

Est. A-16050

Acta Neuropathologica in honorem Ludovici Puusepp LX. 1935.

42  
[Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tartu (Estland),  
Direktor: Prof. Dr. G. Barkan.]

## Zur Frage der Kohlenoxyd-Wirkung.

Von  
**Georg Barkan.**

Die Vergiftung mit Kohlenoxyd, die ja zu den häufigsten Intoxikationen überhaupt gehört, berührt in mehr als einer Hinsicht die Interessen des Neurologen. Einmal sind es jene bekannten namentlich am Zentralnervensystem sich abspielenden Veränderungen, die in ihren klinischen Ausdrucksformen nach stattgehabter Kohlenoxyd-Vergiftung unter den verschiedenen sogenannten „Nachwirkungen“ zur Beobachtung kommen. Ferner sind es zahlreiche nervöse und psychische Symptome, die sich ebenfalls im Verlauf derartiger Nachkrankheiten zeigen, ohne dass sich aber nachweisbare anatomische Veränderungen im Nervensystem finden lassen. Mit Bezug auf die Nachwirkungen, die sich an die akute CO-Vergiftung anschliessen können, und bei denen jene nervösen und psychischen Symptome besonders im Vordergrund stehen, hat noch heute der folgende Satz seine Gültigkeit: „Im ganzen Giftbereich findet sich nichts, was dem Kohlenoxyd in dieser Beziehung an Umfang und Vielfältigkeit von Funktionsstörungen gleich käme“ [Lewin<sup>1)</sup>]. Die Bedingungen, die nach Ablauf der akuten Vergiftung beim CO die grosse Variabilität der Symptome bewirken, stellen nach Lewin „das allein bis jetzt Rätselhafte der ganzen Kohlenoxyd-Vergiftung dar“.

Als weiteres Problem ist hier noch dasjenige der „chronischen“ Kohlenoxyd-Vergiftung zu nennen, als deren Erscheinungsformen auch wieder wesentlich Symptome nervöser und psychischer Art angegeben werden. Freilich liegt die Schwierigkeit bei jenen Nachkrankheiten nach akuter Kohlenoxyd-Vergiftung nur darin, ihr Zustandekommen zu erklären, während ja ihr Vorhandensein evident ist. Das Vorhandensein der chronischen Kohlenoxyd-Vergiftung hingegen wird von manchen Autoren auf Grund experimenteller Versuche völlig in Abrede gestellt, während namentlich die

1) L. Lewin, Die Kohlenoxydvergiftung. Berlin: Julius Springer 1920. S. 108.

TARTU ÜLIKOOLI  
RAAMATUKOGU

28121855

Gewerbeärzte von der Existenz eines solchen chronischen Vergiftungsbildes auf Grund ihrer praktischen Erfahrungen überzeugt sind.

Vielleicht ist es nicht überflüssig, zu betonen, dass wir nach pharmakologischen und toxikologischen Gesichtspunkten die chronischen Nachwirkungen nach einer akuten Vergiftung begrifflich von der chronischen Vergiftung zu trennen haben. Denn im letzteren Falle handelt es sich ja um Krankheitserscheinungen, die erst auftreten, wenn längere Zeit hindurch nur so kleine Giftdosen auf den Organismus einwirken, dass nachweisbare akute Giftwirkungen ausbleiben. Ich habe mich vor einigen Jahren an anderer Stelle etwas eingehender mit der akuten und chronischen Giftwirkung im allgemeinen beschäftigt<sup>2)</sup>. Dort wurde unter anderem auch auseinander gesetzt, wie in verschiedenen Fällen jene auffallende Tatsache zu erklären ist, dass die Krankheitssymptome bei akuter und chronischer Zufuhr ein und desselben Giftes sich so häufig qualitativ von einander unterscheiden. Die chronischen Folgen nach akuter Einwirkung eines Giftes, wie sie beispielsweise bei den Nachkrankheiten der akuten CO-Vergiftung vorliegen, blieben damals unberücksichtigt. Trotz der erwähnten begrifflichen Trennung zwischen den chronischen Folgen einer akuten Gifteinwirkung und denjenigen der chronischen Vergiftung lässt sich aber nicht leugnen, dass in vielen Fällen für das Zustandekommen der beiden Erscheinungen ein übereinstimmender Mechanismus angenommen werden muss. Dies scheint mir auch für das Kohlenoxyd zuzutreffen. Noch in allerletzter Zeit hat sich Gerbis<sup>3)</sup> lebhaft für das Vorhandensein einer „chronischen“ Kohlenoxyd-Vergiftung eingesetzt. Im Gegensatz dazu betrachtet K. Süpfle<sup>4)</sup> „die Lehre von der chronischen Kohlenoxyd-Vergiftung des Menschen als eine unbewiesene Hypothese, die weder mit den tierexperimentellen Ergebnissen noch mit den theoretischen Grundlagen in Einklang steht“. Mit dem eben zitierten Satz bin ich einverstanden, soweit sich die Aussage auf die tierexperimentellen Ergebnisse bezieht.

