

Neue histologische und biologische Befunde des Sauerstoffhaushaltes der Zelle.

Von
Dr. Ernst Sehrt (Freiburg).

(Eingegangen am 26. August 1929.)

I. Körperzelle und Sauerstoff.

In den Lungencapillaren nimmt das Hämoglobin den Sauerstoff der Luft auf und transportiert ihn in das Gewebe des Körpers, wo er veratmet wird. Das heißt: Das Eisen des Hämoglobins vereinigt sich in den Lungencapillaren mit dem Sauerstoff zu einer dissoziierenden Verbindung und gibt ihn in den Gewebscapillaren, wo der Sauerstoffdruck niedriger ist, wieder ab. Der eigentliche Gasaustausch zwischen Capillarwand und Gewebe vollzieht sich wahrscheinlich so, daß durch Abgabe des Sauerstoffes aus dem Hämoglobin des arteriellen Blutes, aus dem Oxyhämoglobin, die etwa 70fach schwächere Säure, das reduzierte Hämoglobin entsteht. Bei diesem Vorgang wird Alkali aus seiner Bindung an den Blutfarbstoff frei und es kann entsprechend mehr Kohlensäure gebunden werden, die aus dem Gewebe stammt. In der Lunge wird dann wieder durch Oxydation Oxyhämoglobin gebildet, wobei diese Säure durch Massenwirkung mit der Kohlensäure in Konkurrenz um das vorhandene Alkali tritt. Die Kohlensäurebindung des Blutes nimmt ab und die Kohlensäureabdunstung in der Lunge wird erleichtert.

Hier interessiert indessen zunächst, wie weit die wissenschaftliche Erkenntnis in der Frage vorgedrungen ist, was aus dem Sauerstoff von dem Augenblick seines Eintritts in die Gewebsflüssigkeit bzw. in das Gewebe und zuletzt in den Raum der Körperzelle wird, wo dieses Element letzten Endes das Leben der Zelle im eigentlichen Sinne erhält. Sind die oben geschilderten Vorgänge in und in der nächsten Umgebung der Capillarwand mit einiger Sicherheit als bestehend anzusehen, so ist der Weg von der Capillarwand bis in das eigentliche Innere der Zelle noch völlig unbekannt. Erst in der Zelle selbst ist der Sauerstoff wieder dem biologischen und histologischen Erkennen greifbar.

Durch Warburgs klassische Arbeiten ist festgestellt: Der durch das Hämoglobin zur Zelle transportierte Sauerstoff ist molekularer Sauerstoff. Er kann die Nährstoffe der Zelle bzw. die Endabbaustufen derselben nicht verbrennen, ebensowenig wie der molekulare Sauerstoff der

Luft, natürlich Keimfreiheit der zu verbrennenden Stoffe vorausgesetzt, eine Aminosäurelösung, oder Kohlehydrate oder Fette oxydieren kann in der kurzen Zeit, die die Zelle für ihre energetischen Leistungen und den Stoffwechsel, also für ihr Leben nötig hat. Eiweißlösungen, die im Reagensglas Jahre zu ihrer Oxydation brauchen, werden offenbar in der Zelle selbst in wenigen Minuten ja vielleicht Sekunden oxydiert. Um das organische Molekül der Nährstoffe zu verbrennen, muß der Sauerstoff erst aktiviert werden und das geschieht durch den Valenzwechsel des in jeder Zelle vorhandenen zweiwertigen Zelleisens. Das heißt: Der molekulare Sauerstoff reagiert in der Zelle mit dem zweiwertigen Eisen derart, daß höherwertiges Eisen entsteht, das den (aktivierten) Sauerstoff auf das organische Molekül überträgt und so katalytisch, oxydationsbeschleunigend wirkt. Im Augenblick der vollzogenen Übertragung entsteht wieder zweiwertiges Eisen. — Nicht bekannt ist physiologisch die Bindung des Eisens in der Zelle, die das Schwermetall erst in den Stand setzt, katalytisch zu wirken. Für den Reagensglasversuch hat *Warburg* eindeutig nachgewiesen, daß es eine Eisenpyrrolstickstoffverbindung ist, die die Oxydation der Aminosäuren katalysiert. Recht dunkel ist im Versuch noch die Oxydation der Kohlehydrate und Fette, sicher ist nur das eine, daß auch hier das Eisen im Mittelpunkt der Oxydationsvorgänge steht, denn Blausäure, das mit dem Eisen reversible Komplexverbindungen eingeht, hemmt nicht nur die Oxydation der Aminosäuren, sondern auch die der beiden anderen Hauptnährstoffe. — Bekannt dagegen ist in der Zelle der Ort der Sauerstoffwirkung. Er ist physiologisch wie histologisch sichergestellt: das Altmannsche Granulum. Histologisch läßt sich die Sauerstoffübertragung gut durch die Oxydasereaktion, die intracelluläre Indophenolblaubildung nachweisen und auf das Körnchen lokalisieren. Der aktivierte Sauerstoff bildet, wenn man einen Gefrierschnitt mit der Mischung von α -Naphthol und Dimethylparaphenyldiaminbase, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, zusammenbringt, auf der Oberfläche des Granulums Indophenolblau, das sich dort ziemlich fest niederschlägt. Während, wie gesagt, physiologisch die Bindung des Eisens, in der es erst katalytisch wirksam ist, auch durch die geistvollen Belichtungsversuche *Warburgs* nicht festgestellt werden konnte, wurde in den letzten Jahren nachgewiesen, daß das Altmannsche Granulum zum weitaus größten Teil aus Phosphatiden besteht und zwar das Granulum der stabilen Oxydase aus gesättigten Phosphatiden und Cerebroside und das der labilen Oxydase (das interstitielle Körnchen des Herzmuskels) aus ungesättigten Phosphatiden. Nach Entfernung der Phosphatide durch sorgfältige Entfettung mit besonderen fettlösenden Mitteln ist die Oxydasereaktion, die histologisch feststellbare Übertragung aktivierten Sauerstoffs, z. B. bei den Leukocyten, nicht mehr möglich. In

jedem Granulum findet sich außerdem das zweiwertige Zelleisen, das bekanntlich histologisch bis jetzt nur in zwei Zellarten annähernd dargestellt werden konnte, dessen Vorhandensein aber durch die Tatsache, daß Blausäure histologisch wie im Atmungsversuch die Sauerstoffübertragung ausschließt, einwandsfrei festgestellt ist. — Offenbar sind die Phosphatide die gesuchte Bindung des Zelleisens, wenn auch der chemische Beweis noch außerhalb der Erkenntnismöglichkeit dieser Wissenschaft liegt. —

Bei allen Funktionen der Zelle spielt der gewebliche Bau, mag er nun mit dem gewöhnlichen Mikroskop feststellbar sein oder jenseits der Sichtbarkeitsgrenze liegen, eine bedeutsame Rolle und ganz besonders beim Sauerstoffumsatz des Zellhaushaltes. Hier wurde dieselbe bindend nachgewiesen. Offenbar ist für den Sauerstoffumsatz das sichtbare Altmannsche Granulum die maßgebende gewebliche Struktur. Wir müssen jedoch nach all unseren Erfahrungen auch mit solchen Granula rechnen, die sich der mikroskopischen Feststellung durch ihre Kleinheit entziehen. Die Struktur wirkt durch ihre Oberfläche physikalisch, adsorptiv (wenigstens hauptsächlich) und durch ihre chemische Substanz, wie eingangs ausgeführt wurde, erst katalytisch fermentativ (Eisen-Phosphatide). Die Oberfläche einer Struktur wirkt in einem gewissen Wirkungskreis, ihrem Adsorptionsraum, auf alle chemischen Körper, die in diese Wirkungssphäre kommen, adsorptiv, sie reißt dieselben an ihre Oberfläche, bedeckt sich mit ihnen, konzentriert sie oder lockert ihr Molekulargefüge und macht sie so der eigentlichen Katalyse, die ja sehr rasch vor sich geht, geeignet. Wir müssen annehmen, daß die Oberfläche auch auf den Sauerstoff adsorptiv zunächst wirkt und hierbei scheinen die Phosphatide an sich (es sei hier an die Meyerhofschen Untersuchungen über die Sulfhydrilgruppe, ebenso an die Tatsache, daß Sauerstoff sich in Lipoiden um das Mehrfache wie in Wasser löst, erinnert) eine besondere Bedeutung zu besitzen. Erst dann kommt es zur chemischen Reaktion mit dem Eisen. — Daß die Oberfläche die Aminosäuren an sich reißt, ist durch *Warburgs* Untersuchungen sehr klar bewiesen. Nach Belieben kann man die Oberfläche bedeckenden Aminosäuren z. B. durch die oberflächenaktiveren Narkotica von ihr verdrängen, ihre Veratmung hemmen, und diese Eiweißkörper lassen sich dann wieder in der Lösung des Reagensglases, in der die Struktur sich befindet, nachweisen. — So schließt sich hier selten klar der Ring biologischen Geschehens: Das Altmannsche Granulum reißt sowohl den Sauerstoff an sich, der sich dann mit dem zweiwertigen Eisen chemisch zur Ferriverbindung vereinigt, die ihrerseits erst dann auf die ebenfalls auf der Oberfläche des Körnchens angesammelten Zellnährstoffe katalytisch wirkt, sie in kürzester Zeit verbrennt, wobei bei der Oxydation der Aminosäuren Schwefelsäure, Ammoniak und Kohlensäure als Endprodukte entstehen. — Von

