Pankreas. Nur dass hier, bei der normalen Darmverdauung, zwischen Aufnahme der Peptogene und der Verwandlung des Propankreatins sich die Milz als unentbehrliches Zwischenglied einschaltet. Hierauf werden wir in einer folgenden Arbeit zurückkommen.

(Aus dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock.)

Ueber das Methämoglobin.

Von

Dr. **L. Saarbach.**

Hierzu 3 Holzschnitte.

In einer vorläufigen Mittheilung¹⁾ habe ich im Anschluss an die Wiedergabe der Resultate einer auf Anregung des Herrn Prof. Nasse in obengenanntem Institut unternommenen Untersuchung über das Verhalten des Azobenzol im Thierkörper einige Veränderungen des Blutfarbstoffs erörtert und bei der Besprechung der Einwirkung des chlorsauren Kali auf Blut angeführt, dass die Angabe Hoppe-Seyler's in seiner „Physiologischen Chemie“ S. 385, welche die Bildung von Methämoglobin durch chlorsaures Kali in Abrede stellt, schon der Marchand'schen²⁾ Arbeit zufolge einer Aenderung bedürfe. Herr Hoppe-Seyler erklärt in einer „Berichtigung“³⁾, welche er meiner Mittheilung folgen liess, nachdem

---

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1881. S. 705.

2) Virchow's Archiv, Bd. LXXVII, S. 488.

3) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1881. S. 768.

er zuerst einen von mir übersehenen Druckfehler corrigirt, meinen Vorschlag für „überflüssig“, da sich in seinem Werke S. 476 bei der Besprechung des Blutes in Krankheiten die Marchand'sche Arbeit und damit auch die Methämoglobinbildung bei Intoxication mit Kali chloricum angegeben finde. Es kann diese beinahe 100 Seiten weiter stehende Angabe mich nicht überzeugen, dass die von mir bezeichnete Stelle einer Aenderung nicht bedürftig wäre, da dorten im Gegensatz zu anderen Mitteln gerade das chlórsaure Kali als wirkungslos auf den Blutfarbstoff hervorgehoben wird. Die betreffende Stelle lautet:

„Alle oxydirenden Substanzen wandeln das Oxyhämoglobin zunächst in Methämoglobin um, wenn nicht gleichzeitig starke Säurewirkung die weitere Zerlegung herbeigeführt. — — — — Neutrale nicht selbst zersetzliche Salze, wie z. B. chlorsaures Kali, wirken gar nicht auf Oxyhämoglobin ein.“

Am Schluss seiner „Berichtigung“ sagt Herr Hoppe-Seyler: „Ich halte auch anderen Erklärungen in dieser vorläufigen Mittheilung von Herrn Saarbach gegenüber meine Angaben im vollen Umfange aufrecht.“ Diese Aeusserung kann ich nur auf meine Angaben über Methämoglobin beziehen, zu dessen Charakteristik ich das Auftreten von reinem Oxyhämoglobin bei der Reduction mit Schwefelammonium hervorgehoben habe. Der von Jäderholm¹⁾ vertretenen Ansicht, nach welcher das Methämoglobin mehr Sauerstoff als Oxyhämoglobin enthält, schloss ich mich um so eher an, als alle meine Versuche damit übereinstimmende Resultate ergeben hatten. In einer neuen Veröffentlichung²⁾ sucht Hoppe-Seyler die Unhaltbarkeit der Jäderholm'schen „Vermuthung“ zu beweisen; zur genaueren Verfolgung der Reduction des Methämoglobin durch Schwefelammonium führt er zwei Versuche an, und möchte ich mir speciell zu diesen einige Bemerkungen erlauben.

Hoppe-Seyler's erster Versuch wird am schnellsten verstanden aus der umstehenden Fig. I. In der dreihalsigen Flasche A wird Methämoglobininlösung durch Einleiten von Wasserstoff von absorbirtem Sauerstoff vollkommen befreit und dann, nachdem das Rohr d über das Flüssigkeitsniveau herausgezogen und Quetsch-

1) Zeitschr. für Biologie. Bd. XVI, S. 1.

2) Zeitschr. für physiol. Chemie, Bd. VI, S. 166, 1882.

Fig. 1.

