

# Über die schädigende Wirkung der Kohlensäure auf rote Blutkörperchen.

Von

**W. Patzschke.**

---

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Hamburg (Allgemeines Krankenhaus Hamburg-Eppendorf.)

(Der Redaktion zugegangen am 16. November 1919.)

---

---

Es ist eine bekannte Tatsache, daß gewisse Gifte im Körper sich anders verhalten, als man es nach ihrer Einwirkung auf Blutkörperchen im Experiment erwarten sollte. Eine Verstärkung von hämolytischen und methämoglobinbildenden Giften erzielt man zuweilen durch die Kohlensäure. So fand v. Mering bei Untersuchungen der Wirkung des chlorsauren Kali, daß mit Kohlensäure gesättigtes Blut viel rascher und stärker Methämoglobin bildet, als arterielles. Dies gilt aber nicht nur für das chlorsaure Kali, sondern für fast alle methämoglobinbildenden Gifte. Nach Kobert unterscheidet man als Methämoglobinbildner: Salze, oxydierende, reduzierende Substanzen und solche, die in keine der genannten Gruppen passen. Da aber die Salze sowohl reduzieren als auch oxydieren und bei der Methämoglobinbildung der Reduktion stets eine Oxydation folgt, so ist es praktischer, sie einzuteilen in anorganische und organische Methämoglobinbildner, denen eine primäre Oxydation und eine nach erfolgter Reduktion stattfindende Aktivierung des aufgenommenen Sauerstoffs gemeinsam ist.

## A. Anorganische Methämoglobinbildner.

Untersucht wurde zunächst das chlorsaure Kali, das nach der von uns gewählten Versuchsanordnung in bei weitem

stärkeren Maße wirkt, als man nach den v. Meringschen Resultaten erwarten sollte.

Versuchsordnung:

Verwendet wurde defibriniertes Menschenblut in 5% Aufschwemmung, das nicht älter als 2 Tage war. Zu 1,0 ccm dieser Blutaufschwemmung wurden von einer bestimmten Lösung fallende Mengen (1,0 bis 0,1 ccm) hinzugefügt. Die Kohlensäure wurde aus dem Kippschen Apparat vor Zusatz der Salzlösungen nicht länger als 5 Sekunden vorsichtig eingeleitet, die Versuchsreihen im Brutschrank bis zu 6 Stunden beobachtet. Die Blutveränderungen waren so, daß schon makroskopisch Methämoglobinbildung festzustellen war. Dies geschah außerdem noch spektroskopisch.

1a. 5% Blut	5% KClO <sub>3</sub>	
1,0 + 1,0 =	}	nach 30 Minuten unverändert.
1,0 + 0,5 =		
1,0 + 0,3 =		
1,0 + 0,1 =		

Nach Verlauf von 2 Stunden ist das Blut bis zum 3. Röhrchen dunkelbraun gefärbt, im 4. Röhrchen (0,1 ccm) eine Spur bräunlich. Spektroskopisch Methämoglobin nachweisbar. Bei Zimmertemperatur war nach 4 Stunden noch keine Veränderung eingetreten.

1b. 5% CO <sub>2</sub> Blut	5% KClO <sub>3</sub>	
1,0 + 1,0 =	nach 5 Minuten	Braunfärbung
1,0 + 0,5 =	" 5 "	" "
1,0 + 0,3 =	" 5 "	" "
1,0 + 0,1 =	Braunfärbung abnehmend.	

Nach 30 Minuten kaffeebraune Färbung. Methämoglobin spektroskopisch stark positiv.

2a. 5% Blut	1% KClO <sub>3</sub>	
1,0 + 1,0 =	}	nach 2 Stunden unverändert.
1,0 + 0,5 =		
1,0 + 0,3 =		
1,0 + 0,1 =		

Nach 4 Stunden bis zum 3. Röhrchen rötlichbraune Verfärbung, nach weiteren 2 Stunden keine Veränderung mehr. Im 4. Röhrchen auch spektroskopisch Methämoglobin negativ.

2b.	5% CO <sub>2</sub> Blut	1% KClO <sub>3</sub>	
	1,0 + 1,0 =	nach 10 Minuten	bräunlich
	1,0 + 0,5 =	„ 10 „	„
	1,0 + 0,3 =	schwach	bräunlich
	1,0 + 0,1 =	„	„

Nach 30 Minuten kaffeebraune Färbung, nach unten zu mehr kastanienbraun. Nach 2 Stunden grünlichschwarze Verfärbung in allen Röhren. Nach 4 Stunden hat sich ein festhaftender Bodensatz von zusammengebackenen Blutkörperchen gebildet bis zum 3. Röhren. Methämoglobin und Hämatin ++.