den Aminosäuren wissen wir, daß sie ausgesprochen oberflächenaktiv sind, nicht so von den Fetten und erst recht nicht von den Kohlehydraten. — Am Trockengefrierschnitt konnte die Adsorptionsfähigkeit des interstitiellen Körnchens der Herzmuskelzelle nachgewiesen werden. Adsorption ist ein typisches Beispiel eines Vorgangs der unbelebten Natur. Behandelt man einen solchen Trockengefrierschnitt mit Menschen- oder Tierfett bei einer Temperatur von 37—40°, streicht dann das Fett mit der Fingerbeere, dann mit einem feinen trockenen Läppchen ab, so daß makroskopisch nichts mehr von Fett zu sehen ist, und färbt dann mit irgendeiner beliebigen Sudanlösung, so erhält man vorzügliche Bilder der sonst mit den üblichen Fettfärbemethoden nicht darstellbaren interstiellen Körner (*Kölliker*). Entfettet man dagegen den Schnitt vorher gründlich mehrere Tage mit den für die ungesättigten Phosphatide in Betracht kommenden fettlösenden Mitteln, so ist diese künstliche Adsorption nicht mehr möglich. — Für die Eiweiße gelang der Nachweis der Adsorptionsfähigkeit, allerdings schwerer, durch Behandlung der Trockengefrierschnitte mit Lösungen von Methylenblau in verdünnter Hühnereiweißlösung. — Alle Versuche des Nachweises der Kohlehydratadsorption waren im Experiment ohne Erfolg. Sehr wahrscheinlich geschieht dieselbe in der lebenden Zelle dennoch, denn der bekannte Nachweis von Glykogen am Körnchen des Herzmuskels spricht fast bindend dafür.

II. Die Beständigkeit des Sauerstoffhaushaltes.

Über die eigentliche Natur der *Körperfermente*, zu denen auch das Atmungsferment gehört, sind unsere Kenntnisse trotz ausgedehnter Forscherarbeit noch sehr gering. Diese Fermente sind Katalysatoren, deren sich der Organismus bedient, um sonst unmeßbar langsam verlaufende chemische Reaktionen, die für die energetischen Leistungen und den Stoffwechsel der Zelle nötig sind, zu beschleunigen. Sie sind Katalysatoren biologischer Herkunft. Die Grenzen unserer Kenntnisse über sie werden ohne weiteres schon allein durch die Tatsache klar, daß wir diese Naturprodukte bis jetzt künstlich nicht herstellen können. Während man früher geneigt war, diese Fermentvorgänge als Lebensvorgänge zu betrachten, weiß man jetzt von ihnen, daß sie im Gebiet der sog. unbelebten Natur verlaufen, wobei es natürlich fraglich ist, ob es eine unbelebte Natur im strengen Wortsinn überhaupt gibt. — Im Laufe der Zeit haben wir genauer die Eigenschaften, Wirkungsart usw. der Fermente kennengelernt und ganz besonders wissenswert erschien das, was man über die Beständigkeit dieser an das stoffliche Substrat gebundenen Wirkungen erfahren hat und zwar an ägyptischem Mumienmaterial. Um so auffälliger sind diese Erkenntnisse, als man bei der holzartigen Beschaffenheit, z. B. des Mumienmuskels, von dem Erhalten-

sein eines Zelleibs nicht gut sprechen kann. Immerhin ist man erstaunt, an dem längere Zeit in Wasser aufgeweichten Mumienmuskel histologisch noch sehr deutlich die Bindegewebsstruktur der Muskelsepten und den Bau der arteriellen Gefäße erkennen zu können. — Noch auffallender ist allerdings der Nachweis von Eiweiß im mehrtausendjährigen Mumienmuskel, einer Substanz, die mit zu den vergänglichsten des tierischen Körpers gehört.

Über Fermentwirkungen, die durch das erhaltene Eiweiß bedingt sind, hat zuerst *v. Hansemann* wichtige Mitteilungen gemacht. Es gelang ihm, an Mumienmaterial, das aus der Zeit 2000, 1000 und 250 v. Ch. stammte, eine positive *Präcipitinreaktion* zu erhalten. Er hatte Muskelstückchen extrahiert, das Extrakt dem Blutserum vorher mit Menschenserum gespritzter Kaninchen zugesetzt und so die für die Präcipitinreaktion typische Trübung erzielt. Diese Untersuchungen wurden dann von *Uhlenhuth* nachgeprüft und nicht bestätigt. Dagegen konnte dieser Forscher noch einen viel schwerwiegenderen Beweis für das Vorhandensein menschlichen Eiweißes in Mumien dadurch erbringen, daß er mit Menschenmumienextrakt vorbehandelte Meerschweinchen nach 30—39 Tagen mit Menschenserum spritzte und in einer ganzen Reihe von Fällen schwerste anaphylaktische Krankheitserscheinungen bei seinen Versuchstieren erhielt.

Durch den Verfasser wurde dann im Anschluß an die *v. Hansemann*-schen Untersuchungen der Nachweis des *glykolytischen Fermentes* in Mumien erbracht. Er verwandte damals nach dem Vorgange von *Cohnheim* am frischen Muskel Acetonpulver der Mumienmuskel, die so bereitet waren, daß der Mumienmuskel zerrieben, dann $\frac{1}{4}$ —1 Stunde mit Aceton zusammengebracht und darauf im Exsiccator getrocknet wurde. *Cohnheim* hatte gefunden, daß im Reagensglas der frische Muskel allein Zucker nicht zerlegen kann, daß dagegen der Muskel im Verein mit Pankreas erhebliche Mengen zerlegt. Da bei der Einbalsamierungsart der Mumie, die aus der Zeit 300 v. Chr. stammte, Bauchspeicheldrüse nicht mehr vorhanden war, wurde von dem Verfasser zu den gemischten Versuchen Pankreas vom eben geschlachteten Rind genommen. Die Acetonpulver wurden bestimmprozentigen Dextroselösungen zugesetzt und der Prozentgehalt der Lösung nach 24 und 48 Stunden durch Polarisation bestimmt, wobei natürlich dauernd Kontrolle der Keimfreiheit aller Versuchskomponenten und der neutralen Reaktion der Lösung stattfand. Das Ergebnis war vollkommen gleichläufig den Resultaten der Versuche mit Acetonpulvern und Preßsäften frischer Organe: Mumienmuskel zerlegt für sich allein Traubenzucker nicht, das frische Pankreas zeigt eine ganz geringe glykolytische Kraft (im Gegensatz zu *Cohnheim*, der bei der Bauchspeicheldrüse eine Zuckerzerlegung nie feststellen konnte), dagegen zerlegt die Mischung von Mumienmuskelaceton-

pulver und Pankreasacetonpulver Traubenzucker ganz wie die frischen Organe in hohem Maße.

