X.

Vierte Abhandlung zur Theorie der Arsenwirkungen.

Von

Dr. Hugo Schulz.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Bonn.)

Im Anschluss an die früher von Binz und mir veröffentlichten ¹⁾ Untersuchungen über die Art und Weise, wie man sich das Zustandekommen der Arsenwirkungen im Organismus zu erklären hat, übergebe ich in dieser Abhandlung eine Reihe von Analysen der Öffentlichkeit, die den Zweck haben sollen, darzuthun, dass und welche quantitativen Differenzen bestehen, hinsichtlich der Energie, mit welcher die beiden Arsenoxyde durch bestimmte Componenten des Organismus in einander übergeführt werden, und ferner, von Neuem, aber durch quantitative Bestimmungen, den Unterschied zwischen der Actionsfähigkeit lebenden und todtten Protoplasmas gegenüber den Arsensauerstoffverbindungen zu zeigen. Die Untersuchungen habe ich zum Theil in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Graham Watts aus Cheltenham (England) vorgenommen, die so gemeinsam erhaltenen Resultate sind in dessen Inaugural-Dissertation ²⁾ veröffentlicht.

Die erste zu beantwortende Frage war die: Besteht ein quantitativ bestimmbarer Unterschied in der Energie, mit welcher durch bestimmte Organe arsenige Säure zu Arsensäure und Arsensäure zu arseniger Säure umgesetzt wird?

Zur Lösung dieser Aufgabe war es, da es sich um den gleichzeitigen Vergleich beider Vorgänge an demselben Organ handeln musste, nothwendig, in jedem einzelnen Versuche, oder besser gesagt, Doppelversuche, die Bedingungen auf beiden Seiten so weit einander entsprechend anzuordnen, wie dieses nur irgend ausführbar

1) Dieses Archiv. Bd. XI. S. 200; Bd. XIII. S. 256; Bd. XIV. S. 345.

2) G. Graham Watts, Experimentelle Studien über den Einfluss der Organe auf die Arsenoxyde. Inaug.-Diss. Bonn 1881.

war. Da aus den von Binz und mir angeführten Untersuchungen es sich ergeben hat, dass das Arsen als solches, das heisst also als metallisches Arsen, lediglich als an sich unwirksamer Träger des Sauerstoffs anzusehen ist, nur dazu bestimmt und geeignet, als Vermittler zu dienen für das Inkrafttreten der eigenthümlichen Beziehungen, die zwischen dem Sauerstoff in bestimmter Form und dem lebendigen Protoplasma bestehen, so präcisirte sich die Frage weiter dahin, dass festzustellen war, wieviel Arsen durch ein und dasselbe Organ innerhalb einer bestimmten, für den Vorgang beider Processe gleich zu setzenden Zeit oxydirt und reducirt wird. Zu diesem Zwecke mussten begreiflicher Weise auf beiden Seiten gleiche Mengen Arsen in Thätigkeit treten können.

Zu den Versuchen wurden die Natronsalze der arsenigen Säure und der Arsensäure benutzt. Es entspricht nun 1 Grm. arsenigsauren Natrons = Na_2HAsO_3 2,4 Grm. arsensauren Natrons = $\text{Na}_2\text{HAsO}_4 + 12\text{H}_2\text{O}$, beide wiederum enthalten je 0,44 Grm. As.¹⁾

Die eben genannten Quantitäten der beiden, zu Beginn der ganzen Versuchsreihe frisch dargestellten und vor dem Zutritt von Luft und Staub stets sorgfältig geschützten Arsensalze wurden in jedem Versuche abgewogen und jede für sich in 300 C.-Ctm. destillirten Wassers gelöst. Da es fernerhin nothwendig war, mit grösseren Mengen organischer Materie zu arbeiten, wollte man anders ein quantitativ hinreichend gross genug ausfallendes Endergebniss erzielen, so mussten die Körperbestandtheile grösserer Thiere verwendet werden. Es wurden demgemäss die Organe von Schweinen und grösseren Kälbern zur Untersuchung genommen. Die beiden, in Glaskolben befindlichen Arsensalzlösungen wurden in das Schlachthaus gebracht und dort wurde auf meinen speciellen Wunsch, entgegen der üblichen Schlachtordnung, das gewünschte Organ sofort nach dem Schlagen des Thieres demselben entnommen, so dass dasselbe jedesmal noch dampfend in die Wurstmaschine gelangte. Wie frisch die einzelnen Organe zur Verwendung kamen, wird man daraus ersehen, dass zum Beispiel der Brei von Gehirn bereits abgewogen und in die Arsensalzlösungen gebracht wurde, während die Gesichtsmuskeln der abgehäuteten Thierköpfe noch lebhaft zuckten. Die ganze Anordnung war so getroffen, dass jedesmal von jedem einzelnen Organ 100 Grm. in die vorher abtarirten Kolben fallen gelassen wurden. Sobald das Abwiegen

1) Genau genommen enthalten 1,0 Grm. Na_2HAsO_3 0,441 As und 2,4 Grm. $\text{Na}_2\text{HAsO}_4 + 12\text{H}_2\text{O}$ 0,447 As. Diese Differenz ist indess so unbedeutend, dass sie für diese Versuche füglich vernachlässigt werden konnte, wie man aus dem Weiteren leicht ersehen wird.