3a. Versetzt man arterielles Blut mit einer 1%igen KClO<sub>3</sub>-Lösung, so gelingt es nach 6stündigem Aufenthalt der Röhren im Brutschrank nicht, eine Methämoglobinbildung zu erzielen, dagegen mit venösem Blut in kurzer Zeit:

3b.	5% Blut	1% KClO <sub>3</sub>	
	1,0 + 1,0 =	} nach 30 Minuten	kastanienbraune Färbung
	1,0 + 0,5 =		
	1,0 + 0,3 =	} unverändert.	
	1,0 + 0,1 =		

Nach 2 Stunden kaffeebraune bis rotbraune Färbung. 0,1 ist unverändert. Nach 6 Stunden ist beim 1. und 2. Röhren der Bodensatz fest agglutiniert, das 3. Röhren dunkelbraun, das 4. Röhren Spur bräunlich.

Die Kohlensäure-Blut-Kontrollen waren auch bei 2maligem Einleiten von Kohlensäure (5 Sekunden lang) nach 6stündigem Aufenthalt im Brutschrank negativ auf Methämoglobin.

Bei Einwirkung auf eine nicht weiter behandelte, d. h. wesentlich Oxyhämoglobin enthaltende Blutaufschwemmung bildet also im Brutschrank eine 1%ige Kalichloricum-Lösung (bis 0,1 ccm herab) erst nach 4 Stunden Methämoglobin, während dies mit kohlensäurehaltigem Blut bereits nach 10 Minuten geschieht. In diesen Röhren setzt sich oft schon nach 2—3 Stunden eine siegellackförmige Kuppe von zusammengeballten Blutkörperchen so fest ab, daß es auch bei starkem Schütteln nicht gelingt, sie wieder zu lösen. Darüber befindet sich eine klare Schicht des verdünnten Serums, in der nicht nur Methämoglobin, sondern auch Hämatin spektroskopisch

nachweisbar ist. Durch Zusatz einer 1‰igen Lösung von Kalichloricum wird arterielles Blut nicht mehr verändert. Dagegen tritt bei kohlenensäurehaltigem Blut spätestens nach einer halben Stunde eine mehr oder minder starke Methämoglobinbildung ein.

Vergleichende Betrachtungen führen zu dem Ergebnis, daß durch die Kohlensäure etwa eine Verstärkung um das 50—100fache stattfindet. Wiederholtes Einleiten von Kohlensäure beschleunigt den Ablauf der Reaktion erheblich.

#### Einfluß der Temperatur.

Stellt man die Röhren bei höheren Temperaturen auf, so erzielt man nach Zusatz von chloresurem Kali eine Beschleunigung<sup>1)</sup>, keine Verstärkung selbst. Es ist bemerkenswert, daß schon durch Erhöhung um wenige Grade ein bedeutender Unterschied konstatiert werden kann. Untersucht wurde bei 20°, 36° und 42° C. Die Flüssigkeiten waren vorgewärmt. Dabei ergaben sich folgende Unterschiede:

42°	CO <sub>2</sub> Blut	1‰ KClO <sub>3</sub>	
	1,0 + 1,0 =	Braunfärbung nach 2 Minuten	
	1,0 + 0,5 =	" "	" "
	1,0 + 0,3 =	" "	↓ "
	1,0 + 0,1 =	" "	10—15 Minuten
37°	CO <sub>2</sub> Blut	1‰ KClO <sub>3</sub>	
	1,0 + 1,0 =	Braunfärbung nach 10—15 Minuten	
	1,0 + 0,5 =	" "	" "
	1,0 + 0,3 =	" "	↓ "
	1,0 + 0,1 =	" "	ca. 30 "
20°	CO <sub>2</sub> Blut	1‰ KClO <sub>3</sub>	
	1,0 + 1,0 =	Braunfärbung nach 25—30 Minuten	
	1,0 + 0,5 =	" "	" "
	1,0 + 0,3 =	" "	↓ "
	1,0 + 0,1 =	" "	45 Minuten.