Anschließend an den Nachweis des Präcipitin- und glykolytischen Fermentes im Mumienmuskel wurde im letzten Jahre untersucht, ob und wie weit auch das *Atmungsferment*, das nach Warburg die Summe aller Eisenkatalysen der Zelle ist, im Mumienmuskel vorhanden ist. Die Sauerstoffübertragung im frischen Muskel ist an den Altmannschen Bioblasten, das interstitielle Körnchen, gebunden. Bei der intracellulären Indophenolblausynthese schlägt sich hier, wie auf den Altmannschen Körnern aller anderen Körperzellen das Indophenolblau durch Übertragung aktivierten Sauerstoffs nieder. Bei der makroskopischen Oxydasereaktion, die beim frischen Organ mit Gewebsbrei im mit der Winklerschen Flüssigkeit beschickten kleinen Reagensgläschen unter Luftabschluß vorgenommen wird, färbt sich einerseits das kleine Gewebsteilchen bläulich, andererseits auch die überstehende Flüssigkeit. Nach allem, was wir wissen, wird diese Blaufärbung der Flüssigkeit durch das Altmannsche Granulum bewirkt. Beim frischen Muskelbrei wirkt die bei der mechanischen Zerkleinerung des Muskels massenhaft auftretende Milchsäure bleichend auf den Farbstoff ein und stört deshalb das Bild. Deshalb wurden auch hier, abgesehen von der notwendigen Einheit der Versuchsanordnung, bei den Kontrollversuchen mit frischem Muskel Acetonpulver zum ersten Male verwandt, deren Milchsäure durch Aceton gut ausgewaschen war. Hier tritt die Farbreaktion sehr stark auf, nach 5 Minuten ist die überstehende Flüssigkeit tiefblau. Es wäre übrigens auf diesem Wege leicht, durch colorimetrische Bestimmung der Indophenolblaubildung der einzelnen Organe und Vergleich des Indophenolblauwertes mit dem in der Warburg-Apparatur gefundenen Atmungswert rasch die Atmungsgröße vorliegender Organe und auch pathologischer Gewebe festzustellen und ihre Beziehung zu den Atmungswerten entsprechender normaler Organe jeweils zu definieren. Doch das interessiert hier nicht. — Atmungsversuche in der Warburg-Apparatur wurden beim Mumienmuskel nicht vorgenommen. Die mikro- und makroskopische Oxydasereaktion, die aus den verschiedensten Gründen als Fermentvorgang angesprochen werden und dem physiologischen Zellatmungsvorgang gleichlaufend angesehen werden muß, darf und muß man als durchaus beweiskräftig nach dieser Richtung hin ansehen. — Azetonpulver vom frischen Rindermuskel wie solche vom 3000jährigen Mumienmuskel (Kindermumie 722 der ägyptischen Abteilung der staatlichen Museen in Berlin) wurden unter Luftabschluß der Winklerschen Flüssigkeit zugesetzt und die Eintrittszeit der Reaktion bzw. der Indophenolblaubildung mit der Stoppuhr bestimmt. Einmal wurde auch Gewebsbrei vom frischen Muskel gleichartig behandelt. In jeder Versuchsreihe wurden zwei Kontrollröhren

mit der Mischung von α -Naphthol und Dimethylparaphenylendiaminbase ebenfalls unter Luftabschluß geführt. Außer den in der Tabelle I angeführten Versuchsreihen wurden mehrere Einzelversuche mit Mumienmuskelpulver allein ausgeführt, die, um vorwegzunehmen, das gleiche Resultat hatten. — Auch hier wurde die Keimfreiheit der Mumienmuskelpulver sehr sorgfältig 4 Tage lang nach verschiedenen bakteriologischen Methoden festgestellt, wobei erwähnt sein mag, daß die inneren Schichten der Mumienmuskeln auch ohne Acetonvorbehandlung völlig keimfrei waren. Das entspricht den Untersuchungsergebnissen von Staub und Tüchern des Grabes *Tut-ench-Amuns*. Diese Dinge wurden in dem Tausende von Jahren von der äußeren Luft abgeschlossenen Grabraum vollkommen keimfrei befunden.

Die Resultate waren:

Tabelle 1.

Material	Winklersche Flüssigkeit in cem	Reaktion der Flüssigkeit	Reaktionszeit
----------	--------------------------------------	--------------------------------	---------------

I. Versuchsreihe.

1. Gewöhnlicher Mumienmuskel (tiefe Schicht) ohne Aceton- vorbehandlung (keimfrei) . .	+ 4	<i>tiefblau</i>	nach 5 Minuten
2. Muskelacetonpulver vom Rind	+ 4	blau	nach 5 Minuten
3. Muskelacetonpulver vom Rind	+ 4	blau	nach 5 Minuten
4. Frischer Muskelbrei vom Rind	+ 4	leicht blau	nach 5 Minuten
5. Kontrollröhre ohne Pulver .	+ 4	farblos	nach mehreren Stunden
6. Kontrollröhre ohne Pulver .	+ 4	farblos	nach mehreren Stunden

II. Versuchsreihe.

1. Acetonmuskelpulver vom Rind	+ 4	tiefblau	nach 6 Minuten
2. Acetonmuskelpulver vom Rind	+ 4	tiefblau	nach 6 Minuten
3. Mumienmuskelaetonpulver .	+ 4	<i>tiefblau</i>	nach 10 Minuten
4. Kontrollröhre ohne Pulver .	+ 4	farblos	nach mehreren Stunden
5. Kontrollröhre ohne Pulver .	+ 4	farblos	nach mehreren Stunden

Da die minimalen Spuren von Gewebseisen allein durchaus nicht imstande sind, diese gewaltige Indophenolblaubildung zu bewirken — zumal die Entfettung des frischen Muskelacetonpulvers die Reaktion unmöglich macht —, so zeigen die Versuche, daß das Atmungsferment, die Summe aller Eisenkatalysen der Zelle, auch im mehrtausendjährigen Mumienmuskel ebenso wirkt wie im lebendfrisch entnommenen Tierorgan.

Wichtig ist, daß ganz wie bei der mikroskopischen Oxydasereaktion vorheriges Kochen und, wie schon erwähnt, vorherige Entfettung der Pulver die Eisenkatalyse beim frischen Pulver aufhebt. Beim Mumienmuskel wirkt vorheriges Kochen ebenso, die Entfettung dagegen verhindert die Indophenolblaubildung nicht ganz. Dies ist nicht ganz durch-

sichtig. Entweder ist die Bindung zwischen Lipoid und Eisen (denn auch hier bewirkt sicher das Körnchen die Blaufärbung, wenn es natürlicherweise auch histologisch nicht nachweisbar ist) in dem mehrtausend-jährigen Muskel sehr fest, oder, was sehr viel wahrscheinlicher ist, das fettlösende Mittel kann nur sehr schwer in das holzartige Gewebe eindringen und daher seine Wirkung nicht ganz entfalten.

Die Beständigkeit des Sauerstoffhaushaltes des Gewebes über Tausende von Jahren ist auffällig, steht aber durchaus nicht im Gegensatz zu dem, was wir über die Dauer der an das stoffliche Substrat gebundenen Fermentwirkungen schon wissen.

III. Sauerstoffhaushalt und Gifte.

Die heutigen Anschauungen über die Atmung der Zelle gründen sich auf den obenerörterten Grundsatz der neuen physiologischen Betrachtungsweise, daß Lebensäußerung an geweblichen Bau gebunden ist, daß vor allem der Sauerstoffumsatz der Zelle so gut wie allein an das Altmannsche Granulum als Struktur fixiert erscheint. Die Oberfläche der Struktur wirkt physikalisch adsorptiv, indem sie alle in ihrem Wirkungskreis erscheinenden chemischen Stoffe an sich zieht, sammelt; dagegen chemisch katalytisch wirkt die Struktur, indem sie das, was sich auf ihrer Oberfläche angesammelt hat, verbrennt, in für den Körper nutzbringende Energie umsetzt, wie es bei den Hauptnährstoffen der Zelle der Fall ist. Ebenso wie diese Stoffe unterliegen offenbar auch die *Gifte* den Wirkungen der Struktur, und zwar hauptsächlich den Wirkungen der Oberfläche. Der Abbau, die Zerlegung der Gifte durch (Oberfläche und) chemische Struktur geht scheinbar recht langsam vor sich, wenn es überhaupt, wie bei der Blausäure, innerhalb der Grenzen des Lebens der Zelle dazu kommt. Gerade dieses Gift scheint elektiv und sehr intensiv auf den geweblichen Bau der Zelle zu wirken. Über die Wirkung dieser Substanz wissen wir recht viel Sicheres; aber es ist auch anzunehmen, daß andere Gifte, ich greife nur das Gift des Wundstarrkrampferregers heraus, ebenso diesem scheinbar allgemein Gesetzmäßigen unterliegen. Sichere Resultate liegen ja hier noch nicht vor, die Wissenschaft muß sich auf theoretische Annahmen zur Zeit noch beschränken, und sie ist tatsächlich noch nicht viel weitergekommen, als daß sie, was allerdings sehr wichtig ist, wenigstens den Ort der Giftwirkung, die bestimmte Zellart des Zentralnervensystems als vornehmsten Wirkungsort festgelegt hat.

Unsere Kenntnisse über die Wirkung der Gifte auf den Sauerstoffhaushalt der Zelle gründen sich bei zwei Giftarten im wesentlichen auf die Untersuchungen *Warburgs*, die am Seeigeli, der Säugetierleber, den Hefezellen und den Vogelblutkörperchen vorgenommen wurden. Auf diese im allgemeinen bekannten Dinge soll nur kurz eingegangen werden.

