

Über Beeinflussung der Sauerstoffatmung.

II. Mitteilung.

Eine Beziehung zur Konstitution.

Von

Otto Warburg.

(Aus der medizinischen Klinik in Heidelberg.)
(Der Redaktion zugegangen am 20. März 1911.)

Wenn man von Substanzen absieht, die Zellen zerstören, so wirkt die überwiegende Mehrzahl der organischen Verbindungen weniger nach ihrer Konstitution, als nach ihren Löslichkeitsverhältnissen auf die Oxydationen.¹⁾ So sind die unwirksamen Konzentrationen von Körpern, die in Wasser leicht löslich sind, trotz bedeutender chemischer Reaktionsfähigkeit, ganz erstaunlich hohe: die wässrige Phase der Zelle kann 10% Methylalkohol, 3% Allylalkohol, 3% Aceton, 2% Acetonitril, 2% Glykokollester enthalten, ohne daß die Zersetzen beeinflusst werden.

Die Beispiele der nach dem Teilungsverhältnis wirkenden Stoffe zu vermehren, dürfte bei der großen Auswahl an Kohlenstoffverbindungen nicht schwer fallen; ohne daß dadurch ein tieferer Einblick in den Mechanismus der Verbrennungen zu erhoffen wäre; wichtiger erscheint es jetzt, Substanzen zu finden, die unabhängig vom Teilungsverhältnis die Sauerstoffatmung beeinflussen: solche Stoffe²⁾ sind Blausäure,³⁾ arsenige

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LXIX, S. 452 und Bd. LXX, S. 413.

²⁾ die auch ein gewisses praktisches Interesse haben, weil die Möglichkeit besteht, mit ihrer Hilfe im lebenden Tier andere Zellen als die Ganglienzellen zu beeinflussen, während das mit Stoffen, die nach dem Teilungsverhältnis wirken, wohl aussichtslos ist. Vgl. auch diese Zeitschrift, Bd. LXX, S. 413.

³⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LXX, S. 433.

Säure,¹⁾ Ammoniak und die substituierten Ammoniak, und, wie in dieser Mitteilung gezeigt werden soll, Aldehyde.

Auf eine «spezifische» Reaktion der Aldehydgruppe wurde die Aufmerksamkeit gelenkt durch die schon kurz erwähnte²⁾ Beobachtung, daß Chloralhydrat (Trichloraldehydhydrat) im Verhältnis zu seinem niedrigen Teilungskoeffizienten in auffallend kleiner Konzentration die Oxydationsprozesse hemmt. Leider sind die entsprechenden Trichlororderivate (Trichloräthylalkohol, Chloralurethan) zum Vergleich nicht geeignet, weil sich mit der Konstitution gleichzeitig die Teilungskoeffizienten sehr stark ändern (zugunsten des Öls verschieben, für Chloralurethan z. B. um das 10fache): während wir, um einen Einfluß der Konstitution feststellen zu können, Stoffe von verschiedener Konstitution und ähnlichen Löslichkeitsverhältnissen vergleichen müssen. Diesen Bedingungen genügen die in der folgenden Tabelle verzeichneten Substanzen, aus der in schlagender Weise der Einfluß der Aldehydgruppe hervorgeht. (Angegeben ist die Anzahl Gramm-Moleküle pro Liter, die die Oxydationsgröße in den roten Blutzellen um 30—70% vermindert.)

Formaldehyd	0,001	Methylalkohol	: 5
Acetaldehyd	0,013	Äthylalkohol	: 1,6
Propionaldehyd	0,01	Propylalkohol	: 0,8
Butyraldehyd (n)	0,008	Butylalkohol (n)	: 0,15
Butyraldehyd (iso)	0,01	Butylalkohol (iso)	: 0,15
Valeraldehyd (iso)	0,0035	Amylalkohol ³⁾	: 0,045
Furfurol	0,003	Furfuralkohol	: 0,2
		Methylal	: 0,6
		Acetal	: 0,14.

Um das auffallendste Beispiel herauszugreifen: Formaldehyd hemmt in 5000mal so kleiner Konzentration als Methylalkohol: Formaldehyd hemmt in 10mal so kleiner Konzentration als Butyraldehyd, also entgegen dem Teilungs-

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LXX, S. 433.

²⁾ Münchener mediz. Wochenschrift. 1911. Nr. 6.

³⁾ (Gärungs-).

verhältnis, während Methylalkohol erst in 30mal so großer Konzentration hemmt als Butylalkohol. Man sieht ferner, daß

das Acetal des Formaldehyds $\text{CH}_3 \begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{OCH}_3 \\ \diagdown \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$ 600mal so schwach

wirkt wie der freie Aldehyd, obgleich durch die Acetalisierung die Löslichkeit in Wasser verkleinert wird. Dagegen haben wir bei den Acetalen unter sich die übliche Reihenfolge nach den Löslichkeitsverhältnissen; das schwerer lösliche Acetal des

Acetaldehyds $\text{CH}_3\text{C} \begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ wirkt 4mal so stark wie Methylal.

