ausgange beschrieben hat, fand, dass der Harn die ausgeprägtesten Eigenschaften des Harnes bei Hämoglobinurie hatte. Bei der spectroscopischen Untersuchung desselben fand er die Hämoglobinstreifen. Zur Klärung der Frage über die Giftwirkung des Pyrogallols unternahm er Versuche mit Kaninchen und stellte 4 Stadien der Vergiftung fest. Das 1. tritt ein, wenn weniger als 1,0 pro Kilo lebendes Gewicht injicirt wird. Er fand dann beim getödteten Thier, abgesehen von den übrigen Erscheinungen, eine Missfärbung des Blutes ohne spectroscopische Veränderungen. Im 2. Stadium (1,0 pro Kilo) zeigte der Urin Merkmale der Hämoglobinurie, in den Nieren fand sich der bekannte Hämoglobinfaret der Harnkanälchen und das Blut enthielt ausser freiem Hb noch MetHb und Hämatin. Das 3. Stadium (über 1,0 pro Kilo) war dem 2. sehr ähnlich, nur fehlte die Hämoglobinurie und im 4. (2,0 pro Kilo) endlich trat der Tod in 1—2 Stunden ein, das Blut war schwärzlich, von chocoladeartiger Consistenz.

Besnier³⁾ fand im dunkelbraunen Menschenharn nach Pyrogallolvergiftung Hämoglobin.

1) Th. Weyl und J. v. Anrep. Archiv für Anatomie und Physiologie 1880. pag. 24.

2) Dr. A. Neisser. Klinisches und Experimentelles zur Wirkung der Pyrogallussäure. Zeitschrift für klin. Medicin 1879. I. 1. pag. 88. Citirt nach dem Referat von Kobert in Schmidt's Jahrbüchern 1880. Bd. 185. pag. 239.

3) Besnier. Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie 1882. Nr. 1. Citirt nach Lewin. Lehrbuch der Toxicologie. pag. 225.

Kobert¹⁾ erwähnt, dass bei Intoxicationen beim Menschen der Harn dunkelbraun ist, MetHb enthält und dass die Veränderungen des Blutes und der Nieren mit denen bei Kali-chloricumvergiftung übereinstimmen.

Natanson endlich untersuchte die Blutveränderungen bei Pyrogallolvergiftung an verschiedenen Thierclassen und hat seine Resultate in der bereits citirten Arbeit niedergelegt.

Seine mit Fröschen vorgenommenen Experimente ergaben, dass das Hb eine Veränderung erleidet, indem dasselbe seine Farbe ändert und sich anscheinend zersetzt; die Blutkörperchen bleiben dabei ihrer Form nach intact oder zeigen Aufquellung, Austritt der stark granulirten Kerne aus den Zelleibern, Zusammenschmelzen in unkenntliche Ballen und Umwandlung dieser in homogene Gerinsel.

Aehnlich waren nun auch die Erscheinungen von Seiten des Blutes, die er bei Vergiftungen von Warmblüthern erhielt. Das Blut war missfarben geworden, die Blutkörperchen waren entweder intact geblieben, oder erschienen bald geschrumpft, bald eckig oder waren in mehr oder weniger homogene Massen zusammengeschmolzen, dabei war meist der Farbstoff aus den Blutkörperchen ins Plasma übergetreten.

Fassen wir das über die Pyrogallolwirkung auf das Blut Bekannte zusammen und behalten den Umstand, dass das Pyrogallol in alkalischer Lösung mit Begierde Sauerstoff absorbiert, im Auge, so können wir sagen, dass bei der Wirkung des Pyrogallols auf's Blut, wenigstens auf's Blut *intra corpus*; zwei Momente concurriren. Erstens sucht das Pyrogallol das O²Hb in MetHb umzuwandeln und zweitens reißt es begierig Sauerstoff aus der Lösung fort und bildet aus dem O²Hb Hb, welches seinerseits nun vor der Umwandlung in MetHb geschützt ist, da reducirende Mittel bei vollkommener Abwesenheit von Sauerstoff Hb nicht in MetHb

1) R. Kobert. Compendium der practischen Toxicologie. Stuttgart 1887. pag. 115.

überführen. So erklärt es sich, dass Danilevski¹⁾ bei der Blutgasanalyse der mit Pyrogallol vergifteten Thiere enorme Sauerstoffverminderung fand, während die MetHb-Bildung sehr gering war.

VI.

Untersuchungen über die Wirkung des Natrium formicicum auf O²Hb- und MetHb-Blutlösungen.

Das ameisensaure Natrium wurde in wässriger Lösung angewandt, dieselbe, da sie sauer reagirte, neutralisirt und nun die Lösung vor jedem Versuch auf ihre neutrale Reaction geprüft.

A. O²Hb-Blutlösungen + Natrium formicicum.

Concentration der Blutlösung 1%—10%
 Concentration des Natr. formicic. in der Blutl. 1:500; 1:200;
 Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz neutral
 Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz:
 sauer (schwach).

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Das ameisensaure Natrium wirkte, was die makroskopisch sichtbare Farbenveränderung anbelangte, in den oben genannten Concentrationen ganz ungemein schwach und langsam und zwar um so langsamer, je concentrirter die Blutlösung war. Drei Stunden nach dem Zusatz war überhaupt noch keine Veränderung zu bemerken, 24 Stunden nachher hatte sich die einprocentige Blutlösung gelblich gefärbt, die übrigen waren vollkommen unverändert, sowohl bei der Concentration des Salzes von 1:500 wie auch bei der von 1:200.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Unabhängig von der Salzconcentration war nach 24 Stunden in der 1% und 2% Blutlösung ein deutlicher MetHbstreifen neben dem etwas schwächer

1) cf. Natanson. l. c. pag. 21.

gewordenen O²-Streifen zu sehen; in den übrigen war das spectroscopische Bild dasselbe geblieben. Drei Stunden nach dem Zusatz war überhaupt nirgends eine Veränderung im Spectrum nachzuweisen.

B. MetHb-Blutlösungen + Natr. formicicum.

Concentration der Blutlösung 1%—10%
 Concentration des Natr. formicic. in der Blutl. 1:500; 1:200; 1:100
 Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz neutral
 Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz:
 schwach sauer.

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Erst bei der nach 24 Stunden vorgenommenen Untersuchung zeigte sich eine kaum merkbare, jedenfalls recht schwache und deutlich nur bei durchfallendem Licht wahrnehmbare Rothfärbung. Die Concentration der Blutlösung schien die Zeit des Eintrittes dieser Veränderung kaum zu beeinflussen, wohl war aber die Rothfärbung bei den schwächeren Blutlösungen deutlicher wahrnehmbar. Die Concentration des Salzes in der Blutlösung schien ohne jeglichen Einfluss zu sein.

Spectroscopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Bei der nach 24 Stunden vorgenommenen Untersuchung waren nur bei denjenigen Blutlösungen, die das Salz in einer Concentration von 1:100 Blutlösung enthielten, die O²-Streifen, aber auch nur undeutlich neben dem MetHb-Streifen zu erkennen, welche letzterer kaum schwächer geworden war. Die Concentration der Blutlösung war für das Auftreten des O²Hb von keiner wesentlichen Bedeutung. Drei Stunden nach dem Zusatz waren die O²-Streifen nicht mit Bestimmtheit nachzuweisen.

Ergebniss: Nach diesen Untersuchungen ist also die Wirkung des ameisensauren Natron aufs Blut eine recht

schwache, aber sie ist vorhanden und äussert sich in derselben Weise, wie bei den bisher besprochenen reducirenden Substanzen.

VII.

Untersuchungen über die Wirkung Hydroxylaminum hydrochlor. auf O²Hb- und MetHb-Blutlösungen.

Die sauer reagirende wässrige Lösung des käuflichen Präparats wurde neutralisirt und vor jedem Versuch auf ihre neutrale Reaction geprüft.

