

Ueber die Einwirkung des Schwefelwasserstoffs und der Säuren auf den Blutfarbstoff.

Von
Erich Harnack.

Mit einer Abbildung.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.)
(Der Redaction zugegangen am 19. Januar 1899.)

Unsere Kenntniss von den Veränderungen, die unter der Einwirkung des Schwefelwasserstoffs der rothe Blutfarbstoff erleidet, gehen auf die fundamentalen Untersuchungen zurück, welche Hoppe-Seyler in den 60er Jahren bekannt machte. Wir sind seitdem nur wenig darüber hinausgekommen. Mit Recht galt Hoppe-Seyler auf dem ganzen Hämoglobingebiete für eine unbestrittene Autorität: das Thatsächliche seiner Untersuchungen über Sulfhämoglobin wurde von späteren Forschern wiederholt bestätigt, und man acceptirte ruhig auch die Schlussfolgerungen, die er aus seinen Versuchen gezogen hatte und in allen seinen zusammenfassenden Werken über physiologische Chemie wiederholte. Bis auf den heutigen Tag scheint niemand, was doch immerhin merkwürdig ist, erkannt zu haben, dass Hoppe-Seyler sich in Betreff dieser ganzen Frage in einem Kreise von Widersprüchen bewegt hat, ohne sich, wie es den Anschein hat, dessen selbst vollbewusst zu werden.

Nach Hoppe-Seyler soll das Oxyhämoglobin durch H_2S zuerst reducirt und dann das reducirte Hämoglobin weiter beeinflusst werden: dagegen soll, wenn von vornherein sauer-

stoffreies Hämoglobin gewählt wird, der H_2S auf letzteres gar nicht einwirken! Hieraus würde hervorgehen, dass überhaupt nicht der H_2S , sondern nur der H_2S im Bunde mit dem Sauerstoff das wirksame Agens repräsentirt, was, wie ich unten näher darlegen werde, wieder in verschiedener Weise aufgefasst oder gedeutet werden könnte. Zunächst halte ich mich für verpflichtet, auf die Widersprüche im Einzelnen hinzuweisen, und zwar unter möglichst wörtlicher Anführung aller wichtigeren Belegstellen. Ich lasse dabei zuvörderst Hoppe-Seyler selbst reden, sodann seine Schüler und einige andere Autoren. Die theilweisen Unterstreichungen in den Citaten rühren von mir her, was in der Absicht geschehen ist, einzelne Punkte besonders hervorzuheben. Zusätze in Eckklammern sind von meiner Hand hinzugefügt.

1. Aus der ersten Mittheilung Hoppe-Seyler's¹⁾ führe ich Folgendes an:

dass Schwefelwasserstoff... «die Absorptionsstreifen, welche Blut im Spectrum zeigt, ... nicht aufhebt, dass dagegen ein neuer Absorptionsstreif im Roth erscheint, der bei Verdünnung früher verschwindet, als die dem Hämatoglobulin eigenthümlichen Absorptionsstreifen...»

«Ich habe mich nun überzeugt, dass diese schmutzige Färbung nur dann eintritt, wenn das Blut Sauerstoff enthält; ... dass das Hämatoglobulin durch Schwefelwasserstoff allein nicht verändert wird, dass dasselbe jedoch durch Schwefelwasserstoff und Sauerstoff, wenn beide zusammenwirken, allmählich zerstört wird. «Leitet man durch frisches defibrirtes und ... verdünntes Blut in mässig schnellem Strome CO_2 bei Bluttemperatur etwa eine Stunde lang und lässt dann, während fortdauernd die atmosphärische Luft sorgfältig abgehalten wird, Schwefelwasserstoff durch das verdünnte venös gemachte Blut [ist es wirklich nur venös gemacht?] streichen, so findet weder eine Farbenänderung noch eine Trübung statt... Bringt man dagegen die erst mit CO_2 , dann mit Schwefelwasserstoff gesättigte Blutlösung mit atmosphärischer Luft zu-

¹⁾ Hoppe-Seyler, Medic. Centralblatt 1863, Nr. 28.

sammen, so tritt durch die atmosphärische Luft dieselbe Missfarbe ein, welche im bereits sauerstoffhaltigen Blute durch Schwefelwasserstoff erzeugt wird. Leitet man mit Schwefelwasserstoff beladene atmosphärische Luft längere Zeit durch eine Blutlösung, so findet bald eine sehr starke Schwefelabscheidung statt, nachdem das Blut schmutzig grün in dünnen Schichten geworden ist.

2. In der zweiten Mittheilung von Hoppe-Seyler¹⁾ heisst es (S. 151):

Hämoglobinlösungen, welche sauerstofffrei waren, zeigten bei anhaltendem Durchleiten von Schwefelwasserstoff keine Zersetzung*¹⁾ oder sie trat erst nach mehreren Tagen bemerkbar ein; ebenso werden mit Aetzammoniak versetzte Hämoglobinlösungen durch Schwefelwasserstoff nicht in kurzer Zeit zersetzt. [*¹⁾ oben heisst es indes: «nicht verändert wird»].

(S. 152) Bei der näheren Untersuchung des Vorganges der Einwirkung des Schwefelwasserstoffs auf Oxyhämoglobin zeigte es sich, dass hier mehrere Processe gleichzeitig vor sich gehen oder aufeinander folgen. Die erste Einwirkung, die auch in der ammoniakalischen Lösung sich zeigt, ist die Trennung des lose gebundenen Sauerstoffs vom Hämoglobin [vgl. damit oben das erste Citat]. . . . »

Während nun ausser dieser Sauerstoffentziehung in der ammoniakalischen Blutfarbstofflösung keine weitere Zersetzung erfolgt, tritt in der neutralen sehr bald eine Einwirkung ein, als deren Zeichen ein Absorptionsstreifen im Roth erscheint.

(S. 154) . . . ist es unzweifelhaft, dass das zunächst durch Schwefelwasserstoff aus dem Oxyhämoglobin gebildete Produkt, so nahe es dem Hämoglobin oder dem Hämatin [Hoppe-Seyler unterscheidet damals die Begriffe Hämatin und Methämoglobin] noch nicht sicher in der Zusammensetzung stehen mag, doch von beiden zu unterscheiden ist Der Körper . . . zerlegt sich bei der weiteren Einwirkung von Schwefelwasserstoff, während der Sauerstoff weder bei seiner Dar-

1) Hoppe-Seyler, Medic.-chem. Untersuch. Berlin 1866—71.

stellung [?!] noch nachher einen wesentlichen Einfluss auf ihn auszuüben scheint. [Dieser Widerspruch mit allem Obigen und Folgenden ist unauflösbar: gemeint kann nur sein, dass der Sauerstoff allein keinen Einfluss ausübt, aber auch das bleibt unklar: denn man begreift dann nicht recht, warum sich das Sulfhämoglobin nicht isoliren lässt].

3. Etwa 15 Jahre später schreibt Hoppe-Seyler¹⁾ Folgendes:

Während SH_2 -Alkaliverbindungen, wie Schwefelammonium, nur reducirend wirken, solange sie nicht in grossem Ueberschuss zugesetzt sind, wird der freie Schwefelwasserstoff mit einer Oxyhämoglobinlösung in der Weise zerlegt, dass eine dem Methämoglobin sehr ähnliche Verbindung entsteht, welche nachweisbar Schwefel in sich aufgenommen hat.

[Wenn Hoppe-Seyler auf derselben Seite sagt, der Absorptionsstreifen im Roth sei ein wenig mehr nach dem Anfang des Spectrums hingerückt, als der im Uebrigen ihm völlig gleichende Streifen der Methämoglobinlösungen, so ist das sicher nur ein lapsus calami, da seine in den «Medicisch-chemischen Untersuchungen» ausführlich mitgetheilten Messungen, sowie die von ihm gegebenen Abbildungen²⁾ gerade das Gegentheil klar erweisen.]

4. An einem anderen Orte schreibt Hoppe-Seyler³⁾ Folgendes:

Leitet man AsH_3 oder SH_2 durch Hämoglobinlösung, so wird dieselbe ebenso wenig wie durch die Fäulniss zersetzt. Leitet man dagegen die genannten Gase durch Oxyhämoglobinlösungen, so tritt ein Absorptionsstreifen im Roth bei der Spectraluntersuchung hervor, welcher mit dem des Methämoglobins unter Umständen gleiche Stellung zu haben scheint [?].

1) Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie, Berlin 1881, S. 386.

2) Vgl. Hoppe-Seyler und Thierfelder, Physiologisch-chem. Analyse, 6. Aufl. Berlin 1893, S. 283, Fig. 1, Nr. 4 u. 8. — Siehe auch unten meine eigene figürliche Darstellung.

3) Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. I, 1877, S. 134.

5. Und wieder an einem anderen Ort¹⁾ heisst es:

Schwefelmethämoglobin entsteht aus Oxyhämoglobin, nicht aus Hämoglobin durch Einwirkung von Schwefelwasserstoff. Alkalisches Blut oder die schwach alkalischen Oxyhämoglobinlösungen, mit wenig SH_2 behandelt, werden zunächst zu Hämoglobinlösungen reducirt [vgl. damit das allererste Citat]; leitet man aber Schwefelwasserstoff und Sauerstoff gleichzeitig ein oder wirkt SH_2 auf reine neutrale Oxyhämoglobinlösung, so bildet sich unter starker Aenderung der Färbung Schwefelmethämoglobin aus.

6. In Hoppe-Seyler's «Medicinisch-chemischen Untersuchungen» findet sich eine zweite auf den Gegenstand bezügliche Publication von Diakonow (S. 251 ff.). Dieser zeigt, dass Schwefelwasserstoff und Blutalkalien zunächst Sulfide, Hydrosulfide resp. Polysulfide bilden, die allmählich zu Hypo-sulfiten und Sulfaten oxydirt werden. Ferner bemerkt der Autor wörtlich:

Versuche von Hoppe-Seyler haben gezeigt, dass beim Durchleiten von Schwefelwasserstoff durch Oxyhämoglobinlösungen sich zuerst die Farbe der Lösung verändert und der Blutfarbstoff selbst eine solche Veränderung erleidet, dass er schon keinen Sauerstoff aus der Luft mehr anziehen kann, und dass erst dann, bei weiterer Einwirkung des Schwefelwasserstoffs, sich aus zerlegtem Hämoglobin ein viel Schwefel in sich haltender brauner Körper bildet, wobei sich Albuminstoffe [?] und Schwefel ausscheiden.» [Nicht der O_2 des Oxyhämoglobins, sondern der O_2 der Luft bewirkt nach Diakonow diese Zersetzung].

Nach Versuchen von Prof. Hoppe-Seyler bewirkt reducirtes Hämoglobin bei Abschluss der Luft keine Ausscheidung des Schwefels aus durchgeleitetem Schwefelwasserstoff: Oxyhämoglobin wird unter solchen Verhältnissen zuerst reducirt; es kann also dann auch keine Schwefel-

¹⁾ Hoppe-Seyler und Thierfelder. *Physiol.-chem. Analyse*. 6. Aufl., Berlin 1893, S. 281 ff.

ausscheidung verursachen, wenn keine Luft damit in Berührung kommt.

7. Lewisson¹⁾ bestätigte den Versuch von Hoppe-Seyler, wonach H_2S eine Blutlösung, die zuvor energisch mit CO_2 behandelt, nicht zersetzt. Der Effect blieb aber auch aus, wenn er zuvor das Blut (statt mit CO_2) mit CO oder mit H_2 übersättigt hatte. Wurde aber dann H_2S gemischt mit Luft durchgeleitet, so trat sofort Zersetzung der Blutprobe ein. Lewisson verglich auch die Wirkung des H_2S auf das Blut mit der des H_3As und H_3Sb , konnte aber im Gegensatz zum Schwefel selbstverständlich nie eine Abscheidung von As oder Sb wahrnehmen. Er schliesst, wie Hoppe-Seyler in seiner ersten Mittheilung, auf eine Ozonisirung des O_2 durch das Blut.

8. Araki²⁾ geht im Allgemeinen von Hoppe-Seyler's Thatsachen und Schlussfolgerungen aus, weist aber nach, dass neben dem Streifen des Sulfhämoglobins sowohl die des Oxyhämoglobins³⁾ als auch der des Hämoglobins vorhanden sein können [dass also nicht erst alles Oxyhämoglobin reducirt sein muss, ehe sich Sulfhämoglobin bildet]. Araki misst ferner die Lage des Sulfhämoglobinstreifens im Spectrum und zeigt, dass das Sulfhämoglobin durch Natronlauge zu Hämochromogen wird. Das von ihm aus dem Sulfhämoglobin erhaltene Hämatin unterschied sich von dem aus «Methämoglobin» erhaltenen in keiner Weise, war auch nicht schwefelhaltig. Dennoch erhielt Araki aus dem Produkte des Sulfhämoglobins keine Häminkrystalle, die auch Hoppe-Seyler⁴⁾ nicht hatte erhalten können.

1) Lewisson, Virchow's Archiv Bd. XXXVI (1866), S. 15 ff.

2) Araki, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XIV, 1890, S. 412.

3) Lewin bildet auf der Spectraltafel seines Lehrbuchs der Toxikologie (2. Aufl. Wien u. Leipzig 1897) den Sulfhämoglobinstreifen völlig richtig sowohl neben denen des Oxyhämoglobins, wie neben dem des Hämoglobins ab. — Für das Froschblut habe ich die Lage des Sulfhämoglobinstreifens neben den beiden Streifen des Oxyhämoglobins genauer dargestellt (vergl. Harnack, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacol., Bd. XXXIV, S. 162).

4) Hoppe-Seyler, Medicin.-chem. Untersuchungen, a. a. O. S. 155.

Der bei der Zersetzung des Blutes durch $\text{H}_2\text{S} + \text{O}_2$ sich ausscheidende Niederschlag besteht aus Schwefel und vielleicht noch aus anderen Substanzen, unter denen sich jedoch keine Globulinkörper finden.

9. Kühne¹⁾ wiederholt Hoppe-Seyler's Angabe, dass auf Hämoglobin, das durch Reduction des Oxyhämoglobins durch CO_2 (oder H_2) entstanden, Schwefelwasserstoff überhaupt nicht einwirkt.

10. Neumeister²⁾ dagegen sagt wörtlich: «Leitet man nur Schwefelwasserstoff und nicht zugleich Luft in eine Oxyhämoglobinlösung ein, so wird dieselbe lediglich zu Hämoglobin reducirt. Unter diesen Umständen kommt also auffallender Weise eine Verbindung des H_2S mit dem Blutfarbstoff nicht zu Stande.» [Diese Formulirung kann jedenfalls nur aus einem Missverständniss des Autors hervorgegangen sein und steht mit allen Angaben Hoppe-Seyler's und Araki's im Widerspruch: nur aus den Darlegungen von Diakonow könnte Neumeister diese Auffassung hergeleitet haben.]

Ich will, um nicht zu weitschweifig zu werden, die zahlreichen einzelnen Widersprüche und Abweichungen, die in allem Vorstehenden enthalten sind, nicht recapituliren, dem aufmerksamen Leser werden sie nicht entgangen sein. Die Hauptfrage ist es, der ich mich gleich zuwenden will. Soviel ist jedenfalls sicher: Hoppe-Seyler und nach ihm alle Uebrigen sind der Meinung, dass Schwefelwasserstoff völlig sauerstofffreies Hämoglobin ganz unbeeinflusst lässt, dass er überhaupt nicht für sich, sondern nur im Bunde mit dem Sauerstoff auf den Blutfarbstoff einzuwirken vermag.

Mit diesem Cardinalsatze lassen sich indes, was noch niemand empfunden zu haben scheint, gewisse bisher bekannt gewordene Thatsachen nicht wohl vereinigen.

Einmal gibt Hoppe-Seyler selbst an, dass durch einen

1) Kühne, Lehrbuch der physiolog. Chemie, Leipzig 1868. S. 215.

2) Neumeister, Lehrbuch der physiolog. Chemie, 2. Aufl. Jena 1897. S. 578.

grossen Ueberschuss von Schwefelammon der Blutfarbstoff nicht bloss reducirt wird. Das lässt sich doch nur so verstehen, dass der aus dem überschüssigen Schwefelammon sich entwickelnde Schwefelwasserstoff auf zuvor völlig reducirtes Hämoglobin einwirkt und auf letzteres auch einen chemischen Einfluss übt.

Sodann möchte ich an die Thatsache der Entstehung des Sulfhämoglobins bei der Fäulniss des Blutfarbstoffs erinnern: man nimmt im Allgemeinen an, dass H_2S bei der Fäulniss erst entsteht, wenn der O_2 verbraucht ist; demnach müsste das Sulfhämoglobin hier durch Einwirkung von H_2S auf reducirtes, sauerstofffreies Hämoglobin sich bilden.