Zunächst sind es die *Narkotica*, die recht genau und erfolgreich zuerst am lebenden Substrat, dann am Kohlemodell von *Warburg* studiert sind. Es ist sicher: Ist ein Strukturteilchen, also das Granulum der Zelle oder das Kohleteilchen der Häminkohle in einer wäßrigen Aminosäurelösung suspendiert, so wird von ihm Sauerstoff verbraucht und Kohlensäure, Ammoniak und Schwefelsäure entstehen als Endprodukte. Im Atmungsröhrchen vollzieht sich also die Atmung ganz gleich am Strukturteilchen der überlebenden Zelle wie am toten stickstoffhaltigen Kohleteilchen. Werden nun Narkotica bestimmter Konzentration zu der wäßrigen Aminosäurelösung hinzugesetzt, so wird die Atmung zuerst gehemmt und dann unterdrückt. Dabei läßt sich zahlenmäßig nachweisen, daß die auf die Oberfläche adsorbiert gewesenen Aminosäuren wieder in der Lösung erscheinen. Die Narkotica haben die Aminosäuren von der Strukturoberfläche verdrängt; und zwar deswegen, weil sie oberflächenaktiver sind wie die Aminosäuren. Das Narkoticum wirkt durch Adsorption, indem es die Strukturoberfläche in toto besetzt, die Oberfläche gleichsam erstickt. — Ist bei der Wirkungsmechanik des Narkoticums auf die Zelle die physikalische Adsorption das wesentliche, so liegen die Verhältnisse bei der *Blausäure* wesentlich anders. Während relativ große Mengen des Narkoticums zur Unterdrückung der Atmung notwendig sind, da ja die ganze Strukturoberfläche von ihm besetzt werden muß, genügen kleinste Mengen Blausäure, um zuerst die Atmung zu hemmen und dann aufzuheben. Sehr klar liegen die Verhältnisse am Kohlemodell. Auch hier genügen aller kleinste Mengen des Giftes, um die Atmung der cystinbeladenen Kohleoberfläche zu hemmen, und zwar stehen diese Blausäuremengen in einem stöchiometrischen Verhältnis zu dem Eisen der Kohle, wie übrigens auch der lebenden Zelle. Für *Warburg* ergab sich hieraus die Theorie, daß die Oberfläche der Struktur aus Bezirken bestehe, von denen nur wenige richtige Eisenbezirke sind, also Stellen, an denen im eigentlichen Sinne die Atmung vor sich geht. Im Gegensatz zu den Narkotica wird die Blausäure elektiv an diese Eisenorte, zuerst wohl durch Adsorption und dann chemisch als reversible Komplexverbindung gebunden und macht so das Eisen für die Sauerstoffübertragung inaktiv. Die Atmung kann daher schon aufhören, ohne daß, wie das bei der Atmungshemmung durch das Narkoticum der Fall ist, das an die Oberfläche der Struktur adsorbierte Cystin in irgendwie nennenswerten Mengen wieder in der Lösung erscheint. Erhöht man nun aber, nachdem schon z. B. die Atmung sistiert, die Konzentration der Blausäure, dann erscheint das adsorbiert gewesene Cystin wieder in der Lösung in deutlich meßbarer Menge, denn nun besetzt die Blausäure adsorptiv auch alle übrigen Oberflächengebiete und verdrängt nun, ganz wie das Narkoticum, das weniger oberflächenaktive Cystin. Selten klar ist also durch *Warburg* der große Unter-

schied der Wirkung der beiden Giftgruppen auf den Sauerstoffhaushalt der Zelle erwiesen. — Näher soll nicht auf diese zum Teil recht komplizierten Dinge eingegangen werden. Es sei nur erwähnt, daß die Blausäure die histologische Parallele zum Atmungsvorgang, die intracelluläre Indophenolblausynthese, ebenso beeinflußt wie den Atmungsvorgang selbst. Behandelt man Gefrierschnitte vorher mit Blausäure, so bleibt die Indophenolblaubildung aus.

Als dritte Giftart wurde vom Verfasser das *Digitoxin* auf seinen Einfluß auf den Sauerstoffhaushalt der Zelle, und zwar der Herzmuskelzelle untersucht. — Die Frage war gestellt: Ist nachzuweisen, daß das interstitielle Körnchen (*Kölliker*) der Angriffspunkt des Digitoxins ist? Sie ergab sich aus der Überlegung, daß das Altmannsche Körnchen im allgemeinen den Angriffspunkt der verschiedensten chemischen, in das Innere der Zelle gelangender Körper darstellt. Es war ferner nicht unwahrscheinlich, daß dies wichtige Gebilde der Herzmuskelzelle, an dem eine der wichtigsten Lebensfunktionen, die Oxydation, sich abspielt, zum mindesten indirekt als regulierendes Organ auch für die motorischen Zelleistungen anzusehen wäre und daß weiter das Digitoxin, das wie kaum ein anderes uns bekanntes Gift regulierend auf die motorischen Zelleistungen wirkt, vielleicht histologisch greifbare Änderungen an dem Granulum erzeugt. Ferner erschien nicht ausgeschlossen, daß die einzige histologische Reaktion, die über Funktionen etwas sagen kann, die Oxydasereaktion, hier einigermaßen Anhaltspunkte geben könnte. — Zur Zeit wissen wir nicht, an welchem Zellort die aktiven Substanzen der *Folia digitalis* angreifen. Anatomisch ist man in der Tat nicht weiter unterrichtet, als daß die wirksamen Stoffe der Digitalisdrogue, von denen der bedeutendste das Digitoxin ist, vielleicht eine Änderung des Quellungszustandes der noch gesunden Muskelfaser durch Wasseraufnahme hervorruft, die selbst bei Wasserverarmung des Organismus (Trockenfrösche) zustande kommt. Durch viele und teilweise ausgezeichnete Arbeiten sind wir über die auffallende bewegungsregulierende Wirkung des Digitalisblattes auf den Herzmuskel orientiert: man kennt den Einfluß auf die Kontraktion der Faser, die sich in scharf umrissenen Grenzen und kurvenmäßig genau festgelegten Stadien abspielt, man kennt das außerordentlich interessante Phänomen der Kumulativwirkung und glaubt es sogar erklären zu können, indem man annimmt, daß das im Körpermuskelsystem fixiert gewesene und dann zu Digitoxigenin abgebaute Digitoxin als ersteres wieder in die Blutbahn kommt und damit in den Herzmuskel und dort die Wirkung des dort fixierten Digitoxins dauernd steigert, man ist ferner über die höchst eigenartige Tatsache unterrichtet, daß sobald einmal das Digitoxin am Herzmuskel fixiert ist, und dort einen tonischen Stillstand womöglich erzeugt hat, ein bestimmter Teil des Giftes (etwa 20 %) mit keinem noch

so optimalen Lösungsmittel ausgewaschen werden kann. — *Pharmakologisch* unterscheidet man in neuerer Zeit 3 Hauptphasen der Digitoxinwirkung, 1. die Membranphase (die ersten 10 Sekunden, während deren selbst, wenn man die toxischste Dosis dem isolierten Herzen instilliert, alles Gift wieder ausgewaschen werden kann), 2. die Fixationsphase, 3. die Abbauphase (Digitoxigenin), der sich die Kumulativphase anschließt bzw. mit ihr parallel läuft. Die ältere phänomenologische Einteilung, die in mancher Beziehung klarer und brauchbarer ist, kennt ebenfalls 3 Stadien, 1. das Latenzstadium (keine sichtbare Wirkung), 2. die therapeutische Phase (Vergrößerung der Hubhöhe) und 3. die toxische Phase (Abnahme der Hubhöhe, Anstieg der Fußpunkte und systolischen Stillstand). — Wichtig für die vorliegenden Untersuchungen sind folgende neue von *Fischer* in Zürich erhobene Befunde über die Bindung des Digitoxins im Herzmuskel: Bringt man Herzmuskelbrei mit einer bestimmt konzentrierten Digitoxinlösung zusammen und wäscht dann nach einiger Zeit den Brei aus, so erhält man 82,5—87,5% auswaschbar, also reversibel gebunden gewesen und 12,5—18,5% mit keinem Lösungsmittel für Digitoxin auswaschbar, also irreversibel gebunden. Setzte der Autor nun dieselbe Digitoxinlösung einer Aufschwemmung von Tierkohle zu und wusch dann dieses Kohlemodell aus, so erhielt er fast dasselbe Resultat: 80% reversibel, 20% irreversibel. Diese Befunde am überlebenden wie toten biologischen Substrat scheinen für Digitoxin etwas völlig Gesetzmäßiges zu sein. Wie das Digitoxin im Herzmuskel gebunden wird, ist völlig unbekannt: man nahm früher Bindung durch einfache Adsorption an, später chemische Bindung, neuestens nimmt man beides an. —

