

VI.

Zur Toxikologie des Kohlenoxyds.

Von

Dr. med. H. Dreser,
Privatdocent an der Universität Tübingen.

(Mit 2 Abbildungen.)

Unter allen Vergiftungen bietet diejenige durch Kohlenoxyd heutzutage bei Weitem am besten die Möglichkeit einer biologisch befriedigenden Erkenntniss.¹⁾ Sind wir doch im Stande, das Substrat der Kohlenoxydvergiftung, den Eiweisskörper Hämoglobin, auch noch ausserhalb des Organismus mit denselben toxikologischen Agentien reagiren zu lassen wie innerhalb der natürlichen Blutbahn; dieses Substrat bietet ferner durch seine charakteristische Farbe und die Aenderung des Tones derselben nach Einwirkung dieser Agentien („Gifte“) eine geeignete Handhabe für eingehendere optische Messungen. Da ich in dem Laboratorium des Herrn Prof. Hüfner Gelegenheit fand, mit seinem neuesten Spektrophotometer²⁾ zu arbeiten und diese Untersuchungsmethode zu erlernen, erschien es mir nützlich, einige für die Toxikologie des Kohlenoxyds wichtige Fragen mit Hilfe der Spektrophotometrie des Blutfarbstoffes in Angriff zu nehmen, und zwar zunächst die folgende:

I. Wie viel Procente von dem Blutfarbstoff eines Thieres (Kaninchen) sind bei dem Eintritt des Todes in die Kohlenoxydverbindung umgewandelt?

1) Es ist sogar Prof. Hüfner gelungen, den Vorgang der Kohlenoxydvergiftung, die Austreibung des O₂ aus dem O₂-Hb durch das CO, als einen speciellen der Guldberg-Waage'schen Theorie von der chemischen Massenwirkung unterliegenden Fall experimentell nachzuweisen. (Hüfner und Rich. Külz, Untersuchungen zur physikal. Chemie des Blutes. Journal f. prakt. Chemie. 1883. XXVIII. Bd. S. 256 und G. Hüfner, Ueber die Vertheilung des Blutfarbstoffs zwischen Kohlenoxyd und Sauerstoff. Ein Beitrag zur Lehre von der chemischen Massenwirkung. Journal f. prakt. Chemie. XXX. Bd. S. 68. 1884.)

2) Ueber ein neues Spektrophotometer von G. Hüfner, Zeitschr. f. physikal. Chemie. III. Bd. S. 562. 1889.

Die Aufgabe besteht darin, aus dem spektrophotometrischen Verhalten einer Lösung des vergifteten Blutes das relative Verhältniss, in welchem das noch unverändert gebliebene Oxyhämoglobin (O_2 -Hb) mit dem durch das Gift entstandenen Kohlenoxydhämoglobin (CO-Hb) gemischt ist, festzustellen.

Das reine Oxyhämoglobin besitzt in seinen Lösungen für das Licht der einzelnen Spektralregionen ein verschieden starkes Absorptionsvermögen; das Verhältniss der Lichtabsorptionen an zwei Spektralregionen ist für das Oxyhämoglobin der betreffenden Thierart constant und somit charakteristisch; einen von dem des Oxyhämoglobins verschiedenen, aber ebenfalls constanten und charakteristischen Werth besitzt das Absorptionsverhältniss der Kohlenoxydhämoglobinverbindung derselben Thierart bei der Untersuchung an denselben zwei Spektralregionen.

Die beiden folgenden Figuren sollen eine bildliche Darstellung geben von dem procentischen Verhältniss der durchgelassenen und der absorbirten Lichtmengen für dieselbe Blutfarbstofflösung, einmal, wenn sie in Form von Oxyhämoglobin, das andere Mal, wenn sie in Form des Kohlenoxydhämoglobins untersucht wird. Die Messung geschieht am zweckmässigsten nach dem Vorgange Hüfner's an denjenigen zwei Spektralregionen, wo die Differenz im Lichtabsorptionsvermögen der Blutfarbstofflösungen am grössten ist. Die Spektralregionen werden in dem

Fig. 1.
Oxyhämoglobin.

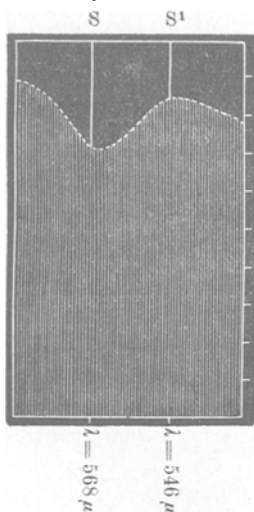
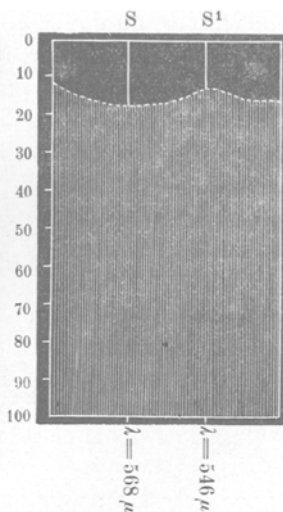


Fig. 2.
Kohlenoxydhämoglobin.



Hüfner'schen Spektrophotometer mittelst Ocularspaltes aus dem Spektrum gewissermaassen ausgeschnitten; die erste Spektralregion S entspricht der grössten Helligkeit zwischen den beiden Absorptionsbändern des Oxyhämoglobins, die Spaltbreite umfasst Licht von der Wellenlänge $\lambda = 568 - 557 \mu$; die zweite Spektralregion S' entspricht der stärksten Absorption im zweiten Absorptionsband des Oxyhämoglobins; hier umfasst die Spaltbreite grünes