geschehen war, wurde der Inhalt beider Kolben gründlich durchgeschüttelt und dann sofort im Laboratorium in die schon vorher auf 39° erwärmte Brütmaschine gebracht. Selbst im ungünstigen Falle betrug die Zeitdifferenz, welche zwischen dem Abwiegen und dem Einstellen der Kolben in die Brütmaschine bestand, nicht ganz 5 Minuten. Die Dauer der Digestion betrug in jedem Versuch 2 Stunden. Während dieser Zeit musste sich also in dem einen Kolben, welcher Organbrei mit arsenigsaurem Natron enthielt arsensaures Natron bilden, umgekehrt in dem andern arsenigsaures Natron entstehen.

Der zweite Theil der Arbeit bestand darin, die neugebildeten Arsenoxyde von den ursprünglich vorhanden gewesenen zu trennen. Es geschah dies wie auch früher schon mit Hülfe der Dialyse. Die im Durchmesser 26 Ctm. weiten Dialysatoren, die mit Pergamentpapier aus demselben Bogen bespannt waren, schwammen in gleich grossen Schalen auf je 2,5 Liter destillirten Wassers. Die Dialyse vollzog sich in einem Keller, dessen Temperatur fast constant 12° betrug; sie dauerte ohne Wechsel des Aussenwassers 20 Stunden, die Dialysatoren waren vor dem Einfall von Staub durch Papierdecken geschützt. Die Höhe des zu dialysirenden Organbreies in den Dialysatoren betrug etwa einen halben Centimeter.

Nach Ablauf der genannten 20 Stunden wurde das Aussenwasser der Dialysatoren in grosse, 4—5 Liter fassende Gläser umgefüllt und zur Trennung der etwa neben einander bestehenden Arsenoxyde mit Magnesiagemisch versetzt. In den Inhalt jedes der beiden Gläser kamen 20 C.-Ctm. Liquor Ammonii caustici und 100 C.-Ctm. frisch dargestellte Magnesiamischung. Der Inhalt beider Gläser wurde gründlich umgerührt, dieses Umrühren in den ersten Stunden noch mehrmals wiederholt und dann der Niederschlag sich absetzen gelassen. Es zeigte sich, dass bei der hier genannten Menge der zur Ausfällung benutzten Reagentien nach Ablauf von 12 Stunden, während welcher die Gläser in dem vorher erwähnten Keller gestanden hatten, die Ausfällung eine vollkommene war. Setzte man nämlich nach Ablauf dieser Zeit einen Tropfen ganz verdünnter Lösung von Natriumphosphat zu, so entsand sofort an der Einfallstelle des Tropfens eine deutliche Trübung durch die sich bildende phosphorsaure Ammoniakmagnesia, ein deutliches Zeichen, dass von der zur Fällung benutzten Magnesiamischung ein Ueberschuss vorhanden war.

Durch den Zusatz der Magnesiamischung war nun in dem einen Gefässe (I), welches das Dialysat aus Organbrei und arsenigsaurem Natron enthielt, neben der, dem Organe selbst entstammenden Phosphorsäure die etwa neugebildete Arsensäure mit ausgefällt, während

in dem zweiten Gefäße (II) in dem Dialysat von Organbrei und arsensaurem Natron die etwa entstandene arsenige Säure in Lösung blieb.

Der Inhalt von I wurde in folgender Weise weiter verarbeitet. Auf einem kleinen Filter wurde der Niederschlag sorgfältig gesammelt und so lange mit ammoniakalischem Wasser ausgewaschen, bis das Waschwasser keine Chlorreaction (herrührend von den Chloriden des benutzten Organes) mehr lieferte. Es konnte jetzt auf dem Filter nur noch das Ammoniak-Magnesiumsalz der Phosphorsäure sich befinden, möglicher Weise mit dem gleichen Salze der Arsensäure, das in diesem Falle gesucht werden musste. Der Filterinhalt wurde darauf in Salzsäure gelöst, das Filter wiederholt mit verdünnter Salzsäure nachgewaschen und das ganze Filtrat sodann unter Erwärmen mit Schwefelwasserstoff in bekannter Weise behandelt. Der nach dem Einleiten von Schwefelwasserstoff abgesetzte Niederschlag wurde auf einem Filter gesammelt, mit Ammoniak behandelt, und aus der filtrirten ammoniakalischen Lösung durch Zusatz von Salzsäure das reine Schwefelarsen ausgefällt. Dasselbe wurde auf gewogenem Filter gesammelt, ausgewaschen, getrocknet bis zum constanten Gewicht und gewogen.