In der Tat ist es niemals, auch nicht in den so sorgfältig durchgeführten Versuchen Süpfle's und seiner Mitarbeiter<sup>5)</sup>, gelungen

2) G. Barkan: Schweizer. med. Wochenschr. 62. Jhg. 393 (1932) u. Bürgi-Festschrift.

3) H. Gerbis: Dtsch. med. Wochenschr. 61. Jhg. 991 (1935).

4) K. Süpfle: Dtsch. med. Wochenschr. 61. Jhg. 994 (1935).

5) K. Süpfle, P. Hofmann u. J. May: Ztschr. f. Hygiene 115, 623 (1933).

gen, durch chronische CO-Einatmung mit Sicherheit jene Symptome herbeizuführen, die viele Praktiker als zum Bilde der chronischen Kohlenoxyd-Vergiftung gehörig ansehen. Aber m. E. können negativ verlaufende Versuche am Tier nicht beweisen, dass es beim Menschen keine chronische CO-Vergiftung gibt. Es wäre wohl auch erforderlich, die Tierversuche in noch viel mannigfacherer Weise — vor allem hinsichtlich der Dauer und hinsichtlich der Haltung in der giftfreien Erholungszeit — zu variieren. Denn es ist ja bekannt, dass auch beim Menschen eine individuell qualitativ und quantitativ verschieden ausgeprägte Empfindlichkeit gegenüber den Kohlenoxyd-Wirkungen besteht.

Leider ist ja das Krankheitsbild der in ihrer Existenz umstrittenen chronischen CO-Vergiftung kein gut abgrenzbares. Dies bezieht sich besonders auch auf jene den Neurologen und Psychiater interessierenden Symptome. Es trifft gewiss auch zu, dass bei dem zur Verfügung stehenden menschlichen Material die absolute Eindeutigkeit der „Versuchsbedingungen“ fehlt, die wir experimentellen Mediziner mit Recht verlangen. Aber andererseits liegen doch recht zahlreiche Literaturangaben über Fälle vor, in denen beinahe mit völliger Sicherheit die Erkrankungen auf die eine Ursache zurückgeführt werden konnten, die in der fortgesetzten Einatmung gewisser kleiner Kohlenoxyd-Mengen bestanden. Ich denke hierbei an die zahlreichen bei Lewin<sup>6)</sup> zitierten Fälle. Die mit so grosser Bestimmtheit gemachten Angaben über das Vorhandensein einer chronischen Kohlenoxydvergiftung, die man nicht nur von auf dem Gebiete der Gewerbehygiene erfahrenen Praktikern sondern auch von Neurologen und Psychiatern hört, finden jedenfalls ihre Stütze auch in den Ansichten mancher geschulter Toxikologen. Und aus diesen Berichten geht das eine mit Sicherheit hervor, dass auch gegenüber der chronischen CO-Vergiftung, falls es eine solche gibt, grosse Unterschiede in der individuellen Empfindlichkeit vorhanden sein müssen.