hahn e geschlossen ist, in die ebenfalls mit Wasserstoff gefüllte Röhre B bis über den Hahn C hinaufgetrieben. Der Hahn wird dann abgeschlossen, der obere Theil der Röhre B vollkommen gereinigt und mit Schwefelammonium gefüllt. Nach einiger Zeit, während welcher das Schwefelammonium den in sich absorbirten Sauerstoff verzehrt hat, wird durch kurze Oeffnung des Hahnes C unter Wasserstoffdruck eine kleine Menge der Methämoglobinlösung zugelassen und deren Veränderung sofort mit dem Spectralapparat untersucht. In dem zweiten Versuche wird in einfacherer Weise ebenfalls unter Schwefelammonium eine kleine Menge Methämoglobinlösung geschichtet. Diese Versuchsanordnung ist in beiden Fällen insoweit ganz vollkommen, als irgendwie und irgendwo absorbirter Sauerstoff ganz ausgeschlossen ist, aber sie ist, wie sich bei der genauen Wiederholung der Hoppe-Seyler'schen Versuche bald zeigte, unanwendbar für die Beobachtung der einzelnen Stadien der Reduction. Besonders nachtheilig erwies sich das Zusammenbringen einer kleinen Quantität Blutlösung mit einem grossen Ueberschuss Schwefelammonium, und spricht gerade das Resultat, welches Herr Hoppe-Seyler erhalten, für die Berechtigung dieses Einwandes. Ueber die Erscheinungen, welche er sofort nach dem Zutreten des Schwefelammoniums beobachtet, schreibt er (S. 170): „Man findet nur die Absorptionsstreifen des Hämoglobin und höher oben des Hämochromogen, die Streifen des Oxyhämoglobin fehlen ganz.“ Wenn nun aber gelbes Schwefelammonium nach und nach auf Methämoglobinlösung einwirkt, tritt zuerst die Wirkung des Alkali auf, d. h. es bildet sich zuerst alkalisches Methämoglobin, und daraus, dass die diesen Körper charakterisirenden Absorptionsstreifen nicht zur Beobachtung kommen, geht klar hervor, dass die Einwirkung zu rasch verläuft. Ich modificirte desshalb die Versuchsanordnung dahin, dass ich nur wenig Schwefelammonium zu der Methämoglobinlösung zutreten liess. So gab ich (vergl. Fig. II) das Schwefelammonium in die dreihalsige Flasche A, und brachte an Stelle des einfachen Glasrohrs mit Hahn ein cylindrisches Trichterrohr B mit Hahn an, welches gestattet, durch die in ihm ent-

Fig. 2.

sämmtlicher Sauerstoff entfernt wird. Man lässt dann, nachdem man auch die Röhre *d* über das Flüssigkeitsniveau herausgezogen, eine kleine Menge Schwefelammonium zu und beginnt sofort die Beobachtung.

Fig. 3.

haltene Flüssigkeit Gase durchzuleiten und sich zu spectroscopischen Untersuchungen als recht geeignet erweist. Im Uebrigen wurde in ähnlicher Weise wie bei dem Hoppe-Seyler'schen Versuche verfahren. Nachdem das Schwefelammonium durch Wasserstoffdruck über *C* hinaufgetrieben, kommt in den wieder sorgfältigst gereinigten Trichter *B* die passend verdünnte Methämoglobininlösung, aus welcher durch Wasserstoff

Die Anwendung des in Fig. III abgebildeten Apparates vereinfacht den Versuch ganz beträchtlich. Durch das Trichterrohr *A* wird Schwefelammonium bis über den Glashahn *C* gebracht, nach Schluss des Hahns der Trichter *B*, nachdem er gereinigt, mit Methämoglobininlösung gefüllt, Wasserstoff durchgeleitet und durch einfaches Heben des Rohres *A* unter kurzer Oeffnung des Hahns etwas Schwefelammonium zugelassen, nachdem natürlich auch wieder Röhre *d* aus der Flüssigkeit gezogen ist.

In beiden Apparaten treten nach dem Zufügen von Schwefelammonium dieselben Erscheinungen ein: es bildet sich zuerst alkalisches Methämoglobin, dann zeigen sich für einige Zeit die beiden Oxyhämoglobinstreifen allein, um zuletzt in den des reducirten zu verschwimmen. Um das Auftreten des Oxyhämoglobin bei der Reduction noch besser zu veranschaulichen wandte ich bei einem zweiten Versuch gleich alkalische Methämoglobininlösung an: es verschwand zuerst die dem Roth des Spectrums zunächstliegende, am besten „Halbschatten“ zu benennende Absorption, der bei *D* liegende Streifen wurde immer intensiver, während der im Grün

liegende etwas abblasste, und so entstand das Bild des reinen Oxyhämoglobin, welches nach einiger Zeit in das des reducirten sich umwandelte.

Zur Vervollständigung führe ich hier noch einen Versuch an, welcher das Auftreten von Oxyhämoglobin bei der Reduktion des sauren resp. neutralen Methämoglobin zeigt. Es wurde dazu Apparat Fig. II angewandt: durch die dreihalsige halb mit Wasser gefüllte Flasche wurde Schwefelwasserstoff, durch die sich im Trichter befindende Methämoglobinlösung Wasserstoff geleitet und nach einiger Zeit eine Portion Schwefelwasserstoffwasser zu dem Methämoglobin zugelassen. Der im Roth gelegene Streifen verschwand sofort, der bei D liegende in reiner Methämoglobinlösung kaum sichtbare Streifen trat klar und deutlich hervor, und es bildete sich so das Spectrum des Oxyhämoglobin, welches sich erst nach einiger Zeit in das des reducirten resp. Sulfhämoglobin verwandelte. Dass kein anderer Körper¹⁾ dabei entstanden war, zeigte sich daran, dass beim Schütteln mit Luft das Oxyhämoglobin wieder deutlich zu erkennen war.