Bei 42° tritt bei großen Dosen von Kalichloricum eine Methämoglobinbildung fast sofort ein, im Brutschrank bei 37°

<sup>1)</sup> Unter Verstärkung verstehe ich den Einfluß der Erscheinungen bei Herabsetzung der wirksamen Dosis, unter Beschleunigung nur den rascheren Eintritt.

nach 10—15 Minuten. Ähnliche Resultate wie mit dem chlorsauren Kali erhält man auch mit dem ebenfalls geprüften chlorsauren Natrium.

#### Versuche mit Natriumnitrit.

Das Natriumnitrit, das nach Ansicht der modernen Chemie inaktiven Sauerstoff an sich reißt und ihn aktiv wieder abgibt, gehört zu der zweiten methämoglobinbildenden Gruppe, bei der nach stattgefundener Reduktion eine Oxydation erfolgt. Wenn auch praktisch ohne besondere Bedeutung, so führe ich es mit an, weil es die Verstärkung der Methämoglobinbildungen durch Kohlensäure in fast noch schönerer Weise als das chlorsaure Kali zeigt. Ein Protokoll möge dies kurz erläutern.

5% Blut  $\text{NaNO}_2$  1:10000

1.0 + 1.0 =	nach 1 Stunde Spur bräunlich, nach 6 Stunden braunrot
1.0 + 0.5 =	schwach bräunlich
1.0 + 0.3 =	} unverändert.
1.0 + 0.1 =	

5%  $\text{CO}_2$  Blut  $\text{NaNO}_2$  1:10000

1.0 + 0.1 =	nach 1—3 Minuten kaffeebraun
1.0 + 0.5 =	" 1—3 " "
1.0 + 0.3 =	" 1—3 " "
1.0 + 0.1 =	" 1—3 " braunrot.

Arteriellcs Blut weist erst nach 6 Stunden eine Veränderung beim 1. Röhrcchen (schwach braunrote Färbung) auf. Mit venösem Blut findet bei derselben Dosierung eine Braunfärbung der Blutkörperchen schon nach 3—5 Minuten bis zum 4. Röhrcchen herab statt. Selbst bei einer Verdünnung 1:100000 ist mit venösem Blut Methämoglobin nach einer halben Stunde bis zum 2. Röhrcchen nachweisbar (Zusatz von 0,5 ccm). Ähnlich verhält sich Kaliumnitrit.

#### B. Organische Methämoglobinbildner.

Viel geringer ist die Wirkung der Kohlensäure bei der Methämoglobinbildung durch Pyrogallussäure. Hier tritt bei Verwendung einer 1%- oder 1‰igen Lösung von Pyrogallol auf venöses Blut die Braunfärbung nur mehrere Minuten früher

ein. Eine Verstärkung findet nur um einige Röhrchen statt. Interessanter sind in vieler Hinsicht die Versuche mit Anilin und Nitrobenzol. Verwendet man eine  $2\frac{1}{2}\%$ ige Lösung in physiologischer Kochsalzlösung, so zeigt sich bei kohlenensäurehaltigem Blute eine langsam eintretende Hämolyse, die nach  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde total ist, bis zu Dosen von 0,3 ccm herab, bei der Kontrolle ohne Kohlensäure dagegen eine Nachlösung erst nach 4—6 Stunden.

Ganz andere Resultate bekommen wir jedoch, wenn wir eine 1%ige Lösung von Anilin aufs Blut einwirken lassen:

5% Blut	1% Anilin	
1,0	+ 1,0	=
1,0	+ 0,5	=
1,0	+ 0,3	=
1,0	+ 0,1	=

} nach 12 Stunden unverändert.

CO <sub>2</sub> Blut	5% 1% Anilin	
1,0	+ 1,0	=
1,0	+ 0,5	=
1,0	+ 0,3	=
1,0	+ 0,1	=

} nach 2—4 Stunden nach 2—3 maligem Einleiten von CO<sub>2</sub> eine Braunfärbung  
Spektroskopisch Methämoglobin ++  
Kontrolle 0.