Daher bin ich der Meinung, dass selbst der zur Entscheidung der Frage von Süpfle<sup>4)</sup> vorgeschlagene Weg, „planmässige exakte Experimente an freiwilligen, geeigneten Versuchspersonen in Gaskammern unter schärfster versuchstechnischer und klinischer Kontrolle anzustellen“, nur dann zu einer Beantwortung der Frage

---

6) L. Lewin: Die Kohlenoxydvergiftung, S. 307 ff. (1920) u. Gifte und Vergiftungen, 4. Ausgabe des Lehrbuchs d. Toxikologie, S. 74 ff. Berlin, Georg Stilke (1929).

führt, wenn die Versuche positiv ausfallen. Dagegen wären bei negativem Ergebnis sehr ausgedehnte und mannigfach variierte Versuchsreihen erforderlich, um beweisend zu sein. Dass derartige Versuche aus den Reihen derjenigen Autoren vorgeschlagen werden, die nicht an eine Giftwirkung bei chronischer Einatmung kleiner CO-Mengen glauben, ist im übrigen folgerichtig. Wenn aber die der chronischen CO-Aufnahme zugeschriebenen Wirkungen wirklich vorhanden sein sollten, so wird man zwar vielleicht den einen oder anderen freiwilligen Versuch (der übrigens schon gelegentlich durchgeführt wurde), nicht aber die bei negativem Ausfall erforderliche grosse Anzahl von Versuchen am Menschen verantworten können.

Die gedankliche Brücke zwischen den chronischen Folgen nach akuter CO-Vergiftung und einer eventuellen echten chronischen CO-Vergiftung liegt in folgender Tatsache. Namentlich auch hinsichtlich der nervösen und psychischen Nachwirkungen wird immer wieder darauf hingewiesen, dass die Schwere der zur Beobachtung kommenden Erscheinungen, oder ihr Vorhandensein überhaupt, durchaus nicht immer der Schwere der akuten CO-Vergiftung parallel geht. Im Gegenteil finden sich starke Veränderungen nicht selten nach sehr leicht erscheinenden akuten Vergiftungen. Wir haben also in solchen Fällen eine gewisse Analogie zu dem, was man bei einer „chronischen“ Vergiftung erwarten würde, wo ja auch die schliesslich auftretenden pathologischen Folgen, wenn auch nur scheinbar, in einem Missverhältnis zur hier ja vollständig fehlenden, oder besser gesagt nicht nachweisbaren, „akuten“ Wirkung stehen.

Die Frage, ob der rote Blutfarbstoff der einzige Angriffspunkt für das CO-Gas ist, spielt naturgemäss sowohl für das Problem der chronischen CO-Vergiftung wie auch für dasjenige des Mechanismus der chronischen Nachwirkungen nach akuter CO-Vergiftung eine Rolle. Sie hat bekanntlich die Forschung zu wiederholten Malen beschäftigt.

So hat es auch nicht an Versuchen gefehlt, eine direkte Giftwirkung des Kohlenoxyds besonders auch am Nervensystem festzustellen. Ich kann hier auf meinen Aufsatz über Kohlenoxyd im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie verweisen, wo ich mich eingehend und kritisch über diese Frage geäussert habe<sup>7)</sup>. Von denjenigen Autoren, die unter vielen anderen das

7) G. Barkan: Handbuch der normalen u. pathologischen Physiologie, Bd. VI, 1. Hälfte, S. 114 ff., Julius Springer, Berlin 1928.

CO für ein spezifisches Nervengift hielten, seien an dieser Stelle nur R. K o b e r t<sup>8)</sup> und J. G e p p e r t<sup>9)</sup> genannt.

Im Jahre 1920 hat L e w i n in seiner bekannten Monographie<sup>1)</sup> über die Kohlenoxyd-Vergiftung nach dem damaligen Stand unserer Kenntnisse mit Recht betont, dass ein anderer Modus der Giftwirkung als derjenige, der sich auf die Blutveränderung zurückführen lässt, nicht erwiesen sei. Und er glaubte, dass die durch die Blutveränderung gesetzte, wenn auch nur vorübergehende primäre Ernährungsstörung des Gehirns und die daraus entstehenden sekundären Veränderungen, beispielsweise am Kreislauf, die Entwicklung der verschiedenen weiteren Vergiftungsstadien biologisch hinreichend verständlich macht. Aber schon die eingangs zitierten Sätze L e w i n's hinsichtlich der Nachkrankheiten zeigen, wie wenig auch er damals das Problem der CO-Vergiftung für gelöst hielt.