Licht von der Wellenlänge $\lambda = 546-535 \mu$. In den Figuren 1 u. 2 stellt die Höhe der schraffirten Zone den absorbirten Antheil der in die Farbstofflösung eingetretenen Lichtmenge dar, die nicht schraffirte Zone stellt dagegen die durchgegangenen Lichtmengen dar, welche nur für die beiden wichtigsten Spektralgegenden $\lambda = 568 \mu$ und $\lambda = 546 \mu$ gemessen wurden. Man sieht, dass der Abfall von S' nach S beim Oxyhämoglobin steil, bei der Kohlenoxydverbindung nur flach und allmählich erfolgt. Beide Figuren repräsentiren den Anfangs- und Endzustand der Kohlenoxydeinwirkung auf den Blutfarbstoff; je nach der mehr oder weniger vollkommenen Sättigung des Blutes mit Kohlenoxyd wird daher die Verbindungslinie zwischen den beiden Absorptionsgrößen einen flachen oder steileren, innerhalb der beiden Grenzzustände schwankenden Verlauf haben. — Bei der Ueberführung in Kohlenoxydhämoglobin wird das gelbe Licht viel stärker ausgelöscht, wie bei der Sauerstoffverbindung; dies ist auch der eigentliche Grund, weshalb eine CO-Hb-Lösung einen mehr rosen- oder purpurrothen, bläulichen Ton hat, gegenüber der mehr scharlach- oder gelbroth erscheinenden O_2 -Hb-Lösung. — Es ist seit Bunsen und Roscoe allgemein gebräuchlich geworden, das Lichtabsorptionsvermögen von Farbstofflösungen durch den „Extinctionscoefficienten“ in unter sich vergleichbaren Zahlenwerthen auszudrücken. „Der Extinctionscoefficient ϵ ist der reciproke Werth derjenigen Schichtendicke (m) einer Farbstofflösung, welche durchstrahlt werden muss, damit die ursprüngliche Lichtintensität J auf $\frac{J}{10}$ abgeschwächt wird“, es ist $\epsilon = \frac{1}{m}$.

Man hat indessen nicht nöthig, die Schichtendicke m direct aufzusuchen und zu messen, sondern der Werth ϵ lässt sich einfacher durch Rechnung ermitteln; es ist nämlich der negative Logarithmus der nach Durchstrahlung der Flüssigkeitsschicht 1 übrigbleibenden Lichtstärke gleich dem Extinctionscoefficienten ϵ der betreffenden Flüssigkeit.

Bei dem neuesten Hüfner'schen Spektrophotometer wird die Intensität der restirenden Lichtmenge aus dem Drehungswinkel bestimmt, um welchen man ein analysirendes Nicol'sches Prisma drehen muss, damit geradlinig polarisirtes Licht von der Intensität 1 auf die gleiche Intensität abgeschwächt wird, wie nicht polarisirtes Licht, welches die Flüssigkeitsschicht von 1 cm einer Farbstofflösung passiert hat. Ist die Schwingungsamplitude des eintretenden polarisirten Lichts $= c$, so ist die Amplitude des aus dem um den Winkel φ gedrehten, analysirenden Nicol austretenden Lichtstrahls $= c \cdot \cos \varphi$; die Lichtintensitäten sind aber beim geradlinig polarisirten Licht stets dem Quadrat der Amplitude proportional, folglich ist $\frac{J}{J^1} = \frac{c^2}{c^2 \cdot \cos^2 \varphi}$ oder $J^1 = J \cdot \cos^2 \varphi$; da wir J als Einheit annehmen, ergibt sich der Extinctionscoefficient ϵ bei Benutzung des Hüfner'schen Spektrophotometers

$$\epsilon = -\lg J^1 = -\lg \cos^2 \varphi = -2 \lg \cos \varphi.$$

Die spektrophotometrische Untersuchung giebt bei der Untersuchung einer so veränderlichen Verbindung, wie der Blutfarbstoff, ein rasches und bequemes Hilfsmittel an die Hand zur Erkennung seiner Reinheit; man

hat nur zu prüfen, ob das Verhältniss der Extinctionscoefficienten ε^1 und ε für die beiden oben erwähnten Spektralregionen S^1 ($\lambda = 546 \mu$) und S ($\lambda = 568 \mu$) das für den normalen unveränderten Blutfarbstoff charakteristische ist. Für reines Oxyhämoglobin ist dieses Verhältniss

$$\frac{\varepsilon_0^1}{\varepsilon_0} = \sigma_0 = 1,577.$$

Wie man zu dieser Zahl gelangt, soll kurz folgendes Beispiel zeigen:

Als Mittelwerth habe man aus je 10 Einstellungen bei der Untersuchung einer O_2 -Hb-Lösung in der Spektralregion S den Drehungswinkel $\varphi = 57,46^\circ$ für den analysirenden Nicol erhalten und bei S^1 den Winkel $\varphi^1 = 67,91^\circ$, die Extinctionscoefficienten $\varepsilon_0 = -2 \lg \cos \varphi$ und $\varepsilon_0^1 = -2 \lg \cos \varphi^1$ berechnen sich daher folgendermaassen:

$$\begin{array}{l|l} \lg \cos 57,46^\circ = 0,73069 - 1 & \lg \cos 67,91^\circ = 0,57526 - 1 \\ 2 \lg \cos 57,46^\circ = 0,46138 - 1 & 2 \lg \cos 67,91^\circ = 0,15052 - 1 \\ - 2 \lg \cos 57,46^\circ = 0,53862 = \varepsilon_0 & - 2 \lg \cos 67,91^\circ = 0,84948 = \varepsilon_0^1 \end{array}$$

Das Verhältniss σ_0 der beiden Extinctionscoefficienten ist

$$\frac{\varepsilon_0^1}{\varepsilon_0} = \frac{0,84948}{0,53862} = 1,577$$

für das Oxyhämoglobin.

Um für das Kohlenoxydhämoglobin (CO -Hb) das entsprechende Verhältniss σ_c zu bekommen, wurde dieselbe Blutlösung durch mehrfaches intensives Schütteln mit eingeleitetem Kohlenoxydgas bei gewöhnlicher Temperatur in CO -Hb umgewandelt und wiederum aus je 10 Einstellungen mit Hülfe der Winkel φ und φ^1 das Verhältniss der Extinctionscoefficienten $\frac{\varepsilon_c^1}{\varepsilon_c} = \sigma_c$ für dieselben Spektralregionen wie beim O_2 -Hb ermittelt. In Form von CO -Hb wurden für dieselbe Blutfarbstofflösung gefunden

$$\frac{\varepsilon_c^1}{\varepsilon_c} = \frac{0,86152}{0,76090} = 1,132 = \sigma_c.$$

Man wird daher bei einem Thier, welches mit Kohlenoxyd vergiftet ist, je nach dem Grade der Sättigung des Blutes mit CO bei der spectrophotometrischen Untersuchung einen Werth von σ finden, der sich nur innerhalb der Grenzen 1,577 und 1,132 bewegen kann. Wie berechnet man aus dem Werthe σ , den man bei Untersuchung einer Blutprobe eines mit Kohlenoxyd vergifteten Thieres gefunden hat, das procentische Verhältniss, in welchem O_2 -Hb und CO -Hb nebeneinander existiren?