Am meisten aber stehen mit Hoppe-Seyler's vermeintlicher Grundthatsache die Beobachtungen in Widerspruch, die sowohl Binet¹⁾ wie neuerdings E. Meyer²⁾ an wärmblütigen Thieren bei Inhalationsvergiftungen mit H_2S gemacht haben. Beide Autoren beobachteten übereinstimmend, dass der Sulfhämoglobinstreifen im Blute nur dann nachzuweisen war, wenn die Thiere in der H_2S -Atmosphäre verendeten, dagegen fast nie, wenn sie vor dem Tode wieder normale Luft geathmet hatten. Nach Hoppe-Seyler's Schlussfolgerungen hätte man eher das Gegentheil a priori vermuthen sollen, da ja nach ihm H_2S nur bei Gegenwart von O_2 Sulfhämoglobin aus Hämoglobin erzeugt.

Ich will mich nun bemühen, im Folgenden darzuthun:

dass Hoppe-Seyler vollkommen Recht hat mit seiner Behauptung, dass eine Zersetzung des Blutfarbstoffs nur eintritt beim Zusammenwirken des H_2S und der Luft (des O_2),

dass er aber nicht Recht hat, wenn er behauptet, dass der H_2S allein (ohne O_2) auf den Blutfarbstoff überhaupt nicht einwirkt.

1) Binet, revue médic. de la Suisse rom. 1896, S. 13.

2) Meyer, Erich, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XL, S. 325.

und will zugleich die Gründe für diese letztere irrthümliche Annahme aufzudecken suchen.

Wäre diese letztere Annahme in der That zutreffend, so gäbe es (und dessen war sich Hoppe-Seyler wohl bewusst) überhaupt nur zwei Möglichkeiten, um das Verhalten zu erklären. Die erste dieser beiden Möglichkeiten wäre die, dass der H_2S bei Gegenwart von Blut den O_2 activirte, wie anfangs Hoppe-Seyler und auch Lewisson annahmen (man sagte damals nach dem Vorgang von Alex. Schmidt: «ozonisirte»). Demnach müsste man schliessen, dass der Blutfarbstoff dabei die nämliche Veränderung erlitte, wie durch die Einwirkung von activem Sauerstoff, d. h. dass sich zunächst das wahre Methämoglobin bildete. Aber der Streifen des letzteren im Spectrum ist mit dem des Sulfhämoglobins (cf. unten die Figur) nicht identisch, er liegt erheblich mehr rothwärts, und da Hoppe-Seyler bereits Grund zu der Annahme hatte, dass das Sulfhämoglobin schwefelhaltig sei, so neigte er zu der Auffassung, dass es sich um eine Schwefelverbindung des (wahren) Methämoglobins handle und nannte dieselbe Schwefelmethämoglobin. Indes gelang es nie, sie wieder in H_2S und wahres (i. e. durch Oxydation entstandenes) Methämoglobin zu zerlegen, wie es auch nie gelang, sie zu isoliren. Wie sollte sich auch H_2S mit einem Körper, der durch Oxydation entstanden ist, vereinigen, ohne diesen zuvor zu reduciren? Ausserdem steht und fällt diese ganze Auffassung mit der Frage, ob H_2S nicht auch aus O_2 -freiem Hämoglobin (Sulfhämoglobin) erzeugen kann, was in der That der Fall ist, wie ich unten näher zeigen werde.

Von der entgegengesetzten Meinung ausgehend hat Hoppe-Seyler (in seiner 2. Publication) aber auch die Möglichkeit einer anderen Deutung nicht ausser Acht gelassen: wenn, wie er meinte, H_2S nur im Bunde mit dem O_2 Sulfhämoglobin aus Hämoglobin erzeugte, so war es auch denkbar, dass der H_2S durch den O_2 zu einer Säure oxydirt würde, dass es sich also um eine Art von Säurewirkung auf das Blut handelte. Dem schien allerdings die von Hoppe-Seyler selbst beobachtete Thatsache, dass bei dem Vorgang freier Schwefel abgespalten

wird, dass also nur der H_2 , nicht der S des H_2S oxydirt zu werden scheint, schon zu widersprechen. Ausserdem stellte er selbst fest, dass der Absorptionsstreifen im Roth des Spectrums, den eine durch freie Säure gebräunte Blutprobe ergab, mit dem Streifen des Sulfhämoglobins nicht zusammenfiel, sondern mehr rothwärts gelegen war. Für diese Theorie der Säurewirkung liesse sich die von Hoppe-Seyler beobachtete und von E. Meyer bestätigte Thatsache anführen, wonach künstliche Steigerung der Alkalität einer Blutprobe die Erzeugung des Sulfhämoglobinstreifens durch H_2S erschwert. Der Grund dafür ist indes nur darin zu suchen, dass die Affinität des S zu den Alkalien grösser ist, als zum Hämoglobin. Dieser an Alkalien gebundene Theil des S aus dem H_2S wird natürlich, wie schon Diakonow betont, rascher oxydirt, wobei selbstverständlich nur neutrale Salze entstehen können.

Ich wollte mich nun zunächst durch den Versuch davon überzeugen, ob die Alkalität einer Blutprobe beim Durchleiten von H_2S (und Luft) nachweislich gemindert würde, war aber nicht wenig überrascht, gerade das Gegentheil davon zu beobachten:

Eine kaum merklich alkalisch reagirende Blutprobe reagierte, nachdem kurze Zeit an der Luft ein rascher Strom gewaschenen H_2S durchgeleitet und die Blutfarbe dadurch in schmutziges Grünbraun verwandelt worden, auffallend viel stärker alkalisch!

Die Blutprobe hatte sich zugleich durch beginnende Abscheidung von Schwefelmilch getrübt.

Zur Feststellung des Unterschiedes in der Alkalität benutzte ich amphogen reagirende Lackmuspapiere, die von mir selbst nach dem Recepte des Strassburger pharmakologischen Instituts¹⁾ hergestellt und stets im Dunkeln aufbewahrt worden waren. Die Papiere erwiesen sich als überaus empfindlich: ein Tropfen arteriellen Kaninchenblutes, frisch aus der Carotis

1) Ein genaues Recept für die Herstellung dieser, wenn mit aller Sorgfalt bereitet, ganz ausgezeichneten und geradezu unentbehrlichen Reagenspapiere befindet sich in der bekannten Arbeit von Fr. Walter über Säurewirkung (Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. VII, S. 161f).

entnommen, hinterliess auf der reagirenden Papierfläche nach dem Abspülen einen intensiv blauen Fleck. Sodann versuchte ich indes, die Steigerung der Alkalität noch objectiver zu erweisen: von einem Quantum Blut, das bereits einige Zeit gestanden hatte und kaum merklich alkalisch reagirte, wurden zwei gleiche Volumina entnommen und das eine davon in oben bezeichneter Weise mit H_2S bei Gegenwart von Luft behandelt. Dann wurden beide Proben mit viel Alkohol gefällt, abfiltrirt und von den Filtraten wieder gleiche Volumina abgenommen; diese wurden darauf mit Rosolsäurelösung versetzt und mit Hilfe eines Tropfröhrens äusserst verdünnte HCl zugefügt. Bei der nicht mit H_2S behandelt gewesenen Probe genügten schon 1—2 Tröpfchen zur Entfärbung, während bei der anderen fast $\frac{1}{4}$ Tröpfchen erforderlich waren.

Wie lässt sich nun die scheinbar auffallende Thatsache erklären, dass Blut beim Durchleiten von H_2S alkalischer wird? Wohl gemerkt, handelte es sich dabei um Blut, das schon einige Zeit gestanden hatte und für sich nur sehr schwach reagirte. Es lag nahe, an das Bicarbonat zu denken, und ich stellte daher folgende Probe an:

Eine Lösung von Natriumbicarbonat in Wasser wurde so stark verdünnt, dass die alkalische Reaction auf dem empfindlichen Papier nur eben noch sichtbar war: nach dem Durchleiten eines raschen Stromes gewaschenen H_2S erwies sich die Reaction als sehr deutlich alkalisch.

Es wird also augenscheinlich halbgebundene CO_2 ausgetrieben und ein Theil des Bicarbonats in Carbonat verwandelt.

Beim Blute verhält sich die Sache wohl in folgender Weise: bekanntlich reagirt frisch entleertes arterielles Blut sehr deutlich alkalisch, aber in dem sich selbst überlassenen entleerten Blute nimmt, wie namentlich Zuntz¹⁾ und später Winternitz²⁾ bewiesen haben, die Alkalität mehr und mehr ab, wovon ich mich auch leicht überzeugen konnte. Frisches Blut muss also mehr

1) Zuntz, Medicin. Centralblatt 1867, S. 529 u. 801.

2) Winternitz, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XV (1891), S. 505.

Carbonat enthalten, während im entleerten Blute allmählich die Spannung der CO_2 wächst, demnach die Menge des Bicarbonats zunimmt. Leitet man nun ein an sich indifferentes Gas, wie H_2S , in raschem Strome hindurch, so wird ein Theil der stärker gespannten CO_2 weggeführt, also das Bicarbonat in Carbonat resp. zum Theil in Schwefelalkali verwandelt und dadurch die alkalische Reaction des Blutes gewissermassen wieder restituirt.