Unter den Spätfolgen und Nachkrankheiten stellen den zweifellos regelmässigsten Befund jene herdförmigen Erweichungen im Gebiete des Pallidums und gewisser anderer Abschnitte der Stammganglien dar. Ähnliche Veränderungen wurden experimentell mit CO am Tier erzeugt. Besonderheiten in der Gefässversorgung der in Frage kommenden Hirnabschnitte werden vielfach zur Erklärung der Veränderungen herangezogen, die man infolge von Gefässstörungen bei der CO-Vergiftung dort findet. Andererseits weist beispielsweise A. M e y e r<sup>10)</sup> darauf hin, dass „angrenzende Teile der inneren Kapsel, die unter ähnlichen vasculären Bedingungen stehen sollen, meist verschont bleiben“. Auch wird bei anderen zirkulatorischen Erkrankungen das Pallidum nicht an erster Stelle ergriffen.

Es ist bemerkenswert, dass die bei der CO-Vergiftung betroffenen Hirnabschnitte im wesentlichen dieselben sind, die sich nach H. S p a t z durch einen hohen histo-chemisch leicht nachweisbaren Eisengehalt auszeichnen. S p a t z<sup>11)</sup> erörtert bereits die Frage nach der physiologischen Bedeutung der von ihm gefundenen regionären Eisenverteilung im Gehirn und denkt dabei an folgende

---

8) R. K o b e r t: Lehrbuch d. Intoxikationen, Bd. II, S. 871, Stuttgart 1906.

9) J. G e p p e r t: Dtsch. med. Wochenschr. 18. Jhg. 418 (1892).

10) A. M e y e r: Klin. Wochenschr. 6. Jhg. 145 (1927) vgl. auch Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 100, 201 (1926).

11) H. S p a t z: Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 77, 376 (1922).

Möglichkeit. Wenn etwa der Fe-Reichtum bestimmter Hirnschnitte im Sinne von Warburg's bekannter Theorie über die Rolle des Eisens bei der Zellatmung dafür spräche, dass hier ein besonders lebhafter Oxydationsstoffwechsel stattfindet, dann könnte es vielleicht verständlich werden, dass bei Vergiftungen, die mit einer Asphyxie einhergehen (Blausäure- oder CO-Vergiftung), gerade jene Hirnpartien am frühesten leiden und zu dauerndem Schaden kommen.

Wenn man es so noch einigermaßen plausibel finden könnte, dass selbst relativ kurze oder geringe Anoxämien bei der akuten CO-Vergiftung sekundär schwere Schäden setzen, wobei die individuelle Disposition variierend eingreift, so bereitet m. E. die „chronische“ CO-Vergiftung auf solcher Grundlage dem Verständnis erhebliche Schwierigkeiten. Die „funktionelle Kumulation“, die Lewin<sup>12)</sup> postuliert, der ja wie erwähnt, sich für die Existenz einer chronischen Vergiftung einsetzt, bleibt unverständlich, wenn der einzige Angriffspunkt des CO der Blutfarbstoff ist, wie Lewin es selbst annimmt.

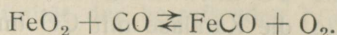
Werden bei chronischer Zufuhr so niedere CO-Konzentrationen auf das Blut einwirken, dass nur ein sehr geringer Prozentsatz des Hämoglobins in COHb verwandelt wird, so sollte das ebenso wenig zu einer chronischen Schädigung führen, wie etwa die Erniedrigung der O<sub>2</sub>-Spannung bei ständigem Aufenthalt auf nicht allzu grossen Bergeshöhen. Vielmehr würde man wie dort einen Kompensationsvorgang durch Anstieg der Erythrocyten erwarten, wie dies kürzlich Süpfle<sup>5)</sup> in seinen bereits zitierten Versuchen bei chronischer CO-Einwirkung an Hunden fand. Mit einer derartigen „funktionellen Kompensation“, die allen Organen eine hinreichende O<sub>2</sub>-Versorgung sicherstellt, entfällt jeder Grund für eine „funktionelle Kumulation“ im Sinne Lewins.

Nun sind aber im Laufe der Jahre, die seit dem Erscheinen von Lewin's bedeutsamer Monographie vergangen sind, manche neue Erfahrungen gesammelt worden, auf die ich teilweise auch schon in meinem Handbuchartikel eingehen konnte.