Es reicht nicht aus, bloß σ_0 und σ_c zu kennen, sondern man muss auch wissen, wie stark sich die beiden Proportionen σ_0 und σ_c neben einander geltend machen. In unserem obigen Beispiel ergibt sich das Verhältniss $\frac{\varepsilon_c}{\varepsilon_0}$, das wir mit m bezeichnen wollen, gleich $\frac{0,76090}{0,53862}$ oder $m = 1,41$.

Zur Feststellung dieser als Constanten bei der Berechnung fungirenden Werthe m , σ_c und σ_0 wurden am Blute mehrerer Kaninchen mehrfache Versuche ausgeführt.

m	σ_c
1,397	1,142
1,41	1,138
1,42	1,142
1,387	1,141
1,403	1,134
1,43	1,132
1,43	1,129
1,42	1,131
1,419	1,132
Mittel = 1,41	Mittel = 1,135

Eine von Herrn Prof. Hüfner ebenfalls für σ_c ausgeführte Versuchsreihe ergab als Mittelwerth 1,134.

Das Verhältniss σ_o fand ich für das Kaninchenblut identisch mit dem von Prof. Hüfner für Rinderblut ermittelten = 1,577.

Mit Hülfe dieser Constanten lässt sich in einer Blutprobe, die nur O_2 -Hb und CO-Hb enthält, aus dem beobachteten Werthe σ das procentische Verhältniss beider berechnen.

Nennen wir die Anzahl der unter 100 Blutfarbstoffmolekülen in Form von O_2 -Hb vorhandenen x, dann sind 100—x Moleküle CO-Hb vorhanden. Wir wählen von den vier bei der Untersuchung zur Wirkung gelangenden Extinctionscoefficienten ϵ_o , ϵ_o^1 , ϵ_c und ϵ_c^1 den ersten (ϵ_o) als den kleinsten als Einheit, dann ist $\epsilon_o^1 = 1,577 \cdot \epsilon_o$; $\epsilon_c = 1,41 \cdot \epsilon_o$ und $\epsilon_c^1 = 1,135 \cdot \epsilon_c = 1,41 \cdot 1,135 \epsilon_o$.

In einem Gemisch von O_2 -Hb und CO-Hb setzen sich der bei S ($\lambda = 568 \mu$) beobachtete Extinctionscoefficient E und bei S' ($\lambda = 546 \mu$) E¹ zusammen:

$$E = x \cdot \epsilon + (100-x) 1,41 \cdot \epsilon$$

$$E^1 = 1,577 x \cdot \epsilon + (100-x) 1,41 \cdot 1,135 \cdot \epsilon$$

$$\text{Nun ist } \sigma = \frac{E^1}{E} = \frac{1,577 x \cdot \epsilon + (100-x) \cdot 1,41 \cdot 1,135 \cdot \epsilon}{x \cdot \epsilon + (100-x) 1,41 \cdot \epsilon}$$

$$\sigma x + 141 \sigma - 1,41 \sigma x = 1,577 x + 141 \cdot 1,135 - 1,41 \cdot 1,135 x$$

$$141 (\sigma - 1,135) = (0,41 \sigma - 0,023) x.$$

Der Procentgehalt des noch unverändert gebliebenen Oxyhämoglobins x ist daher eine Function von σ nach der Gleichung

$$x = \frac{141 (\sigma - 1,135)}{0,41 \sigma - 0,023};$$

der Procentgehalt an Kohlenoxydhämoglobin beträgt 100—x.

Die Schwankungen, welchen x infolge des bei der Drehung und Einstellung des analysirenden Nicols nöthigen subjectiven Urtheils ausgesetzt ist, betragen circa 1,5—2 Proc.; doch lässt sich durch Anstellung mehrerer Beobachtungsreihen der Fehler mindestens auf die Hälfte verkleinern, zumal wenn man bereits einige Uebung im Gebrauche des Spektrophotometers besitzt.

Meine Versuchsthiere waren sämmtlich Kaninchen.

In der ersten Versuchsreihe wurde bei den auf einem Brett fixirten,

durch eine Trachealcantüle athmenden Thieren die Inspirations- und Expirationsluft mit Hülfe Müller'scher Wasserventile getrennt, und zwar war die metallene Trachealcantüle noch besonders nach Art der Kronecker'schen Doppelwegcantüle durch eine Längsscheidewand halbt. Das Kohlenoxydgas wurde unter dem Flüssigkeitsspiegel des Inspirationsventils aus einem Gasometer in den Inspirationsweg eintreten gelassen.

Der erste Versuch an einem nicht narkotisirten Kaninchen ergab für eine beim Eintritt des ersten Krampfanfalls aus der Carotis mittelst Pravaz'scher Spritze entnommene Blutprobe bei der spektrophotometrischen Untersuchung das Verhältniss der Extinctionscoefficienten $\sigma = 1,350$, woraus sich der Procentgehalt dieser Blutprobe an O_2 -Hb, der Grösse x , mit Hülfe obiger Formel berechnet zu 57,1 Proc.

Es empfiehlt sich zur Vermeidung von Trübungen die entnommenen Blutproben nach dem Vorschlag von Prof. Hüfner mit ausgekochter Sodalösung von 0,1 Proc. (auf wasserfreies CO_3Na_2 berechnet) zu verdünnen. Beim Kaninchenblut ist das geeignetste Verhältniss 1 Blut auf ca. 100 Sodalösung. Filtrationen sind am besten zu vermeiden, denn auch bei klaren, versuchsweise filtrirten Lösungen findet man öfters den Werth σ etwas grösser als vor der Filtration, vielleicht weil der in den Poren des Filtrirpapiers condensirte Sauerstoff schon eine geringe Dissociation des CO-Hb herbeigeführt hatte.

Bei weiter fortgesetzter Vergiftung entnahm ich, als die Athmung unregelmässig und aussetzend wurde, nochmals eine Blutprobe; aus der spektrophotometrischen Untersuchung derselben berechnet sich das Verhältniss des Extinctionscoefficienten $\sigma = 1,319$ und der Procentgehalt an O_2 -Hb zu 50,1 Proc.