In den letzten 2 Jahren wurden vom Verfasser versucht, durch die Oxydasereaktion eine greifbare Einwirkung des Giftes auf den Herzmuskel festzustellen. Die histologischen Untersuchungen wurden am Herzmuskel der einerseits mit Digipuratum, andererseits mit reinem Digitoxin 8 bis 10 Tage vorbehandelten weißen Maus, der *Rana temporaria* und der *Rana esculenta* vorgenommen und diese Vorbehandlung auf die verschiedenartigste Weise in zahlreichen Einzelexperimenten modifiziert. Auch Gefrierschnitte unvorbehandelter Herzen wurden Digitoxin ausgesetzt. Es wurde dann die Indophenolblaubildung an den interstitiellen Körnern der behandelten und daneben immer gleichzeitig von unvorbehandelten Herzen hinsichtlich der Zeit des Eintritts und ihrer Intensität mit der Stoppuhr sorgfältig beobachtet. Sodann wurde die makroskopische Oxydasereaktion am Herzmuskel digitalisierter Tiere geprüft, die darin besteht, daß man die Winklersche Flüssigkeit in kleinen Reagenzgläsern unter Luftabschluß auf Herzmuskelbrei einwirken läßt. Beim unvorbehandelten Herzmuskel entsteht dabei sowohl eine Bläuung der einzelnen Gewebsteilchen wie auch der überstehenden

Flüssigkeit. Zuletzt wurde die histologische Oxydasereaktion sowohl an isolierten, zum systolischen Stillstand gebrachten Froschherzen als auch die makroskopische Reaktion am Brei solcher Herzen vorgenommen. Natürlich wurden bei allen Versuchen auch gleichzeitig die Herzen unvorbehandelter Tiere, die unter den gleichen Bedingungen gelebt hatten, untersucht. — Übereinstimmend konnte festgestellt werden: Sowohl am Gefrierschnitt des Digipuratum- wie Digitoxinherzens (nach intramuskulärer bzw. Lymphsackapplikation wie nach Einverleibung des Giftes in das isolierte Herz) tritt in der ersten bis zweiten Minute in der Mehrzahl der Fälle eine sehr geringe, aber recht deutliche Differenz gegenüber dem Normalen im Sinne einer Farbabschwächung ein, um dann bald zur Norm überzugehen, ja sogar hier und da in ein stärkeres Blau allmählich umzuschlagen. Besonders war dies auch bei der makroskopischen Reaktion des isolierten, zum systolischen Stillstand gebrachten Herzens der Fall. Die Ergebnisse waren in recht vielen Tierversuchen im Durchschnitt immer dieselben, sie waren aber immer doch so, daß nur eine sehr große Erfahrung und genaueste Einhaltung der Technik (gleiches Alter der Lösung, gleiche Dicke der Schnitte usw.) die Feststellung machen konnte. Eine auf meine Veranlassung von anderer Seite vorgenommene Nachprüfung kam zu einem negativen Resultat. Atmungsversuche in der Warburg-Apparatur, die ich ebenfalls von anderer Seite vornehmen ließ, ergaben bei dem zerkleinerten Herzmuskel der mit Digalen vorbehandelten weißen Maus überhaupt kein Ergebnis, da die bei der mechanischen Zerkleinerung des Muskels in großem Maße entstehende Milchsäure die Atmung verdeckt.

Jedoch ergaben, bei aller Vorsicht der Einschätzung, die Resultate der mikro- und makroskopischen Oxydasereaktion für den, der sich sehr lange und sehr eingehend mit diesem Gebiete befaßt hat, daß der Angriffspunkt der wirksamen Stoffe der *Folia digitalis* das interstitielle Körnchen ist, und zwar scheint das Digitoxin zuerst eine Abschwächung der oxydativen Vorgänge zu bewirken, auf die dann die Norm, ja vielleicht sogar eine Verstärkung des oxydativen Prozesses folgt. Da wohl als sehr wahrscheinlich anzunehmen ist, daß die motorische Funktion der Herzmuskelzelle weitgehend von der Atmung derselben abhängig ist, so erscheint unter diesen Gesichtspunkten die Bedeutung des Reizleitungssystems, des Hisschen Bündels und des Sinusknotens, die die an interstitiellen Körnern reichsten Muskelfasern des tierischen Organismus enthalten, besonders verständlich.

Immerhin sind die hier angegebenen Befunde derart, daß sie zum bindenden wissenschaftlichen Beweis, der unabhängig sein muß von der Erfahrung eines einzelnen Beobachters und vollkommen klar die Verhältnisse darlegen muß, nicht ausreichend sind. Auf meine Veranlassung wird daher Herr Dr. *Grab* vom hiesigen Pharmakologischen Institut

folgenden Versuch ausführen, dessen positiver Ausfall natürlich eine bindende Bestätigung der histologischen Befunde wäre. *Fischer* hat nachgewiesen, daß im Gegensatz zum frischen der faulende Herzmuskelbrei Digitoxin nicht mehr bindet. Dies sagt, daß im faulenden Brei etwas zugrunde gegangen ist, was für die Bindung grundsätzliche Bedeutung besitzt. Nach *Bang* werden aber die ungesättigten Phosphatide, die als der Hauptbestandteil der interstitiellen Körner nachgewiesen wurden, von der beginnenden Fäulnis sofort zerstört. Ebenso wenig wie der faulende Muskelbrei müßte also der entfettete, d. h. seiner Phosphatide beraubte Herzmuskel bzw. ein derartiges Herzmuskelacetonpulver im Gegensatz zum nicht entfetteten Acetonpulver (Aceton entzieht in der kurzen Zeit der Behandlung die schwer entfernbaren Phosphatide nicht) Digitoxin nicht mehr binden können. Die Untersuchung wird sich derart gestalten, daß sowohl gewöhnliches Acetonpulver des Rinderherzmuskels wie das entfettete Pulver einer bestimmt konzentrierten Digitoxinlösung ausgesetzt und sodann durch Auswaschen und auf kolorimetrischem Wege bestimmt wird, ob der entfettete Muskel Digitoxin noch zu binden vermag.

Dadie ungesättigten Phosphatidesich nur in den interstitiellen Körnern finden, so wird die Feststellung, daß der entfettete Muskel Digitoxin nicht mehr binden kann, der sichere Beweis sein, daß das Körnchen der so lange gesuchte anatomische Wirkungsort der wirksamen Stoffe des Digitalisblattes im Herzmuskel ist. — Es wird darüber berichtet werden.

IV. Der Sauerstoffhaushalt des Blutes.

Der Sauerstoff des Blutes ist als aktivierter und als molekularer Sauerstoff vorhanden. Als aktivierter Sauerstoff findet er sich in den Granula der weißen Blutzellen der myeloischen Reihe, als molekularer ist er hauptsächlich an das Hämoglobin gebunden. Ein sehr kleiner Teil des molekularen Sauerstoffes ist wahrscheinlich im Serum einfach physikalisch gelöst, für das arterielle Blut nimmt man etwa 1,3—1,5% der Gesamtsauerstoffmenge an. — Unsere Kenntnisse über den Hauptsauerstoffträger des Blutes, das Hämoglobin, sind trotz ausgedehntester Forschung noch recht lückenhaft. — Über diesen Körper, von dem *Henderson* sagt, „er sei wohl nach dem Chlorophyll die interessanteste Substanz der Welt“, ist, abgesehen von mancherlei anderen strittigen Punkten, auch z. B. die alte Bohrsche Ansicht, daß im Blute *eines* Menschen ganz verschiedenartige Hämoglobine existieren, die natürlich auch ein ganz verschiedenes Verhältnis zu Sauerstoff haben — trotz gegenteiliger, sehr überzeugt vertretener wissenschaftlicher Meinung — durchaus noch nicht mit der wünschenswerten Sicherheit widerlegt. — Zur Zeit nimmt man jedenfalls allgemein an, daß der Sauerstoff sehr locker an das Hämoglobin gebunden ist. Die ältere Anschauung ist