Höhere Aldehyde, wie Benzaldehyd oder Oenanthol, scheidet man zweckmäßigerweise von solchen Untersuchungen aus: sie hemmen in kleinen Konzentrationen, doch läßt sich bei ihrem hohen Teilungsverhältnis zunächst nicht entscheiden, ob sie als indifferente Stoffe oder als Aldehyde wirken, bzw. ob man es mit Mischwirkungen zu tun hat.

Wenn man die Aldehyde durch Waschen mit Lockescher Lösung entfernt, so steigt die Oxydationsgröße vollständig oder fast vollständig auf die ursprüngliche Höhe; das beweist, daß die Aldehydverbindung, die die Oxydationsprozesse in lebenden Zellen hemmt, eine dissoziabile ist.¹⁾

Die Hemmung durch Propionaldehyd ist teilweise irreversibel; die Berechtigung, ihn in die Tabelle aufzunehmen, ergibt sich aus folgender Überlegung und Versuchsanordnung: wenn eine Substanz in der Konzentration a eben Gehirn-narkose bewirkt, eine zweite in der Konzentration a_1 , dann wirkt in der Regel eine Mischung der beiden Flüssigkeiten zu gleichen Teilen ebenfalls narkotisch, d. h. die Wirkungen der Narkotika addieren sich.²⁾ Die gleichen Verhältnisse finden wir für die Hemmung der Oxydationsprozesse; und zwar ist es merkwürdig, daß sich nicht etwa nur die indiffe-

¹⁾ In diesem Zusammenhang ist es interessant, daß die Aldehyd-Aminosäureverbindungen (Methylenverbindungen) nach Versuchen von Prof. Franzen in wässriger Lösung weitgehend in ihre Komponenten dissoziiert sind.

²⁾ Overton, Studien über die Narkose, S. 143; hier auch Literatur.

renten Stoffe addieren, wie Urethan und Alkohol, Urethan und Thymol usw., sondern auch Blausäure und Urethan, Blausäure und Methylalkohol, Aldehyd und Urethan usw.¹⁾ Nun wirkt 0,03% Propionaldehyd gar nicht auf die Oxydationen, 0,06% hemmt um etwa 50%, aber teils irreversibel; die Aldehydkonzentration 0,06% ist also direkt oder indirekt giftig, 0,03% nicht. Ich vermischte eine hemmende Lösung von Äthylurethan und eine hemmende Lösung von Propionaldehyd zu gleichen Teilen; die durch diese Mischung erzielte Hemmung war vollständig reversibel. (Dieser Versuch beleuchtet auch recht deutlich die Vorteile der «Mischnarkose».)

Schließlich fragt es sich noch, wie gut die Aldehydkonzentrationen definiert sind. Wenn die Konzentration a hemmt, ist die Konzentration $\frac{1}{2} a$ ²⁾ fast oder ganz unwirksam. Daraus folgt, daß die Aldehydkonzentration während des Versuchs, falls sie überhaupt merklich abnimmt, zwischen a und $\frac{1}{2} a$ liegt.

Versuche.

Als Material wurden wieder junge Erythrocyten von Gänsen benutzt; die Technik der O₂-Bestimmungen war die früher beschriebene.³⁾ 2 ccm einer durch Zentrifugieren konzentrierten Blutkörperchensuspension wurden immer 3mal mit der zu prüfenden Lösung (20 ccm) gewaschen. Die Suspensionsflüssigkeit war die «Lockesche» Flüssigkeit,³⁾ der die Aldehyde in den angegebenen Konzentrationen zugesetzt waren.

Um zu prüfen, ob die Hemmung reversibel war, wurde insofern teilweise von der früheren Technik abgewichen, als häufig nur 2 Proben in die Zehrungsgläschen (3,2 ccm) eingeschlossen, die anderen beiden in den Zentrifugiergläsern (auf dem Volumen 20 ccm) gelassen wurden; diese Proben blieben eine bestimmte Zeit im Thermostaten, wurden dann zentrifugiert, maximal gesättigt, 3mal mit Lockescher Lösung gewaschen und in die Zehrungsgläschen (3,2) eingefüllt.

Der Inhalt der Haldane-Barcroft'schen Absorptionsgefäße war 32 ccm, abzüglich der eingefüllten Flüssigkeiten, die zur Bestimmung verwendete Blutmenge 1,8 ccm, sodaß die angegebenen Druckverminderungen ein direktes Maß für den Sauerstoffverbrauch sind. Die angegebenen Werte für p sind die abgelesenen Druckverminderungen in Millimeter Wasser, abzüglich 3 mm.

¹⁾ Die einzige Ausnahme bildet bis jetzt Chloralhydrat + Blausäure. Chloralhydrat addiert sich nicht nur nicht zur Blausäure, sondern vermindert die Blausäurewirkung ganz erheblich (Cyanhydrinbildung?).