A. O²Hb-Blutlösung + Hydroxylam. hydrochlor.

Concentration der Blutlösung 1%—10%

Concentration des Hydroxylamin in der Blutl. 1:2000; 1:1000;

Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz neutral.

Reaction der Blutlösung innerhalb 24h. nach dem Zusatz: sauer.

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Die rothe Farbe schlug bereits einige Minuten nach dem Zusatz in die des MetHb um und zwar um so deutlicher wahrnehmbar, je dünner die Blutlösung, bei gleicher Concentration dieser aber um so deutlicher, je mehr Hydroxylamin zugesetzt worden war. Nach 24 Stunden fanden sich ausser einem geringen weisslichen Bodensatz keine weiteren Veränderungen vor.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Diese gingen Hand in Hand mit dem Eintritt der Farbenveränderung und bestanden im Auftreten des MetHb-Streifens im Roth und schwächer werden der O²-Streifen. Diese Veränderungen waren um so deutlicher sichtbar, je concentrirter die Blutlösung war; bei gleicher Concentration derselben stand aber ihre Deutlichkeit in directem Verhältniss zur Menge des Zusatzes. Auch noch nach drei Stunden waren die O²-Streifen, wenn auch nicht mehr so scharf, wahrnehmbar, und selbst nach 24 h. waren sie nur

in den 1%—3% Blutlösungen verschwunden, auch wenn die Concentration des Hydroxylamins 1 : 1000 betrug.

B. MetHb-Blutlösung + Hydroxylamin.

Concentration der Blutlösung 1%—10%.

Concentration des Hydroxylamins in der Blutl. 1 : 2000; 1 : 1000.

Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz . . . neutral.

Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz:
sauer.

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Sofort nach dem Zusatz war eine Blutfärbung eingetreten, gleichgültig, welche Concentration der Blutlösung oder des Hydroxylamins in dieser vorlag. Nach 14 Stunden war ein geringer weisslicher Bodensatz zu bemerken.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Circa 1 Stunde nach dem Zusatz war in sämtlichen Blutlösungen der MetHb-Streifen noch unverändert nachweisbar, während ein Auftreten der O²-Streifen nicht sicher constatirt werden konnte. 1½—2 Stunden nach dem Zusatz war in den 1% und 2% Blutlösungen von dem MetHb-Streifen nichts mehr zu bemerken und konnten die O²-Streifen mässig deutlich erkannt werden. Denselben spectroskopischen Befund ergaben die 3% und 4% Blutlösungen nach 2—4-stündigem Stehen, während bei den mehrprocentigen nach Ablauf dieser Zeit noch keine deutliche Veränderung nachweisbar war. Ob die Concentration des Hydroxylamins bei gleicher Dichtigkeit der Blutlösung 1 : 2000 oder 1 : 1000 betrug, dieser Umstand übte auf die bis zum Eintritt der spectroskopischen Veränderungen verfließende Zeit keinen Einfluss aus. Nach 14 Stunden war der MetHb-Streifen stets verschwunden und konnten die O²-Streifen deutlich erkannt werden.

Ergebniss: Das Hydroxylamin verwandelt also einerseits das O²Hb in MetHb, andererseits röthet es eine durch Ferricyankalium dargestellte MetHb-Blutlösung, wobei dieselbe das Spectrum des O²Hb annimmt.

Zum Vergleich mit meinen Resultaten will ich die bisher bekannten Untersuchungen, über die Wirkung des Hydroxylamins anführen.

O. Loew¹⁾, der die Wirkung dieser Substanz nur bei niederen Organismen studirt hat, führt seine Giftigkeit auf die ihm innewohnenden reducirenden Eigenschaften zurück und hält es deshalb geradezu für ein Protoplasmagift. Carlo Raimondi und Giacomo Bertoni²⁾ fanden, dass sich das Hydroxylamin im Contact mit Blut oxydirt, während das Blut selbst dabei unter Reduction zersetzt wird und sich chocoladenbraun färbt. Die genannten Autoren erwähnen das Wort MetHb allerdings nicht, doch hat es sich hier jedenfalls um Auftreten desselben gehandelt.

Die Untersuchungen G. Bufolini's³⁾ zeigen, dass die Hydroxylaminsalze die peripheren Enden der motorischen Nerven lähmen.

VIII.

Untersuchungen über die Wirkung des Phenylhydrazinhydrochlor. auf OHb- und MetHb-Blutlösungen.

Die wässrige, sauer reagirende Lösung des käuflichen Präparats wurde neutralisirt und vor jedem Versuch auf ihre Neutralität geprüft.

A. O²Hb- Blutlösung + Phenylhydrazin.

Concentration der Blutlösung 1%—10%.
Concentration des Phenylhydrazin in d. Blutl. 1:10000; 1:5000.

1) O. Loew. Ueber die Giftwirkung des Hydroxylamins etc. Pflügers Archiv. Bd. 55. 1885, pag. 516.

2) C. Raimondi und G. Bertoni. Annali di Chim. med. pharm. 1885, pag. 39.

3) G. Bufolini. Annali universali di medicina vol. 259. 1882, pag. 97.

- Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz . . . neutral.
- Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz:
neutral.
- Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Auch bei einer Concentration des Phenylhydrazins von 1 : 10000 trat bereits einige Minuten nach dem Zusatz eine deutliche Farbenveränderung auf, indem die rothe Blutlösung braun wurde. Die Concentration der Blutlösung übte nur in sofern einen Einfluss aus, als bei den mehrprocentigen, bei gleicher Menge des Zusatzes, eine etwas längere Zeit verstrich, ehe diese Farbenveränderung deutlich wurde. — Nach 24 Stunden war eine kaum merkliche Trübung der Blutlösung wahrzunehmen.
- Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Die O²-Streifen waren nach einigen Minuten nicht mehr wahrzunehmen, zur selben Zeit konnte auch das Auftreten eines undeutlichen MetHb-Streifens im Roth constatirt werden, welcher jedoch erst bei der nach 24 Stunden vorgenommenen Untersuchung deutlicher erkennbar war, gleichgiltig, ob die Concentration des Phenylhydrazins in der Blutlösung 1 : 10000 oder 1 : 5000 betrug. Die Concentration der Blutlösung übte auf das Auftreten dieser spectroskopischen Veränderungen keinen wesentlichen Einfluss aus.

B. MetHb-Blutlösung + Phenylhydrazin.

- Contraction der Blutlösung 1%—10%.
- Concentr. des Phenylhydrazins in d. Blutl. 1 : 10000; 1 : 5000
- Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz neutral.
- Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz neutral.
- Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Es trat eine deutliche Rothfärbung ein, und zwar um so rascher, je dünner die Blutlösung war,

bei gleicher Concentration derselben aber desto rascher, je stärker die Concentration des Phenylhydrazins war. Bei den 1% und 2% trat diese Farbenveränderung 1 Stunde nach dem Zusatz deutlich hervor, gleichgiltig ob das Verhältniss des Phenylhydrazins zur Blutlösung 1:10000 oder 1:5000 betrug.

Bei der nach 24 Stunden vorgenommenen Untersuchung fand sich ausser der in sämtlichen Blutproben deutlich ausgesprochenen Rothfärbung ein ganz geringer Bodensatz von weisslicher Farbe.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Bei den 1% und 2% Blutlösungen waren 1 Stunde nach dem Zusatz undeutliche O²-Streifen aufgetreten, bei den mehrprocentigen verging aber, bei gleicher Menge des Zusatzes, bis zum Auftreten der O²-Streifen mehr Zeit und zwar um so mehr, je concentrirter die Blutlösungen waren. Ebenso verhielt es sich mit dem Verschwinden resp. Schwächerwerden des MetHb-Streifens. Bei der nach 24 Stunden vorgenommenen Untersuchung ergab es sich, dass der MetHb-Streifen in allen Proben verschwunden war und dass die O²-Streifen mässig deutlich erkannt werden konnten.