Aus dem Verlauf dieses ohne Narkose ausgeführten Versuchs hatte ich die Ueberzeugung gewonnen, dass bei dem vollständig wachen Thier die Intensität und Dauer der Erstickungskrampfanfälle durch individuelle Verschiedenheit den Tod in dem einen Falle früher, im anderen später eintreten lassen könne, je nach der Erschöpfung der Thiere durch die Krämpfe. Ich zog es vor, in den weiteren Versuchen diesen schwer controlirbaren Factor durch Anwendung der Urethannarkose, welche die Respiration und den Circulationsapparat nicht besonders alterirt, zu umgehen, um so den Grad der Sauerstoffverarmung des Blutes zu erfahren, wobei während der Vermeidung aller überflüssiger, sauerstoffabsorbirender Anstrengungen der Skelettmuskeln der Tod eintrat.

Die zur Narkose angewandte Urethanmenge war 0,8—1,0 g pro Kilo Thier.

Der zweite Versuch an einem urethanisirten Kaninchen ergab nach Eintritt des Respirationsstillstandes ca. 20 Minuten nach Beginn der CO-Vergiftung (Krämpfe hatten sich nur zu Beginn des Versuchs ganz rudimentär gezeigt) den Werth $\sigma = 1,235$ oder mit anderen Worten einen Oxyhämoglobingehalt des Blutes von 28,8 Proc.; zu dieser Zeit schlug das Herz noch ganz deutlich, stellte aber nach wenigen Minuten seine Thätigkeit ein, ohne dass ein weiterer Athemzug inzwischen erfolgt wäre; das bei der Section aus dem linken Vorhof entnommene Blut hatte sich mit dem nach dem Athemungsstillstand in der stagnirenden Lungenluft vorhandenen Kohlenoxyd noch stärker gesättigt, als zur Zeit des Respirationsstillstandes; denn es war jetzt $\sigma = 1,201$ oder der Procentgehalt an restirendem Oxyhämoglobin betrug nur noch 19,9 Proc.

Im dritten Versuch, ebenfalls am urethanisirten Kaninchen angestellt, ging der Respirationsstillstand dem Herzstillstand nur ganz kurze Zeit voraus; um die Spritze von der in die Carotis eingebundenen Canüle aus mit Blut zu füllen, musste öftere Compression des Thorax angewandt werden; es ergab sich $\sigma = 1,247$ oder $x = 32,4$ Proc. Oxyhämoglobin. Das durch Anschneiden des linken Herzohres gewonnene Blut ergab den beinahe gleichen Werth, nämlich $\sigma = 1,242$ oder $x = 31,7$ Proc. Oxyhämoglobin.

Im vierten Versuch, bei welchem der Urethanschlaf tiefer war, als in den früheren, traten bei der absichtlich sehr langsam und vorsichtig ausgeführten Zuleitung des Kohlenoxydgases gar keine Krämpfe ein und zwei nach dem Aufhören der Respiration kurz vor dem Herzstillstand aspirirte Blutproben gaben die Werthe $\sigma = 1,203$ oder $x = 20,40$ Proc. O_2 -Hb und $\sigma = 1,196$ oder $x = 18,4$ Proc. O_2 -Hb. — Ganz ähnlich verlief der fünfte Versuch (am urethanisirten Kaninchen) mit den Werthen 1,2038, 1,2039 und 1,204 für σ ; letzterer bedeutet einen Oxyhämoglobingehalt von 20,7 Proc. O_2 -Hb.

Die vorstehenden Versuche beweisen, dass bei einer Kohlenoxydvergiftung der Tod eintritt, wenn, wie bei den mit Urethan-narkose combinirten Versuchen, die Erstickungsconvulsionen vermieden sind, sobald die respiratorische Capacität des Blutes für Sauerstoff auf durchschnittlich 30 Proc. herabgegangen ist. Die beiden letzten Versuche zeigen, dass bei besonders langsam und allmählich ausgeführter Vergiftung die respiratorische Capacität sogar noch weiter, bis gegen 20 Proc., sinken kann, bis Athmung und Herz stillstehen. Es kommt somit selbst in den stärksten

Graden der Kohlenoxydvergiftung nie zu einer vollständigen Verdrängung des Sauerstoffs aus dem Blute, indem im ungünstigsten Falle immer noch ein Fünftel der ursprünglichen Sauerstoffmenge zurückbleibt.

Eine zweite für die Toxikologie des Kohlenoxyds praktisch wichtige Frage dürfte die folgende sein:

Wie weit ist bei einem in kohlenoxydhaltiger Atmosphäre vergifteten, ohnmächtig und hilflos gewordenen Individuum der Sauerstoffgehalt des Blutes heruntergegangen und wie vollzieht sich die Wiedererholung?

Zu diesem Zwecke wurde ein ganz normales Kaninchen ohne Narkose, nur mit einer in die Carotis behufs späterer Blutentnahme eingesetzten Cantile versehen, unter eine Glasglocke gebracht, in welche von unten frische Luft und Kohlenoxyd eingeleitet wurden, während oben die Luft abgesaugt wurde. Ausserdem befand sich unter dem als Sitzfläche für das Kaninchen dienenden Drahtnetz noch ein flaches Gefäss mit Lauge zur thunlichsten Absorption der exhalirten Kohlensäure.

In diesem sechsten Versuch wurde das Kaninchen unter der Glocke herausgenommen, nachdem die Krampfanfälle einer vollständigen musculären Erschlaffung gewichen waren und nur noch die schweren und mühsamen Respirationsbewegungen als äusserliche Zeichen des Lebens vorhanden waren. Eine in diesem schwer vergifteten Zustande entnommene Blutprobe ergab den Werth $\sigma = 1,278$ oder $x = 40,32$ Proc. Oxyhämoglobin. Wenige Minuten, nachdem das Thier in CO-freier Luft sich befand, begannen bereits wieder schwache spontane Bewegungen. Als wiederum eine Blutprobe entnommen werden sollte, war das Blut in der Cantile geronnen und bei dem Versuche, dieselbe neu einzusetzen, riss durch das Sträuben des nur mit den Händen fixirten Thieres die Carotis ab und es erfolgte Verblutung. Zwei letzte Proben dieses Blutes ergaben die Werthe $\sigma = 1,295$ oder $x = 44,4$ Proc. und $\sigma = 1,299$ oder $x = 45,4$ Proc. Oxyhämoglobin.