Bei dem Inhalt von II wurde durch Filtriren die möglicher Weise in der Lösung sich befindende arsenige Säure von dem ausgeschiedenen Tripelarsenat und -phosphat getrennt, das Filtrat auf $\frac{1}{10}$ seines Anfangsvolums eingedampft, nach dem Erkalten mit Salzsäure angesäuert und gleichfalls mit Schwefelwasserstoff behandelt. Dabei stellte sich ein Umstand heraus, der zuerst nicht beachtet, leicht Veranlassung zu groben Fehlern hätte werden können. Es zeigte sich nämlich, dass, trotzdem der Schwefelwasserstoff unter Erwärmen einen ganzen Tag lang in constantem Strom durchgeleitet wurde, nicht alles Arsen als Sulfür sich absetzte. Auch ein, vor dem Ansäuern und der Durchleitung des Gases vorgenommenes Aufsiedenlassen der Flüssigkeit erwies sich als wirkungslos. Es stellte sich vielmehr heraus, dass man nach etwa 4—5 Stunden, während welcher Zeit fortgesetzt Schwefelwasserstoff durchgeleitet worden war, die Lösung einmal aufkochen musste, dann fiel das Arsen bei weiterem Durchleiten glatt und vollkommen aus. Es ist wohl möglich, dass die Anwesenheit organischer Verbindungen in dem eingeengten Dialysate diese einschränkende Wirkung auf den Schwefelwasserstoff ausübte, die Lösung musste offenbar erst mit dem Gase gesättigt sein, um dann das Aufkochen wirksam zu machen und eine völlige Ausscheidung des Arsens erzielen zu können. Die weitere Behandlung des durch

Schwefelwasserstoff erhaltenen Niederschlages war dieselbe, wie bei I.

Aus der ganzen, hier mitgetheilten Anordnung der Versuche ergibt sich, dass möglichst darauf gesehen wurde, in sämmtlichen Einzelversuchen die Bedingungen gleich zu stellen. Gleich grosse Mengen desselben Organes traten in Berührung mit gleichen Quantitäten Arsen, in gleich viel Wasser gelöst. Die Dauer der Digestion und der Dialyse war für beide Einzelversuche in der ganzen Reihe die nämliche, ebenso waren die Grössenverhältnisse der vor jedem Versuche natürlich mit aller Sorgfalt gereinigten Dialysatoren so wie die Menge des Aussenwassers stets dieselben. Man wird zugeben, dass man die so gewonnenen Resultate unter gewissen, weiter unten zu bezeichnenden Einschränkungen, wohl in vergleichender Weise wird neben einander stellen dürfen.

Die einzelnen Versuchsergebnisse folgen hier:

Versuch I.

a) 100,0 Grm. Magenschleimhaut, aus dem gereinigten Magen eines eben geschlachteten Schweines rasch herauspräparirt, mit der Lösung von arsenigsaurem Natron behandelt.

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,007$ Grm.

b) 100,0 Grm. derselben Schleimhaut mit arsensaurem Natron behandelt.

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,041$ Grm.

Das in a) als Schwefelverbindung gewonnene Arsen war durch die höhere Oxydation eines Theiles der ursprünglich als Natronsalz vorhanden gewesenen arsenigen Säure erhalten, umgekehrt entsprach bei b) das Arsen des Sulfürs der, durch Reduction des anfänglich zugesetzten arsensauren Natrons neugebildeten arsenigen Säure. Da nun bei a) und bei b) die gleiche Menge von Arsen als Metall in Action hatte treten können, so lässt sich der beiderseitige, durch Oxydation oder Reduction der betreffenden Arsen-Sauerstoffverbindungen bedingte Arsenverbrauch wohl vergleichen:

a): $0,007 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0043 \text{ As} = 0,98 \text{ pCt. Arsen oxydirt};$

b): $0,041 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0250 \text{ As} = 5,68 \text{ pCt. Arsen reducirt}.$

Versuch II.

a) 100,0 Grm. Magenschleimhaut vom Schwein. Versuchsanordnung gerade wie in Versuch Ia).

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,009$ Grm.

b) 100,0 Grm. derselben Schleimhaut mit arsensaurem Natron, wie bei Versuch Ib).

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,037$ Grm.

a): $0,009 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0055 \text{ As} = 1,25 \text{ pCt. Arsen oxydirt};$

b): $0,037 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0226 \text{ As} = 5,14 \text{ pCt. Arsen reducirt}.$

Versuch III.

a) 100,0 Grm. lebendwarmes Pankreas vom Schwein mit arsenigsaurem Natron behandelt.

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,008$ Grm.

b) 100,0 Grm. derselben Drüse mit arsensaurem Natron behandelt.

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,033$ Grm.

a): $0,008 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0049 \text{ As} = 1,11 \text{ pCt. Arsen oxydirt};$

b): $0,033 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0201 \text{ As} = 4,57 \text{ pCt. Arsen reducirt}.$

Versuch IV.

a) 100,0 Grm. Pankreas. Anordnung wie bei IIIa).

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,014$ Grm.

b) 100,0 Grm. derselben Drüse. Anordnung wie bei IIIb).

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,040$ Grm.

a): $0,014 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0085 \text{ As} = 1,93 \text{ pCt. Arsen oxydirt};$

b): $0,040 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0244 \text{ As} = 5,54 \text{ pCt. Arsen reducirt}.$

Versuch V.

a) 100,0 Grm. noch warme Leber vom Kalb mit arsenigsaurem Natron.

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,020$ Grm.

b) 100,0 Grm. derselben Leber mit arsensaurem Natron.