mehr für Bindung durch Adsorption, *Barkroft* hält die chemische Bindung für zweifelsfrei. Die allerneuesten Ansichten neigen dazu, sowohl Adsorption wie chemische Bindung, d. h. zuerst Adsorption und dann chemische Bindung, anzunehmen. Ganz wie in der Frage der Digt toxinbindung im Herzmuskel! Solche wissenschaftlichen Kompromißtheorien zeigen aber am besten, wie wenig wirklich sicher dergestaltete Fragen in Wahrheit beantwortet sind. Immerhin häufen sich im allgemeinen die Beobachtungen für eine chemische Bindung, und zwar dahin, daß ein Mol Sauerstoff einem Atom Eisen entspricht. Wie *Barkroft* ausführt, sind zur Bestimmung dieser „spezifischen Sauerstoffkapazität, der maximalen Sauerstoffbindung des Blutes“ — und diese besondere Frage beschäftigte bis heute viel zu sehr zum Nachteile der Klinik die Forschung — viele mühsame Arbeiten unternommen worden. „Angenommen z. B., eine Analyse ergibt, daß 401 ccm Sauerstoff immer einem Gramm Eisen entsprechen, so würde das bedeuten, daß das Hämoglobin in bezug auf Sauerstoff und Eisen dem Gesetz der konstanten Proportionen folgt, und ferner, daß das Zahlenverhältnis sich in kleinen Zahlen ausdrücken läßt. Drückt man dieses Verhältnis zwischen Sauerstoff und Eisen zahlenmäßig aus, so entsprechen 56 g Eisen 32 g Sauerstoff. Mit anderen Worten, sie würden sich in einem Verhältnis von einem Atom Eisen zu zwei Atomen Sauerstoff vereinigen“. — Dieser ideale Fall wird aber nicht befriedigend erreicht. Im allgemeinen dürfte es richtig sein, daß der obengenannte Wert 401 die obere Grenze darstellt. Es sind jedoch bedeutend tiefere Werte gefunden worden. *Stoddard* und *Adair* gelangten erst kürzlich zu dem Wert 386. *Engelkes* fand bei Menschen und Tieren mit intraglobärer Sulfhämoglobinämie, ebenso bei einigen anderen Krankheitsfällen mit mutmaßlicher teilweiser Veränderung des roten Blutfarbstoffes erniedrigte spezifische Sauerstoffkapazität. Bei schweren Anämieen ist ebenfalls beobachtet worden, daß zwischen den Hämoglobin- und den Sauerstoffwerten nicht immer Parallelismus besteht, wie auch *Mearkins* und *Davies* betonen, daß nach ihren Beobachtungen bei derartigen Zuständen die Gleichläufigkeit fehlt, und sie meinen, daß Sauerstoff auf andere Weise verbraucht wird. *Barkroft* nimmt an, wenn er recht verstanden wird, daß in derartigen Fällen die im Plasma reichlich enthaltenen Fette mit dem Ferricyanid reagieren. Aber das ist eine, wenn auch recht plausible, doch immerhin hypothetische Erklärung solcher Verhältnisse. — Von deutscher Seite wurde in der letzten Zeit andererseits wieder festgestellt, daß selbst bei schweren Bluterkrankungen (perniciöse Anämie, usw.) immer 1 Mol Sauerstoff einem Atom Eisen entspricht. Wie man sieht, sind die Resultate der verschiedenen Untersucher verschieden. —

Die ganze Frage der Sauerstoffkapazität des Hämoglobins wird heutzutage mit der gasanalytischen Methodik technisch erörtert, die auf der

Beobachtung *Haldanes* fußt, daß Kaliumferricyanid den Sauerstoff quantitativ aus dem Hämoglobin frei macht und durch die Eisenbestimmung mittels Titration. Die verschiedensten Beobachter haben erklärt, daß sie mit der Ferricyanidmethode einen vollständigen Parallelismus zwischen der Farbstoffstärke des Hämoglobins und seiner Sauerstoffkapazität nachweisen konnten. — Gewiß gewährt diese Methodik einen großartigen Einblick in die physikalisch-chemischen Verhältnisse, sie gewährt aber meines Erachtens nicht einen Einblick in das biologische Geschehen des Sauerstoffhaushaltes des Blutes, weil sie Endbefunde darstellt. Sie überbrückt auch erklärend nicht die Unklarheiten, daß bei manchen Erkrankungen Hämoglobin- und Sauerstoffwerte eben doch nicht gleichläufig gehen und, selbst wenn diese Gleichläufigkeit vorhanden ist, so sagt die Ferricyanidmethode nichts über das Abrollen des Wegs zu dieser Gleichläufigkeit. Und der kann bei den verschiedenen Blutarten offenbar in Breite und Geschwindigkeit recht verschieden sich verhalten und gerade darin kann er für die Beurteilung und das Verständnis von Krankheitszuständen recht bedeutungsvoll sein. —

Eine neue Methode der Sauerstoffbestimmung des menschlichen Blutes scheint gerade nach der angedeuteten Richtung einige Klärungen geben zu können und es scheint ferner, als ob dieselbe, was im nächsten Abschnitt dieser Abhandlung erörtert werden soll, in bezug auf das Erkennen sowohl des Vorliegens wie der Disposition zu einer der wichtigsten Erkrankungen des Menschen eine gewisse Bedeutung gewinnen soll.

Die Methode gestaltet sich: 2,7 ccm einer 1 proz. α -Naphthollösung + 2,9 ccm einer 1 proz. Dimethylparaphenylendiaminbase (beides in physiologischer Kochsalzlösung gelöst) werden unter Luftabschluß mit 10 ccm fließenden Ohrläppchenblutes zusammengebracht. Sodann wird das in der Lösung suspendierte Blut durch Zusatz von 50 ccm einer 5 proz. Ammoniaklösung hämolysiert. Hierbei wird Sauerstoff frei und dieser bildet mehr oder weniger schnell Indophenolblau. — In einem zweiten Röhrchen werden bei gleicher Versuchseinhaltung nach eingetretener Hämolysen, d. h. nachdem die Lösung vollkommen klar und durchsichtig geworden ist, 30 ccm einer 1 proz. Ferricyanidlösung (kaltgelöst) zugesetzt, wodurch der Rest des in dem ersten Röhrchen nicht völlig frei gewordenen Sauerstoffs in dem zweiten Röhrchen freigemacht wird, wobei bemerkt werden muß, daß Ferricyanid für sich allein schon etwas Indophenolblau bildet. Nach genau 30 Minuten (Stoppuhr) werden beide Farblösungen mit einem von der Firma *Hellige* (Freiburg) hergestellten Farbkeil im Autenrieth-Königsbergerschen Kolorimeter kolorimetrisch auf ihren Gehalt an Indophenolblau bestimmt. Die mit der ersten Modifikation erzielten Werte werden mit

A-Di-Wert, die mit der zweiten Modifikation erzielten Resultate werden mit A-Di-Ferri-Wert, der leider in diesem Falle notwendigen Abkürzung wegen, bezeichnet. Der Unterschied zwischen beiden Werten ist der *Differenzwert*. Die Zahlen der Werte entsprechen den Millimetern der Skala des Kolorimeters. — Der Methode liegt genaueste Einheit der Zeit, des Alters der verwandten Lösungen, der möglichsten Sauerstoff-freiheit derselben, keimfreies Arbeiten u. a. m. zugrunde. —

Gleichzeitig wurde der Hämoglobinwert ebenfalls mit dem Autenrieth-Königsbergerschen Kolorimeter, das von allen Hämoglobino-metern mir die verlässlichsten Resultate geliefert hat, bestimmt, außerdem wurden die Prozentzahlen der weißen Blutzellen und zu einem großen Teil der Fälle auch die Gerinnung des Blutes mit der *Schultz*-schen Hohlperlencapillare festgestellt.

Es wurden im ganzen 33 sog. Normale und Fälle der verschiedensten Erkrankungen untersucht. Es wird hier der Raumfrage wegen auf die Wiedergabe der diese 33 Fälle umfassenden Tabelle verzichtet. Wenn von dieser Zusammenstellung im folgenden die Rede ist, wird nur von den „33 Fällen“ gesprochen.

Es zeigte sich nun, wie aus der Tabelle II hervorgeht, in der Durchschnittswerte der A-Di-Ferrimodifikation mit Einzelwerten zusammen-gestellt sind, daß die Hämoglobinwerte im Durchschnitt mit den Indophenol-Sauerstoffwerten, ebenso wie das bei der gasanalytischen Methode der Fall ist, parallel laufen, wobei jedoch starke individuelle Schwankungen der einzelnen Erkrankungen und der normalen Personen vor-handen sind.

Tabelle 2.