Ergebniss: Das Phenylhydrazin verwandelt O²Hb in MetHb und röthet eine durch Ferricyankalium dargestellte MetHb-Blutlösung unter dem Auftreten des O²Hb-Spectrums.

IX.

Untersuchungen über die Wirkung der Gerbsäure auf O²Hb- und MetHb-Blutlösungen.

Die wässrige, sauer reagirende Gerbsäurelösung wurde vor dem Gebrauch neutralisirt.

A. O²Hb-Blutlösung + Gerbsäure.

Concentration der Blutlösung 1%—10%.

Concentration der Gerbsäure in der Blutlösung: . 1:3000.

Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz neutral.

Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem

Zusatz schwach sauer.

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Es trat einige Minuten nach dem Zusatz ein deutlicher Umschlag der rothen Farbe ins Braune ein. Dieser Farbenveränderung folgte nach einigen Minuten eine Trübung; aus dieser trüben Flüssigkeit war nach 24 Stunden ein schmutzig grauer Niederschlag ausgefallen. Die Concentration der Blutlösung stand in directem Verhältniss zu der Dichtigkeit der Trübung und der Menge des Niederschlages.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Einige Minuten nach dem Zusatz war ein undeutlicher MetHb-Streifen aufgetreten, ohne dass die O²-Streifen verschwunden waren. Die eingetretene Trübung verdeckte bald das spectroskopische Bild. Die nach 24 Stunden abfiltrirte Flüssigkeit gab im Spectrum keine Absorptionsstreifen.

B. MetHb-Blutlösung + Gerbsäure.

Concentration der Blutlösung 1%--10%.

Concentration der Gerbsäure in der Blutlösung . . 1:3000.

Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz neutral.

Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem

Zusatz schwach sauer.

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Es trat nach kurzer Zeit eine röthliche Verfärbung ein, die aber nicht sehr deutlich ausgesprochen war. Bald darauf trübte sich die Lösung und war aus dieser trüben Flüssigkeit nach 24 Stunden ein grauer Niederschlag ausgefallen. Die Concentration der Blutlösung stand in directem Verhältniss zu der Dichtigkeit der Trübung und der Menge des Niederschlages.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Es war ein deutliches Bild der eintretenden Trübung wegen nicht wahrzunehmen, doch liess dieselbe immerhin noch vor ihrem Eintritt eine Andeutung der O²-Streifen erkennen. Die nach 24 Stunden abfiltrirte Flüssigkeit zeigte im Spectrum keine Absorptionsstreifen.

Ergebniss: aus vorstehenden Untersuchungen lässt sich der Schluss ziehen, dass die Gerbsäure ebenso wie die bisher besprochenen reducirenden Substanzen auf O²Hb und MetHb wirkt, d. h. ersteres in MetHb verwandelt, letzteres unter dem Auftreten der O²-Streifen röthet. Die Wirkung ist aber eine relativ schwache, ähnlich der des ameisens. Natr.

X.

Untersuchungen über die Wirkung der Gallussäure auf O²Hb- und MetHb-Blutlösungen.

Die wässrige Lösung des Präparats reagirte sauer und wurde vor dem Gebrauch neutralisirt.

A. O²Hb-Blutlösung + Gallussäure.

Concentration der Blutlösung 1%—10%.

Concentration der Gallussäure in der Blutlösung 1 : 3000.

Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz . . . neutral.

Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz:
Anfangs neutral, nach 24 Stunden vielleicht ganz schwach sauer.

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: In den ersten 3 Stunden nach dem Zusatz war keine deutliche Farbenveränderung zu bemerken, nach 24 Stunden war aber die O²Hb-Farbe in die des MetHb übergegangen. Die Concentration der Blutlösung schien den Eintritt dieser Veränderung in keiner Weise zu beeinflussen.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Erst bei der letzten, nach 24 Stunden vor-

genommenen Untersuchung liess sich ein mässig deutlicher MetHb-Streifen neben den beiden schwächer gewordenen O²-Streifen in sämtlichen, 1% bis 10% Blutlösungen erkennen.

B. MetHb-Blutlösung + Gallussäure.

Concentration der Blutlösung 1%—10%.

Concentration der Gallussäure in der Blutlösung 1:3000.

Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz . . . neutral.

Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz:

Zuerst neutral, dann vielleicht ganz schwach sauer.

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem

Zusatz: Einige Minuten nach dem Zusatz trat in der

1% Blutlösung ein deutlich wahrnehmbarer Umschlag

der braunen Farbe ins Röthliche ein und war diese

röthliche Verfärbung nach ca. 3 Stunden in allen,

2%—10%, Blutlösungen zu constatiren; sie trat um

so rascher ein, je weniger concentrirt die Blut-

lösung war.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem

Zusatz: Diese gingen Hand in Hand mit dem makro-

skopisch wahrnehmbaren Farbumschlag und be-

standen im Auftreten deutlicher O²-Streifen und im

Schwächerwerden des MetHb-Streifens. Nach 24 Stun-

den war letzteres in den 1%—5% Blutlösungen voll-

kommen verschwunden, in den 6%—10% aber noch

mehr oder weniger stark deutlich sichtbar.

Ergebniss: Die Gallussäure macht also von den bisher

untersuchten reducirenden Substanzen keine Ausnahme; sie

verwandelt O²Hb in MetHb und röthet eine durch Ferri-

cyankalium dargestellte MetHb-Blutlösung unter dem Auf-

treten der O²-Streifen.

XI.

Untersuchungen über die Wirkung des Benzaldehyds auf O²Hb- und MetHb-Blutlösungen.

Das Benzaldehyd wurde sowohl in wässriger Lösung als auch unverdünnt angewandt; es reagierte neutral.

A. Benzaldehyd + O²Hb-Blutlösung.

Concentration der Blutlösung:

Concentration des Benzaldehyds in der Blutl. 1 : 1000; 1 : 480.

Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz neutral.

Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz:
neutral.

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: bei einer Concentration des Benzaldehyds von 1 : 1000 Blutlösung war auch nach 24 Stunden keine Veränderung zu bemerken; bei einer solchen von 1 : 480 trat nach ungefähr einer Stunde eine braune Verfärbung nebst Trübung ein, d. h. bei den 1%, 2% und 3% Blutlösungen; bei den concentrirteren dauerte es desto länger, je concentrirter sie waren. Aus allen, 1%—10%, getrühten Blutlösungen war nach 24 Stunden ein schmutzig grau-brauner Niederschlag ausgefallen.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Bei einem Verhältniss von 1 Benzaldehyd in 1000 Blutlösung war keine Veränderung des spectroskopischen Bildes eingetreten, bei einem solchen von 1 : 480 liess sich zuweilen durch die Trübung ein undeutlicher MetHb-Streifen erkennen. Die nach 24 Stunden abfiltrirte Flüssigkeit zeigte im Spectrum keine Absorptionsstreifen.

B. MetHb-Blutlösung + Benzaldehyd.

Concentration der Blutlösung 1%—10%

Concentration des Benzaldehyds in der Blutl. 1 : 1000; 1 : 480;

Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz neutral.

Reaction der Blutl. innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: neutral. Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Ausser einer je nach der Concentration der Blutlösung, oder bei gleicher, je nach der des Benzaldehyds in ihr, verschieden rasch auftretenden Trübung waren keine anderweitigen Veränderungen, namentlich keine Rothfärbung zu bemerken. Der nach 24 h. ausgefallene Niederschlag war von schmutzig graubrauner Farbe.

Spektroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Es waren keine solchen aufgetreten bis zum Beginn der Trübung, die die weitere Untersuchung hinderte. Die nach 24 Stunden abfiltrirte Flüssigkeit zeigte im Spectrum keine Absorptionsstreifen.

Ergebniss: Das Benzaldehyd macht insofern eine Ausnahme dass es nur auf O²Hb einwirkt und dasselbe in MetHb umwandelt. Das durch Ferricyankalium gebildete MetHb scheint es jedoch vollkommen unverändert zu lassen.

XII.