Damit fällt aber auch jede Grundlage für die Annahme, dass die Einwirkung von H_2S (+ Luft) auf das Blut als Wirkung einer durch die Oxydation des S entstandenen Säure aufzufassen sei. Von dem (nicht als Schwefelalkali gebundenen) H_2S wird jedenfalls nur der H, nicht auch der S oxydirt, der sich vielmehr allmählich frei abscheidet; sonst wäre die Thatsache, dass die Blutprobe nach Durchleiten von H_2S (+ Luft) alkalischer wird, ganz unerklärlich.

Nach dem Obigen ist soviel jedenfalls klar, dass sich die Zersetzung des Blutfarbstoffs durch H_2S + Luft (O_2) weder bloss aus einer Wirkung activen Sauerstoffs noch aus der Einwirkung einer durch die Oxydation des Schwefels entstandenen Säure erklären lässt.

Vor Allem gilt es jetzt, die Frage zu entscheiden, ob und wie der Schwefelwasserstoff auf sauerstoffreies Hämoglobin einwirkt.

Es ist mir gelungen, den Grund aufzufinden, der Hoppe-Seyler zu der Annahme geführt hat, dass H_2S auf sauerstoffreies Hämoglobin überhaupt nicht einwirke. Hoppe-Seyler stützt sich (cf. das Citat unter 1) lediglich auf folgenden Versuch: er behandelte eine Probe verdünnten Blutes eine Stunde lang bei Körpertemperatur mit CO_2 und constatirte sodann, dass H_2S (ohne Luftsauerstoff) dem Blutfarbstoff der zuvor so behandelten Probe nichts anzuhaben vermochte. Die Thatsache ist vollkommen richtig, aber der Autor befand sich im Irrthum, wenn er annahm, dass durch die energische Behandlung mit CO_2 der Blutfarbstoff keine weitere Veränderung erlitten hätte, als dass er sauerstofffrei geworden wäre. Diese Erfahrung zeigt wieder, wie unendlich vorsichtig man bei Ver-

suchen mit der Einführung irgend eines neuen Factors sein muss, dessen Einwirkung man nur für eine negative (hier die Austreibung des Sauerstoffs) hält, der aber thatsächlich einen positiven Einfluss ausüben und dadurch neue, ungeahnte Versuchsbedingungen schaffen kann. Dass Hoppe-Seyler auf diese Vermuthung nicht verfiel, ist um so auffallender, als er selbst später¹⁾ mitgetheilt hat, dass beim Durchleiten von CO_2 durch Blutfarbstofflösungen das Hämoglobin allmählich in «Methämoglobin» (d. h. saures Methämoglobin) übergeht, dass also die CO_2 ähnlich einwirkt, wie ganz verdünnte Säuren.

Der Versuch, auf derart verändertes Hämoglobin H_2S einwirken zu lassen, ist also keineswegs rein, er beweist nicht, dass auf unverändertes, O_2 -freies Hämoglobin H_2S gar nicht einwirkt. Allerdings hat Lewisson²⁾ (cf. das Citat unter 7) den CO_2 -Versuch Hoppe-Seyler's auch mit Kohlenoxyd und Wasserstoffgas wiederholt, aber Lewisson's Versuche beweisen nur, dass (was niemand bezweifelt) eine Zersetzung des Blutfarbstoffes durch H_2S nur bei Anwesenheit von O_2 erfolgt, sie beweisen aber nicht, dass der für sich allein wirkende H_2S sauerstofffreies Hämoglobin gar nicht verändert. Thatsächlich wird letzteres, wie ich gleich zeigen werde, dabei in Sulfhämoglobin verwandelt, aber das lässt sich nur mit dem Spectroskop wahrnehmen. Mit blossem Auge bemerkt man nur, dass die Blutlösung etwas dunkler wird, und das kann man leicht übersehen, da sie ihre schön rothe Farbe beibehält und nicht schmutzig braungrün verfärbt wird, wie wenn H_2S und O_2 zusammenwirken.

Bevor ich nun meine eigenen Versuchsergebnisse mittheile, scheint es mir des leichteren Verständnisses wegen gerathen zu sein, zunächst das spectroskopische Verhalten

1) Hoppe-Seyler, *physiol. Chemie*, Berlin 1881, S. 380.

2) Lewisson's Versuche, soweit sie sich auf CO -Hämoglobin beziehen, sind später auch von E. Salkowski (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, Bd. VII, S. 114) bestätigt worden, aber bewiesen wird doch immer nur, dass unter diesen Umständen keine tiefgreifende Zersetzung, keine Braunfärbung des Blutes eintritt.