Wir verdanken Otto Warburg die prinzipiell wichtige Entdeckung, dass es eine biologische Kohlenoxyd-Wirkung ohne Hämoglobin gibt. Es war Warburg's fruchtbare Idee, das Kohlenoxyd nicht nur als ein Blutfarbstoff- sondern allgemein als ein Schwermetallgift aufzufassen. So konnte er zeigen, dass andere

12) L. Lewin: Die Kohlenoxydvergiftung, S. 307.

biologische Schwermetall-Verbindungen in ähnlicher Weise und nach ähnlichen Gesetzmässigkeiten mit Sauerstoff und Kohlenoxyd reagieren können wie das Hämoglobin. Eine solche Verbindung ist das eisenhaltige Zellatmungsferment, das später als ein Häminderivat erkannt wurde. Warburg<sup>13)</sup> erbrachte den Nachweis, dass Kohlenoxyd die Zellatmung reversibel und spezifisch hemmt. Nach ihm reagiert das Atmungsferment, das er mit dem Zeichen Fe symbolisiert, entsprechend dem Blutfarbstoff mit dem CO:



„Kohlenoxyd wirkt also auf die Atmung, indem es den Sauerstoff aus dem Atmungsferment verdrängt“ (Warburg). Freilich besteht, wie schon die Grundversuche ergaben, ein wesentlicher Unterschied gegenüber dem Hämoglobin darin, dass im Gegensatz zu diesem das Atmungsferment den Sauerstoff fester bindet als das Kohlenoxyd. Bezeichnen wir das Verhältnis der CO-Affinität zur O<sub>2</sub>-Affinität als relative CO-Affinität, so ist diese beim Atmungsferment 1000mal kleiner als beim Hämoglobin. Während also kleine Kohlenoxyddrucke bekanntlich genügen, um den Sauerstoff aus seiner Verbindung mit dem Hämoglobin auszutreiben, muss man hohe Kohlenoxyddrucke anwenden, um den Sauerstoff aus seiner Verbindung mit dem Atmungsferment zu verdrängen und so die Zellatmung zu hemmen.

Vom Standpunkte derjenigen, die sich bisher vergeblich bemüht haben, Theorie und Praxis auf dem Gebiete der Kohlenoxydwirkung mit einander in Einklang zu bringen, mag die eben erwähnte Feststellung eine gewisse Enttäuschung sein. Aber es ist wichtig, sich darüber klar zu werden, dass die Aussage über die Grösse der relativen CO-Affinität beim Atmungsferment nicht mehr und nicht weniger bedeutet, als dass die Hemmung der Zellatmung durch Kohlenoxyd weder bei der akuten noch bei der „chronischen“ CO-Vergiftung eine Rolle spielen kann. Bei denjenigen CO-Partialdrucken, die praktisch bei der akuten und erst recht bei der chronischen Kohlenoxyd-Wirkung in Frage kommen, also meistens unter 1% einer Atmosphäre, wird von einer irgendwie nennbaren Hemmung der Zellatmung keine Rede sein können. Erst bei so hohen CO-Spannungen, die eine fast vollständige Umwandlung des

13) O. Warburg: Biochem. Zeitschr. 177, 471 (1926) u. 189, 354 (1927) vgl. ferner Naturwissenschaften 14, 759 u. 1181 (1926) und 15, 546 (1927).

Oxyhämoglobins in CO-Hämoglobin bewirken würden, würde die Zellatmung merklich gehemmt werden.

Ganz allgemein können wir sagen, dass theoretisch im Mechanismus der Kohlenoxyd-Giftwirkung nur solche biologischen Substanzen von Bedeutung sein können, deren relative CO-Affinität annähernd ebenso gross oder grösser ist als diejenige des Blutfarbstoffes. Daher ist auch ein anderes im Organismus weit verbreitetes schwermetallhaltiges Enzym, die Katalase, als Angriffspunkt für die CO-Giftwirkung undiskutabel, obwohl, wie Califano<sup>14)</sup> zeigte, die Katalase mit CO unter Hemmung ihrer enzymatischen Wirksamkeit reagieren kann. Denn aus den Beobachtungen von Califano muss man schliessen, dass die relative CO-Affinität der Katalase sehr niedrig ist. In Gegenwart des Blutfarbstoffes und bei einem Kohlenoxyd-Druck, der zwar zur praktisch vollständigen Umwandlung des Blutfarbstoffes in COHb führt und bei dem das Blut also mit CO gesättigt ist, wird, wie ich wiederholt zeigen konnte, eine Hemmung der Katalasewirkung nicht einmal angedeutet nachweisbar<sup>15)</sup>.