Untersuchungen über die Wirkung des Nitrobenzols auf O²Hb- und MetHb-Blutlösungen.

Das Nitrobenzol wurde verdünnt angewandt und reagirte neutral.

A. O²Hb-Blutlösung + Nitrobenzol.

Concentration der Blutlösung 1%—10%

Concentration des Nitrobenzols in der Blutlösung . . 1:480;

Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz neutral.

Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz neutral.

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem

Zusatz: Diese bestanden in einer bald nach dem

Zusatz auftretenden Verfärbung und zwar wurde die

Farbe ordentlich braun. Bald darauf trat eine Trübung ein. Nach 24 Stunden sehr geringer Bodensatz.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Das Auftreten eines MetHb-Streifens war auch bei der nach 24 h. vorgenommenen Untersuchung nicht zu constatiren, während die O²-Streifen noch recht deutlich sichtbar waren. Die Concentration der Blutlösung beeinflusste dieses spectroskopische Verhalten in keiner Weise.

B. MetHb-Blutlösung + Nitrobenzol.

Concentration der Blutlösung 1%—10%
 Concentration des Nitrobenzols in der Blutlösung . . . 1:480.
 Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz neutral.
 Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz neutral.

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Diese Bestanden bloß in einer Trübung, ohne dass ein Umschlag der Farbe ins Röthliche eingetreten wäre.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Ein Schwächerwerden resp. Verschwinden des MetHb-Streifens oder ein Auftreten von O²-Streifen war nicht zu constatiren.

Ergebniss: Das Nitrobenzol änderte die O²Hb-Blutlösungen nur in sofern, als es dieselben etwas bräunlich färbte; ein überführen des O²Hb in MetHb konnte nicht constatirt werden; trotzdem scheint es dennoch, wenn man man die Vergiftungserscheinungen¹⁾ berücksichtigt, das O²Hb, wenigstens intra corpus, in MetHb umzuwandeln.

XIII.

Untersuchungen über die Wirkung des Kairins auf O²Hb- und MetHb-Blutlösungen.

Es wurde eine wässrige, neutral reagirende Lösung des Kairins benutzt.

¹⁾ Koppel. l. c. pag. 87.

A. O²Hb-Blutlösung + Kairin.

Concentration der Blutlösung 1%—6%
 Concentration des Kairins in der Blutlösung 1:3000.
 Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz neutral.
 Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz:
 nach 3 Stunden ist die Reaction schwach sauer geworden.

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Ungefähr nach einer Stunde machte sich eine gelb-bräunliche Verfärbung bemerkbar; eine Trübung oder ein Niederschlag war auch nach 24 h. nicht vorhanden. Die Concentration der Blutlösung war ohne wesentlichen Einfluss auf das Zustandekommen dieser Veränderung.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Sofort nach dem Zusatz war ein MetHb-Streifen aufgetreten, welcher immer deutlicher wurde, während die Deutlichkeit der O²-Streifen abnahm. Ein vollkommenes Verschwinden derselben war aber auch nach 24 Stunden nicht zu constatiren.

B. MetHb-Blutlösung + Kairin.

Concentration der Blutlösung 1%—6%.
 Concentration des Kairins in der Blutlösung 1:3000.
 Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz neutral.
 Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz:
 Nach 3 Stunden war die Reaction schwach sauer geworden.

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Sofort nach dem Zusatz war ein röthlicher Farbenton aufgetreten, welcher immer deutlicher wurde. Eine Trübung oder ein Niederschlag war nicht eingetreten. Die Concentration der Blutlösung war ohne Einfluss.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: Sofort nach dem Zusatz waren neben dem

MetHb-Streifen undeutliche O²-Streifen aufgetreten; die letzteren nahmen an Deutlichkeit immer zu, während der erstere schwächer wurde, doch war der MetHb-Streifen auch noch nach 24 Stunden zu erkennen.

Ergebniss: Das Kairin verwandelt also das O²Hb in MetHb und kann ich die bisherigen Angaben¹⁾ darüber nur bestätigen; andererseits röthet es das durch Ferrieyan-kalium gebildete MetHb, wobei das O²Hb-Spectrum auftritt.

XIV.

Wirkung des Traubenzuckers auf O²Hb- und MetHb-Blut-lösungen.

Der Traubenzucker wurde in einer wässrigen, neutral reagirenden Lösung angewandt.

A. O²Hb-Blutlösung + Traubenzucker.

Concentration der Blutlösung 1%—6%.

Concentration des Traubenzuckers in der Blutl. 1 : 300; 1 : 100.

Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz . . . neutral.

Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: neutral.

Makroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: es konnten keine deutlichen Veränderungen irgend welcher Art constatirt werden.

Spectroskopische Veränderungen innerhalb 24 h. nach dem Zusatz: diese bestanden in einem rasch eintretenden Zusammenfliessen der beiden O²-Streifen. — Andere Veränderungen konnten nicht nachgewiesen werden.

B. MetHb-Blutlösung + Traubenzucker.

Concentration der Blutlösung 1%—6%.

Concentration des Traubenzuckers in der Blutl. 1 : 300; 1 : 100.

Reaction der Blutlösung vor dem Zusatz . . . neutral.

1) E. Koppel. l. c. 87.

Reaction der Blutlösung innerhalb 24 h. nach dem Zusatz:
neutral.

Makroskopische Veränderungen inner-	} nicht vorhanden.
halb 24 h. nach dem Zusatz	
Spectroskopische Veränderungen inner-	}
halb 24 h. nach dem Zusatz	

Ergebniss: Der Traubenzucker reducirt das O^2Hb in Hb, wirkt aber auf das durch Ferricyankalium gebildete MetHb in keiner Weise ein.

Ich habe nun noch einige Untersuchungen über die Wirkung des phosphorigsauren Natriums auf MetHb vorgenommen, doch liess dasselbe das MetHb in jeglicher Beziehung unverändert, das O^2Hb wurde aber in MetHb umgewandelt, dasselbe geschah wenn zu 30 cem O^2Hb -Blutlösung 1 cem einer gesättigten Kochsalzlösung hinzugefügt wurde; es war in diesem Falle ein schwacher MetHb-Streifen, aber erst nach 24 Stunden nachweisbar.

Ich fasse nun die erhaltenen Resultate kurz zusammen:

- I. Der reine Salpeter wirkt auf O^2Hb - oder MetHb-Blutlösung weder makroskopisch noch spectroskopisch nachweisbar ein.
- II. Die von mir untersuchten reducirenden Substanzen führen alle mit Ausnahme des Nitrobenzols und Traubenzuckers das O^2Hb in MetHb über. Das Nitrobenzol fand ich, entsprechend den Angaben Ditt- rich's¹⁾, bei Zimmertemperatur ohne Einwirkung auf den Blutfarbstoff. Der Traubenzucker reducirt das O^2Hb zu Hb.
- III. Alle diese von mir untersuchten Substanzen wirken auf durch Ferricyankalium dargestellte MetHb-Blutlösungen derart ein, dass sie das MetHb unter mehr oder weniger deutlichem Auftreten eines, dem O^2Hb ähnlichen oder vielleicht identischen, Spectrums röthen. Eine Ausnahme davon machen nur Benzaldehyd, Nitrobenzol, Traubenzucker und phosphorigsaures Natrium.

1) Dittrich: l. c., pag. 271.

IV. Es trat bei der Einwirkung neutralisirter Lösung von Pyrogallol, Natr. formic. Hydroxylaminum hydrochloric. Gerbsäure, Gallussäure, Kairin neutralisirtem, unverdünnten Alcohol und Amylnitrit auf neutral reagirende O²Hb- und MetHb-Blutlösungen saure Reaction ein, während die Reaction nach Zusatz neutralisirter Lösungen von Kal. nitric. Natr. nitros. Phenylhydrazin. hydrochlor., Benzaldehyd, Nitrobenzol, Traubenzucker und phosphorigsaurem Natrium neutral blieb.