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,029$ Grm.

a): $0,020 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0122 \text{ As} = 2,77 \text{ pCt. Arsen oxydirt};$

b): $0,029 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0177 \text{ As} = 4,02 \text{ pCt. Arsen reducirt}.$

Versuch VI.

a) 100,0 Grm. Leber vom Kalb. Anordnung wie bei Versuch Va).

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,030$ Grm.

b) 100,0 Grm. derselben Leber. Anordnung wie in Versuch Vb).

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,044$ Grm.

a): $0,030 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0183 \text{ As} = 4,16 \text{ pCt. Arsen oxydirt};$

b): $0,044 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0268 \text{ As} = 6,09 \text{ pCt. Arsen reducirt}.$

Versuch VII.

a) 100,0 Grm. lebendwarmes Gehirn vom Kalb mit arsenigsaurem Natron behandelt.

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,010$ Grm.

b) 100,0 Grm. desselben Gehirns mit arsensaurem Natron.

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,037$ Grm.

a): $0,010 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0061 \text{ As} = 1,39 \text{ pCt. Arsen oxydirt};$

b): $0,037 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0226 \text{ As} = 5,14 \text{ pCt. Arsen reducirt}.$

Versuch VIII.

a) 100,0 Grm. Gehirn vom Kalb. Anordnung wie in Versuch VIIa).

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,017$ Grm.

b) 100,0 Grm. desselben Gehirns. Anordnung wie in Versuch VIIb).

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,046$ Grm.

a): $0,017 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0103 \text{ As} = 2,34 \text{ pCt. Arsen oxydirt};$

b): $0,046 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0280 \text{ As} = 6,36 \text{ pCt. Arsen reducirt}.$

Schliesslich stellte ich auch noch einen Doppelversuch mit Blut an. Das Resultat war dieses:

Versuch IX.

a) 300,0 C.-Ctm. frisches, defibrinirtes Blut wurden versetzt mit einer Lösung von 1,0 Grm. arsenigsaurem Natron in 20 C.-Ctm. destillirten Wassers. Dann wurde das Ganze kräftig mit Luft geschüttelt, bis die Farbe des Blutes deutlich arteriell geworden war. Dann wurde wie auch bei den vorigen Versuchen in gewohnter Weise verfahren.

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,009$ Grm.

b) 300,0 C.-Ctm. desselben Blutes wurden mit einer Lösung von 2,4 Grm. arsensaurem Natron in 20 C.-Ctm. destillirten Wassers ebenso behandelt wie das Blut bei a).

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,105$ Grm.

a): $0,009 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0055 \text{ As} = 1,25 \text{ pCt. Arsen oxydirt};$

b): $0,105 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0640 \text{ As} = 14,54 \text{ pCt. Arsen reducirt}.$

Versuch X.

a) 300,0 C.-Ctm. Blut mit arsenigsaurem Natron ebenso behandelt wie in Versuch IXa).

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,004$ Grm.

b) 300,0 C.-Ctm. desselben Blutes mit arsensaurem Natron wie in Versuch IXb) behandelt.

Ausbeute an $\text{As}_2\text{S}_3 = 0,048$ Grm.

a): $0,004 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0024 \text{ As} = 0,54 \text{ pCt. Arsen oxydirt};$

b): $0,048 \text{ As}_2\text{S}_3 = 0,0293 \text{ As} = 6,66 \text{ pCt. Arsen reducirt}.$

Es wäre unstatthaft, wollte man die hier mitgetheilten Zahlenwerthe unter einander direct vergleichen, da ja bei den einzelnen

Organen Differenzen innerhalb ihrer selbst gegeben waren, beruhend auf der Verschiedenheit der Thiere, die das zu jedem Doppelversuch nothwendige Material lieferten, sowie auf dem wechselnden Gehalt der einzelnen Organe an Wasser, fester Substanz u. s. w. Wohl aber ist es erlaubt, bei der zu diesen Versuchen benutzten Methode, die Verhältnisse der Energie, mit der jedes Einzelorgan auf die Arsenoxyde entweder reducirend oder oxydirend einwirkte, gegen einander in Vergleich zu setzen.

In der sogleich vorzulegenden Tabelle sind die Zahlen aufgeführt, welche das Intensitätsverhältniss der Sauerstoffbewegung bei jedem Einzelversuch ausdrücken. Erhalten wurden sie in der mit + O bezeichneten Colonne durch Division der bei den Reductionsversuchen gewonnenen absoluten Werthe für As in die entsprechenden Werthe bei den Oxydationsversuchen. Die unter — O angeführten Zahlen sind durch die umgekehrte Rechnung erhalten, sie entsprechen dem Quotienten aus den, den Reductionsversuchen entnommenen Werthen für As durch die entsprechenden Zahlen der Oxydationsversuche. Zur Vereinfachung der Uebersicht sind dann noch die Mittelwerthe aus jedem Doppelversuche berechnet:

Organ.	+ O		— O	
Blut	0,0859	Mittel	11,6364	Mittel
Idem	0,0819	0,0839	12,2083	11,9228
Magenschleimhaut . . .	0,1720	0,2076	5,8139	4,9615
Idem	0,2433		4,1091	
Pankreas	0,2437	0,2960	4,1020	3,4863
Idem	0,3483		2,8706	
Gehirn	0,2699	0,3188	3,7049	3,2116
Idem	0,3678		2,7184	
Leber	0,6893	0,6860	1,4508	1,4576
Idem	0,6828		1,4644	

Gehen wir an der Hand der Tabelle näher auf das Verhalten der einzelnen Organe gegenüber den Arsen-Sauerstoffverbindungen ein, so ergibt sich für dieselben ein Resultat, das vollkommen geeignet erscheint, die von Binz und mir aufgestellte Theorie der

Arsenwirkungen zu stützen, wie man bei einer genaueren Beobachtung der Verschiedenheit in der Sauerstoffbewegung bei den einzelnen Körperbestandtheilen sehen wird.