Der siebente Versuch, in gleicher Weise wie der sechste angestellt, verlief günstiger. Nach Ablauf der Krämpfe wurde das bewusstlos auf der Seite liegende Kaninchen aus der Glocke herausgenommen. Die erste in diesem Zustande entnommene Blutprobe ergab für σ den Werth 1,319 oder $x = 50,1$ Proc. Oxyhämoglobin. Die Blutentnahme war kaum beendet, als eine ausserordentlich rasche, heczende Respiration eintrat, deren Frequenz nicht zu zählen war,

ein Zustand, der ungefähr eine Viertelstunde währte; das Thier konnte sich hierauf schon wieder auf den Beinen halten und befand sich viel besser; die 20 Minuten nach der ersten entnommene zweite Blutprobe ergab jetzt $\sigma = 1,429$ oder $x = 73,63$ Proc. Oxyhämoglobin. Nach etwas mehr als zwei Stunden konnte das Thier seinem äusseren Verhalten nach wieder als normal gelten; die dritte 2 Stunden 50 Minuten nach der ersten entnommene Blutprobe ergab $\sigma = 1,526$ oder $x = 91,5$ Proc. O_2 -Hb.

Das Thier hatte also durch die äusserst energische Respiration wieder eine Regeneration des Oxyhämoglobins aus dem Kohlenoxydhämoglobin bewirkt. Dass das Wesen dieser Regeneration auf einem Dissociationsvorgange beruht, hat wohl zuerst Donders ¹⁾ mit voller Klarheit ausgesprochen. Die Zurückführung dieses Dissociationsvorganges auf die Guldberg-Waage'sche Theorie der chemischen Massenwirkung und die experimentelle Bestimmung des relativen Verhältnisses der Affinitätsgrössen von Sauerstoff und von Kohlenoxyd gegenüber dem Hämoglobinmolekül hat Hüfner in den 2 bereits erwähnten Abhandlungen ausgeführt. Er fand im Mittel für dieses Verhältniss den Werth 0,005 oder mit anderen Worten, wenn man die Affinitätsgrösse zwischen Sauerstoff und Hämoglobin gleich 1 setzt, ist diejenige zwischen Kohlenoxyd und Hämoglobin gleich 200. Die Geschwindigkeit dieses Dissociationsvorganges kann aber noch beschleunigt werden, wenn an Stelle der Einathmung atmosphärischer Luft, bei welcher der Partiardruck des Sauerstoffs nur $\frac{1}{5}$, d. h. 152 mm Hg beträgt, die Einathmung reinen Sauerstoffgases substituirt wird. Durch die Erhöhung des Sauerstoffdrucks auf 760 mm ist dementsprechend die „active Masse“ des Sauerstoffs in dem Kampfe, den er mit dem Kohlenoxyd um das Hämoglobinmolekül zur Erreichung des chemischen Gleichgewichts ausführt, 5 mal mächtiger geworden, als bei Anwendung atmosphärischer Luft; die Entgiftung des Blutes muss sich daher besonders rasch vollziehen.

Dass die Inhalation reinen Sauerstoffs für die Therapie der Kohlenoxydvergiftung von wesentlichem Vortheil ist, zeigt folgender von Gautier in der *Revue de la Suisse romande*. 15. août 1887 beschriebener Fall, von dem ich hier ein kurzes Referat gebe:

Eine Frau hatte einen Selbstmordversuch durch Einathmung von Kohlendunst ausgeführt und wurde bewusstlos aufgefunden. Gautier fand sie gegen schmerzhaft Reize unempfindlich; er liess sofort in der

1) Der Chemismus der Athmung ein Dissociationsprocess. Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiologie. V. Bd. S. 20–26.

Apotheke einen Ballon mit Sauerstoff präpariren, welcher nach 20 Minuten ankam. Durch eine kurze Glasröhre, um welche er die Lippen fest andrückte, liess er die Bewusstlose reinen Sauerstoff einathmen, indem er den Sauerstoffbehälter, einen Kautschukballon, comprimirte. Schon nach 4 Minuten nach Verbrauch von nicht ganz 5 Liter Sauerstoffgas kehrte das Bewusstsein wieder. Auffallend war dieser rasche Eintritt der Genesung.

Interessant ist ferner die aus den obigen Versuchen sich ergebende Thatsache, dass die Vergiftung eine lebensgefährliche Wendung nimmt, wenn die respiratorische Capacität des Blutes um 50 Proc. vermindert ist. Ganz ähnlich tritt bei Blutverlusten, welche die Hälfte der Gesamtblutmenge betragen, Lebensgefahr ein durch plötzlich eintretende dauernde Herabsetzung des Blutdrucks.¹⁾

Aber auch noch ein anderer Zustand bietet interessante Vergleichspunkte mit der CO-Vergiftung, nämlich die beim Athmen in grossen Höhen oder in Räumen, deren Luft auf die Hälfte verdünnt ist, entstehende Athemnoth und Sauerstoffmangel. Auf Grund theoretischer Betrachtungen gelangt Hüfner²⁾ dazu, die Beziehungen zwischen der in der Zeiteinheit t in die Lungencapillaren diffundirenden Sauerstoffmenge $\frac{q}{t}$, ferner dem Partiardruck des Sauerstoffs p , der inneren respiratorischen Lungenoberfläche Ω , dem Hämoglobin-gehalt des Blutes h und seiner Stromgeschwindigkeit g in folgender Gleichung zu formuliren: $\frac{q}{t} = \frac{p \cdot \alpha^g}{760} \cdot \frac{\Omega (c + h + g)}{m}$; in dieser Formel bedeuten α^g den Absorptionscoëfficienten der Flüssigkeit bei der Temperatur g , c eine blos von der Qualität des Gases und der Flüssigkeit abhängige, „Verbreitungsconstante“ (Wroblewsky's), deren Werth gegenüber h , dem Hämoglobinreichthum, aber nur klein ist; ferner ist m die Dicke des von dem Gase zu durchwandernden Mediums, bis das Gas auf das Hämoglobinmolekül auftrifft.