Dieselben Resultate erhielt ich auch, wenn ich diese reducirenden Substanzen auf O²Hb- resp. MetHb-Lösungen einwirken liess, nachdem ich durch Schütteln einer Mischung von 1 Theil Blut und 5 Theilen Aq. dest. und Stehen lassen dieser Mischung das Stroma ausfällte. Aus dieser so erhaltenen O²Hb-Lösung stellte ich dann auf dem gewöhnlichen Wege durch Ferricyankalium die MetHb-Lösungen dar. Auf das reine Plasma dagegen wirkten diese Substanzen in keiner Weise ein.

Ehe ich nun auf die weiteren, mit den durch das Nitrit rothgefärbten MetHb-Blutlösungen vorgenommenen Untersuchungen eingehe, will ich noch zur Erklärung des Umstandes, dass die auf ihre Wirkung zu prüfenden Substanzen nicht in gleich starken Concentrationen angewandt wurden, anführen, dass es mir nur darauf ankam, zu eruiren, ob und wie dieselben auf O²Hb und MetHb einwirkten, nicht aber, in wie weit sie sich in der Energie ihrer Wirkung von einander unterschieden.

Es bleibt noch die Thatsache zu erwähnen, dass das Ferricyankalium auf das durch diese reducirenden Substanzen aus O²Hb gebildete MetHb absolut nicht einwirkt, selbst wenn es in einer relativ grossen Menge hinzugefügt und in längerem Contact mit der MetHb-Blutlösung belassen wurde.

Ich will noch bemerken, dass bei der Umwandlung des MetHb durch reducirende Mittel die O²-Streifen auch ohne vorheriges Schütteln auftreten.

Vorliegende Untersuchungen haben nun gezeigt, dass zwei principiell verschiedene Sorten von MetHb unterschieden werden müssen: oxydatives und reductives. Beide sehen gleich aus und haben gleiche Spectra. Das oxydative lässt sich durch reducirende Mittel in eine rothe Substanz umwandeln, welche optisch mit O^2Hb sehr grosse Aehnlichkeit oder damit identisch ist; das reductive lässt sich durch Oxydation mit Ferricyankalium niemals verändern. Der alte Streit um das MetHb wird also dahin zu schlichten sein, dass es zwei Sorten giebt, welche sich hinsichtlich ihrer Entstehung und wohl auch ihrer Zusammensetzung (Sauerstoffgehalt) unterscheiden. Die eine Sorte entspricht den Vorstellungen der einen Gruppe von Autoren, die andere den der anderen Gruppe. — Es war nun von Interesse, festzustellen, ob diese reducirenden Substanzen auch auf durch andere oxydirende Mittel hergestelltes MetHb in der oben erwähnten Art einwirken und zwar wählte ich zu diesen Untersuchungen das von Pallop¹⁾ bezüglich seiner Wirkung auf O^2Hb geprüfte sogenannte ozonisirte Terpentinöl. Als reducirende Substanz wählte ich das Natrium nitrosum als diejenige, welche die Erscheinungen am prägnantesten zum Ausdruck bringt. Es ergab sich nun das überraschende Resultat, dass das Natr. nitros. auf das durch ozonisirtes Terpentinöl hergestellte oxydative MetHb in keiner Weise einwirkte, während das ozonisirte Terpentinöl das durch Natr. nitros. hergestellte reductive MetHb deutlich roth färbte und in O^2Hb umwandelte.

Da es sich nun gezeigt hatte, dass das Kalium- und Natriumnitrit ein Rothwerden des durch Ferricyankalium dargestellten MetHb bewirken, so konnte wohl mit Recht angenommen werden, dass die rothe Farbe der mit Salpeter behandelten Fleischwaaren auf dieser Wirkung des Nitrits beruhe, denn wenn auch zum Pökeln des Fleisches der Salpeter benutzt wird, so dürfte er doch wohl nur selten nicht mit

1) Ernst Pallop. Ueber die Wirkung des sogenannten ozonisirten Terpentinöls. Diss. Dorpat. 1889.

dem Nitrit verunreinigt sein, und wenn auch dies zuweilen der Fall sein sollte, so wirken doch beim Contact mit Fleischwaaren, d. h. beim Pökeln, schon die Eiweisssubstanzen an sich, wie man längst weiss, reducirend. Es mögen aber meistens auch noch reichliche Mengen von Bacterien hinzukommen. Somit haben die Hygieniker wohl recht, wenn sie vermuthen, dass in gepökelten oder geräucherten Fleischwaaren immer etwas Nitrit, welches ja giftig ist, enthalten ist. Die Menge desselben dürfte aber sehr schwanken. Ob im zu pökeln Fleisch MetHb enthalten ist oder sich beim Pökeln bildet, finde ich nirgends besprochen, es kann aber keinem Zweifel unterliegen, dass die im todt Fleisch sich bildenden, von Nencki und Marie Ethunina untersuchten organischen Säuren das Hb erst zu MetHb und dann zu Hämatin umwandeln. Im Stadium der MetHb-Bildung wirkt nun vermuthlich das aus dem Salpeter gebildete Nitrit ein und bewirkt den rothen Farbenton, welchen wir im Blutversuch haben entstehen sehen.

Es könnte der Einwand gemacht werden, dass der Muskel an und für sich einen rothen Farbstoff enthält. Zaleski ist auf Grund seiner Untersuchungen zur Annahme gelangt, dass der Muskel überhaupt kein Hämoglobin enthält, Bunge¹⁾ scheint aber anderer Ansicht zu sein.

Da nun das Rothwerden der MetHb-Blutlösungen auf Zusatz von Kalium- und Natriumnitrit wenigstens theilweise auf das Auftreten von O²Hb zurückzuführen ist, so musste die Frage entschieden werden, ob dies auch bei den mit Salpeter behandelten Fleisch waaren die Ursache der rothen Farbe ist. Diese Frage lässt sich jedoch schon durch den Umstand allein, dass das O²Hb bei energischem Kochen vollkommen zerstört wird, in verneinendem Sinne entscheiden; denn wenn es der Fall wäre, dass das auftretende O²Hb den Grund der Rothfärbung abgäbe, so dürften ja die betreffenden Fleischwaaren nach energischem Kochen nicht mehr roth aussehen; dennoch ist dies stets der Fall, wovon ich mich

1) G. Bunge. Lehrbuch der physiologischen Chemie. II. Aufl.

durch mehrere, in dieser Richtung vorgenommenen Untersuchungen überzeugte. Zerstampftes, fettfreies Rinder- und Schafsfleisch wurde mit einer Ferricyankaliumlösung behandelt, um etwa noch vorhandenes O^2Hb in $MetHb$ überzuführen. Dann wurden auf 30,0 so behandelten Fleisches 10 ccm einer Kaliumnitratlösung (20,0 Kal. nitric. : 80,0 Aq. dest.) hinzugefügt, der Fleischbrei ordentlich durchgeknetet und 48 Stunden aufbewahrt. Nach Ablauf dieser 48 Stunden wurde diese Fleischmasse über 3 Stunden energisch mit einer ebenfalls mit Ferricyankalium behandelten und 48 Stunden aufbewahrten Controlportion stark gekocht. Stets trat eine deutliche Rothfärbung ein, während die Controlportion grau-braun blieb.

Nun wurde zur Lösung einer anderen Frage, ob sich nämlich nicht durch die Einwirkung des Salpeters ein Farbstoff bilde, der, in der ungekochten $MetHb$ -Blutlösung spectroscopisch nicht nachweisbar sei, und die — vielleicht nur zum Theil auf dem in der ungekochten Lösung auftretenden O^2Hb beruhende — Rothfärbung bewirke, geschritten. Zu dem Zwecke stellte ich mir folgende drei Blutlösungen her.