Was zuerst das Blut anbetrifft, so ist offenbar bei diesem die Bewegung des Sauerstoffs nahezu als völlig einseitig aufzufassen, wenn es mit den Arsenoxyden in Contact gebracht wird. Wir haben da einen mittleren Reductionswerth von 11,9228 einem Oxydationswerth von nur 0,0839 entgegenstehen. Daraus ergibt sich, dass die Energie, mit welcher das Blut arsenige Säure zu Arsensäure oxydirt, zum umgekehrten Vorgang, also zur Reductionsenergie gegenüber der Arsensäure wie 0,007 : 1 sich verhält. Ja, es fragt sich, ob für den Werth 0,007 nicht der Werth 0 gesetzt werden darf. Es ist eine hinlänglich bekannte Thatsache, dass die Salze der arsenigen Säure wie auch die der Arsensäure beim Stehen an der Luft, zumal in wässriger Lösung schon durch das Hinzutreten organischen Staubes je nach der Zeitdauer zu wechselnden Theilen oxydirt, beziehentlich reducirt werden. Bei der in diesen Versuchen gewählten Anordnung war ein solches Zutreten fremdartigen organischen Materiales zu den Arsenlösungen ja nicht völlig ausgeschlossen, konnte es auch nicht wohl sein. Immerhin aber ist der Einfluss desselben bei der kurzen Dauer der einzelnen Versuche nur als ein geringfügiger anzusehen, jedenfalls ist der durch die Anwesenheit fremder organischer Bestandtheile bedingte unvermeidliche Fehler für alle Versuche derselbe und kommt also weiter nicht in Betracht.

Aus den, mit Blut gemachten Untersuchungen ergibt sich fernerhin, dass das Blut offenbar das ungünstigste Material ist, wenn es sich darum handeln soll, Arsensäure aufzusuchen, die nach einer Injection von arseniger Säure in den Organismus sich gebildet hat. Vielmehr scheint es, dass das Blut ein Hauptfactor ist zur Regeneration der in den Geweben höher oxydirten arsenigen Säure: die aus den Geweben wieder in das Blut gelangte Arsensäure wird eben durch dieses wiederum zu arseniger Säure reconstituirt, diese kann dann, von Neuem die Gewebe treffend, mit gleicher Kraft auf sie einwirken. Sollte es zu weit gegangen sein, wenn man das Blut nur als das Vehikel der arsenigen Säure ansehen wollte, falls diese Oxydationsstufe des Arsens in den Organismus eingeführt worden war?

Bei der Magenschleimhaut verhält sich die Energie der Oxydation zu der der Reduction gegenüber den Arsenoxyden wie 0,04 : 1. Wahrscheinlich aber ist die erstere der beiden Zahlen zu niedrig ausgefallen in Folge nicht zu umgehender Bedingungen bei der Herstellung der Ansätze. Wie gesagt wurden diese immer im Schlacht-

hause selbst ausgeführt, es zeigte sich dabei regelmässig, dass die Mägen der Schweine, trotzdem die Thiere in den letzten 24 Stunden nichts mehr gefressen hatten, mit einem Chaos von allerlei heterogenen Gegenständen, aus unverdauten Futterresten und, merkwürdigerweise ziemlich oft, aus Kohlenstücken bestehend, angefüllt waren. Diese fremden Bestandtheile mussten natürlich zuerst gründlich entfernt werden und es stand zu diesem Zwecke meist nur kaltes Brunnenwasser zur Verfügung. So lässt es sich denn wohl denken, dass durch den Einfluss des zum Ausspülen verwandten kalten Wassers ein Theil der Drüsenzellen des Magens in seiner Energie gelähmt und beschränkt wurde. Jedenfalls aber sehen wir, dass bei der Berührung von Magenschleimhaut und Arsenoxyden die Sauerstoffbewegung eine deutlich doppelseitige ist; die arsenige Säure wird wahrnehmbar durch die Anwesenheit der Drüsenzellen oxydirt und ebenso die Arsensäure reducirt. Ueber die Erscheinung, dass, wie die Tabelle zeigt, mit steigender Oxydationskraft der einzelnen Organe die reducirende Fähigkeit derselben herabsinkt, soll weiter unten noch eingehender die Rede sein.

