VII.

Aus dem Laboratorium der Erlanger medicinischen Klinik.

Ueber die Giftigkeit arteigener Eiweissabbauproducte.

Von

A. Schittenhelm und H. Ströbel.

(Mit 1 Curve im Text.)

In der vorstehenden Arbeit haben wir darauf hingewiesen, dass art-eigenes Eiweiss unter gewissen Bedingungen seine Specificität verlieren und im sensibilisirten Thier bei der Reinjection giftige Eigenschaften annehmen kann. In diesen Versuchen wurden die arteigenen Eiweisse durch Halogenirung ihrer Artspecificität entkleidet. Aber wir wissen durch eine Reihe von Arbeiten, dass gewisse arteigene Proteine schon an sich wie körperfremde Eiweisse anaphylaktisirende Antikörper produciren können: hierher gehört das Linseneiweiss (Uhlenhuth), das Uveaeiweiss (Elschnig), das Placentareiweiss (Weichardt und Mosbacher, Rosenau und Anderson, Gózony und Wiesinger, Hofbauer) und das Niereneiweiss (Hertle und Pfeiffer).

Wenn man heute die Ansicht, die Anaphylaxie sei die Folge eines parenteral sich vollziehenden Verdauungsprocesses desjenigen Proteins, mit dem das betreffende Thier sensibilisirt wurde, als feststehend betrachtet, so muss zur Erklärung der Anaphylaxie als Folge von parenteraler Einverleibung arteigener Eiweisscomplexe eine Giftwirkung der bei der Aufspaltung jener arteigenen Proteine auftretenden Spaltproducte angenommen werden. Es schien uns daher von Interesse, die biologische Wirkung arteigener Eiweissabbauproducte zu untersuchen¹⁾.

Während die Wirkung von Verdauungsproducten fremder Eiweissarten schon häufig und genau studirt ist²⁾, finden wir nirgends Untersuchungen über die Frage: Wirken auch arteigene Eiweissabbauproducte giftig und besteht ein Unterschied gegenüber den Spaltproducten von artfremdem Eiweiss?

Zur Darstellung der Eiweissabbauproducte wählten wir die Pepsinverdauung, welche sich ja bereits Schittenhelm und Weichardt als sehr brauchbar erwies³⁾. Die von ihnen gemachten Erfahrungen zeigten,

1) s. Münch. med. Wochenschr. 1911 und Med. Klinik 1911. No. 39. S. 1522. Hier erste vorläufige Mittheilung unserer Resultate.

2) Literatur der gesammten Fragen bei A. Schittenhelm, Ueber Anaphylaxie. Jahresbericht der Immunitätsforsch. 1910. Th. I. S. 115.

3) Siehe die vorstehende 3. Mittheilung von Schittenhelm und Weichardt in diesem Hefte.

dass die käuflichen Pepsinpräparate für derartige Untersuchungen nicht brauchbar sind, da sie in Folge Beimengung von thierischem Eiweiss und Peptonen schon an sich giftige Wirkungen haben. Völlig unschädlich dagegen sind die reinen Fermentlösungen, wie man sie aus den nach Pawlow angelegten Magen fisteln erhält. Den von uns verwandten Magensaft gewannen wir jedes Mal frisch vom Fistelhund. Als Ausgangsmaterial an arteigenem Protein nahmen wir für die Meerschweinchenversuche Meerschweinchenorgane, für die Hundeversuche Hundeorgane.

1. Meerschweinblutkörperchen, gewaschen. $2\frac{1}{2}$ ccm mit 15 ccm Hundemagensaft $1\frac{1}{2}$ Stunden im Brutschrank verdaut, dann mit Natrium bicarbonicum neutralisirt, filtrirt. Dunkelgefärbte klare Flüssigkeit. Stickstoffgehalt = 5,2 pM.

Meerschweinchen I. ca. 250 g. Temperatur $38,8^{\circ}$. Injection von 2 ccm, sofort Zuckungen, Exitus. Sehr starke Lungenblähung.

Meerschweinchen II. Temperatur $38,6^{\circ}$. Injection 1 ccm verdaute Blutkörperchen + 1 ccm physiologische Kochsalzlösung. Sofort Krämpfe, Exitus. Deutliche Lungenblähung.