- I. O^2Hb -Blutlösung. 40 ccm defibrinirten Blutes wurden mit 40 ccm Aq. dest. energisch bei Luftzutritt geschüttelt.
- II. $MetHb$ -Blutlösung. 40 ccm defibrinirten Blutes wurden mit 40 ccm Aq. dest. und etwas Ferricyankalium energisch geschüttelt.
- III. $MetHb$ -Blutlösung und Salpeter. Der auf die beschriebene Weise hergestellten $MetHb$ -Blutlösung wurden 10 ccm einer 20% wässrigen, chemisch reinen Nitratlösung hinzugefügt.

Alle drei Portionen wurden 48 Stunden in offenen Glasflaschen stehen gelassen und dann in Porzellanschalen über der Gasflamme eine Stunde hindurch unter häufigem Umrühren gehörig gekocht. Vor dem Kochen zeigte die mit Salpeter versetzte Portion eine deutliche Rothfärbung, während sie nach dem Kochen einen von den andern abstechenden, aber nicht rothen Farbenton besass; dieser trat erst

beim Trocknen merklich hervor und war er schon lange, bevor vollkommene Trockenheit erzielt worden war, deutlich ausgeprägt. Zum Trocknen wurden diese coagulirte Massen aufs Filter gebracht; die abfließende Flüssigkeit von schwärzlich-brauner Farbe spectroskopirt, zeigte keinerlei Absorptionsstreifen. Darauf wurden die auf dem Filter befindlichen Massen solange mit destillirtem Wasser gewaschen bis dieses vollkommen klar abfloss. Der Rückstand wurde auf Filtrirpapier unter einer nicht ganz schliessenden Glasglocke bei Zimmertemperatur getrocknet. Schon bald machte sich nun, wie bereits bemerkt, bei der mit dem Salpeterzusatz gekochten Portion eine Rothfärbung bemerkbar, welche mit fortschreitender Trockenheit immer deutlicher wurde, während die beiden anderen Portionen ihren braunen Farbenton behielten. Nach circa 60 Stunden waren die Massen so trocken geworden, dass sie pulverisirt werden konnten. Das aus der mit dem Salpeter gekochten Portion hergestellte Pulver zeigte eine deutliche rothe Farbe und hielt sich 2—3 Wochen vortrefflich, dann begann es aber an der Luft schwärzlich zu werden und war diese Verfärbung wohl darauf zurückzuführen, dass das Pulver auf diese Trockenmethode nicht vollkommen wasserfrei geworden war und sich beim Verdunsten des in ihm noch enthaltenen Wassers allmählig Ozon bildete, welches es dann zersetzte. Wusch ich dagegen die mit Salpeter gekochte Methb-Blutlösung mit Alcohol absol. statt mit Wasser, so wurde die rothe Farbe noch deutlicher und war das auf diese Weise erhaltene und getrocknete Pulver noch nach 2 Monaten vollkommen unverändert. Wurde das Pulver jedoch in einem Exsiccator vollkommen getrocknet, so nahm es eine chocoladenähnliche Farbe an.

Allerdings färbte der Alcohol auch noch warme Methb-Blutlösungen, welche ohne Salpeter gekocht worden waren, sofort schön roth, doch konnte dieser Umstand, der wohl mit auf der reducirenden Wirkung des Alcohols beruht, bei den weiteren Betrachtungen von keiner Bedeutung sein, da ja auch die, nach dem Kochen mit Salpeter, nur mit Aq.

dest. gewaschenen Portionen beim Trocknen langsam deutlich roth werden und sich einige Zeit so hielten. Diese Versuche wurden mehrfach wiederholt und ergaben, auch mit Katzen-, Schweine- und Schafsblut vorgenommen, stets dasselbe Resultat, falls nur die mit Salpeter versetzte MetHb-Blutlösung genügende Zeit aufbewahrt wurde, um dem Nitrat die Möglichkeit, sich zu reduciren, zu geben. Dieselben Resultate erhielt ich natürlich auch, wenn ich mit Kal. nitric. mit Natr. nitros. kochte. Auch die mit reinem MetHb vorgenommenen Versuche ergeben dasselbe Resultat.

Es wurden nun diese Kochversuche auch mit O²Hb-Blutlösungen, denen Kalium- und Natriumnitrat resp. das Nitrit zugesetzt worden war, vorgenommen: die mit dem Zusatz versehenen Portionen zeigten nach dem Kochen, selbst wenn sie hinterher noch warm mit Alcohol gewaschen wurden, keinen Unterschied von den ohne Zusatz gebliebenen, als Controllportionen gekochten O²Hb- und MetHb-Blutlösungen.

Worauf ist nun die rothe Farbe der durch Kochen von MetHb-Blutlösung mit Salpeter hergestellten Substanz zurückzuführen? Um neugebildetes O²Hb kann sich, wie schon gesagt, nicht handeln, auch sieht die durch Kochen von O²Hb-Blutlösung hergestellte Controllportion schwärzlichbraun aus. Ebenso wenig kann durch das Kochen des MetHb diese Färbung hervorgebracht worden sein, da die Controllportion eine vollkommen braune Farbe zeigt. Der beim Trocknen dieser Massen hinzutretende Sauerstoff kann ebenfalls nicht in Betracht kommen, da die ohne Salpeterzusatz gebliebenen Portionen, welche unter denselben Bedingungen, wie die mit dem Salpeter versetzten, getrocknet wurden, keinerlei Rothfärbung zeigten. Es muss sich nun wohl um einen Farbstoff handeln, der durch die Einwirkung des theilweise reducirten Salpeters auf das MetHb entstanden ist. Ob es sich aber um MetHb, welches nur seine Farbe verändert hat, handelt, diese Frage konnte bloß auf dem Wege der spectroscopischen Untersuchung entschieden

werden. — Zu dem Zweck musste die Substanz gelöst werden, da bei einer Suspension kein Spectrum erhalten werden konnte. Sie war in Wasser, Alcohol, Aether, Glycerin und kohlensaurem Ammonium vollkommen unlöslich, löste sich jedoch in mit Ammoniak gesättigtem absoluten Alcohol mit wunderschön rother Farbe. Brachte ich diese Lösung nach 24stündigem Stehen vor das Spectroskop, so zeigte sich ein Absorptionsstreifen im Grün, der aber nicht scharf begrenzt war.

Beim Verdunsten dieser Lösung im Exsiccator erhielt ich Krystalle, deren nähere Untersuchung aber nicht vorgenommen wurde. Es war nun von Interesse das Verhalten dieser Substanz gegen Fermente zu prüfen und wurden zu diesen Untersuchungen das Pepsin und das Pancreasferment benutzt. Verrieb man die Substanz mit Pepsin und stark verdünnter Salzsäure in einer Porzellanschale und liess sie einige Stunden in der Wärme stehen, so hatte sie sich theilweise gelöst, doch zeigte diese Lösung bei einer makroskopisch wahrnehmbaren Farbenveränderung — sie war nämlich etwas bräunlich geworden — im Spectrum keine Absorptionsstreifen. Dasselbe Resultat erhielt ich, falls ich die Substanz mit dem Pancreasferment und einer Lösung von kohlen-sauren Alkalien behandelte, nur war hier bedeutend weniger von der Substanz in Lösung übergegangen. Es war in beiden Fällen wohl Hämatin gebildet worden.

Da noch nie ein Versuch gemacht worden war, dünne Scheiben von Fleisch zu spectroskopiren, so unternahm ich mehrere Versuche in dieser Richtung mit, mit Salpeter behandelten Fleischwaaren. Dieselben fielen aber negativ aus; entweder war das ganze Spectrum verdunkelt, falls die Scheiben zu dick waren, oder es zeigte sich, wenn genügend dünne Scheiben genommen wurden, keinerlei Absorptionsstreifen.