Sauerstoffhaltiges Blut ist nach 12 Stunden vollkommen unverändert, das kohlenensäurehaltige hat Methämoglobin bis 0,1 ccm herab gebildet. Ähnlich verhält sich Nitrobenzol, das in physiologischer Kochsalzlösung fast unlöslich ist. Eine 1%ige Emulsion von Nitrobenzol in Kochsalzlösung löst venöses Blut nach  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde, arterielles Blut nach ungefähr 6 Stunden bis zu Dosen von 0,5 ccm herab. Die 1‰ige Emulsion verwandelt die sauerstoffhaltigen Blutkörperchen nicht, während es mit venösem Blut nach 10—12 Stunden gelingt, eine Methämoglobinbildung bis 0,1 ccm herab zu erzielen, ja sogar noch bei einer Verdünnung von 1 : 10000 bis 0,5 ccm herab. Die Kohlensäurekontrollen ohne Nitrobenzolzusatz waren natürlich negativ.

5% Blut	Nitrobenzol	1‰	
1,0	+ 1,0	=	
1,0	+ 0,5	=	
1,0	+ 0,3	=	
1,0	+ 0,1	=	

} nach 12 Stunden keine Veränderung.  
Methämoglobin spektroskopisch 0.

CO <sub>2</sub> Blut 5%	Nitrobenzol 1%	
1,0 + 1,0 =	}	nach 12 Stunden kaffeebraune Färbung. Spektroskopisch Methämoglobin ++.
1,0 + 0,5 =		
1,0 + 0,3 =		
1,0 + 0,1 =		

Ebensowenig wie beim Anilin ist es beim Nitrobenzol bisher gelungen, im Reagenzglas an Menschen-Blutkörperchen ohne CO<sub>2</sub> eine Methämoglobinbildung hervorzurufen. Diese Versuche machen es wahrscheinlich, daß bei Einwirkung dieser Gifte im Organismus die Kohlensäure eine Umwandlung in Methämoglobin bedingt, das dann weiter zu Hämatin abgebaut wird.

#### Erklärung der Kohlensäurewirkung.

Der Gedanke liegt nahe, anzunehmen, daß es sich bei der Kohlensäurewirkung um eine einfache Wirkung der Säure handle. Dann müßten aber so geringe Mengen von Säuren, die an sich keine Veränderungen an Blutkörperchen hervorrufen, eine ähnliche Verstärkung machen, wie die mit Kohlensäure beladenen Blutkörperchen bei Zusatz von methämoglobinbildenden Giften. Das ist aber nicht der Fall. Mehr Aufschluß scheinen uns die physiologisch-chemischen Arbeiten von Hamburger, Höber und anderen zu geben. Sie fanden, daß die roten Blutkörperchen durch Kohlensäure elektrisch umgeladen und dadurch für bestimmte Anionen durchgängig gemacht werden. Wollte man diese Theorie auf obige Versuche anwenden, so würde das bedeuten, daß auch Anionen unserer Lösungen in die kohlensäurehaltigen Blutkörperchen eindringen und Methämoglobin bilden. Die Versuche, die ich hierauf ausgeführt habe, sprechen dafür, daß eine lockere Bindung von Salzen nur an den mit Kohlensäure beladenen Blutkörperchen stattfindet. Blutkörperchen in 5%iger Aufschwemmung wurden mit gleichen Teilen einer 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub>igen Lösung von Kalichloricum versetzt und auf 6 Röhren zu 20 ccm verteilt im Brutschrank 15 Minuten stehen gelassen. Eine 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub>ige Kalichloricumlösung wählte ich deshalb, weil sie arterielles Blut, wie obige Versuche dartun, überhaupt nicht mehr verändert, bei venösem erst nach 30 Minuten eine beginnende Methämoglobinbildung

eintritt. Ich leitete nun in 3 Röhrchen Kohlensäure ein, ließ sie 5, 10 und 15 Minuten im Brutschrank einwirken und wusch nach dieser Zeit das arterielle sowie das venöse Blut dreimal mit physiologischer Kochsalzlösung, wodurch also die Kalichloricumlösung durch reine physiologische Kochsalzlösung ersetzt wurde. Die jetzt vorgenommene spektroskopische Untersuchung ergab noch keinen Methämoglobinstreifen. Jetzt leitete ich in alle Röhrchen Kohlensäure ein mit dem Erfolg, daß nach mehrstündigem Aufenthalt im Brutschranke in den 3 zuerst mit Kohlensäure behandelten Röhrchen spektroskopisch Methämoglobin nachweisbar war, in den arteriellen jedoch nicht. Nach diesem später wiederholten Versuch, der zu demselben Ergebnis führte, dürfen wir annehmen, daß durch die Kohlensäure eine lockere Bindung der Salze an den Blutkörperchen stattfindet.