A. linie

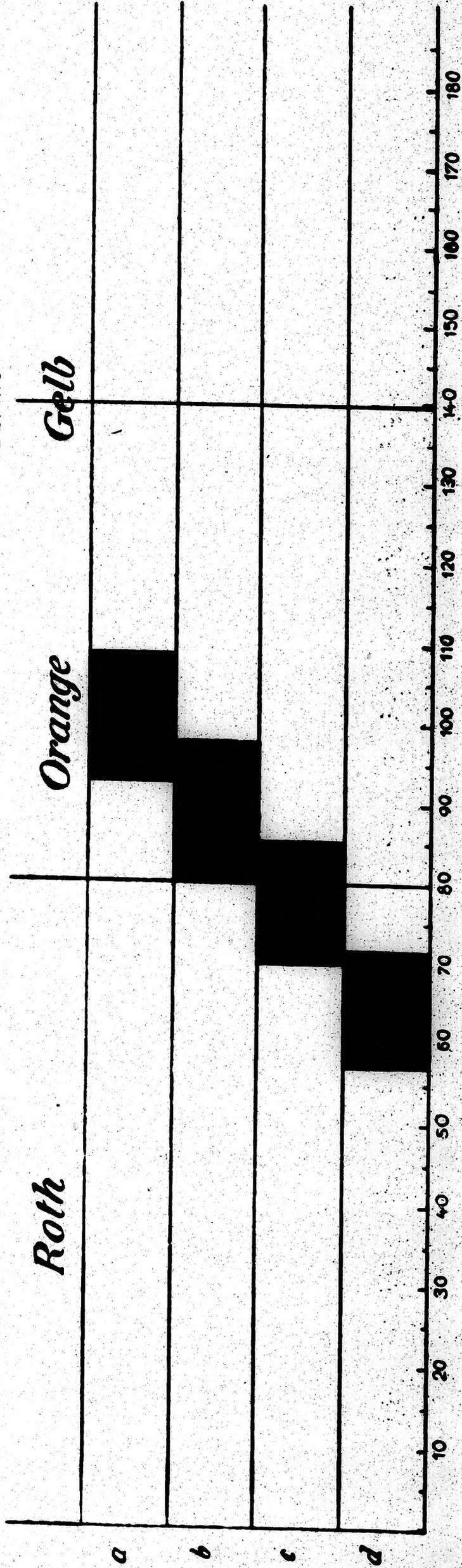
Roth

C. linie

Orange

D. linie

Gelb

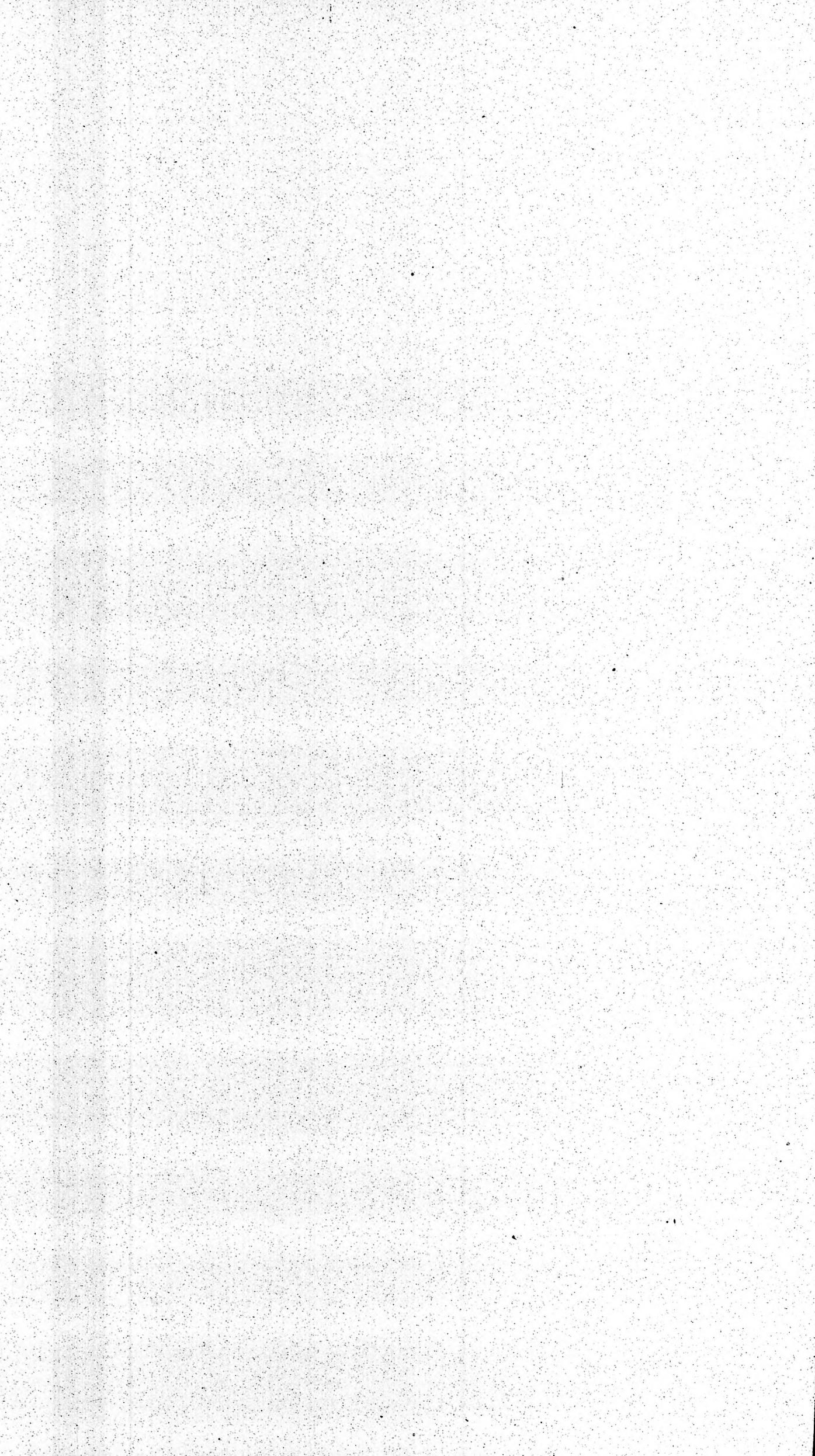


a = Sulfhäoglobin.

b = Methämoglobin (durch Oxydationsmittel).

c = saures Methämoglobin (durch Säuren, daher besser: Acidhäoglobin).

d = saures Hämatin.



der Blutfarbstoffderivate, die uns hier interessiren, näher zu betrachten. Alle diese Verbindungen geben bekanntlich typische Absorptionsstreifen im Roth, deren relative Lage zu einander durch die vorstehende Skizze verdeutlicht wird.

Dass die Darstellung für alle Blutarten genau zutreffend ist, kann ich natürlich nicht behaupten, aber im Allgemeinen ist die relative Lage der hier in Frage kommenden Absorptionsstreifen die aus der Zeichnung ersichtliche.

a ist der typische Streifen des Sulfhämoglobins, durch die Einwirkung von H_2S auf Hämoglobin resp. Oxyhämoglobin entstanden. Er liegt am meisten gelbwärts, d. h. im Orangeroth. Die wichtige Frage gegenüber a ist die, ob das Auftreten dieses Streifens stets, wie Hoppe-Seyler doch meint (wenn er sich auch nicht frei von Widersprüchen darüber äussert), der Ausdruck einer Zersetzung des Blutfarbstoffs oder nur der einer entstandenen Verbindung ist.

b ist der bekannte Streifen des, durch Oxydationsmittel (Ferrieyankalium, Nitrite etc.) erzeugten Methämoglobins, einer durch eingehende Untersuchungen relativ sehr gut gekannten Verbindung. Der Streifen liegt bereits weit näher an der C-Linie. Die Verbindung wird von einigen Autoren als eine Art von Hyperoxyd betrachtet, was Andere bestreiten, da sie nicht mehr Sauerstoff enthalten soll, als das Oxyhämoglobin. Jedenfalls wird sie aber durch gewisse Reductionsmittel wieder schön geröthet und, wie es scheint, in Hämoglobin zurückverwandelt. b interessirt uns hier zunächst nur insofern, als es auch durch H_2S leicht reducirt und wieder in schön rothen Farbstoff zurückverwandelt werden kann. Dass a als eine Verbindung von b mit H_2S anzusehen sei (was man aus dem bisher meist gewählten Namen « Schwefelmethämoglobin » schliessen könnte), erscheint als völlig ausgeschlossen. Durch Einwirkung von H_2S resp. $H_2S + O_2$ auf Hämoglobin oder Oxyhämoglobin wird nie der Streifen b hervorgerufen.

Allerdings wird ein braunes, methämoglobinartiges Umwandlungsprodukt aus dem normalen Blutfarbstoff auch durch gewisse Mittel, wie Pyrogallol u. a., erzeugt, die als starke Sauerstoffzehrer bekannt sind. Wie sich dieses Produkt

zu dem durch Oxydationsmittel erzeugten Methämoglobin verhält, ist noch nicht ganz sicher erwiesen. Man könnte daran denken, dass das Sulfhämoglobin eine H_2S -Verbindung dieses durch Reduction erzeugten Methämoglobins wäre, welche aber an sich nicht wie letzteres braun, sondern wie das Cyanmethämoglobin (Kobert u. A.) dunkelroth gefärbt ist. Genügende Gründe für diese Annahme liegen indes zur Zeit noch nicht vor.

c ist der noch weiter rothwärts gelegene Streifen der braun gefärbten Verbindung, die aus dem Hämoglobin bei Einwirkung ganz verdünnter Säuren, selbst der CO_2 (cf. oben) entsteht. Dass man dieses Produkt noch immer Methämoglobin nennt, scheint mir ein Unding und wirkt nur verwirrend, da es mit b augenscheinlich nichts zu thun hat und nur braun gefärbt ist wie jenes. Ich schlage daher den Namen Acidhämoglobin dafür vor. c ist eine sehr wenig constante, passagere Verbindung, die durch Alkalien nicht wieder in Hämoglobin übergeführt, aber durch Cyankalium wieder schön geröthet wird und dann ein Spectrum ergibt, das dem des Oxyhämoglobins sehr ähnlich ist (ob identisch, fragt sich) und sich auch spontan in ein dem Hämoglobinspectrum sehr ähnliches umwandelt. Das Acidhämoglobin ist ungemein geneigt, sich weiter in d zu spalten. Auch a (Sulfhämoglobin) wird durch verdünnte Säuren in H_2S und c, sehr bald aber weiter zu d etc. gespalten: jedoch wird durch Einwirkung von H_2S auf c niemals a gebildet.

d ist der bekannte, am meisten rothwärts gelegene Streifen des Hämatins in saurer Lösung, das in alkalischer Lösung leicht zu Hämochromogen reducirt wird. Hier hat sich also die vollständige Zerlegung des ursprünglichen Hämoglobinmoleküls vollzogen.

Die Lagebestimmung der betreffenden Absorptionsstreifen geschah selbstverständlich mit Hilfe eines grossen Spectralapparates, der die Ablesung in Gradbogen theilen gestattete (1 Theilstrich des Nonius = 12 Bogensekunden), worauf dann von mir die Projektion auf die Fläche ausgeführt wurde. Die Breite der einzelnen Streifen kann nur als annähernd richtig bezeichnet werden, zumal sie ja von der Concentration abhängt.

Mit Hülfe des vortrefflichen Taschenspectroskopes von Schmidt und Hänsch kann man a bei einiger Uebung von allen übrigen Streifen sicher unterscheiden, wodurch ein weit rascheres Arbeiten ermöglicht ist. Bei bedeutenden Verdünnungen der Blutproben sind die Streifen mit dem Taschenspektroskop sogar viel deutlicher zu erkennen, als mit dem grossen Apparate, wo sie leicht zu flüchtigen Schatten verschwimmen, während sie in ersterem stets als scharfe Linien auftreten. Die Anwesenheit des Streifens a lässt im Taschenspectroskop das Roth etwa doppelt so breit als das Gelb, die des Streifens c aber Roth und Gelb fast gleich breit erscheinen.