²⁾ Von Anfang an.

³⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LXIX, S. 452 und Bd. LXX, S. 413.

Die Temperatur des Thermostaten, in dem die Zellen atmeten, war etwa 29,5°.

1. Formaldehyd. Die Konzentration der Stammlösung jodometrisch festgestellt.

$$\text{a) } 1 \text{ Std. } 20 \text{ Min. } \left\{ \begin{array}{l} \text{in Locke : } p = -80 \quad t = 16 \\ \text{» } 0,003\% \text{ : } p = -33 \quad t = 16. \end{array} \right.$$

Von dem gleichen Material 2 Proben ca. 1½ Std. in Locke und in 0,003% Formaldehyd, dann gewaschen in Locke

$$1 \text{ Std. } 45 \text{ Min. } \left\{ \begin{array}{l} \text{aus Locke : } p = -85 \quad t = 17 \\ \text{» } 0,003\% \text{ : } p = -80 \quad t = 17 \end{array} \right.$$

$$\text{b) } 1 \text{ Std. } 20 \text{ Min. } \left\{ \begin{array}{l} \text{in Locke : } p = -81 \quad t = 17 \\ \text{» } 0,003\% \text{ : } p = -40 \quad t = 17. \end{array} \right.$$

Von dem gleichen Material 2 Proben 1 Std. 20 Min. in Locke und 0,003%, dann gewaschen in Locke

$$1 \text{ Std. } 30 \text{ Min. } \left\{ \begin{array}{l} \text{aus Locke : } p = -80 \quad t = 17 \\ \text{» } 0,003\% \text{ : } p = -71 \quad t = 17. \end{array} \right.$$

2. Acetaldehyd.

$$1 \text{ Std. } \left\{ \begin{array}{l} \text{in Locke : } p = -77 \quad t = 18 \\ \text{» } 0,06\% \text{ : } p = -31 \quad t = 18 \end{array} \right.$$

$$1 \text{ Std. } \left\{ \begin{array}{l} \text{aus Locke : } p = -67 \quad t = 18 \\ \text{» } 0,06\% \text{ : } p = -64 \quad t = 18. \end{array} \right.$$

3. Propionaldehyd.

$$1\frac{1}{2} \text{ Std. } \left\{ \begin{array}{l} \text{in Locke : } p = -67 \quad t = 16 \\ \text{» } 0,06\% \text{ : } p = -31 \quad t = 16 \end{array} \right.$$

$$1\frac{1}{2} \text{ Std. } \left\{ \begin{array}{l} \text{aus Locke : } p = -59 \quad t = 16 \\ \text{» } 0,06\% \text{ : } p = -45 \quad t = 16. \end{array} \right.$$

Hieraus geht hervor, daß Propionaldehyd nur teilweise reversibel wirkt. Deshalb wurde der folgende Additionsversuch unternommen.

$$1 \text{ Std. } \left\{ \begin{array}{l} \text{in Locke : } p = -52 \quad t = 17 \\ \text{» } 1,75\% \text{ Urethan, } 0,03\% \text{ Aldehyd : } p = -23 \quad t = 17 \\ \text{» } 1,75\% \text{ Urethan : } p = -51 \quad t = 17 \\ \text{» } 0,03\% \text{ Aldehyd : } p = -50 \quad t = 17 \end{array} \right.$$

$$1 \text{ Std. } \left\{ \begin{array}{l} \text{aus Locke : } p = -48 \quad t = 17 \\ \text{» } 1,75\% \text{ Urethan, } 0,03\% \text{ Aldehyd : } p = -51 \quad t = 17. \end{array} \right.$$

0,03% Propionaldehyd hemmt also völlig reversibel.

4. Butyraldehyd (n.).

1 Std.	{ in Locke : p = — 49 t = 17
	{ 0,06% : p = — 23 t = 17
1 Std.	{ aus Locke : p = — 47 t = 17
	{ 0,06% : p = — 50 t = 17.

5. Butyraldehyd (iso).

1 Std.	{ in Locke : p = — 79 t = 16
	{ 0,07% : p = — 42 t = 16
1 Std.	{ aus Locke : p = — 67 t = 16
	{ 0,07% : p = — 60 t = 16.

Dieses Aldehyd hemmt also nicht völlig reversibel; die Atmung, die während seiner Einwirkung um 50% gesunken ist, ist nach dem Auswaschen noch um 10% niedriger als Kontrolle.

6. Valeraldehyd (iso).

1 Std.	{ in Locke : p = — 69 t = 16
	{ 0,03% : p = — 37 t = 16
1 Std.	{ aus Locke : p = — 67 t = 16
	{ 0,03% : p = — 70 t = 16.

7. Furfurol.

1 Std.	{ in Locke : p = — 64 t = 16
	{ 0,03% : p = — 40 t = 16
1 Std.	{ aus Locke : p = — 65 t = 16
	{ 0,03% : p = — 60 t = 16.