VIII

Aus der I. medicinischen Universitätsklinik in Wien.

Die Einwirkung des Arsen auf die Autolyse.

Von

Dr. Leo Hess und Dr. Paul Saxl.

Erfahrungen aus jüngster Zeit haben gezeigt, dass dem Arsen neben seinen sonstigen pharmakologischen Wirkungen ein besonderer Einfluss auf protozoäre Affectionen zukomme (5). Insbesondere konnte Löffler den Nachweis liefern, dass unter der Einwirkung des Arsen sowohl in vitro wie auch im Thierkörper die Trypanosomen der Nagana-Krankheit rasch vernichtet werden. Von einem anderen Gesichtspunkte ausgehend, konnte Laqueur (4) für das Chinin, dessen deletärer Einfluss auf Protozoen schon seit langem bekannt ist, zeigen, dass dasselbe im Stande sei, den postmortalen Eiweissabbau der Zellen zu hemmen.

Die Aehnlichkeit der pharmakologischen Wirkung des Arsen und des Chinin führte uns darauf, die Einwirkung der arsenigen Säure auf die Autolyse zu studiren, zumal uns überdies die zufällige Beobachtung von Organen, die für andere Zwecke mit arseniger Säure injicirt und im Brutschranke der postmortalen Autolyse überlassen worden waren, gelehrt hatte, dass sich diese wesentlich besser conservirten als Organe ohne Arsenzusatz¹⁾

Die zum Nachweise dieser Vermuthung angestellten Versuche bestanden darin, dass die Leber eines eben getödteten Kaninchens, von Gallenblase und grossen Gefässen befreit, in annähernd gleiche, genau gewogene Portionen getheilt wurde, die in fein zerschnittenem Zustande in gleich grosse, gut abschliessende Glasgefässe eingetragen wurden. Es wurden hierauf je 15 ccm physiologischer Kochsalzlösung und je 5 ccm einer 1½ proc. Aufschwemmung von arseniger Säure²⁾ in Wasser, anderen Portionen nur 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung zugefügt und schliesslich allen Portionen je 2 ccm Toluol zugesetzt. Die luftdicht abgeschlossenen Gefässe wurden gut durchgeschüttelt und im Brutschrank bei einer Temperatur von 37° C. durch 1 bis 10 Tage der Autolyse überlassen. Wiederholte Züchtungsversuche ergaben Sterilität

1) Die bessere Conservirung von Arsen-Leichen ist schon lange bekannt.

2) Wir verwendeten arsenige Säure, da diese und deren Salze in der Therapie am häufigsten verwendet werden.

der Organportionen. Sowohl frische Controlportionen, als auch die autolysierten Portionen wurden auf ihren Gehalt an löslichem Eiweiss untersucht, die coagulablen Eiweisskörper nach dem Vorgange von E. Schlesinger (9) ausgefällt. Die einzelnen Portionen wurden mit Essigsäure zur deutlich sauren Reaction angesäuert, unter Zusatz einiger Cubikcentimeter einer 1 proc. Kaliummonophosphat-Lösung bis zum Sieden erhitzt und abfiltrirt, im Filtrat der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Zur Controle wurde jedesmal das Filtrat halbiert und in jeder Hälfte die Stickstoffbestimmung vorgenommen.

Aus einer grossen Zahl von Versuchen seien die folgenden hier angeführt.

Versuch 1.

Gewicht der Leber- substanz	Zustand des Organs	Zusatz von arseniger Säure (1,5 : 100,0)	Löslicher N-Gehalt in g		Zunahme von löslichem N in g, berechnet auf 10 g Leber- substanz
			in der Leber- portion	berechnet auf 10 g Leber- substanz	
5,6	frisch	0	0,0112	0,0199	—
4,55	} nach 1 tägig.	0	0,0190	0,0361	0,0162
4,30		5 cem	0,0123	0,0287	0,0088
3,90	} nach 1½ tägig.	0	0,0304	0,0778	0,0579
3,97		5 cem	0,0194	0,0479	0,0280
4,40	} nach 6 tägig.	0	0,0342	0,0776	0,0577
4,16		5 cem	0,0314	0,0750	0,0551

Versuch 2.

3,1	frisch	0	0,0108	0,0336	—
3,77	} nach 2 tägig.	5 cem	0,0258	0,0683	0,0347
2,53		5 cem	0,0153	0,0602	0,0266
3,45	} Autolyse	0	0,0330	0,1008	0,0672
3,06		0	0,0307	0,0994	0,0658
2,74	} nach 3 tägig.	5 cem	0,0217	0,0718	0,0382
2,55		0	0,0343	0,1344	0,1008

Versuch 3.

