XXIV.

Aus dem Institut für Pharmakologie der Kaiserl. Universität Moskau.

Über die Zersetzung des Jodkaliums im Organismus durch Nitrite.

Von

A. Stepanow.

Die indifferenten chemischen Eigenschaften des Jodkaliums in Betreff der einzelnen Bestandtheile des thierischen Organismus liessen schon bei den ersten Versuchen, die Wirkung desselben zu erklären, eine Zersetzung desselben im Organismus voraussetzen.¹⁾ Da aber das frei werdende Jod sofort gebunden wird durch die Eiweiss- und andere Stoffe des Organismus²⁾, so erwiesen sich bis jetzt alle Versuche als erfolglos, die Hypothese über die Zersetzung des Jodkaliums experimentell zu erklären.³⁾ Aus diesem Grunde waren alle Bemühungen der Pharmakologen darauf gerichtet, wenigstens die Bedingungen festzustellen, welche diese Zersetzung im Organismus möglich machen. So z. B. wurde durch C. Binz⁴⁾ die bekannte Theorie aufgestellt, dass die Zersetzung des Jodkaliums im thierischen Gewebe unter dem Einfluss des durch das Protoplasma activirten Sauerstoffs und der Kohlensäure zu Stande komme. Dr. Kämerer⁵⁾ erklärte die Zersetzung des Jodkaliums im Blut unter dem Einfluss des Blutsauerstoffs, während eine ähnliche Meinung auch von Buchheim⁶⁾ ausgesprochen wurde. Spätere Untersuchungen⁷⁾

1) Neues Repert. d. Pharmacie 23, 8. Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. (von Virchow), Bd. 62, S. 124.

2) Magendi, L'union med. 1852; Blondlot. Recherches sur la degestion des matières amylacées. Nancy 1853. Meissner, Untersuchung über d. Sauerstoff. Hannover 1863. Berg, Beiträge zur Pharmak. und Toxikol. der Jodpräparate. Dorpat 1875.

3) Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre. Issersohn, Maly Jahresber. 1886. S. 97. Monnikendam, Maly Jahresber. 1886, S. 97.

4) Binz, Virchow's Archiv 62, 124.

5) Virchow's Archiv 59, 459.

6) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. III, 109.

7) Binz, Virchow's Arch. 62, 130. Ol. Hammarsten, Lehrbuch der physiol. Chemie. 3. Aufl. Wiesbaden 1895.

über die Indifferenz des Blutsauerstoffs widerlegten jedoch diese Meinung. Ungeachtet einiger Widersprüche¹⁾ behielt in der Pharmakologie die Meinung von Binz eine dominirende Bedeutung, welche möglicherweise auch in der Zukunft noch eine Stütze finden wird durch die Entdeckung von bisher unbekannten Fermenten.

Die klarste Vorstellung erhalten wir von der Zersetzung des Jodkaliums durch die Schleimhäute der Athmungswege in Folge der Aehnlichkeit zwischen dem toxicologischen Verlauf der Wirkung des freien Jods und seiner Salze. Diese Zersetzung wurde schon im Jahre 1866 von Buchheim und Sartisson²⁾ durch die Anwesenheit von Nitriten (Schönbein³⁾ zu erklären versucht, welche in Gegenwart der Kohlensäure das Jodkalium zu zerlegen im Stande sind. Zu demselben Resultat gelangten auch Buchheim⁴⁾, Ehrlich⁵⁾, Röhm ann und Malachowsky⁶⁾ und schliesslich Binz⁷⁾, welcher, parallel mit seiner Theorie über die Zersetzung des Jodsalzes durch das Protoplasma unter Mitwirkung der Kohlensäure, auch die Einwirkung der Nitrite der Schleimhaut der Athmungswege anerkennt.

Die Entdeckung der Anwesenheit von Nitriten im Schweiss durch Röhm ann⁸⁾ und die saure Reaction der Hautdrüsensecrete giebt die Möglichkeit, dieselbe Theorie über die Einwirkung der Nitrite zur Erklärung der Zersetzung des Jodkaliums an der Haut heranzuziehen.⁹⁾

Die Anwesenheit von Nitriten im Speichel und die saure Reaction des Magensaftes bewogen mich¹⁰⁾, die Zersetzung des Jodkaliums im Magen ebenfalls durch die Einwirkung von Nitriten zu erklären. Auf diese Erscheinung wird übrigens schon durch die Versuche von Külz¹¹⁾ hingewiesen.

Der Nachweis von Nitriten im Pankreassaft durch mich¹²⁾ gab

1) Gaglio, Maly Jahresber. 1887, S. 93; Pfeffer, Ueber Oxydationsvorgänge in leb. Zellen. Ber. d. deutsch. botan. Gesellsch. 1889. VII, Heft 2.

2) Sartisson, Ein Beitr. z. Kenntn. d. Jodkaliumwirkung. Diss. Dorpat 1866.

3) Journal f. prakt. Chemie 86, 151.

4) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. III, 109.

5) Charité-Annalen, X. Jahrg.

6) Therap. Monatshefte 1889. Juli. S. 301.

7) Vorlesungen d. Pharmakol. 1891.

8) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 5, S. 233.

9) Binz, Vorles. über Pharmakol. G. F. Duffey, The Dublin Journal of med. Science 1880, 213 (bei Binz).

10) (Russisch) Archiv f. Pathol. von Podwisozky XI, 46.

11) Archiv f. Biologie 23, 460. 12) l. c. Russisch. Archiv f. Pathol.

die Möglichkeit, auf eine derartige Zersetzung auch im Duodenum zu schliessen, in welchem (zugleich mit dem sauren Magensaft) das Jodkalium mit dem Saft der Pankreasdrüse in Berührung kommt.

Die vorliegende Arbeit hatte den Zweck, die Anwesenheit von Nitriten in den inneren Organen des Thierkörpers überhaupt festzustellen. Hierzu wurde ich angeregt durch die Arbeiten von Schönbein¹⁾, Sartisson²⁾, Gscheidlen³⁾, Barth⁴⁾, Röhm ann⁵⁾, Weyl⁶⁾, Gossel⁷⁾ und Neuffer⁸⁾, welche zeigten, dass der Organismus die Fähigkeit hat, Nitrate zu reduciren.

Zur Bestimmung der Nitrite benutzte ich die Reaction von Gries⁹⁾ mittelst Sulfanilsäure und α -Naphthylamin. Zur Ansäuerung der Lösung diente mir Essigsäure, auf den Vorschlag von Ilosvay und Lunge.¹⁰⁾ Alle Gegenstände und Reagentien, die bei den Versuchen benutzt wurden, unterwarf ich einer Vorprüfung auf die Abwesenheit von Nitriten.

Zu den Versuchen dienten Kaninchen und Hunde, da bei diesen Thieren der Nitratstoffwechsel mit dem des Menschen ähnlich ist.¹¹⁾

In folgenden Organen wurde von mir die Anwesenheit von Nitriten festgestellt: in der weissen Hirnsubstanz, im Lungengewebe, in den Bronchien, in der Parotis, im Dünndarm, in der Medullarsubstanz der Niere, in den suprarenalen Drüsen, den Testikeln und den Lymphdrüsen.

Die Abwesenheit von Nitriten wurde festgestellt: in der grauen Hirnsubstanz, in der Leber, im Magen, der Milz, der braunen Substanz der Nieren, den Muskeln und im Blut.

In Folgendem sollen die Resultate einiger Versuche kurz angeführt werden:

Versuch 1. Kaninchen, durch Cyankalium getödtet. Auszüge der Lungen und der Bronchien gaben die Reaction auf Nitrite.

Versuch 2. Kaninchen durch Cyankalium getödtet. Abwesenheit von Nitriten in der Leber, Reaction auf Nitrite im Pankreas.

1) Journ. f. prakt. Chemie 84, 202. Zeitschr. f. Biologie III, 337. 86, 151.

2) Sartisson. l. c.

3) Archiv f. gesammte Physiol., Bd. VIII, S. 506.

4) Tox. Untersuch. über d. Chilisalpeter. Bonn 1879.

5) Zeitschr. f. physiol. Chemie V, S. 283.

6) Virchow's Archiv 101, S. 175. 105, S. 187.

7) Die Nitrate des Thier- und Pflanzenkörpers. Berlin 1886.

8) Ueber das Verschwinden von Salpetersäure im Stoffwechsel. Diss. Würzburg 1896. 9) Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch. VII, 426.

10) Zeitschr. f. anal. Chemie XXXIII, 222.

11) Gossel und Röhm ann. l. c.

Versuch 4. Kaninchen, erhielt drei Tage je 0,3 g Natriumnitrat, dann durch Cyankalium getödtet: im Blut — negatives Resultat, Lunge — positives Resultat auf Nitrite.

Versuch 8. Hund, durch Cyankalium getödtet. Lunge — Anwesenheit von Nitriten, Testikeln — ebenfalls, Leber und quergestreifte Muskeln — keine Nitrite.

Versuch 11. Hund, durch Cyankalium getödtet. Auszug aus der Rindensubstanz der Niere — keine Nitrite; aus dem medullaren Theil — positives Resultat. Lunge — ebenfalls positives Resultat.

Versuch 18. Kaninchen (515 g). Unter die Haut 1 g Natriumnitrat; nach Verlauf von einigen Stunden durch Cyankalium getödtet. Auszug aus dem Gehirn — Anwesenheit von Nitriten; aus der Lunge — ebenfalls. Ein Theil der Rindensubstanz der Niere gab negatives Resultat, ein Theil der Medullarsubstanz dagegen positives Resultat. Auszug aus der Leber gab die Reaction auf Nitrite.

Dieser letzte Versuch wurde mit demselben Erfolg wiederholt. Die Anwesenheit von Nitriten in der Leber könnte man in diesem Falle durch die grosse Menge des eingeführten Nitrats erklären. Da die reducirende Kraft der Leber verhältnissmässig gross ist¹⁾, so kann bei kleinen Mengen von Nitrat (wie bei den vorhergehenden Versuchen) das bei der Reduction des Nitrats als Zwischenproduct auftretende Nitrit nicht nachgewiesen werden.