Die Blutproben oder Blutfarbstofflösungen, mit denen ich experimentirte, wurden sämmtlich von vornherein durch eine darübergeschichtete dicke Lage flüssigen Paraffins¹⁾ vor aller Berührung mit der Luft geschützt. Bei dem Durchleiten der Gase durch die Blutproben wurde sorgfältig darauf Bedacht genommen, dass zuvor die Luft aus den Gaswaschflaschen resp. den Gasleitungsröhren verdrängt war. Um Lösungen sauerstofffreien Hämoglobins zu benutzen, verfuhr ich auf zwei verschiedene Arten: entweder wählte ich verdünnte Blutlösungen, die unter der deckenden Paraffinschicht so lange sich selbst überlassen blieben, bis die eintretende blaurothe Färbung und das Spectroskop die Abwesenheit von Sauerstoff, den blossen Hämoglobinstreifen anzeigten. Dass dann auch jede letzte Spur von O_2 verzehrt sei, ist freilich nicht sicher zu beweisen: glauben doch manche Autoren an die Existenz eines sogenannten Pseudohämoglobins,²⁾ welches das Spectrum des Hämoglobins ergeben, aber doch noch ein wenig O_2 enthalten soll. Ich will mir ein Urtheil über diese Frage, die ich selbst nicht geprüft habe, nicht anmassen. Zu einer

1) Oel ist an Stelle des Paraffins nicht zulässig, da es stets freie Fettsäuren enthält, die wie alle verdünnten Säuren Acidhämoglobin aus dem Hämoglobin bilden. Selbst absolut säurefrei gemachtes Oel gewährt keine Garantie, da augenscheinlich im Blute auch fettverdauende Fermente enthalten sind, die dann an der Berührungsfläche allmählich durch Fettspaltung die Fettsäuren in Freiheit setzen können.

2) Vgl. Siegfried, Archiv für Physiologie, 1890. S. 385.

zweiten Reihe von Versuchen diente mir eine Lösung völlig reinen, krystallisirt gewesenen Hämoglobins, die mit CO übersättigt in zugeschmolzenen Glasröhrchen aufbewahrt worden war. Ich verdanke dieselbe meinem Assistenten, dem Herrn Privatdocenten Dr. Vahlen. Hier war sicherlich kein Sauerstoff vorhanden.

Der Durchmesser der Kölbchen oder Reagirgläser, in denen die Versuche ausgeführt wurden, war stets der Concentration der Blutlösungen entsprechend ausgewählt, so dass die beständige Untersuchung mit dem Spektroskop, ohne Ueberfüllen oder nachträgliche Verdünnungen, möglich war: auch verblieben die Proben dauernd unter der schützenden Paraffinschicht.

Ich theile nun eine Anzahl von Versuchen mit, die sämmtlich bei möglichstem Ausschluss der Luft angestellt wurden.

1. Versuch.

Verdünnte Lösung von normalem Blute. Eine Stunde lang bei Körperwärme CO_2 durchgeleitet: Hämoglobinspectrum mit schwacher Andeutung des Acidhämoglobinstreifens (c); dann H_2S (ohne Luft) durchgeleitet: keine Veränderung. Bleibt verschlossen 42 Stunden stehen, riecht nach dieser Zeit noch enorm nach H_2S , ist aber unverändert. Sodann H_2 durchgeleitet: sehr bald dunkler roth werdend und Sulfhämoglobinstreifen (a). Darauf mehrere Stunden lang CO_2 durchgeleitet: Uebergang in deutlichen Acidhämoglobinstreifen (c) und braun werdend.

2. Versuch.

Lösung von reinem CO-Hämoglobin. H_2S (ohne Luft) durchgeleitet: Lösung wird sehr rasch dunkler roth und zeigt den Sulfhämoglobinstreifen (a). Sodann mit überaus verdünnter HCl eben angesäuert: sofort braun und Uebergang in den Acidhämoglobinstreifen (c).

3. Versuch.

Dieselbe Lösung. Zwei Proben werden zuerst ebenso behandelt, aber nachdem durch H_2S der Sulfhämoglobinstreifen

(a) erzeugt, wird O_2 durchgeleitet: sofort schmutzig-grünbraun und allmähliche Trübung durch grünlichgelben Niederschlag.

4. Versuch.

Verdünnte Blutlösung bleibt (unter Paraffin) so lange stehen, bis sie durch innere Sauerstoffzehrung spontan bläulich-roth geworden (was von unten nach oben aufsteigt) und nur das Hämoglobinspectrum zeigt. Sodann H_2S (ohne Luft) durchgeleitet: Lösung wird sehr rasch dunkler roth und zeigt den Sulfhämoglobinstreifen (a). Dann wird O_2 durchgeleitet: Flüssigkeit sofort schmutzig-grünbraun zersetzt. Nach schwachem Ansäuern schwinden alle Streifen bei dieser Verdünnung.

5. Versuch.

Dieselbe Lösung. Zuerst in gleicher Weise behandelt, aber nachdem durch H_2S (ohne Luft) der Sulfhämoglobinstreifen erzeugt, ganz leicht angesäuert: sofortiger Uebergang in den Acidhämoglobinstreifen (c) und braun werdend. Beim Zusatz von Cyankalium wird die Flüssigkeit wieder roth und zeigt scheinbar das Spectrum des Oxyhämoglobins, allmählich das des Hämoglobins.

6. Versuch.

Verdünnte Lösung von normalem Blute (Oxyhämoglobin). Nach Durchleiten von H_2S (ohne Luft) zeigt sich der Sulfhämoglobinstreifen (a) neben den beiden Oxyhämoglobinstreifen. Leicht angesäuert: intensiv braun, zeigt bei dieser Verdünnung überhaupt keine Streifen mehr.

7. Versuch.

Dieselbe Lösung, ganz schwach angesäuert, so dass sie sich bräunlich färbt. Durchleiten von H_2S (ohne Luft) verursacht keine Veränderung. Darauf werden zu dem Gemisch einige Tropfen defibrinirten Blutes zugesetzt: augenblicklich entsteht der Sulfhämoglobinstreifen (a), der aber sehr rasch in den des Acidhämoglobins (c) übergeht.

8. Versuch.

Dieselbe Lösung, durch einen Tropfen Ferricyankaliumlösung gebräunt, zeigt den Methämoglobinstreifen (b). Es wird

ein wenig H_2S (ohne Luft) durchgeleitet: Lösung sofort schön roth, zeigt das Hämoglobinspectrum. Längeres Durchleiten von H_2S und Luft bewirkt nicht so rasch völlige Zersetzung, als bei normalem Blute.

9. Versuch.

Dieselbe Lösung (Oxyhämoglobin). Es wird so lange H_2S (ohne Luft) durchgeleitet, bis die Lösung ohne röthliche Färbung, nur bräunlichgrün gefärbt ist und spectroscopisch weder Oxyhämoglobin, noch Hämoglobin, sondern lediglich einen schwachen Sulfhämoglobinstreifen zeigt. Sodann wird ganz schwach angesäuert: Lösung wird hellbraun und zeigt bei dieser Verdünnung überhaupt keinen sicher wahrnehmbaren Streifen mehr. Dann wird mit Cyankalium versetzt: Flüssigkeit bekommt einen leicht röthlichen Schimmer und zeigt scheinbar wieder Oxyhämoglobinstreifen, die sehr bald in den Hämoglobinstreifen übergehen.

10. Versuch.

Lösung von reinem CO -Hämoglobin. Es wird H_2S (ohne Luft) durchgeleitet: Lösung sehr bald dunkler roth und zeigt den Sulfhämoglobinstreifen (a), der durch nachträgliches Durchleiten von H_2 -Gas nicht verändert wird. Dann wird ganz leicht angesäuert: Flüssigkeit braun und zeigt den Acidhämoglobinstreifen (c). Sodann mit Cyankalium versetzt: Flüssigkeit wieder deutlich roth und zeigt das Hämoglobinspectrum.

11. Versuch.

Dieselbe Lösung. Etwa 2 Stunden lang wird bei Körperwärme ein rascher Strom gewaschener CO_2 (ohne Luft) durchgeleitet: Lösung ist bräunlich geworden und zeigt einen deutlichen Acidhämoglobinstreifen (c). Am folgenden Tage H_2S (ohne Luft) durchgeleitet, doch tritt kein Sulfhämoglobinstreifen ein, auch nicht, nachdem die Lösung ganz schwach alkalisirt. Beim Durchleiten von O_2 trübt sie sich allmählich und zeigt einen ganz schwachen Sulfhämoglobinstreifen (a).

Aus diesen Versuchen lässt sich Folgendes entnehmen: Eine Zersetzung des Blutfarbstoffs vermag der Schwefelwasserstoff nur im Bunde mit dem Sauerstoff zu bewirken: insofern hat Hoppe-Seyler vollkommen richtig beobachtet, und zwar ist es dabei ganz gleichgültig, ob es sich um den Sauerstoff des Oxyhämoglobins oder um den der Luft handelt. Es kommt jedenfalls nur auf das Verhältniss des O_2 und des H_2S zu der vorhandenen Hämoglobinmenge an. Auf die Frage, warum der H_2S nur im Bunde mit dem O_2 zersetzend wirkt, komme ich unten eingehender zurück.