Die dritte Stelle unter den von mir untersuchten Organen nimmt hinsichtlich seiner Oxydations- und Reductionsenergie das Pankreas ein. Bei diesem steht das Oxydationsmittel zu dem der Reduction im Verhältniss von 0,08 : 1, ist also doppelt so gross wie bei der Magenschleimhaut. Wir können uns diese Thatsache erklären, wenn wir die bedeutende chemische Arbeit erwägen, welche dieses Organ auszuüben im Stande ist. Die Differenz im Vergleich zu der gleichfalls nicht Geringes leistenden Magenschleimhaut, die sich aus diesen Versuchen ergibt, dürfte indess wohl zu einigem Vortheil der letzteren sich verändern, falls es gelungen wäre, die Magenschleimhaut ebenfalls so ohne Weiteres zu verarbeiten, wie das beim Pankreas der Fall war, wenngleich damit nicht gesagt sein soll, dass die Energie der Magenschleimhaut die des Pankreas bei gleich günstiger Versuchsbedingung geradezu übertreffen würde. Jedenfalls entspricht das Resultat aus den Untersuchungen mit Magenschleimhaut und Pankreas vollkommen den bereits früher von Binz und mir bekannt gemachten Beobachtungen über das Verhalten dieser Organe gegenüber den Sauerstoffverbindungen des Arsens, die nur das qualitative Verhältniss ins Auge fassten.

In einem scheinbaren Widerspruch zu den für das Gehirn erhaltenen Zahlen steht die früher von mir gemachte Angabe ¹⁾, wo-

1) Dieses Archiv. Bd. XIII. S. 264.

nach es mir nicht gelungen war, arsenige Säure durch Gehirnmasse nachweislich in Arsensäure überzuführen. Dass ich das Wort „scheinbar“ mit Recht benutze, wird aus folgender Ueberlegung hervorgehen: Ich arbeitete damals allerdings auch mit frischem Gehirn, benutzte aber bedeutend kleinere Dialysatoren von nur ca. 11 Ctm. Durchmesser. Es war dadurch natürlich die Möglichkeit einer gründlichen Dialyse, wie sie in den letzten Versuchen wohl so ziemlich erreicht wurde, sehr eingeschränkt und es konnte sich im Dialysat immer nur um Spuren von Arsensäure handeln, deren directer qualitativer Nachweis durch die Anwesenheit ziemlich reichlicher Phosphorsäure noch dazu erschwert wurde. Durch die Verbesserung der Untersuchungsmethode ist dieser Fehler weggefallen, wir sehen, dass das Gehirn, so frisch wie es in diesen Versuchen zur Wirkung kam, ebenso wirkungsvoll die Arsenoxyde beeinflusst, wie das Pankreas, insoferne sich das Oxydationsmittel des Gehirns zum Reduktionsmittel desselben Organes verhält wie 0,09 : 1.

Dies Resultat erscheint mir um so bedeutungsvoller, als wir in demselben eine werthvolle Stütze haben für die Erklärung, wie das Auftreten nervöser Erscheinungen nach Arsengenuss zu Stande kommen kann. Ich habe hier vor allem das Vergiftungsbild vor Augen, das bei Menschen zuweilen beobachtet, unter dem Namen „Arsenicismus cerebrospinalis“ bekannt ist. Falck¹⁾ äussert sich über diese Form der Arsenvergiftung in folgender Weise: „Diese Affection . . . kommt zuweilen zu Stande, wenn Arsenik in sehr bedeutenden Dosen oder in wässrigen Lösungen applicirt wird und ohne Verletzung der Applicationsorgane (Haut, Magen) rasch resorbirt, in das Blut übergeführt wird und mit demselben höchst störend in das Gehirn und Rückenmark eingreift Bei der Section der Individuen, welche dieser Intoxication erliegen, findet man, wie vielfache Untersuchungen dargethan haben, die ersten Wege, wenn sie das Atrium des Giftes waren, ganz unversehrt, dagegen die Membranen des Gehirns mit vielem dunklen, flüssigen oder dicken Blute erfüllt und die Ventrikel des Gehirns zuweilen ganz strotzend von seröser Flüssigkeit.“ Weiter heisst es dann, nach der Angabe, dass unter den genannten Umständen der Tod mitunter schon in 1—2 Stunden eintreten kann: „Symptome eines Magen- oder Darmleidens, als Schmerzhaftigkeit des Epigastriums, gesteigerte Temperatur desselben, Auftreibung des Unterleibs und dergleichen fehlen dabei ganz und gar, dagegen klagt der Patient sehr bald über Eingenommenheit des Kopfes, über Schwindel und Kopfschmerz.“

1) Virchow's Handb. d. spec. Pathol. u. Therap. 1855. Bd. II. Abth. I. S. 262.

Die Erklärung für das Zustandekommen dieses Symptomencomplexes auf Grund der von Binz und mir aufgestellten Theorie der Arsenwirkung sowie der von mir hier mitgetheilten Zahlen ergibt sich, wenn wir Folgendes überlegen: Bei Anwendung sehr grosser Mengen von Arsenik, oder noch besser nach Einführung des Giftes in gelöster Form, sind die Chancen, dass ein grösserer Antheil desselben nicht in den Drüsen des Abdomens verbleibt, sondern innerhalb kurzer Zeit an die nervösen Centralorgane gelangt, möglichst günstig. Das feinfühligste Protoplasma des Gehirns wird unter den genannten Bedingungen der grossen Giftmenge, die dasselbe trifft, in kürzerer Zeit unterliegen — und mit ihm auch das Leben erlöschen — als hinreichend ist, um ausgedehntere und tiefgehende Zerstörungen innerhalb anderer Organe, vorzüglich also der drüsigen des Abdomens zu Stande kommen zu lassen.