	Hämoglobin %	A-Di-Ferri-Wert mm
I. Keil.		
1.	81,25	65,77
2.	78,0	62,10
3.	75,0	56,38
4.	74,0	55,20
5.	73,5	54,80
6.	72,0	54,10
7.	67,0	49,68
II. Keil.		
1.	85,5	67,6
2.	84,8	65,6
3.	83,65	66,3
4.	80,5	64,7
5.	79,2	63,45
6.	78,15	64,0
7.	76,5	63,3
8.	74,1	61,7
9.	73,65	62,3
10.	72,75	61,55

Die Fälle wurden in zwei Gruppen mit zwei Farbkeilen verschiedener Farbkonzentration untersucht. Diese Verschiedenheit der Farbkonzentration bedingt erstens bei beiden Keilen verschiedene Millimeterzahlen der A-Di-Ferri-Werte und zweitens die verschiedene Spannungsweite zwischen Anfangs- und Endzahl der A-Di-Ferri-Wertreihe der mit Keil I und der mit Keil II untersuchten Fälle. Diese Verschiedenheit der Zahlen ist aber für das Wesen der notierten Werte naturgemäß völlig bedeutungslos. Jedenfalls tritt bei Beobachtung des Farbgehaltes mit beiden Keilen bei beiden Gruppen die Gleichläufigkeit zwischen Hämoglobin- und A-Di-Ferri-Wert deutlich hervor.

Von besonderer Wichtigkeit ist der mit der Methode gewonnene *Differenzwert*. Für die 33 untersuchten Personen betrug der Durchschnittsdifferenzwert für den Normalen 17,73. Dieser Differenzwert ist bei verschiedenen Erkrankungen und individuellen Besonderheiten bald tiefer, bald höher wie die angegebene Durchschnittszahl. Errechnung des Durchschnittsdifferenzwertes *aller* 33 Personen ergibt die Zahl 15,85 bzw. 16,74. Die Bedeutung der genannten 3 Zahlen wird im nächsten Abschnitt erörtert werden.

Die Methode, die zunächst nicht mit der gasanalytischen Methode der Bestimmung der Sauerstoffkapazität, also der maximalen Bindungsfähigkeit des Hämoglobins für Sauerstoff, in Wettbewerb treten soll, hat ganz andere Ziele wie diese. Sie zeigt vor allem die individuellen und krankhaften Schwankungen in der Festigkeit der Sauerstoffbindung des Blutes gegenüber der α -Naphthol-Dimethylparaphenylendiaminbaselösung, und hier scheint sie manches Wissenswerte und Neue bieten zu können. — Sie geht aber außerdem insofern mit der gasanalytischen Methode in ihren Ergebnissen gleich, als sie zeigt, daß im großen und ganzen auch hier Hämoglobin- und Sauerstoffwerte (A-Di-Ferri-Werte) parallel gehen. —

V. Der Sauerstoffhaushalt des Krebskranken.

Aus den histologischen Untersuchungen mittels der Oxydasereaktion der früheren und den physiologischen bzw. biologischen Forschungen der neueren Zeit ergibt sich jedenfalls das eine sicher, daß der Sauerstoffhaushalt des Krebsgewebes gegenüber dem Normalen gestört ist.

Bekanntlich hat die gasanalytische Methode der Feststellung der Sauerstoffkapazität des Blutes ein irgendwie charakteristisches Zeichen der Verhältnisse des Krebskrankenblutes nicht feststellen können. Von Anfang an erschien es daher erstrebenswert, Einblick in das Verhalten und die Bindungsfestigkeit des Sauerstoffs im Blute des Krebskranken mit der neuen Methode, die im vorigen Abschnitt beschrieben wurde, zu gewinnen. — Bei der Untersuchung der 33 normalen und an den verschiedensten Erkrankungen leidenden Personen konnte festgestellt

werden, daß die mit der α -Naphthol-Dimethylparaphenylendiaminbase-Ammoniak-Ferricyanidmodifikation notierten Indophenol(sauerstoff)werte im allgemeinen gleichlaufen mit den betreffenden Hämoglobinwerten. Dies ist nicht der Fall, wenn man das α -Naphthol-Dimethylparaphenylendiaminbasegemisch allein auf das Blut einwirken läßt. Das heißt: bei dieser letzten Modifikation wird bei den einzelnen Menschen und den verschiedenen Krankheitszuständen aus dem Blute mehr oder weniger viel Sauerstoff frei und darum je nach Lage des Falles mehr oder weniger Indophenolblau gebildet, ein Umstand, der sich auch etwas in den A-Di-Ferri-Werten ausdrückt. Am deutlichsten und faßbarsten drückt sich diese erhöhte und verminderte Sauerstoffabgabe in den *Differenzwerten* aus, denn dadurch, daß der mit der α -Naphthol-Dimethylparaphenylendiaminbasemodifikation erhaltene Sauerstoffwert z. B. unverhältnismäßig hoch ist, rückt dessen Zahl näher an die Zahl des A-Di-Ferri-Wertes heran, und man erhält so einen unverhältnismäßig kleinen Differenzwert.

Der Durchschnittsdifferenzwert der untersuchten 33 Personen betrug, wenn alle Untersuchten einbezogen wurden, 15,85 (mm) bzw. 16,74 (mm), der Durchschnittsdifferenzwert für den sog. Normalen unter den 33 Fällen betrug dagegen **17,73**.

Um die Unterscheidung in Normale und Nichtnormale, wie sie sich im Laufe der Untersuchungen entwickelt hat, zu verstehen, sollen zunächst die Ergebnisse der Methode am Blute des Krebskranken angeführt werden.

Es wurden im ganzen bis jetzt 8 Fälle von sicherem Krebs untersucht. Es waren dies nur solche Fälle, bei denen entweder histologisch die Diagnose sichergestellt war oder bei denen die Operation die einwandfreie Krankheitsfeststellung gemacht hatte. Wesentlich war, daß bei beiden Gruppen das Krebsgewebe noch im Körper sich befand und daß keinerlei Vorbehandlung stattgefunden hatte, von der man eine Änderung der Blutbeschaffenheit nach unsern heutigen Anschauungen erwarten konnte (Röntgen-Radium-Behandlung u. a. m.).

Die untersuchten Fälle entstammen dem Krebskrankenbestand der Chirurgischen Universitätsklinik Freiburg.

Folgende Werte wurden erhoben (s. Tab. 3, S. 153):

Bei den Carcinomkranken fällt auf, daß erstens die Hämoglobinwerte bei der nach der 30. Minute vorgenommenen Untersuchung durchaus nicht mit der Gleichläufigkeit des Normalen den A-Di-Ferri-Werten parallel gehen, erst recht ungleichläufig sind die A-Di-Werte. Es ergeben sich hier viel höhere Farbstoffwerte wie beim Normalen. Auf diese Weise entstehen sehr charakteristische Differenzwerte, die ganz aus dem Rahmen des normalen Durchschnittswertes fallen. Während der Durchschnittsdifferenzwert des Normalen **17,73** beträgt, beträgt der Durchschnittsdifferenzwert des Carcinomkranken **8,5**.

Tabelle 3.

Nr.	Alter	Geschl.	Krankheit	Hämglb. %	A-Di-Fe- Wert	A-Di- Wert	Differ- Wert	Bemerkungen
1	41	♀	Ca. mamm.	65,0	56,6	53,2	3,4	Beurteilung der Hä- moglobinwerte bei Oesophagus-Ca. s. w. unten.
2	65	♂	Magen-Ca.	38,0	59,7	52,0	7,7	
3	45	♀	Schilddrüsen-Ca.	65,0	61,3	52,45	8,85	
4	51	♂	Speiseröhren-Ca.	79,0	65,06	51,20	13,86	
5	44	♀	Mamm.-Ca.	81,1	67,5	56,74	10,76	
6	59	♂	Gallenblasen-Ca.	77,5	66,95	56,30	10,65	
7	65	♀	Rectum-Ca.	55,0	67,70	58,1	9,6	
8	59	♀	Ca.-Metastas. Mamm.-Ca.	87,5	62,0	54,8	7,2	

Ebenso eigentümliche Zahlen ergeben sich, wenn man die Durchschnittsdifferenzwerte für alle 33 Personen, unter denen sich — wenn anders unsere seit jeher bestehende Ansicht richtig ist — auch *Krebs-disponierte* finden müssen, ausrechnet. Läßt man nämlich weder die Fälle weg, die reine Carcinomwerte unter den 33 Personen haben, noch die, die in die Breite des höchsten Carcinomdifferenzwertes (Nr. 4, Tab. III) fallen, die man also als „carcinomanfällig“ vielleicht betrachten könnte, so erhält man für alle 33 Personen einen Durchschnittsdifferenzwert = 15,85, also eine Zahl, die noch ganz erheblich über dem Durchschnittscarcinomwert liegt. Läßt man dagegen die reinen Carcinomwerte weg und behält die der „Carcinomanfälligen“ bei, so erhält man einen Gesamtdurchschnittsdifferenzwert = 16,74.