3,6	frisch	0	0,0221	0,0612	—
3,35	} nach 1 tägig.	0	0,0399	0,1171	0,0559
4,10		5 cem	0,0283	0,0670	0,0058
4,85	} nach 8 tägig.	0	0,0621	0,1358	0,0746
4,70		5 cem	0,0612	0,1301	0,0689

Diese Versuche beweisen deutlich den hemmenden Einfluss der zugesetzten arsenigen Säure. Da dieser in den ersten Stadien der Autolyse am lebhaftesten ist, späterhin abnimmt und gegen Ende überhaupt nicht mehr erkennbar ist, lässt sich wohl mit grosser Wahrscheinlichkeit ein primärer, die Zellen selbst schädigender Einfluss ausschliessen¹⁾.

1) In den seltenen Fällen, in denen bereits die frische Leber einen hohen Gehalt an löslichem Eiweiss aufwies (für die frische Leber etwa 0,08 g N auf 10 g Substanz), war der hemmende Einfluss des Arsens bei obiger Versuchsanordnung in der Regel nicht zu constatiren. Dieses Verhalten fanden wir am häufigsten bei alten, gut gemästeten

Es handelte sich nun darum, die minimale, eben noch wirksame Concentration der arsenigen Säure zu ermitteln. Als solche verwendeten wir 1 cem einer kalt gesättigten wässrigen Lösung der arsenigen Säure (arsenige Säure löst sich in der Kälte im Wasser nur in minimalen Spuren, nach Kunkel im Verhältnisse 1 : 355)¹⁾.

Versuch 4.

Gewicht der Leber-substanz	Zustand des Organs	Zusatz von arseniger Säure	Löslicher N-Gehalt in g		Zunahme von löslichem N in g, berechnet auf 10 g Leber-substanz
			in der Leber-portion	berechnet auf 10 g Leber-substanz	
5,2	frisch	0	0,0189	0,0363	—
5,0	nach 1tägig. Autolyse	0	0,0522	0,1044	0,0781
4,7		1 cem gesättigter Lösung	0,0462	0,0983	0,0620
4,7		5 cem gesättigter Lösung	0,0470	0,1000	0,0637
5,2		10 cem gesättigter Lösung	0,0494	0,0950	0,0587
5,8		5 cem übersättigt. Lösung (1,5 : 100,0)	0,0503	0,0867	0,0504

Versuch 5.

3,6	frisch	0	0,0221	0,0612	—
3,35	nach 1tägig. Autolyse	0	0,0399	0,1171	0,0559
2,65		1 cem gesättigter Lösung	0,0252	0,0950	0,0338
4,00		5 cem gesättigter Lösung	0,0370	0,0924	0,0312
4,10		5 cem übersättigt. Lösung (1,5:100,0)	0,0283	0,0670	0,0058

Wie aus Versuch 4 und 5 hervorgeht, war auch bei hochgradiger Verdünnung die hemmende Wirkung der arsenigen Säure noch deutlich zu erkennen. Zu entscheiden war noch die Frage, ob diese Wirkung eine spezifische sei oder sich auch auf andere proteolytische Fermente erstrecke.

Zu diesem Behufe wurden Verdauungsversuche, mit und ohne Zusatz von Arsen, mit Pepsin, Trypsin und Erepsin angestellt, welches letztere nach den Angaben von C. Cohnheim (2) gewonnen worden war. Die quantitative Bestimmung der Verdauungsproducte erfolgte nach Löhlein (6).

Versuch 6.

	Aciditätszunahme nach Volhard; titr. 100 cem
Pepsinlösung	31,6 cem $\frac{1}{10}$ n NaOH
Dieselbe Menge Pepsinlösung + 10 cem ars. Säure (1,5 : 100)	37,2 „
Trypsinlösung	43,4 „
Dieselbe Menge Trypsinlösung + 10 cem ars. Säure (1,5 : 100)	38,8 „

Thieren. Bei niedrigem Gehalt der frischen Leber an löslichem Eiweiss fanden wir immer die Hemmungs-Wirkung.

1) Kunkel, A., Handbuch der Toxikologie. 1901. S. 254.

Versuch 7.