Eine weitere Eisenverbindung, die mit dem Kohlenoxyd reagiert, ist, wie ich mit E. Berger<sup>16)</sup> schon im Jahre 1927 zeigen konnte, eine Fraktion desjenigen Komplexes, dem das von mir früher beschriebene „leicht abspaltbare“ Bluteisen entstammt. Als leicht abspaltbares Eisen habe ich denjenigen Teil des Bluteisens bezeichnet, der durch verdünnte Säure in Ionenform in Lösung geht<sup>17)</sup>. Es ergab sich nun, dass Kohlenoxyd den Vorgang der Eisenabspaltung in ausgesprochener Weise hemmt. Wir konnten zeigen, dass auch die durch Kohlenoxyd hemmbare Fraktion des leicht abspaltbaren Bluteisens in spezifischer Weise reversibel mit Kohlenoxyd und Sauerstoff reagiert. Hierbei gilt hinsichtlich

14) L. Califano: *Lo Sperimentale* 88, 122 (1934); *Naturwissenschaften* 22, 249 (1934).

15) G. Barkan: *Amer. Journ. Physiol.* 90, 274 (1929); G. Barkan (unter Mitarbeit von J. Olesk): *Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie* 236, 197 (1935).

16) G. Barkan: *Verhandlgn. d. Dtsch. Pharmakol. Gesellschaft* 1927. — G. Barkan u. E. Berger: *Klin. Wochenschr.* 7. Jhg. 1868 (1928); *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* 136, 278 (1928).

17) vgl. G. Barkan, *Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie* 171, 179 (1927) u. weitere Mitteilungen ebenda, z. B. noch 221, 241 (1933); vgl. auch *Eesti Arst* 1934, nr. 6, *Forschungen u. Fortschritte*, 10. Jhg. 114 (1934) oder *Investigacion y Progreso* 1934, Nr. 11.

der Verteilung der eisenhaltigen Verbindung zwischen den beiden Gasen und der Abhängigkeit vom jeweiligen Verhältnis der dazugehörigen Drucke grundsätzlich dieselbe Gesetzmässigkeit wie beim Hb seit langem bekannt und wie beim Atmungsferment durch O. Warburg nachgewiesen. Jedoch unterscheidet sich das leicht abspaltbare Eisen im entgegengesetzten Sinne wie das Atmungsferment vom Hämoglobin. Das Atmungsferment bindet, wie früher erwähnt, den Sauerstoff fester als das Kohlenoxyd, das Hämoglobin bindet umgekehrt das Kohlenoxyd fester als den Sauerstoff, und die relative CO-Affinität der betreffenden Fraktion des leicht abspaltbaren Bluteisens ist noch grösser (und zwar 4—10mal) als diejenige des Hämoglobins. Daher macht sich, wie weiterhin gezeigt werden konnte, der hemmende Einfluss des Kohlenoxyds auf die Eisenabspaltung auch dann deutlich bemerkbar, wenn der Nachweis von COHb noch nicht oder nicht mehr gelingt. Die Empfindlichkeit des leicht abspaltbaren Eisens gegenüber CO und besonders auch die Nachhaltigkeit der Wirkung konnten wir sowohl in vitro als auch im Tierversuch beweisen. So habe ich in einer Arbeit mit E. Berger einen Versuch an einem Kaninchen mitgeteilt, an dem noch 1 Woche nach erfolgter CO-Einatmung der Wert für das abspaltbare Eisen gegenüber der Vorperiode noch deutlich erniedrigt war.