Zur Feststellung der Thatsache, dass dieser rothe Farbstoff wirklich das rothe Aussehen der mit Salpeter behandelten Fleischwaren bedingt, konnte nachfolgender Versuch dienen. — Es hatte sich gezeigt, dass die von mir dargestellte rothe Substanz durch Alcohol nicht verändert wird;

bewirkt nun der in dieser Substanz enthaltene rothe Farbstoff die Rothfärbung des gepökeltten Fleisches, so durfte sich dieses auf Zusatz von Alcohol nicht in seiner Farbe verändern. Mehrere in dieser Hinsicht vorgenommene Versuche zeigten, dass nach 12stündiger Einwirkung des Alcohol keine Farbenveränderung eingetreten war. —

Ich will nun den, in der von mir dargestellten Substanz enthaltenen Farbstoff, auf den die Rothfärbung der mit Salpeter behandelten Fleischwaaren zurückzuführen ist, Schinkenfarbstoff nennen, ein Name, der so lange in Kraft bleiben mag, bis die chemische Constitution dieses Farbstoffes erforscht sein wird.

Auf Grund der durch die Kochversuche erhaltenen Resultate kann wohl angenommen werden, dass die Rothfärbung der ungekochten MetHb-Blutlösung auf Zusatz von Kal. und Natr. nitros. nicht auf dem Auftreten von echten O^2Hb beruht, sondern dass es sich um eine Verbindung handelt, für die sich, da sie durch die Einwirkung des Nitrits auf das MetHb entstanden ist, die Bezeichnung Nitroso methämoglobin empfiehlt. Diese Annahme ist durch die Untersuchungen von Grabe¹⁾ bestätigt worden; er fand nämlich, dass das Spectrum der durch die Einwirkung von salpetrigsauren Alkalien auf MetHb erhaltenen Verbindung von dem des MetHb in saurer und alkalischer Lösung in der Hinsicht abweicht, dass sich im Ultraviolett eine Verdunkelung bei Cd. 12 zeigt, die sich aber zum Unterschiede von O^2Hb mehr zum Roth erstreckt

Wir haben also vier, für das blosse Auge oxyhämoglobinartig aussehende, aber kein echtes O^2Hb enthaltende Lösungen und zwar sind es:

I. Lösung von Zinkparhämoglobin in kohlen-saurem Ammon.

II. Cyanmethämoglobin Kobert.

1) H. Grabe. Untersuchungen des Blutfarbstoffes auf sein Absorptionsvermögen für violette und ultraviolette Strahlen. Diss. Dorpat. 1892.

III. Alkalisches Methämoglobin.

IV. Nitrosomethämoglobin.

Die Frage, ob die durch die übrigen, eine Rothfärbung des MethHb hervorbringenden reducirenden Substanzen erhaltenen Veränderungen auf dem Auftreten von O²Hb oder eines besonderen Farbstoffes zurückzuführen sind, müsste auf dem Wege des Kochversuchs entschieden werden. Mit zwei dieser Substanzen, dem Pyrogallol und dem Alcohol habe ich diese Versuche angestellt und ergaben sie, dass die durch das Pyrogallol oder den Alcohol bewirkte Rothfärbung der MethHb-Blutlösung nach dem Kochen verloren ging; es scheint also hier die Rothfärbung auf dem Auftreten von echtem O²Hb zu beruhen. — Von Hämoglobinartig aussehenden, in Wasser ganz unlöslichen Derivaten des Blutfarbstoffes haben wir bis jetzt drei zu unterscheiden:

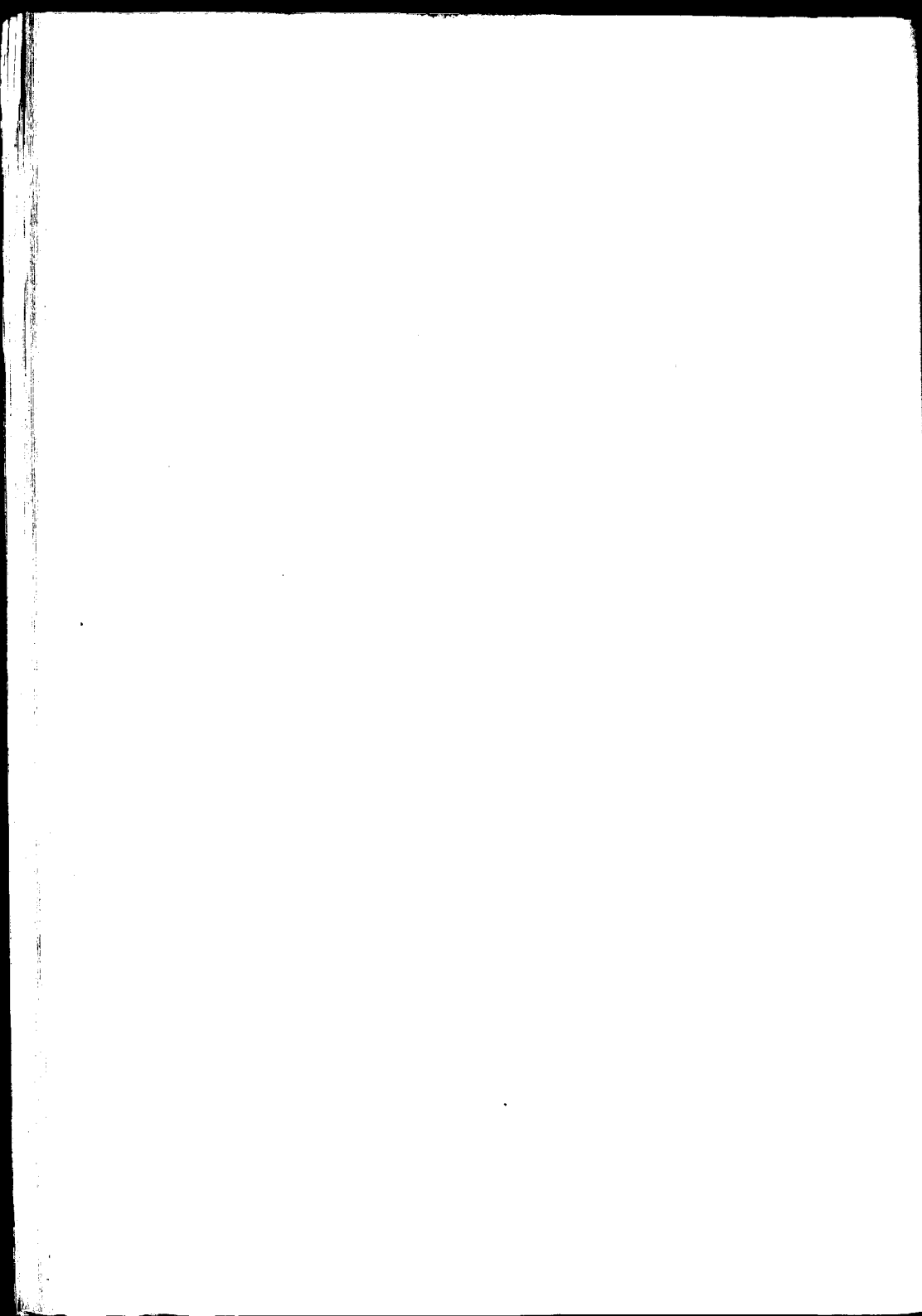
- I. Parahämoglobin von Nencki.
- II. Zinkparhämoglobin von Kobert.
- III. Schinkenfarbstoff, von mir dargestellt.

Dieser Schinkenfarbstoff unterscheidet sich nun vom Nitroso-methämoglobin durch seine Unlöslichkeit in Wasser. Diese kann durch mehrere Umstände bedingt sein:

- I. Durch das Eingehen einer chemischen Verbindung mit dem Myorin der Muskelfasern, welches bekanntlich in Wasser unlöslich ist, doch müsste sich dann der Farbstoff in einer 12% Salmiaklösung lösen. Dies ist jedoch nicht der Fall.
- II. Er kann durch Einwirkung der im Fleisch vorhandenen Milchsäure unlöslich geworden sein, doch müsste er sich dann aus einer Nitrosomethämoglobinblutlösung durch Milchsäure fällen lassen. Dies ist aber nicht der Fall.
- III. Er kann durch das beim Pökeln benutzte NaCl unlöslich geworden sein, müsste sich aber dann aus einer Nitrosomethämoglobinblutlösung durch NaCl fällen lassen. Dies geschieht aber nicht.