Es wurde eingangs schon betont, daß man von vornherein annehmen muß, daß unter 33 Personen, die zur Zeit sicher kein Carcinom haben — allerdings muß man sehr vorsichtig sein in bezug auf die Einschätzung des Beginns der Krebserkrankung, da sehr wahrscheinlich ist, daß die Krankheit sehr lange vor dem Auftreten manifester Krankheitserscheinungen schon vorhanden ist —, sich eine Anzahl finden muß, die carcinomdisponiert sind. — Der Durchschnittsdifferenzwert des Carcinomkranken betrug 8,5, wobei die Werte zwischen 3,4 und 10,76 bzw. für einen Fall 13,86 schwanken. Die Mehrzahl der Fälle bewegt sich jedoch zwischen den Werten 7,2—10,65. Es wurde daher angenommen, daß man die Zahl 9—11 als *reinen* Carcinomwert bezeichnen kann, und es war nun weiter anzunehmen, daß, wenn überhaupt die ganze Überlegung stimmen würde, diese Zahl dieser annahmsweise ausgesprochen reinen Carcinomdisponierten unter den 33 Personen ungefähr wenigstens zu den Zahlen der Krebsmortalität in Baden, wie sie dem Verfasser vom Badischen Statistischen Landesamt Karlsruhe zur Verfügung gestellt worden sind, in einem annehmbaren Verhältnis stünden.

Folgende Zahlen ergeben nun in der Tat eine auffallende Übereinstimmung, wobei durchaus nicht übersehen werden soll, daß zu den üblichen Mängeln statistischer Berechnungen überhaupt in dem vorliegenden Falle — da die Zahl 33 der untersuchten Personen sehr klein ist — auch noch dieser Mangel als Fehlerquelle hinzukommt.

Nach Bericht des Bad. Stat. Landesamtes starben in Baden im Jahre 1928

im ganzen	27 636
Mortalität an Krebs im Jahre 1928 in Baden	2 905
Mortalität an Krebs und anderen bösartigen Neubildungen im Jahre 1928	3 060
Mortalität an Carcinom im Jahre 1928	10,50 %
Mortalität an Krebs und anderen bösartigen Neubildungen	11,07 %
Zahl der reinen Carcinomwerte unter den 33 untersuchten Personen	12,00 %

Wird in Betracht gezogen, daß auf der einen Seite in der Statistik des Badischen Landesamts aus den bekannten Schwierigkeiten heraus sicher nicht alle Krebsfälle miterfaßt wurden, also wahrscheinlich der Prozentsatz der Carcinommortalität etwas höher wie 10,5 bzw. 11,07 % liegt, daß auf der anderen Seite die Zahl 12, die sich aus der Untersuchung der 33 carcinomfreien Personen ergab, sich deswegen etwas verringert, weil erstens nicht alle Krebsdisponierten an Carcinom zu erkranken brauchen und zweitens ein Prozentsatz dieser Menschen vorher an anderen Krankheiten stirbt, so würden sich beide Zahlen, die des Statistischen Landesamts und die der 33 Personen, auf einem annähernd gleichen Mittelwert finden.

Erweitert man die Zahl, die sich aus der Tabelle der 33 untersuchten carcinomfreien Personen ergibt, indem man nicht nur die reinen Carcinomwerte (12 %), sondern auch die im weiteren Sinne Carcinom anfälligen dazuzählt, so käme man auf die recht hohe Zahl von 30 % Krebsbereiter. Von diesen 30 % würden aus den oben angeführten Gründen noch sehr viel mehr wegfallen, die zu einer Krebserkrankung nicht kommen. — Die Zahl 30 ergab sich, weil *ein* Krebsfall einen recht hohen Differenzwert (13,86), der aber immer noch erheblich unter dem Durchschnittsdifferenzwert des Normalen liegt, aufwies. Es handelt sich hier um einen Fall von Oesophaguscarcinom. Vielleicht liegt auch dessen Differenzwert, der ja letzten Endes vom Hämoglobinwert abhängig ist, niedriger, und zwar deswegen, weil das Blut des Oesophaguscarcinomkranken eine ganz besondere Stellung hinsichtlich seiner Beurteilung des Hämoglobinwertes einnimmt. So ist seit jeher bekannt, daß bei diesem *einen* Erkrankungsfall des Menschen die hohen Hämoglobinwerte täuschen, weil die Eindickung des Blutes die bestehende Anämie verdeckt (*v. Noorden, Nägeli*). Vielleicht könnte man daher auch bei dem Differenzwert eine niedrigere Zahl annehmen in diesem Falle, so daß man also nicht berechtigt wäre, alle die Fälle unter den 33 sicher nicht krebskranken Personen, die solche Werte aufweisen, in die Grenzen der Krebsanfälligkeit einzureihen. —

Es mag hier erwähnt werden, daß außer den acht sicheren Krebsfällen der Chirurgischen Klinik dort noch zwei weitere krebserverdächtige Fälle zur Untersuchung kamen. Die Ergebnisse der Untersuchung der beiden Kranken beleuchten vielleicht den Wert der Methode.

In dem einen Fall handelte es sich um Blasenblutungen bei einem 71jährigen Manne, bei dem die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Durchbruch eines Prostatacarcinoms in die Blase bzw. eines Blasenkarzinoms vorlag. Hier fand sich sogar ein sehr hoher Differenzwert von 21,10. Die klinische Untersuchung konnte ebenfalls Carcinom nicht feststellen. Cystoskopisch fand sich bei dem arteriosklerotischen Kranken, der vor einiger Zeit einen apoplektischen Insult durchgemacht hatte, eine Venenblutung der völlig normalen Blasen Schleimhaut.

In dem 2. Falle lagen die Verhältnisse klinisch noch sehr viel undurchsichtiger. Bei der 63jährigen Frau wurde eine flächenförmige, derbe Infiltration der Magenwand fast der ganzen kleinen Kurvatur festgestellt. Ein Geschwür war nicht zu fühlen, der Pylorus war frei. Es handelte sich um eine Person mit ganz erheblichem Fettpolster, trotzdem die Erkrankung schon beinahe 6 Monate erhebliche Erscheinungen gemacht hatte. Die histologische Untersuchung einer großen Mesenterialdrüse (*Aschoff*) ergab Krebsfreiheit. Die Alkalireserve betrug 76,7. Hämoglobin 75,5%. Es bestand eine relative und absolute Verminderung der Zahl der weißen Blutkörperchen: vor der Operation 3200 Leukocyten, einige Wochen nach der Probeparotomie 2000 Leukocyten. Alle diese Befunde sprechen nicht sicher, sondern nur bedingt gegen Carcinom. Relativ sicher erscheint für Carcinom nur die Operationsdiagnose. Jedoch sind ja die Schwierigkeiten selbst der histologischen Abgrenzung der chronisch entzündlichen Prozesse der Magenwand mit reichlicher Bindegewebsneubildung und nachfolgender Schrumpfung z. B. gegenüber dem infiltrierenden Krebs der Magenwand ohne größeres Geschwür nur zu bekannt, als daß man der makroskopischen Diagnose der Außenseite einer solchen Magenwand eine entscheidende Bedeutung zuerkennen dürfte. Der Differenzwert war völlig normal, er betrug 18,4. Der weitere Verlauf bzw. der Erfolg der inneren Behandlung (Jod usw.) wird den Wert der Methode in diesem Falle bestimmen.

Aus den mitgeteilten Befunden am sicheren Krebskranken sowohl wie bei den 33 sog. Normalen und den an verschiedensten Erkrankungen leidenden Kranken scheint hervorzugehen, daß sich in dem Differenzwert des Carcinomkrankenblutes eine Gesetzmäßigkeit ausdrückt, die offenbar nur dieser Erkrankung und der Disposition zu ihr eigen ist. — Leider ist das histologische Bild an sich des Krebskrankenblutes nicht imstande, von sich allein das Bild der Carcinombluteigenart einzuengen. Wohl aber kann durch es vielleicht der Unterschied zwischen dem Disponierten und eigentlichen Kranken vielleicht präzisiert werden. — Die Gerinnungsbeschleunigung, die, nach sehr langer Erfahrung über diesen Gegenstand, nie in einem derartigen Ausmaß bei anderen Erkrankungen, mit Ausnahme vielleicht der Eklampsie und des Myxödems, sich findet, scheint ebenfalls eine Bedeutung für die Feststellung der Krankheit gewinnen zu können. Wichtig ist zuletzt natürlich auch die Vermehrung der Blutplättchen, die beim Krebskranken fast immer vorhanden ist.

Untersuchungen auf Grund einer weiter ausgebauten Technik und auf breiterer Basis müssen die Gesetzmäßigkeit der mit der angegebenen Methode erhobenen Befunde des Carcinomblutes weiter sicherstellen. —