Meine Versuche wurden in systematischer Weise von Schwarz und Deckert<sup>18)</sup> im Hamburger Hygienischen Staatsinstitut bei einer grösseren Zahl akuter menschlicher Kohlenoxyd-Vergiftungen nachgeprüft. Von im ganzen 80 akuten Fällen verschiedener Schwere, deren Blut verschieden lange Zeit nach der CO-Einwirkung untersucht werden konnte, und die auch verschiedentlich durch Sauerstoffinhalationen behandelt waren, fand sich in der weitaus überwiegenden Mehrzahl eine unverkennbar mehr oder weniger starke Herabsetzung des Gehaltes an leicht abspaltbarem Bluteisen. Von Interesse ist, dass bei systematisch wiederholten Untersuchungen, die bei einigen der CO-Vergifteten vorgenommen werden konnten, der Rückgang der Hemmung sich zeitlich verfolgen liess. Es fanden sich Fälle, in denen die Hemmung nicht nur wie meistens noch am vierten Tage, sondern auch noch am achten Tage deutlich nachweisbar war. Schwarz und Deckert sehen in der Hemmung der Eisenabspaltung bei

18) L. Schwarz u. W. Deckert, Klin. Wochenschr. 14. Jhg. 601 u. 900 (1935).

der CO-Vergiftung wesentlich einen diagnostischen Fortschritt. Aber wie ich schon in meinem Handbuchartikel<sup>7)</sup> erwähnte, scheint die Nachhaltigkeit der CO-Wirkung am leicht abspaltbaren Eisen überhaupt der erstmalige Nachweis einer länger dauernden chemischen Veränderung des Blutes bei CO-Vergiftung zu sein. Vor einiger Zeit konnte Buresch<sup>19)</sup>, wie ich der Arbeit von Gerbis<sup>3)</sup> entnehme, mit einem von ihr ausgearbeiteten gasanalytischen Verbrennungsverfahren bei Arbeitern aus CO-gefährdeten Betrieben Kohlenoxyd im Blute nachweisen, obwohl alle aufgefundenen positiven Fälle beschwerdefrei waren. Bei diesen Versuchen erscheint es weiterhin wichtig, dass auch vielstündige starke Durchlüftung des Blutes, auch bei gleichzeitiger Erwärmung und Belichtung (Faktoren, die ja die Dissoziation des COHb begünstigen), nicht genügte, um das CO vollständig aus dem Blute zu entfernen. „Die Verbrennungszahlen des ventilierten Blutes blieben höher als die Verbrennungszahlen des ventilierten Blutes von etwa 60 Männern, die keiner CO-Einatmung ausgesetzt waren“ (Gerbis).

Es scheint hier eine bemerkenswerte Analogie mit den Ergebnissen am leicht abspaltbaren Bluteisen vorzuliegen. Barkan und Berger<sup>16)</sup> hatten seinerzeit mitgeteilt, dass selbst tagelanges Durchlüften des mit CO vergifteten Blutes die Hemmung der Eisenabspaltung nur unvollständig verschwinden lässt. Die Nachhaltigkeit der CO-Wirkung (also der CO-Bindung) am leicht abspaltbaren Eisen in vivo bei Mensch und Tier wurde vorher erwähnt (Barkan und Berger, Schwarz und Deckert). Es muss durchaus an die Möglichkeit gedacht werden, dass es sich auch bei den von Buresch im Blute nachgewiesenen CO-Mengen um dasjenige Kohlenoxyd handelt, das mit dem leicht abspaltbaren Eisen reagiert hatte.

Freilich sind die Untersuchungen über das leicht abspaltbare Bluteisen noch keineswegs abgeschlossen. Vor allen Dingen ist weder über die Natur noch über die funktionelle Bedeutung des erwähnten Eisens bisher etwas Sicheres zu sagen. Daher ist es auch unmöglich, die toxikologische Bedeutung der Kohlenoxyd-Bindung an jene Eisensubstanz zu beurteilen. Immerhin scheint mir das Vorhandensein einer mit dem Kohlenoxyd so intensiv und nachhaltig reagierenden Substanz wie derjenigen, zu der das leicht

19) H. Buresch, Arch. f. Gewerbe-Path. 5, H. 2 (zitiert nach Gerbis).

abspaltbare Bluteisen gehört, für das Problem der Kohlenoxydvergiftung nicht unwesentlich.