Es ist also der Grund für die Unlöslichkeit dieses Farbstoffes in irgend einer andern Ursache zu suchen.

Diese von mir durch Kochen von MetHb-Blutlösung mit Kalisalpeter dargestellte Substanz von salzig-widerlichem Geschmack und unangenehmen Geruch — letzterer ging übrigens beim Trocknen im Exsiccator verloren — rief, zu 1, 2 und 3 gramm pro dosi in Pulverform oder in Pastillen, zu denen sie sich mit oder ohne Chocoladenzusatz leicht comprimiren liess, genommen, bei mir sofort nach der Einnahme 2–3 starke Brechbewegungen hervor, ohne dass es jedoch zum Erbrechen gekommen wäre und schienen mir diese Brechbewegungen nur durch den unangenehmen Geschmack hervorgerufen zu sein. Dieselben traten jedoch bei einigen andern Personen nach Genuss dieser Substanz nicht auf. Irgend eine weitere Störung des Allgemeinbefindens konnte ich nicht bemerken. Es wird nun Sache weiterer Versuche sein müssen, festzustellen, ob und wie vollständig diese Substanz vom Magendarmkanal resorbirt wird und ob sie als Ersatzmittel des Hämols und Hämogallols verwerthbar ist. Da sie billig darstellbar ist, dürfte sie im Falle der Brauchbarkeit, trotz ihres Geschmackes ein für die Armenpraxis verwendbares Eisenpräparat bilden.

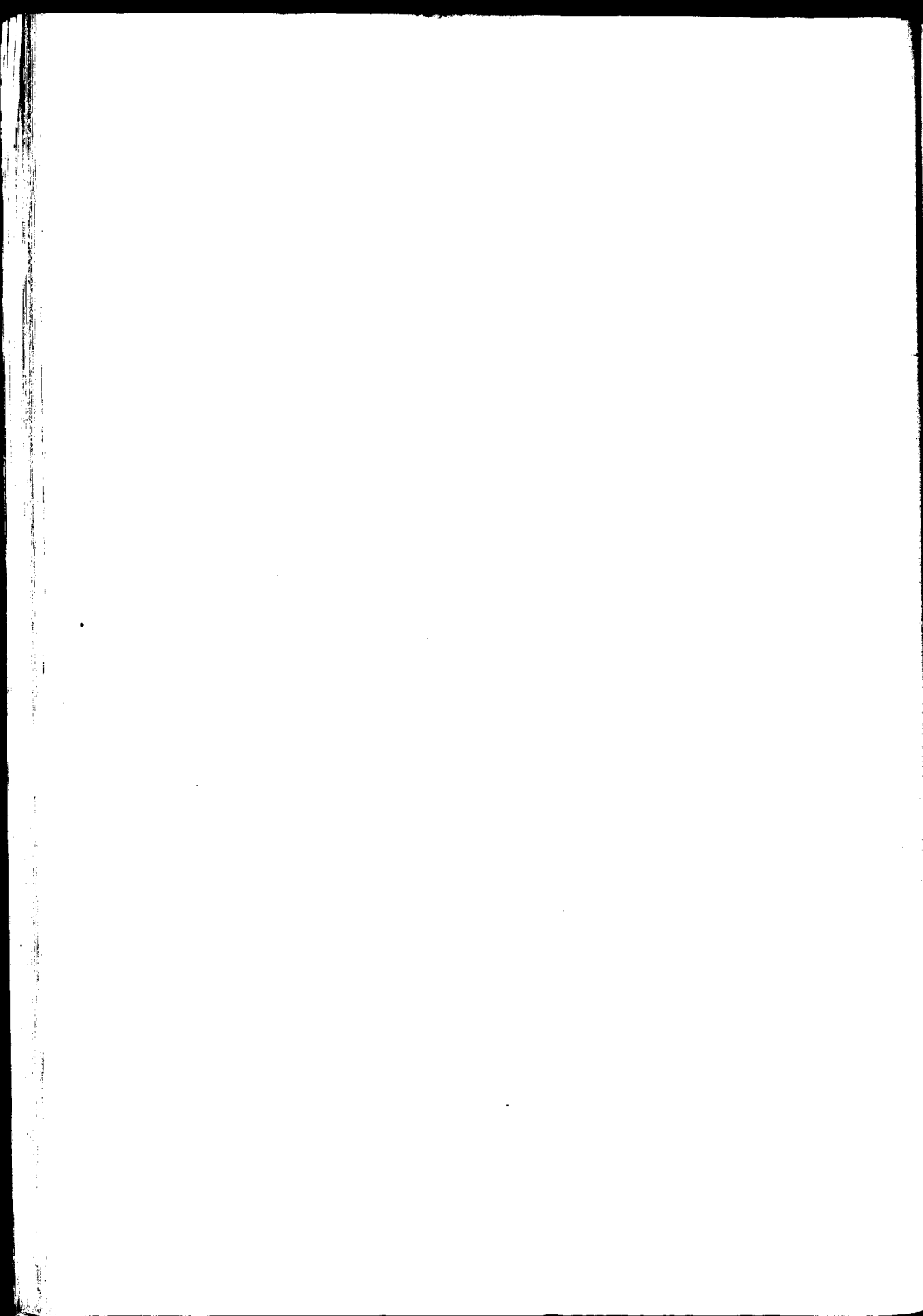


Thesen.

Errata.

pag. 15	Zeile 24	lies	erstreckte statt streckte.
" 16	" 4	"	gut statt dagegen gut.
" 34	" 7	"	wie CO statt wie die CO-Hb.
" 36	" 6	"	Blutlösungen statt Blutlösungen.
" 36	" 30	"	neben den statt neben dem.
" 38	" 4	"	Wirkung des statt Wirkung
" 39	" 11	"	Rothfärbung statt Blutfärbung.
" 41	" 28	"	Concentration statt Contraction.
" 43	" 22	"	der statt den.
" 44	" 19	"	Concentration statt Concentration.
" 45	" 24	"	letzterer statt letzteres.
" 45	" 26	"	deutlich statt stark deutlich.
" 48	" 1	"	undeutlich braun statt ordentlich braun.
" 54	" 8	"	Nitrit statt Nitrit.
" 54	" 25	"	Natriumnitrit statt Natriumnitrit.
" 55	" 1	"	vorgenommene statt vorgenommenen.
" 55	" 5	"	zu statt auf.
" 55	" 9	"	mit statt energisch mit.
" 56	" 3	"	coagulirten statt coagulirte.
" 57	" 8	"	wenn ich statt mit Kal. nitric. statt wenn ich mit Kal. nitric.
" 57	" 21	"	kann es sich statt kann sich.
" 60	" 23	"	Myosin statt Myosin.

und letztere Beziehungen herzustellen
betheiligen.



Thesen.

1. Es giebt zwei Arten von Methämoglobin.
 2. Für die, die Gonorrhoe begleitenden, resp. ihr folgenden Erkrankungen des Urogenitalapparats ist in der Mehrzahl der Fälle der Umstand verantwortlich zu machen, dass die Behandlung der Gonorrhoe mehr oder weniger dem Patienten selbst überlassen bleibt.
 3. Die Versorgung aseptisch gesetzter Wunden mit Antiseptics ist irrationell.
 4. Die Asepsis ist in der Landpraxis durchführbar.
 5. Der ausübende Chirurg kann die mechanische Reinigung seiner Hände nicht durch Abspülen derselben in desinficirenden Flüssigkeiten ersetzen.
 6. Der Verkauf von Brillen ohne ärztliche Verordnung sollte verboten werden.
 7. Es müssten Repetitionscurse für Hebammen eingerichtet und letztere gezwungen werden, sich an denselben zu betheiligen.
-

12723