Es entspricht dieses ganze Verhältniss auch der Erscheinung, die man bei Thieren manchmal beobachtet. Injicirt man denselben eine grössere Quantität von gelöster arseniger Säure unter die Haut, so findet man oft genug nach dem Tode bei der dann vorgenommenen Section im Magen und Darm gar keine, oder doch nur so geringe Läsionen vor, dass man dieselben nicht wohl als eigentliche Todesursache ansehen kann, vielmehr für dieselbe eine tiefgehende, wenngleich dem Auge nicht sichtbare Schädigung der nervösen Centralorgane heranzuziehen gezwungen ist.

Die Leber endlich hat, wie sich aus der Tabelle ergibt, von den daraufhin geprüften Organen die höchsten Oxydationswerthe ergeben; das Mittel derselben verhält sich zu dem der Reductionswerthe wie 0,47:1. Den Grund für diese Erscheinung haben wir wohl nicht zum kleinsten Theile in der Eigenschaft des Leberprotoplasmas zu suchen, eine geraume Zeit nach Entfernung aus dem Körper noch seine alkalische Reaction zu bewahren und so im Stande zu sein, den vitalen ähnlichen Processe länger vollziehen zu können, als die meisten anderen Componenten des Organismus. Der Umstand, dass das Leberprotoplasma eine so energische Sauerstoffbewegung zwischen sich selbst und den Arsenoxyden hervorzurufen im Stande ist, wird ferner noch dadurch zu einem grösseren Nachtheil des ganzen Organes, dass innerhalb desselben, wohl in Folge seiner ganzen anatomischen Beschaffenheit, das Gift lange sich aufhalten kann und so in den Stand gesetzt ist, so tiefgehende Zerstörungen innerhalb der Zellen hervorzurufen, wie sie sich in der fettigen Degeneration derselben aussprechen.

Zum Schlusse dieses Theiles meiner Arbeit noch einige Worte

über die Erscheinung der sinkenden Reductionsenergie bei steigender Oxydationsfähigkeit. Sie erklärt sich dadurch, dass, also z. B. bei der Leber, immer wieder ein Theil der zu arseniger Säure reducirten Arsensäure im Contact mit dem Protoplasma von Neuem oxydirt wird. Ebenso verhält es sich auch mit der aus arseniger Säure oxydirten Arsensäure, auch von ihr wird immer wieder ein Theil reducirt und es liegt auf der Hand, dass dasjenige Organ, dem die ausgeprägteste Oxydationsfähigkeit innewohnt, schliesslich die niedrigsten Reductionswerthe liefern muss und umgekehrt. Unrichtig würde es sein, zu schliessen, dass, um bei dem einmal gewählten Organ, der Leber, stehen zu bleiben, diese an und für sich die Arsensäure nur in geringem Grade afficire; dagegen spricht alles, was wir überhaupt vom Verhalten lebenden Protoplasmas gegenüber solchen Körpern wissen, die leicht Sauerstoff aus ihrem Molekül abspalten.

Veranlasst durch den abweichenden Befund, den in den eben mitgetheilten Untersuchungen das Gehirn geliefert hatte, habe ich die fundamentale Frage nach dem Unterschied zwischen der Actionsfähigkeit lebenden und todtten Protoplasmas ¹⁾ gegenüber den Arsenoxyden noch einmal durchgearbeitet. Mit Benutzung der grossen Dialysatoren erhielt ich dieses Mal allerdings mit todttem Protoplasma aus arseniger Säure Arsensäure, aber so wenig im Vergleich zu der Quantität, die das nicht zerstörte Gewebe lieferte, dass das Auftreten der Arsensäure auch hier wohl auf denselben Grund zurückzuführen sein wird, wie oben bei den Versuchen mit Blut. Aeussere Umstände verhinderten mich leider, auch bei dieser Untersuchungsreihe die Ansätze im Schlachthause direct vornehmen zu können, ich erhielt die nothwendigen Kalbslebern direct nach dem Schlachten ins Laboratorium gebracht. Jedenfalls aber sind die Unterschiede in den Zahlen aus den Versuchen mit frischem und zerstörtem Protoplasma evident genug. Das Verfahren war in seiner ganzen Ausführung dem zu Eingang dieser Mittheilung geschilderten analog, nur wurde ein Theil der zerkleinerten Leber, um das Protoplasma zu zerstören, in siedendes Wasser fallen gelassen und 15 Minuten lang in demselben gesotten. Dann wurde der Leberbrei mit einer Seihe aus dem Kochgefässe genommen und mit arseniger Säure oder Arsensäure, je nach Art des Versuches, in Berührung gebracht.

1) Vergleiche dieses Archiv. Bd. XIII. S. 263 u. 264.

Versuch XI.

a) 150 Grm. frische Leber mit 1,0 Grm. arseniger Säure und 300 C.-Ctm. destillirten Wassers 2 Stunden lang bei 38° digerirt. Aus dem Dialysat erhalten:

$\text{As}_2\text{S}_3 = 0,021 = 0,0128 \text{ As}$, mithin oxydirt 1,69 pCt. As.

b) Derselbe Ansatz mit 150 Grm. gekochter Leber.