Beim Athmen in stark verdünntem Luftdruck, wie z. B. bei der Bergkrankheit, geht der Sauerstoffwerth für q proportional der Abnahme von p , dem Partiardruck des Sauerstoffs, herab; der Organismus kann den Werth von q nur durch Vergrösserung von Ω oder g etwas erhöhen. Bei der Verminderung der respiratorischen Capacität des Blutes infolge der Bildung des zum Respirationsgeschäft untaug-

1) Vgl. Hermann's Handbuch d. Physiologie. IV. Bd. I. Thl. S. 245.

2) Ueber das Gesetz der Dissociation des Oxyhämoglobins und über einige daran sich knüpfende wichtige Fragen aus der Biologie. Archiv f. Physiologie. Jahrg. 1890. S. 21—24.

lichen CO-Hb ist die Menge des Hämoglobins, welches zum Sauerstofftransport noch fähig ist, die Grösse h der obigen Gleichung entsprechend verkleinert; die Grösse c bleibt constant und fällt h gegenüber kaum ins Gewicht, während dagegen die Grössen Ω (innere Lungenoberfläche) und g (Geschwindigkeit des Blutstroms) durch ihre Vergrösserung, so lange sich das Thier noch in der giftigen Atmosphäre befindet, den Zustand des Blutes durch noch stärkere CO-Aufnahme nur verschlimmern können, aber dann, wenn das Thier sich wieder in CO-freier Luft befindet, die Dissociation der CO-Hb-Verbindung des Blutes selbstverständlich begünstigen müssen.

Am effectvollsten kann man aber den Werth von q heben, wenn man den Partiardruck des Sauerstoffs p , der bei den vorigen Betrachtungen unverändert blieb, durch Inhalation reinen Sauerstoffgases auf das 5fache hebt; die günstige Wirkung ist wie in dem Gautier'schen Falle dabei allerdings mehr auf die beschleunigte Dissociation des CO-Hb zu setzen, denn das arterielle Blut ist unter normalen Verhältnissen schon fast völlig mit O_2 gesättigt. Der erhöhte Sauerstoffdruck bewirkt also mehr indirect eine Erhöhung von q dadurch, dass er ein beschleunigteres Wiederansteigen des Werthes von disponiblem h bewirkt, jedenfalls viel rascher, als es der gewöhnliche atmosphärische Partiardruck des Sauerstoffs vermag.

Eine dritte Frage, die sich ebenfalls mit Hülfe der quantitativen Spectralanalyse in exacter Weise beantworten liess, war folgende: Vermag das im Blute befindliche Kohlenoxyd die Blutbahn zu verlassen und an die Gewebe heranzutreten und eventuell auf sie einzuwirken?

Die geeignetsten Versuchsbedingungen bietet hierzu die Natur selbst in den Beziehungen zwischen Mutter und Fötus. Wie jetzt sichergestellt ist, haben die Gefässbahnen der Placenta foetalis keine Communication mit denjenigen der Placenta materna, sondern beide sind allenthalben durch Gefässendothel von einander getrennt. Findet sich nun im fötalen Blut Kohlenoxydhämoglobin, so ist dies ein sicherer Beweis, dass Kohlenoxyd die mütterliche Blutbahn verlassen hat und dass es natürlich nicht bloss auf die Föten, die wir doch als Organe der Mutter bezeichnen dürfen, übergeht, sondern ebenso die Lymphe und das Plasma imprägniren wird, von dem die Zellen der übrigen Organe fortwährend umspült sind.

Achter Versuch. Ein hochträchtiges Kaninchen wurde tief mit Urethan narkotisiert zur Vermeidung von Krämpfen und eventuell dadurch bedingtem Partus praematurus. Es wurde dann wie in der

ersten Versuchsreihe die Tracheotomie gemacht und mit Kohlenoxyd sehr vorsichtig vergiftet; die Krämpfe blieben völlig aus; als die Respiration von selbst stillstand und das Herz noch ganz kräftig schlug, wurde sie unter Pausiren der CO-Zufuhr wieder durch rhythmische Thoraxcompression in Gang gebracht, dann wieder CO zugeleitet; es gelang so 3 mal, die bereits stillgestandene Respiration wieder zu beleben; erst beim 4. mal trat infolge gleichzeitigen Herzstillstandes definitiv der Tod ein. Immerhin war es aber gelungen, die Dauer der CO-Wirkung auf 35—40 Minuten auszudehnen, was bei dem an und für sich nicht so lebhaften Stoffwechsel des Fötus von Wichtigkeit war, um einen nicht zu geringen Kohlenoxydgehalt seines Blutes anzutreffen.

Die Föten (ca. 10 cm lang) wurden nach dem Tode der Mutter noch innerhalb der Uterusbörner belassen, direct in kaltes Wasser verbracht und unter Wasser herausgeschnitten, die Nabelschnur nebst Mutterkuchen entfernt und unter der Wasserleitung sorgfältig von etwa anhaftendem mütterlichem Blut abgewaschen, dann wurde der Thorax eröffnet und aus dem Herzen oder den grossen Gefässen nahe dem Herzen mit einer Glaspipette Blutproben zur spektrophotometrischen Untersuchung entnommen.

Die Untersuchung zweier mütterlicher Blutproben ergab die gut übereinstimmenden Werthe für $\sigma = 1,2436$ oder $x = 31,45$ Proc. O_2 -Hb und $\sigma = 1,2440$ oder $x = 31,55$ Proc. O_2 -Hb.

Die vier Föten ergaben folgende Werthe von σ :

Fötus I $\sigma = 1,3468$ oder $x = 56,5$ Proc. O_2 -Hb.

Fötus II $\sigma = 1,3924$ oder $x = 66,2$ Proc. O_2 -Hb.

Fötus III $\sigma = 1,4002$ oder $x = 67,8$ Proc. O_2 -Hb.

Fötus IV $\sigma = 1,3970$ oder $x = 67,3$ Proc. O_2 -Hb.

Mit Ausnahme des ersten sind die anderen nicht einmal halb so stark vergiftet, als das Mutterthier mit 31,5 Proc. O_2 -Hb.

Beiläufig sei erwähnt, dass der von Bunge gegen die Gaglio'schen Versuche über die Nichtoxydirbarkeit des Kohlenoxyds im Organismus erhobene Einwurf, dass dieses Gift vielleicht gar nicht an die betreffenden Oxydationsherde im Organismus gelangen könne, nach einem derartigen doch recht ansehnlichen Uebergang des CO von der Mutter auf den Fötus als gesucht erscheinen muss.