Es erhob sich nun die weitere Frage, ob die Kohlensäure an den Blutkörperchen oder dem Hämoglobin selbst Veränderungen hervorruft. Zu diesem Zwecke untersuchte ich zunächst mit destilliertem Wasser gelöstes Blut. Es verhielt sich gegenüber chlorsaurem Kali genau so wie Blutkörperchen in physiologischer Aufschwemmung. Außerdem prüfte ich noch Hämoglobinlösungen, die fast ganz von Stroma und Verunreinigungen befreit waren, nach einer Methode von Schulz<sup>1)</sup>. Mehrmals gewaschene Menschenblutkörperchen wurden mit der 3fachen Menge destillierten Wassers gelöst und mit der gleichen Menge gesättigter Ammoniumsulfatlösung versetzt. Aus dieser Lösung schieden sich nach einiger Zeit Hämoglobinkristalle aus. Diese löste ich wieder und kristallisierte sie zweimal in der gleichen Weise durch Zusatz von Ammoniumsulfatlösung um. Dadurch wird jedenfalls der größte Teil des Stromas und anderer Eiweißstoffe entfernt. Trotzdem fand ich wieder dieselben Resultate, d. h. die kohlenensäurehaltige Hämoglobinlösung bildete nach derselben Zeit wie die kohlenensäurehaltige Blutkörperchenaufschwemmung durch Kalichloricum bedingtes Methämoglobin.

Diesen Versuch wiederholte ich mit Waschblut, das mit

<sup>1)</sup> Zitiert aus: Chemie der Eiweißkörper von Prof. Cohnheim 1911. St. 357.

destilliertem Wasser gelöst wurde und das ich in dem Kutscher-Steudelschen Äther-Extraktionsapparat über 1 Stunde von lipoidlöslichen Substanzen befreite. Auch hier trat nach Einleiten von Kohlensäure in die mit 1%iger Kalichloridlösung beschickten Röhren eine Methämoglobinbildung ein, die demnach nicht an die Anwesenheit des Stromas geknüpft sein kann.

Es ist also sehr wahrscheinlich, daß die Kohlensäure am Hämoglobin selbst Veränderungen hervorruft und nicht am Stroma der Blutkörperchen, da sich Blutkörperchenaufschwemmungen, gelöstes Blut sowie Hämoglobinlösungen gleich verhalten. Daß übrigens die Kohlensäure bei der Sauerstoffbindung des Blutes eine Rolle spielt, ist schon seit den Arbeiten von Barcroft bekannt. Erwähnt sei noch, daß Einleiten von Wasserstoff oder Stickstoff an Stelle der Kohlensäure zu einer Methämoglobinbildung nicht führt, d. h. wir haben es nicht mit einem auf Reduktion beruhenden Vorgang zu tun.

Alle angestellten Versuche zeigen uns, daß wir in den venösen Blutkörperchen labile, gegenüber gewissen Schädlichkeiten wenig widerstandsfähige Zellen vor uns haben, im Gegensatz zu den sauerstoffhaltigen Körperchen.

Verhalten von Kohlensäure und sauerstoffhaltigen roten Blutkörperchen in hypotonischen und isotonischen Lösungen.

Ich prüfte dann noch die Widerstandsfähigkeit der Blutkörperchen in hypotonischen Kochsalzlösungen und fand dabei, daß venöses Blut bei viel höherer Konzentration in Lösung geht, als arterielles. So werden in einer 0,6%igen Kochsalzlösung Blutkörperchen, in die wir 3 Sekunden Kohlensäure eingeleitet hatten, schwach partiell, in einer 0,425%igen sofort ganz gelöst, während die sauerstoffhaltigen Blutkörperchen erst bei einer Konzentration unter 0,45% eine eben beginnende Lösung aufweisen. Mit schwachen Salzsäurelösungen erzielt man übrigens einen ähnlichen Effekt, bei Verwendung einer 0,5%igen Kochsalzlösung.