Versuch 26. Kaninchen, erhielt während 3 Tage Milch (welche, wie bekannt, keine Nitrate enthält). In die Vena dorsalis pedis 1,0 g Natriumnitrat eingeführt; nach einigen Stunden durch Cyankalium getödtet. Lunge und Parotis gaben die Reaction auf Nitrite; Blut dagegen — keine Reaction.

Versuch 27. Hund, in die Vena dorsalis pedis eine Lösung von 5,0 g Natriumnitrat eingeführt und nach einigen Stunden durch Cyankalium getödtet. Lunge — positives Resultat, Parotis — ebenfalls, Lymphdrüsen (aus der Leistengegend) — ebenfalls.

Röhm ann hat die Meinung ausgesprochen, dass die Abwesenheit von Nitriten im Harn durch die saure Reaction desselben bedingt sei. Meine Versuche zeigten indessen, dass auch bei alkalischer Reaction der Harn keine Nitrite enthält.

Versuch 28. Eine Person, bei welcher der Speichel eine deutliche Reaction auf Nitrite gab, erhielt 4,0 g Natriumbicarbonat. Der nach einer Stunde gelassene Harn hatte alkalische Reaction, enthielt aber keine Nitrite.

1) l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie V, 233.

Bei Abwesenheit von Nitraten in den Speisen erwiesen sich alle Organe frei von Nitriten.

Versuch 29. Kaninchen, 4 Tage Milchdiät (ohne Nitrate). Alle Organe und Gewebe gaben negative Resultate bei der Untersuchung auf Nitrite.

Thierische Gewebe, in welchen die Anwesenheit von Nitriten nicht festgestellt werden konnte, wurden mit Nitraten verrieben, worauf schon nach Verlauf von einigen Stunden die Reaction auf Nitrite eintrat. In den Fällen dagegen, wo das Versuchsthier durch Cyankalium getödtet wurde, trat die Reaction der Nitrate zu Nitriten nicht ein. Diese Beobachtung stimmt mit der von Schönbein¹⁾ mitgetheilten Thatsache überein, dass der Cyanwasserstoff schon in äusserst geringen Mengen die Reduction der Nitrate zu Nitriten durch Algen und andere organische Stoffe zu verhindern im Stande sei.

Versuch 32. Kaninchen (Milchdiät, ohne Nitrate), durch Cyankalium getödtet. Die Untersuchung der vorgenannten Organe gab negative Resultate. Ein Theil der Lunge wurde mit Natriumnitrat verrieben, wobei die Untersuchung auf Nitrite nach Verlauf von 1—2—3—6—24 Stunden erfolglos blieb.

Versuch 33. Hund (Anwesenheit von Nitraten im Futter). Tod durch Asphyxie; Untersuchung der Organe auf Nitrite blieb erfolglos. Ein Theil der Lunge wurde mit einer Lösung von Natriumnitrit verrieben und in 4 Theile getheilt.

Ein Theil wurde ohne jeden Zusatz, ein anderer Theil nach Zugabe von Chloroform (bei 17,5° C) in verschlossenen Kölbchen stehen gelassen. Die Untersuchung beider Portionen gab nach 1/2—1—2 Stunden negative Resultate auf Nitrite. Nach Verlauf von 3 Stunden wurde die Anwesenheit von Nitrit festgestellt. Zur dritten Portion wurde Cyankalium (ca. 0,03 g auf 30,0 g) hinzugesetzt, wobei die Reaction auf Nitrite nach 1—3—6—24 Stunden und 6 Tagen erfolglos verlief.

Von der vierten Portion wurde die Flüssigkeit abfiltrirt und Chloroform hinzugefügt, wobei nach drei Stunden in der Flüssigkeit Nitrite nachgewiesen werden konnten.

Da bei meinen Versuchen die Thiere mit Cyankalium getödtet wurden, und dieses, durch Sistirung des Reductionsprocesses, die vor der Einspritzung (resp. vor dem Tode) gebildeten Nitrite fixirt, so kann dadurch die Bildung derselben noch während des Lebens als bewiesen angenommen werden.

Die Reduction in Gegenwart von Chloroform und ebenso unter

1) Zeitschr. f. Biologie III, 325.

dem Einflusse bloss eines wässerigen Auszuges der betreffenden Organe zeugt für den fermentativen Charakter des Vorganges. Diese letztere Annahme stimmt ebenfalls mit der Beobachtung von E. Abelous und Gerard¹⁾ überein, welche in verschiedenen Geweben von Pferden und Kälbern ein Ferment beobachteten, welches Nitrate zu reduciren im Stande war.

Auf Grund der Anwesenheit von Nitriten in inneren Organen, kam ich zu der Schlussfolgerung, dass dieselben, zugleich mit der Kohlensäure, an der Zersetzung des Jodkaliums theilnehmen, wobei natürlich die Existenz noch anderer Agentien nicht ausgeschlossen wird, wie sie zur Erklärung der Zersetzung des Jodkaliums auf Schleimhäuten zugegeben wird.

1) Comptes rendus des Séances de l'academie des Sciences T CXXIX, 56 et 164. T CXXX, 420.