Von Prof. Fehling¹⁾ liegen ebenfalls Versuche vor, welche qualitativ den Uebergang von CO auf den Fötus nachweisen. Auch in diesen Versuchen war der Schätzung nach stets weniger CO-Hb

1) Archiv f. Gynäkologie. XI. Bd. S. 555. 1877.

im fötalen Blut wie im mütterlichen. Eine genauere quantitative Bestimmung war aber mit Hilfe der damaligen Methoden unmöglich.

Für das Kohlenoxyd ist diejenige Frage, welche bei anderen Giften als eine der ersten beantwortet zu werden pflegt, nämlich die nach der eigentlich tödtlichen Dosis des Giftes, noch nicht untersucht worden. Man weiss zwar durch Versuche mehrerer Autoren, welchen Procentgehalt die inspirirte Luft an Kohlenoxyd besitzen muss, damit bedrohliche Erscheinungen entstehen, aber die absolute Menge von Kohlenoxyd, die ein zu Tode Vergifteter in seinen Körper aufgenommen hat, lässt sich nicht angeben. Es muss in einem hierzu geeigneten Thierexperiment dafür gesorgt sein, dass die Athmungsluft des tracheotomirten Thieres in einem geschlossenen Kreislaufsystem circulirt, bei welchem sowohl die exhalirte Kohlensäure durch Absorption entfernt, als auch der verschwundene Sauerstoff ersetzt und eine genau bekannte Menge von Kohlenoxyd in den Kreislauf der Athmungsluft eingebracht werden kann.

Die Versuchsanordnung bestand darin, dass der eine der beiden Wege der Trachealcantile mit einem Müller'schen Inspirationsventil, der andere mit einem Expirationsventil verbunden war; als Sperrflüssigkeit der Ventile diente Lauge; unter dem Niveau derselben mündete im Inspirationsventil eine mit der Kohlenoxydgasbürette in Verbindung stehende und zur Ueberleitung des Gases dienende kurze Glasrohrleitung, deren Volum bis zur Verbindung mit der Bürette, 2,5 ccm Inhalt, bekannt war. Unter dem Niveau der Lauge des Expirationsventils mündete die Leitung aus dem Sauerstoffgasometer. In der Verbindung zwischen dem In- und Expirationsventil war ein gläserner Trockencylinder oder „Thurm“ eingeschaltet, wie er bei der Elementaranalyse gebraucht wird; er war mit Glasperlen gefüllt, welche zur CO_2 -Absorption mit Kalilauge, die von Zeit zu Zeit erneuert wurde, überrieselt waren. Um jederzeit den in diesem Luftkreislauf herrschenden Druck zu kennen, war an einer Stelle ein Quecksilbermanometer durch ein T-Rohr seitlich in Verbindung; die Verschiebung des Nullpunkts, um welchen dasselbe infolge der Athembewegungen des Thieres seine Schwingungen ausführte, zeigte die Druckänderungen im System an und gab auch einen Maassstab für die Regulirung des Sauerstoffzuflusses. — Das zu diesem Vergiftungsversuch benutzte Kohlenoxydgas hatte ich zuvor auf seinen CO-Gehalt analysirt; die Verpuffung im Endiometer mit nachheriger Absorption der gebildeten CO_2 durch 7 proc. NaOH ergab 91,0 Proc.; die Analyse desselben Gases ergab beim Durchschicken durch ein mit CuO gefülltes Verbrennungsrohr 91,3 Proc. CO.

Neunter Versuch. Bestimmung der letalen absoluten Menge CO für ein 2450 g schweres Kaninchen.

Das in Urethannarkose befindliche Thier wurde mittelst Trachealcantile mit dem Athemluftkreislauf in Verbindung gebracht und, nach-

dem der durch Erwärmung der Luft durch das Thier entstandene Ueberdruck ausgeglichen war, mit der Einführung des Kohlenoxyd-gases in den Luftkreislauf begonnen.

Das mit reinem Wasser bei einem Barometerdruck von 737,3 mm und einer Temperatur von 4,5 °C. abgesperrte Gas hatte seinen Meniscus bei 85,5 ccm der Gasbürette; diese 85,5 ccm Gas wurden allmählich in den Apparat hereingedrückt; es circulirten im Apparat aber nur 83 ccm, weil 2,5 ccm Gas sich noch in der Verbindung zwischen Gasbürette und Inspirationsventil befanden. Das nach Abzug der Wasserdampf-tension für 0° und 760 mm Druck berechnete Volum der 83 ccm war 78,53 ccm; die Menge des darin enthaltenen CO = 91 Proc. = 71,43 ccm von 0° und 760 mm, das Gewicht der 71,43 ccm CO ist aber gleich 0,0894 g.

Der Versuch dauerte von Beginn der CO-Einleitung bis zum Herzstillstand 35 Minuten (Krämpfe kamen nicht vor). Nach dem Tode wurde die im Apparat und in den grösseren Luftwegen des Thieres enthaltene Luft durch Verdrängen mit Wasser in einen mit Wasser gefüllten, umgekehrt in einer Wanne stehenden Cylinder übergetrieben, indem der Athemkreislauf durch Durchtrennung eines Kautschukschlauchstückes jetzt unterbrochen und gleichzeitig die Verbindung des einen Schlauchendes mit einem Gasentbindungsrohr behufs Ueberleitung der Luft in den erwähnten Cylinder bewerkstelligt wurde; das andere Ende des durchschnittenen Schlauches kam mit einem Gefäss in Verbindung, welches das zur Verdrängung der Luft dienende Wasser enthielt. Alle Flüssigkeit, mit welcher die im Apparat enthaltene Luft in Berührung kam, war zuvor mit einem Gasgemisch durch Schütteln gesättigt worden, welches nahezu die zu erwartende Zusammensetzung der Athmungsluft besass, wodurch eine Absorption von CO so gut wie ausgeschlossen war. Die im Cylinder aufgefangene Athmungsluft wurde vor ihrem Eintritt in eine mit CuO beschickte Verbrennungsröhre von CO₂ und H₂O befreit, dann verbrannt und die gebildete CO₂ gewogen; ihr Gewicht betrug 0,0964 = 0,06134 CO.