Im Tierexperiment fanden wir obige Versuche bestätigt. Das aus der Vena jugularis einer Katze entnommene Blut wurde in einer 0,7%igen Kochsalzlösung partiell gelöst, das aus der

Art. carotis jedoch nicht. Sauerstoff schützt also die Blutkörperchen in hypotonischen Kochsalzlösungen vor einer Auflösung, die Kohlensäure befördert sie. Demnach müßte auch in einer physiologischen Aufschwemmung von Blut durch wiederholtes Einleiten von Sauerstoff ein Zugrundegehen der roten Blutkörperchen verzögert, durch die Kohlensäure dagegen ein Absterben beschleunigt werden können. Dieses ist nun tatsächlich der Fall. Wir stellten, um schneller zum Ziele zu gelangen, mit gleichen Teilen physiologischer Kochsalzlösungen versetztes defibriniertes Blut in 3 Röhren im Wasserbad bei 40° C. auf und leiteten in das erste dauernd langsam Sauerstoff, in das zweite aus dem Kippschen Apparat Kohlensäure so vorsichtig ein, daß ein Schäumen des Blutes vermieden wurde. Ein drittes Röhren diente uns als Kontrolle. Nach 8 Stunden war bei der mit Kohlensäure gesättigten Aufschwemmung bereits eine Hämolyse eingetreten, Methämoglobin nicht nachweisbar, bei der mit Sauerstoff behandelten dagegen erst nach 36 Stunden, während die Kontrolle (defibriniertes arterielles Blut) nach 24 Stunden schwach hämolytisch wurde. Diese Schutzwirkung des Sauerstoffs gegenüber Blutkörperchen ist auch praktisch zu verwerten, wenn es sich darum handelt, Blutaufschwemmungen bei hohen Temperaturen möglichst lange gebrauchsfähig zu erhalten.

Aus den übereinstimmenden Resultaten, die wir mit kohlen-säurebeladenen Blutkörperchen und Hämoglobinlösungen, die fast ganz vom Stroma befreit waren, erzielt haben, schlossen wir, daß die Kohlensäure am Hämoglobin Veränderungen hervorruft. Das Verhalten der mit Kohlensäure behafteten Blutkörperchen in hypotonischen Kochsalzlösungen scheint dem zu widersprechen. Um diesen Widerspruch zu lösen, müssen wir annehmen, daß das Hämoglobin am Stroma nicht einfach mechanisch im Stroma enthalten ist, sondern daß es mit dem Stroma sich in irgend einer chemischen Bindung befindet.

### Zusammenfassung.

Nach Reagenzglasversuchen verstärkt die Kohlensäure die Wirkung anorganischer methämoglobinbildender Blutgifte um

das 50—100fache. Höhere Temperaturen beschleunigen den Eintritt der Reaktion bedeutend. Beim Anilin und Nitrobenzol können wir am menschlichen Blut überhaupt erst durch Einleiten der Kohlensäure eine Methämoglobinbildung im Reagenzglas beobachten. Diese Versuche machen es wahrscheinlich, daß nur im venösen Kreislauf durch die Kohlensäure gewisse Gifte ihre Wirkung entfalten können. Sie geben uns zugleich eine Erklärung dafür, daß schon geringe Mengen dieser Substanzen genügen, um im Körper Vergiftungserscheinungen hervorzurufen. Die Verstärkung der Methämoglobinbildung durch Kohlensäure läßt sich nicht nur an Blutkörperchenaufschwemmungen, sondern auch an Blutkörperchenlösungen und Hämoglobinlösungen, die zum größten Teile vom Stroma befreit sind, erzielen. Man kann also annehmen, daß die Kohlensäure am Hämoglobin Veränderungen hervorruft, durch die eine Methämoglobinbildung begünstigt wird.

Mit Kohlensäure beladene Blutkörperchen sind labile, Schädlichkeiten leicht zugängliche Zellen. Sauerstoff dagegen schützt, dauernd eingeleitet, die Blutkörperchen ziemlich lange Zeit vor dem Untergang.

#### Literatur.

1. J. v. Mering. Das chlorsaure Kali, seine physiologischen, toxischen und therapeutischen Wirkungen. Berlin 1885.
2. Fritz Sachs und Friedemann. Biochem. Zeitschr. Bd. 12 (1908).
3. F. Sachs. ebenda.
4. W. Patzschke und K. Jaudas. Über die hämolytische Wirkung der Kohlensäure usw. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 28 (1919).
5. Kobert. Lehrbuch der Intoxikationen.
6. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper.
7. Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe (1914).
8. Jon Barkroft. The dissociation curve of Blood. Journal of Phys. 39 (1909/10).
9. Hamburger, Zeitschr. f. Biologie Bd. 28. S. 405.