$\text{As}_2\text{S}_3 = 0,006 = 0,0037 \text{ As}$, mithin oxydirt 0,49 pCt. As.

Daraus ergibt sich für a) und b) das Verhältniss von 3,46 : 1.

Versuch XII.

a) Derselbe Ansatz wie bei XI a).

$\text{As}_2\text{S}_3 = 0,023 = 0,0140 \text{ As}$, also oxydirt 1,85 pCt. As.

b) Derselbe Ansatz wie bei XI b).

$\text{As}_2\text{S}_3 = 0,006 = 0,0037 \text{ As}$, mithin oxydirt 0,49 pCt. As.

Daraus folgt für a) und b) das Verhältniss von 3,75 : 1.

Die hier angeführten Zahlen sprechen deutlich genug für den Unterschied, der in der Wirkung lebenden und todtten Protoplasmas gegenüber der arsenigen Säure existirt. Durch Anwendung noch günstigerer Versuchsbedingungen, Verarbeiten der Leber im Schlachthause selbst und Erhitzen des zu zerstörenden Leberprotoplasmas auf 110° und höher werden sich vermuthlich die Differenzen noch mehr zu Gunsten des lebenden Gewebes gestalten, indess genügen die mitgetheilten Zahlen völlig zur wiederholten Aufstellung der Ansicht, dass lebendes Protoplasma nothwendig ist, wenn man auf diesem Wege arsenige Säure zu Arsensäure in nennenswerther Menge oxydiren will.

Von demselben Gesichtspunkte ausgehend, der zu den Versuchen mit arseniger Säure Veranlassung gegeben hatte, machte ich endlich noch einen Ansatz mit Arsensäure. Nach dem diesem Körper eigenthümlichen Verhalten, an leicht oxydable Stoffe seinen Sauerstoff abzugeben, liess sich erwarten, dass todttes Protoplasma die Arsensäure stärker afficiren werde, wie lebendes, zumal da letzteres ja immer noch im Stande ist, bereits entstandene arsenige Säure von Neuem zu Arsensäure wieder umzuwandeln. Die vorgenommene Analyse entsprach denn auch dieser Voraussetzung vollkommen.

Versuch XIII.

a) 150 Grm. frische Leber mit 1,0 Grm. Arsensäure (H_3AsO_4) und 300 C.-Ctm. destillirten Wassers behandelt wie in Versuch XI. Daraus wurde erhalten.

$\text{As}_2\text{S}_3 = 0,014 = 0,0085 \text{ As}$, also 1,61 pCt. As reducirt.

b) Derselbe Ansatz mit gekochtem Leberprotoplasma. Dar-
aus erhalten:

$\text{As}_2\text{S}_3 = 0,020 = 0,0122 \text{ As, also } 2,31 \text{ pCt. As reducirt.}$

Es verhält sich mithin a):b) wie 0,69:1; man sieht, dass durch das nicht zerstörte Zelleiweiss die Arsensäure schliesslich in geringerem Grade afficirt erschien, wie durch das gekochte Protoplasma. Aber auch hier gilt, wie schon bemerkt, der Umstand, dass unter dem Einfluss des lebenden Gewebes ein Theil der reducirten Säure wieder oxydirt wurde.

Das Endergebniss dieser ganzen Untersuchungsreihe stellt sich demgemäss so:

1. Blut besitzt eine stark ausgesprägte reducirende Wirkung auf Arsensäure, sein oxydirender Einfluss auf die arsenige Säure ist äusserst gering, wenn nicht gleich Null. Die Sauerstoffbewegung zwischen Arsen und Blut ist demnach eine fast oder ganz einseitige zu nennen.

2. Magenschleimhaut, Pankreas und Gehirn zeigen einen, der hier gewählten Reihenfolge der genannten Organe entsprechenden, zunehmend oxydirenden Einfluss auf arsenige Säure und ebenso abnehmend reducirende Kraft gegenüber der Arsensäure. Diese letztgenannte Erscheinung erklärt sich aus der immer wieder vor sich gehenden Neuoxydation der aus der Arsensäure entstandenen arsenigen Säure. Die Sauerstoffbewegung zwischen dem Arsen und dem Protoplasma der hier aufgeführten Organe ist eine doppel-seitige.

3. Das Gleiche gilt für das Protoplasma der Leber, nur zeigt dieses von allen, daraufhin untersuchten Componenten des Organismus die ausgeprägteste oxydirende Kraft.

4. Nur lebendes Protoplasma ist im Stande arsenige Säure zu oxydiren, die bei Benutzung todtten Eiweisses auftretende Oxydation ist eine scheinbare, so weit es sich dabei um den Einfluss des benutzten Protoplasmas handelt, sie ist vielmehr die Folge nebensächlich einwirkender Momente. — Arsensäure wird von todttem Gewebe stärker reducirt wie von lebendem, weil dem todtten Gewebe die Fähigkeit abgeht, die durch die Reduction entstandene arsenige Säure von Neuem zu oxydiren.

Bonn, Januar 1882.