Das Thier hatte also von den in den Athemkreislauf eingeführten 0,08940 g CO übrig gelassen 0,06134 g, folglich während der Vergiftung durch Sättigung seines Blutes und seiner Gewebssäfte in seinen Organismus aufgenommen 0,08940—0,06134 = 0,02806 g CO. Diese Kohlenoxydmenge würde bei 0° und 760 mm ein Volum von 22,45 ccm einnehmen.

Durch spektrophotometrische Messung hatte ich ausserdem den procentischen O₂-Hb-Gehalt des Blutes bestimmt, er betrug für $\sigma = 1,237$, $x = 29,7$ Proc. O₂-Hb. Der Blutgehalt eines Kaninchens beträgt gewöhnlich $\frac{1}{15}$ des Körpergewichts; das 2450 g schwere Thier hätte demnach 163,3 ccm Blut, von dessen gesamtem Hämoglobingehalt 70,3 Proc. nach Ausweis der spektrophotometrischen Bestimmung mit CO vergiftet waren; der Hämoglobingehalt des Kaninchenbluts beträgt ungefähr 10 Proc. und jedes Gramm Hämoglobin

globin bindet ungefähr 1,6 ccm CO oder O₂ von 0° und 760 mm. Aus diesen Daten berechnet sich die in Form von CO-Hb vom Thier gebundene Kohlenoxydmenge zu $163 \times \frac{10}{100} \times \frac{70,3}{100} \cdot 1,6 = 18,33$ ccm CO von 0° und 760 mm.

Die Verbrennungsanalyse der im Athemapparat enthaltenen Luft hatte für die bei der Vergiftung verschwundene Kohlenoxydgasmenge 22,45 ccm ergeben; die nicht an Hämoglobin gebundene Differenz von 4,12 ccm = 22,45 ccm — 18,33 ccm dürfte daher wohl vom Blutplasma und der Gewebsflüssigkeit absorbiert sein und zum Theil dürften auch die unvermeidlichen Versuchsfehler an diesem Deficit mitwirken.

Es war von vornherein nicht auszuschliessen, ob nicht das CO, ebenso wie es im Hämoglobinmolekül den chemischen Ort besetzt, wo sonst der Sauerstoff seine Stelle hat, in gleicher Weise auch aus der entsprechenden Stelle im respirirenden Eiweissmolekül des Protoplasmas vermöge seiner grösseren Affinität den Sauerstoff verdrängt, mit anderen Worten, es war möglich, dass neben der Blutvergiftung auch noch eine Vergiftung der Gewebe nebenher vorkomme, wie sie als Characteristicum der Blausäurevergiftung von Geppert besonders exact nachgewiesen wurde und auch in den früheren Versuchsergebnissen von Gäthgens bei deren Uebersetzung in unsere heutigen Vorstellungen als wahrscheinliche Ursache anzunehmen ist.¹⁾

In unserem Falle dürften die 4,12 ccm CO, welche nicht an Hämoglobin gebunden waren, wohl schwerlich das Protoplasma der Gewebe vergiftet haben, jedenfalls nicht in der Form einer molecularchemischen Verbindung, wie sie das Kohlenoxydhämoglobin darstellt. Aus dem obigen Versuch berechnet sich die Dosis letalis für das Kaninchen zu rund 0,0115 g CO pro Kilo Thier; um einen 70 kg schweren Menschen zu tödten, wären demnach 0,805 CO nöthig; die Kohlenstoffmenge, welche in der Form des Kohlenoxyds vom Organismus aufgenommen den Tod herbeiführen könnte, beträgt hiernach nur 0,345 g C.

Im Interesse des gerichtlichen Nachweises habe ich für menschliches Blut am Hüfner'schen Spektrophotometer in gleicher Weise und für dieselben Wellenlängen die Werthe der 4 Extinctionscoefficienten, je 2 für Sauerstoffhämoglobin und 2 für Kohlenoxydhämoglobin, in 3 orientirenden Versuchen zunächst bestimmt. Der Werth σ_o betrug im Mittel 1,557, σ_c war im Mittel 1,128, und der

1) Vgl. die Darstellung von Prof. Böhm im Handbuch der Intoxicationen. 2. Aufl. 1880. S. 202.

Werth $m = \frac{E_o}{E_c} = 1,419$; mit diesen von denjenigen des Kaninchenblutes etwas abweichenden Constanten des Menschenbluts wäre die Formel für $x = \frac{1,419 (\sigma - 1,128)}{0,419 \sigma - 0,043}$. Im hiesigen physiologisch-chemischen Institute befand sich eine in Glaskügelchen eingeschmolzene Blutprobe, die Herr Oberamtsarzt Dr. Camerer in Urach gelegentlich der gerichtlichen Section einer Kohlendunstvergiftung¹⁾ an Herrn Prof. Hüfner geschickt hatte. Obwohl beim Oeffnen eines Kügelchens deutlicher Fäulnissgeruch wahrzunehmen war, nahm ich mit Rücksicht darauf, dass das Kohlenoxydhämoglobin der Fäulniss widersteht, das durch die Fäulnissproducte reducirte Hämoglobin aber in Berührung mit Luft wieder zu Oxyhämoglobin wird, die spektrophotometrische Untersuchung vor und erhielt für $\sigma = 1,249$ oder $x = 35,95$ Proc. O₂-Hb. Ein derartiger Procentwerth für Sauerstoff stimmt annähernd mit den Ergebnissen meiner Kaninchenversuche.

1) „Die Vergiftung war durch die aus den schlecht gefügten Seitenmauern eines Ofens in einer Zügelhütte in die directe benachbarte Schlafkammer emanirenden Gase zu Stande gekommen. Zwei in diesem Raum schlafende Knechte gingen an Kohlenoxydvergiftung zu Grunde. Die Leichen wurden Morgens im Bett auf dem Rücken liegend gefunden; die oberen Partien waren durch erbrochene Massen besudelt; Leichenflecken waren auch an den vorderen Körpertheilen vorhanden, sie waren purpurfarben; das Blut war flüssig, Leber, Milz, Nieren waren zinnoberroth injicirt; an den Gefässen der Pia mater zeigte sich doppelte Injection, die grösseren waren nämlich purpurfarben, die feinen zinnoberroth.“