Diese Versuche beweisen das Auftreten des Oxyhämoglobin bei der Reduktion des Methämoglobin und sprechen somit für die Auffassung des letzteren als „Peroxyhämoglobin“, mit welchem Namen nur angedeutet werden soll, dass die Verbindung sauerstoffreicher als Oxyhämoglobin ist. In welcher Weise sich der Sauerstoff an das Oxyhämoglobin anlagert, um den neuen schwerer zerlegbaren Körper zu liefern ist noch nicht festgestellt; es ist mir unzweifelhaft, dass die Untersuchung anderer Methämoglobine z. B. des durch die Arbeiten von Jäderholm²⁾ sowie Weyl und von Anrep³⁾ genauer bekannten Kohlenoxyd-Methämoglobin die Anschauungen fördern wird. Durch Ersatz des Sauerstoffs im Oxyhämoglobin durch Kohlenoxyd entsteht Kohlenoxyd-Hämoglobin, durch Oxydation desselben Kohlenoxyd-Methämoglobin. Da-

---

1) Hoppe-Seyler erwähnt in seiner Schrift „Ueber die Einwirkung des Sauerstoffs auf Gährungen“, Strassburg 1881, S. 28 ein „Schwefelmethämoglobin“; was darunter zu verstehen ist wird aber leider nicht näher angegeben.

2) Die gerichtlich-medicinische Diagnose der Kohlenoxydvergiftung. Berlin 1876.

3) Arch. für Anat. u. Physiologie (Physiol. Abth.) 1880. S. 175.

durch schon wird der Gedanke nahe gelegt, dass das in derselben Weise durch Oxydation des Sauerstoff-Hämoglobins entstehende gewöhnliche Methämoglobin mehr Sauerstoff enthält als die Muttersubstanz und zur Uebereinstimmung mit Kohlenoxyd-Methämoglobin den Namen „Sauerstoff-Methämoglobin“ tragen müsste. Ein völliger Beweis wäre experimentell dadurch zu führen, dass man das bei der Einwirkung von Kohlenoxyd auf Methämoglobin frei werdende Gas untersucht; entweicht Sauerstoff, so ist es klar, dass das Methämoglobin, welches bei diesem Versuche in Kohlenoxyd-Methämoglobin übergeht, diesen Sauerstoff enthalten hat.

Die Lösung der Frage auf umgekehrtem Wege, d. h. der Nachweis des Oxyhämoglobin bei dem Uebergang von Hämoglobin in Methämoglobin bot grössere Schwierigkeiten, da die meisten oxydirenden Mittel zu rasch einwirken. Nach vielen Versuchen gelang es mir, im chlorsauren Kali einen Stoff zu finden, welcher bei passender Verdünnung so langsam seine Wirkung äussert, dass mit dem Spectralapparat ein allmählicher Uebergang zu constatiren ist. Eine genaue Angabe der Concentrationsverhältnisse der von mir gebrauchten chlorsauren Kali- wie der Hämoglobinlösung halte ich nicht für thunlich, da nach der Dicke der zu beobachtenden Schicht die Verhältnisse abzuändern sind. Es wurde wieder Apparat Fig. II angewandt; in der dreihalsigen Flasche befand sich die Lösung des chlorsauren Kali, von welcher, nachdem durch den ganzen Apparat längere Zeit Wasserstoff gegangen, ein Theil durch Wasserstoffdruck zu dem in dem Trichterrohr reducirten Hämoglobin zugelassen wurde. Nach kurzer Zeit zeigte sich bereits durch Veränderung der Färbung der unteren Schicht eine Einwirkung; die blauröthe Farbe war in eine gelbe umgewandelt. Prüfung mit dem Spectralapparat liess auf das Deutlichste an der Grenzschicht zwischen dem entstandenen Methämoglobin und dem noch reducirten Hämoglobin eine schmale Zone erkennen, welche bei D einen scharfen und klaren Absorptionsstreifen zeigte. Da nun sowohl reducirtes Hämoglobin wie Methämoglobin an dieser Stelle des Spectrums keine charakteristische Absorption besitzen, so kann ich sie nur dem Oxyhämoglobin zuschreiben.

Zum Schluss möchte ich mir noch erlauben zu der von Hoppe-Seyler vorgeschlagenen Benennung jeder blutfarbstoffhaltigen Harnsecretion als „Methämoglobinurie“ zu bemerken, dass wenn selbst der Harn spectroscopisch das Bild des Methämo-

globin zeigt, noch damit nicht erwiesen ist, dass der Farbstoff schon von den Nieren als Methämoglobin ausgeschieden wurde. Von Preyer¹⁾ ist die Einwirkung von frischem Harn auf Oxyhämoglobin zuerst untersucht und die Bildung des Methämoglobin erwiesen worden; es ist also möglich, dass dieses Umwandlungsproduct sich in einigen Fällen erst in den Harnwegen bildet. Mir scheint es dann richtiger, die Bezeichnung Methämoglobinurie für solche Fälle zu reserviren, bei welchen das Methämoglobin schon im Blute selbst zu constatiren ist, wie z. B. bei Vergiftungen mit Nitrobenzol und Azobenzol.

---

1) Die Blutkrystalle, Jena 1871, S. 92.