Schwarz und Deckert deuteten in ihrer Mitteilung die Möglichkeit an, dass das Tabakrauchen vielleicht durch CO-Einwirkung von Einfluss auf das leicht abspaltbare Bluteisen ist. Sie fanden bei einigen untersuchten starken Rauchern verringerte Werte für das leicht abspaltbare Eisen, und auch in einer kürzlich erschienenen Arbeit aus unserem Institut fand Olesk<sup>20)</sup> einen gewissen Einfluss des Tabakrauchens auf die Werte für das leicht abspaltbare Bluteisen angedeutet. Weitere Untersuchungen über diese Frage und über das Verhalten des leicht abspaltbaren Bluteisens bei der „chronischen“ Kohlenoxyd-Vergiftung haben Schwarz und Deckert in Aussicht gestellt.

Ich stimme mit Gerbis<sup>3)</sup> überein, dass die Anwesenheit von nicht austreibbarem CO im Blute die Möglichkeit einer chronischen CO-Vergiftung nicht von der Hand weisen lässt. Ihr Vorhandensein ist zwar nicht bewiesen, steht aber nach dem jetzigen Stand biochemischer Forschung nicht mehr mit den theoretischen Grundlagen im Widerspruch. Wenn etwa, wie ich dies früher gelegentlich hypothetisch äusserte, das leicht abspaltbare Eisen als Transporteisen eine Rolle spielt, so wäre es durchaus plausibel, dass bei „Vergiftung“ dieses Eisens je nach der Grösse des augenblicklichen oder dauernden Bedarfes an Eisen in den verschiedensten Organbezirken sich vorübergehende oder auch dauernde Schäden mannigfachster Art einstellen könnten. Von hier aus wäre nicht nur das Vorhandensein einer chronischen Kohlenoxydvergiftung sondern auch das Auftreten der mannigfachen Nachkrankheiten nach akuter Kohlenoxyd-Vergiftung verständlich.

Schliesslich muss erwähnt werden, dass nichts gegen und manches für die Annahme spricht, dass sich im Organismus neben dem leicht abspaltbaren Eisen noch andere Eisen- oder überhaupt Schwermetall-Verbindungen finden, die sich durch eine grössere relative CO-Affinität vom Blutfarbstoff unterscheiden. Gerade an dieser Stelle möchte ich noch einmal auf einen Gedanken zurückgreifen, den ich schon früher gelegentlich ausgesprochen habe<sup>7)</sup>. Es wäre von hohem Interesse zu untersuchen, ob nicht jenes von Spatz gefundene Hirneisen auch zu jenen Verbindungen gehört, die sich durch eine besonders hohe Affinität zum Kohlenoxyd auszeichnen. Das Zusammentreffen der Prä-

20) J. Olesk, Klin. Wochenschr. 14. Jhg. 1006 (1935).

dilektionsorte für die Fe-Ablagerungen und für die CO-Schädigungen wäre dann begreiflich. Wie schon vor Jahren erwähnt, gewänne damit die von C. und O. Vogt<sup>21)</sup> im Rahmen ihrer Pathokliniken-Lehre vertretene Auffassung über die Pallidumherde nach CO-Vergiftung eine Stütze. „Denn man hätte dann im Fe-Reichtum jener Hirnabschnitte diejenigen physikochemischen und funktionellen Besonderheiten tatsächlich zu erblicken, die ein bevorzugtes Befallenwerden durch das Kohlenoxyd erklären soll“ [Barkan<sup>7)</sup>]. Vielleicht können die Ausführungen an dieser Stelle dazu anregen, neuerliche Untersuchungen von neuropathologischer Seite unter Ausnutzung biochemischer Erfahrungen aufzunehmen.

Jedenfalls glaube ich gezeigt zu haben, dass das Problem der Kohlenoxyd-Wirkung sowohl hinsichtlich der Spätfolgen nach akuter Vergiftung wie auch hinsichtlich der etwaigen chronischen Vergiftung nicht so unzugänglich ist, als es noch vor zehn Jahren schien.



21) C. u. O. Vogt: Journ. f. Psychol. u. Neurol. 25, Erg.-H. 3 (1920).