Auf sauerstofffreies Hämoglobin wirkt der Schwefelwasserstoff aber auch ein, und das steht im Widerspruch mit Hoppe-Seyler's Schlussfolgerungen. Allerdings geschieht diese Einwirkung nur unter bestimmten Voraussetzungen: sie findet nicht oder doch viel später erst statt (wie Hoppe-Seyler schon richtig beobachtet hat), wenn das Blut zuvor abnorm überalkalisirt worden, sie findet ebensowenig statt, wenn das Blut zuvor angesäuert, also das Hämoglobin in Acidhämoglobin übergeführt worden, aber sie findet auch nicht statt, wenn das Blut zuvor energisch mit CO_2 behandelt worden. Letztere Thatsache ist der Grund von Hoppe-Seyler's Irrthum. Die Richtigkeit der Thatsache ist über allen Zweifel erhaben, zu erklären ist sie aber nicht so ganz leicht: wenn durch die energische Behandlung mit CO_2 auch ein Theil des Hämoglobins in Acidhämoglobin (c) verwandelt wird, wie überhaupt durch ganz schwache Säuren, so bleibt doch immerhin ein Theil des Hämoglobins unverwandelt. Es lässt sich daher nur annehmen, dass das Hämoglobin unter diesen Umständen eine Verbindung mit der CO_2 gebildet hat, die es vor der Einwirkung des H_2S schützt.¹⁾ Solche molekuläre Verbindungen

1) Wie schon Cl. Bernard (Leçons sur les effets des substances toxiques. Paris 1857. S. 57 ff.) gezeigt hat, ist in die Venen gebrachter H_2S weit weniger schädlich, als der ins arterielle Blut eingeführte, da er im ersteren Falle in beträchtlicher Menge durch die Lungen eliminiert wird. Die grössere CO_2 -Menge des venösen Blutes dürfte den Blutfarbstoff schützen, ja man könnte darin eine Vorrichtung des Selbstschutzes des Körpers gegen Selbstvergiftungen durch H_2S vom Darm her erblicken,

des Hämoglobins mit der CO_2 sind ja schon, und zwar von Bohr,¹⁾ beschrieben worden. Namentlich mein Versuch 1 spricht deutlich für diese Annahme.

Auf sauerstofffreies Hämoglobin oder CO-Hämoglobin dagegen wirkt der H_2S ein, dasselbe in eine Verbindung überführend, für die der Streifen des Sulfhämoglobins (a) charakteristisch ist. Man könnte meinen Versuchen gegenüber den Einwand geltend machen, dass Spuren von Luft (O_2) doch vielleicht beim Durchleiten der Gase mit eingedrungen sein könnten. Ganz zurückweisen lässt sich dieser Einwurf wohl nie, aber ich muss dem gegenüber darauf hinweisen, dass die zuvor mit CO_2 präparirten Blutproben sich bei im Uebrigen ganz gleicher Behandlung so total anders verhielten, als die nicht so präparirten, ein Beweis, dass eben kein O_2 zugegen war, wenigstens nicht in irgendwie wirksamer Menge.

Wenn es nun als erwiesen betrachtet werden kann, dass der H_2S sauerstofffreies Hämoglobin in Sulfhämoglobin verwandelt, so fragt es sich, ob das Auftreten des charakteristischen Absorptionsstreifens (a) als der Ausdruck einer blossen Verbindung oder als der einer Zersetzung betrachtet werden muss. Hoppe-Seyler nimmt entschieden (wenn auch nicht durchweg consequent) das Letztere an, aber er hat dabei immer nur die gleichzeitige Einwirkung von H_2S und O_2 , die in der That Zersetzung bewirkt, im Auge gehabt. Hämoglobin wird durch H_2S allein nur dunkler roth und zeigt den Streifen des Sulfhämoglobins. Dass Letzteres eine S-Verbindung ist, unterliegt keinem Zweifel und ist namentlich von E. Meyer²⁾ sicher bewiesen worden: ob es aber eine Ver-

da das vom Darm aus etwa resorbirte Gas wohl hauptsächlich ins Venenblut übergeht. Dass dieser Schutz aber jedenfalls seine Grenzen hat, geht aus den Versuchen von E. Meyer (l. c.) hervor, der Kaninchen durch Einführung von H_2S ins Rectum ebenso tödtete, wie durch Inhalation.

1) Die Arbeiten finden sich citirt in Neumeister's Lehrbuch der physiol. Chemie, 2. Aufl. Jena 1897. S. 578, Anm. 4.

2) E. Meyer, l. c.

bindung unveränderten Hämoglobins ist, das ist die Frage. Eine Verbindung des durch Oxydation erzeugten Methämoglobins kann es, wie sich von selbst versteht, nicht sein. Ebenso wenig ist Grund zu der Annahme vorhanden, dass es eine Schwefelverbindung des Acidhämoglobins sei, wenn es auch durch Säuren in H_2S und Acidhämoglobin gespalten wird. Letzteres ist immer braun gefärbt und entsteht auch direkt durch Säuren aus Hämoglobin, auch wird Acidhämoglobin durch H_2S nie in Sulfhämoglobin verwandelt. Die Frage, ob das Sulfhämoglobin nicht als Schwefelverbindung eines durch Reduction entstandenen Methämoglobins anzusehen sei, habe ich oben bereits aufgeworfen: sehr wahrscheinlich ist diese Auffassung auch nicht: denn wenn H_2S (ohne Sauerstoff) auf völlig O_2 -freies Hämoglobin einwirkt, ist eigentlich nichts vorhanden, was reducirt werden könnte.

Zunächst liegt also kein wesentlicher Grund vor gegen die Annahme, dass das Sulfhämoglobin, welches eben nicht braun, sondern dunkelroth gefärbt ist, eine S-Verbindung des Hämoglobins sei. Lässt sich aber daraus wieder Hämoglobin unverändert gewinnen? Das hat seine Schwierigkeit, und zwar aus folgenden Gründen: an die Luft darf es nicht gebracht werden, sonst zersetzt es sich weiter, und durch verdünnte Säuren wird die Verbindung zwar zerlegt, aber das Hämoglobin sofort in Acidhämoglobin verwandelt. Aus mehreren meiner Versuche könnte man schliessen, das letzteres, solange es noch nicht weiter zersetzt worden, durch Cyankalium wieder in Hämoglobin zurückverwandelt werden kann; aber das Spectrum des Cyanmethämoglobins scheint mit dem des Oxyhämoglobins resp. Hämoglobins eine solche Aehnlichkeit zu besitzen, dass die betreffende Beobachtung nur mit grosser Vorsicht verwerthet werden kann. Zudem ist das Acidhämoglobin eine sehr passagere Verbindung, die bei weiterer Säureeinwirkung sehr rasch in Hämatin und Eiweiss gespalten wird.

Wirken H_2S und O_2 zusammen, so ist auch das zuerst entstandene Sulfhämoglobin nur ein Durchgangszustand: es tritt sehr bald ein fortschreitender Zersetzungsprocess ein, der

nicht einmal beim Hämatin¹⁾ Halt macht, sondern auch dieses noch weiter in Verbindungen spaltet, die überhaupt kein charakteristisches Absorptionsspectrum mehr ergeben. Solange man aber noch den Streifen a sieht, ist das ein sicherer Beweis, dass noch Sulfhämoglobin vorhanden ist.

Diese Verhältnisse sind freilich zunächst nur für todttes Blut festgestellt, und es fragt sich, wie weit sie auch für das lebende Blut gültig sind. Bei der ungeheuren Giftigkeit des H_2S für die Nervenzellen warmblütiger Thiere kann es sich im lebenden Blut dieser Thiere um so grosse Mengen von H_2S , wie sie dem todtten Blute künstlich zugeführt werden können, gar nicht handeln, da der Tod der Thiere früher eintritt als eine hochgradige Blutzersetzung. Anders verhält sich der Kaltblüter, dessen Blut schon bei Lebzeiten durch H_2S schmutzig-braunviolett verfärbt wird. Dennoch kann, wie die sorgfältigen Untersuchungen von E. Meyer²⁾ bewiesen haben, noch bei Lebzeiten der vergifteten Warmblüter die Anwesenheit von Sulfhämoglobin (resp. H_2S) im Blute spectroscopisch und chemisch erwiesen werden. Nur wenn die Thiere vor dem Tode wieder reine Luft geathmet haben, missglückt der Nachweis fast regelmässig. Für das lebende Blut liegt die Sache daher wahrscheinlich in folgender Weise: von dem aus der Inspirationsluft in das arterielle Blut übergegangenen H_2S wird ein Theil als Schwefelalkali gebunden und allmählich oxydirt, ein anderer Theil aber absorhirt und so den Nervenzellen zugeführt, die er vergiftet. Allmählich entsteht jedoch im Blut eine Verbindung des H_2S mit dem Hämoglobin, aber

1. Damit mag die immerhin auffallende Thatsache im Zusammenhang stehen, dass, wie Hoppe-Seyler und Araki übereinstimmend angeben, das aus Sulfhämoglobin gewonnene Hämatin sich von gewöhnlichem Hämatin in nichts unterscheidet, beide Autoren aber nicht im Stande waren, aus demselben Häminkrystalle zu gewinnen.