	Aciditätszunahme nach Volhard
Pepsinlösung	63,0 cem $\frac{1}{10}$ n NaOH
Dieselbe Menge Pepsinlösung + 15 cem ars. Säure (1,5:100)	60,8 „
Trypsinlösung	61,4 „
Dieselbe Menge Trypsinlösung + 15 cem ars. Säure (1,5:100)	60,2 „
Erepsinlösung	52,4 „
Dieselbe Menge Erepsinlösung + 15 cem ars. Säure (1,5:100)	50,4 „

Somit liess sich ein hemmender Einfluss der arsenigen Säure auf den Eiweissabbau durch die genannten Fermente nicht constatiren. Wir müssen daher der arsenigen Säure eine specifisch hemmende Wirkung auf die autolytische Zellfunction zuerkennen.

Ausgehend von der in gewisser Hinsicht ähnlichen Wirkung des Arsen und Chinin auf Protozoen konnten wir einen weiteren Parallelismus in ihrer hemmenden Einwirkung auf das autolytische Ferment feststellen. Wir erinnern hier daran, dass von einigen Autoren¹⁾ dem Arsen auch eine eiweiss sparende Wirkung zugeschrieben wird (7), wie dies von Chinin schon lange bekannt ist. Endlich sei noch darauf hingewiesen, dass in der hemmenden Wirkung des Arsens auf die Autolyse die Möglichkeit einer Erklärung seines das Wachsthum maligner Tumoren einschränkenden Einflusses zu suchen ist.

Wiederholt wurde von verschiedener Seite die toxische Wirkung des Arsen mit der des Phosphor verglichen. Nach den vorliegenden Untersuchungen ist ihr Verhalten der postmortalen Autolyse gegenüber ein direct gegensätzliches (8), eine Thatsache, die dadurch an Bedeutung gewinnt, dass bei der Phosphorvergiftung die Steigerung der Autolyse im Vordergrund des Vergiftungsbildes steht.

Dennoch besteht in ihrer Einwirkung auf die Autolyse insofern eine Uebereinstimmung, als, ebenso wie das Arsen bloss in den ersten Phasen der Autolyse seine hemmende Wirkung entfaltet, die beschleunigende Wirkung des Phosphor (8) nur in den Anfangsstadien zurecht besteht und späterhin nicht mehr zu erkennen ist. Sowohl die Wirkung des Arsen wie die des Phosphor dürften specifische Katalysatoren-Wirkungen sein: die des Phosphor eine beschleunigende, die des Arsen eine hemmende Katalysator-Wirkung²⁾.

1) Siehe v. Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels.

2) Während der Drucklegung dieser Arbeit erschien ein Vortrag von E. Laqueur, der sich gleichfalls mit dem Einfluss des Arsen auf die Autolyse befasst, zu dem gleichen Resultate kommt, dieses aber insofern anders deutet, als er die Beeinflussung der Zellautolyse durch Arsen für etwas rein postmortales anspricht.

L i t e r a t u r.

1. Arinkin, M., Ueber den Einfluss einiger anorganischer und organischer Säuren auf die Autolyse der Leber. Zeitschr. für physiologische Chemie. 53. 1907.
 2. Cohnheim, O., Die Umwandlung des Eiweisses durch die Darmwand. Zeitschr. für physiologische Chemie. 33. 1901.
 3. Jacoby, M., Ueber die Beziehungen der Leber- und Blutveränderungen bei Phosphorvergiftung zur Autolyse. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 30. 1900.
 4. Laqueur, E., Ueber die Wirkung des Chinins auf Fermente mit Rücksicht auf seine Beeinflussung des Stoffwechsels. Arch. für experim. Pathologie. 55. 1906.
 5. Löffler, F. und Rühs, K., Die Heilung der experimentellen Nagana (Tsetsekrankheit). Deutsche medicinische Wochenschrift. 1907. No. 34.
 6. Löhlein, W., Ueber die Volhard'sche Methode der quantitativen Pepsinbestimmung durch Titration. Hofmeister, Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie. 7. 1906.
 7. v. Noorden, C., Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2. Aufl. 1907. 2. Bd. S. 756.
 8. Saxl, P., Ueber die Beziehungen der Autolyse zur Zellverfettung. Hofmeister's Beiträge. 10. 1907.
 9. Schlesinger, E., Untersuchungen über die Abhängigkeit der autolytischen Prozesse von physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Hofmeister's Beiträge. 4. 1904.
 10. Wiener, H., Ueber den Einfluss der Reaction auf die autolytischen Vorgänge. Centralblatt für Physiologie. 19. 349.
-