2. Vor Binet und E. Meyer haben schon Brouardel und Loye bei Vergiftungsversuchen an Warmblütern mit H_2S hier und da schwache spectroscopische Erscheinungen beobachtet (vgl. Maly's Jahresbericht für 1885, Bd. 15, S. 154). — In besonders günstigen Fällen kann der Nachweis auch in menschlichem Leichenblute glücken (vgl. Harnack, ärztl. Sachverständ. Zeitschr. 1897, S. 65), d. h. wenigstens der chemische.

keineswegs erst, nachdem alles Oxyhämoglobin reducirt worden; vielmehr tritt der Sulfhämoglobin- neben den beiden Oxyhämoglobinstreifen auf. Je mehr jetzt wieder frischer O_2 dem Blute zugeführt wird, um so leichter wird das Sulfhämoglobin im Blute zersetzt, vielleicht auch vom venösen Blut aus der H_2S in den Lungen wieder eliminirt, wenn seine Spannung in der Inspirationsluft sehr gering oder gleich Null geworden.

Verenden die Thiere dagegen in der H_2S -Atmosphäre, so bleibt im Leichenblut das Sulfhämoglobin, vor dem O_2 geschützt, einige Zeit unverändert. In Berührung mit Luft (O_2) wird das Sulfhämoglobin allmählich zersetzt und der Streifen a verschwindet wieder.¹⁾ Deshalb kann auch, wie E. Meyer gezeigt hat, H_2S im Leichenblut auf chemischem Wege leichter als auf spectrokopischem nachgewiesen werden, obschon auch der chemische Nachweis keineswegs immer gelingt.

Sulfhämoglobin wird also sowohl durch Sauerstoff (im Bunde mit dem H_2S), wie durch Säuren zersetzt. Damit sind wir zum Schluss bei der wichtigen Frage gelangt: wie lässt es sich erklären, dass H_2S auf sauerstoffreies Hämoglobin zwar einwirkt, dass aber eine weitergehende Zersetzung des Hämoglobins nur beim Zusammenwirken von H_2S und O_2 erfolgt? Nachdem ich oben bereits die Theorie der Säurebildung als unhaltbar erklärt habe, bleibt zur Deutung des Zersetzungsprocesses eigentlich nur eine Annahme übrig. Es sind die gleichzeitig und neben einander sich abspielenden Vorgänge der Oxydation und Reduction, welche die rasche Zerstörung des Hämoglobins erklären. Dass der O_2 durch H_2S bei Gegenwart von Blut stärker activirt wird als ohne Blut, darauf haben schon Hoppe-Seyler und Lewisson hingewiesen. Zugleich aber wirkt der H_2S als H_2 -Verbindung reducirend, ebenso wie die H_2 -Verbindungen des Arsens, Antimons und Phosphors. Der ganze Vorgang der

1) Dass diese Zersetzung des Sulfhämoglobins durch O_2 -Athmung bei Lebzeiten im circulirenden Blute rascher zustande kommt, als im toden Blute, darf namentlich nach den Beobachtungen von E. Meyer wohl als sehr wahrscheinlich bezeichnet werden. Durch O_2 allein, wenn nicht überschüssiger H_2S zugegen ist, scheint das Sulfhämoglobin extra corpus nur langsam beeinflusst zu werden.

Wirkung von $\text{H}_2\text{S} + \text{O}_2$ auf das Hämoglobin hat daher sehr viel Analoges mit der Einwirkung des Fäulnisprocesses. Diesen Gedanken hat Hoppe-Seyler¹⁾ schon im Jahre 1877 angedeutet, indem er sagt: «Wenn die durch Einwirkung von . . . Fäulnis, AsH_3 und SH_2 auf Oxyhämoglobin gebildeten Stoffe vielleicht auch nicht identisch sind, verhalten sie sich doch in mancher Hinsicht sehr ähnlich.» Hoppe-Seyler ist es ja auch hauptsächlich gewesen, der gezeigt hat, wie bei dem Vorgange der Fäulnis Oxydations- und Reductionsprocesses neben einander sich abspielen, ja die Entstehung von H_2S bei der Fäulnis ist selbst ein Mittelglied, welches das Zustandekommen von Reductions- und Oxydationsprocessen begreifen lässt.

Diese Erklärung des betreffenden Zersetzungs Vorganges streift an die von Binz zur Deutung der Arsenwirkungen überhaupt aufgestellte Theorie; aber was für die H_2 -Verbindung des Arsens zutreffend sein kann, braucht nicht für beliebige andere Verbindungen desselben zu gelten. Ein in gewissem Sinne analoges Verhalten zeigen AsH_3 und SH_2 eben nur qua H_2 -Verbindungen; im Uebrigen ist ein sehr wesentlicher Unterschied zwischen beiden der, dass der S des H_2S entweder frei oder zu relativ unschädlichen Verbindungen wird, das As des AsH_3 aber immer nur zu höchst giftigen, d. h. dass die verschiedenartigsten Verbindungen des Arsens immer Arsenwirkung besitzen, aber die verschiedenartigen Verbindungen des Schwefels keineswegs Schwefelwirkungen. Zuzugeben ist allerdings, dass die Affinität des Schwefels (und ebenso die des Phosphors) zum Sauerstoff auch in der höchstoxydirten Verbindung eine grössere ist, als die des Arsens in der Arsensäure zum Sauerstoff, aber diese Eigenschaft theilt das Arsen mit vielen metallischen Elementen, die eben doch qua Metall wirken, wenn sie auch zugleich in der einen Verbindung als Sauerstoffzehrer, in der anderen als Sauerstoffspender auftreten. Die rasche Zersetzung des Blutes durch das Zusammenwirken von O_2 und Verbindungen des Wasserstoffs erklärt sich eben nur

1) Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. I (1877), S. 134.

daraus, dass wir es hier mit H_2 -Verbindungen zu thun haben, die selbst reduciren, aber andererseits bei Gegenwart von Blut den O_2 stark activiren.

Das Ergebniss meiner Arbeit fasse ich in folgenden Sätzen zusammen:

1. Das (sauerstofffreie) Hämoglobin wird durch H_2S allein nicht beeinflusst, wenn es zuvor mit CO_2 übersättigt worden ist, wohl aber, wenn letzteres nicht der Fall war. Es kommt dann zur Bildung des durch den charakteristischen Absorptionsstreifen ausgezeichneten, dunkelroth gefärbten Sulfhämoglobins, das man vorläufig als eine H_2S -Verbindung des Hämoglobins ansehen muss.
2. Eine Zersetzung des Blutfarbstoffs vermag dagegen der H_2S nur im Bunde mit dem Sauerstoff zu bewerkstelligen, was nicht auf der Bildung einer Säure aus dem Schwefel des H_2S , sondern wahrscheinlich auf der gleichzeitig stattfindenden Oxydation und Reduction, analog wie bei dem Fäulnißprocesse, beruht. Indes lässt sich im lebenden Blute eine derart weitgehende Zersetzung nur beim Kaltblüter beobachten.
3. Das Sulfhämoglobin wird durch verdünnte Säuren zunächst in H_2S und Acidhämoglobin gespalten, dieselbe (bisher auch Methämoglobin genannte) Substanz, die aus normalem Blutfarbstoff durch Einwirkung verdünnter Säuren (selbst der CO_2 bei Massenwirkung) entsteht. Das Acidhämoglobin ist aber ungemein geneigt zu weiterer Zersetzung, wobei zunächst Hämatin auftritt.

Ueber das Verhältniss des Sulfhämoglobins zum Hämoglobin wird völlige Klarheit wohl nicht eher geschafft werden, als bis die immer vergeblich versuchte Reindarstellung des Ersteren gelungen sein wird. Dass eine Rückverwandlung des Sulfhämoglobins in Hämoglobin möglich ist, lässt sich vorläufig noch nicht mit voller Sicherheit behaupten.

Halle, im Januar 1899.