Meerschweinchen III. Temperatur $38,5^{\circ}$. Injection $\frac{1}{2}$ ccm verdaute Blutkörperchen + $1\frac{1}{2}$ ccm physiologische Kochsalzlösung. Unmittelbar nach Injection Kaukrämpfe, mühsame, stossweise Athmung. Nach 2 Minuten Exitus. Sehr starke Lungenblähung.

Meerschweinchen IV. Temperatur $38,2^{\circ}$. $\frac{1}{10}$ ccm verdaute Blutkörperchen + $\frac{9}{10}$ ccm physiologische Kochsalzlösung. Normales Verhalten.

2. Leber und Niere vom Meerschweinchen im Mörser verrieben, wie unter 1. verdaut und weiterbehandelt. N-Gehalt = 5 pM.

Meerschweinchen I. Temperatur 38° . 5^{10} Injection von 2 ccm. — 5^{15} $35,4^{\circ}$, mühsame Athmung, bleibt liegen. — 5^{30} $35,0^{\circ}$. — 6^{00} $32,4^{\circ}$. — 6^{30} $30,8^{\circ}$. — 6^{35} $31,0^{\circ}$, beginnt sich zu erholen; am nächsten Morgen vollständig erholt.

Meerschweinchen II. Temperatur $38,8^{\circ}$. Injection von 3 ccm, sofort Zuckungen, Jactation, Exitus. Sehr starke Lungenblähung.

3. Meerschweinchenpankreas, 4 Bauchspeicheldrüsen, wie oben verdaut und weiterbehandelt. N-Gehalt = 4,55 pM.

Meerschweinchen I. Noch nicht gemessen. 5^{35} Injection 2 ccm, sofort nach Injection Krämpfe, Jactationen. — 5^{37} Exitus. Starke Lungenblähung.

Meerschweinchen II. Temperatur $38,8^{\circ}$. 5^{45} Injection von 1 ccm + 1 ccm physiologische Kochsalzlösung. — 5^{47} $37,6^{\circ}$, leicht soporös, mühsam, stossweise Athmung. — 5^{51} $36,8^{\circ}$. — 5^{56} $35,2^{\circ}$. — 6^{10} $35,6^{\circ}$, hat sich wieder erholt.

4. Meerschweinchenmusculatur, verkleinert, verrieben. N-Gehalt = 6,4 pM.

Meerschweinchen I. Temperatur $38,8^{\circ}$. 5^{30} Injection von 2 ccm, sofort Kaukrämpfe, wird schlaff. — 5^{31} Exitus. Starke Lungenblähung.

Meerschweinchen II. Temperatur $38,4^{\circ}$. 5^{37} Injection 1 ccm + 1 ccm physiologische Kochsalzlösung. — 5^{38} leichte Kaukrämpfe, mühsame Athmung; bleibt auf dem Rücken liegen. — 5^{44} $36,8^{\circ}$. — 6^{00} $35,4^{\circ}$. — 6^{10} $37,2^{\circ}$, hat sich vollständig erholt.

Wie die vorstehenden Versuche zeigen, gelingt es, auf dem Wege der Verdauung und Aufspaltung aus den verschiedensten arteigenen Organen giftige Spaltproducte zu gewinnen. Ein wesentlicher Unterschied besteht offenbar nicht, wenn sich auch speciell in unseren Versuchen

liefen, die typische Curve eines Hundeversuchs. Sie ist von rechts nach links zu lesen. Einem ca. 8 kg schweren Hunde wurde zunächst ein frisch bereitetes Gemisch von 10 ccm Hundeserum und 10 ccm neutralisirten Hundemagensaftes, eine halbe Stunde später ein Gemisch von 10 ccm Hundeserum und 10 ccm Hundemagensaft, welches ca. 1 Stunde bei 37° verdaut und dann erst neutralisirt war, intravenös eingebracht. Die erste kleine Senkung 11 Uhr 45 Minuten zeigt die Wirkung frisch gemischter, unverdauter Säfte, die zweite intensive Senkung 12 Uhr 14 Minuten zeigt die Wirkung der Verdauungsproducte.

Durch die Versuche ist erwiesen, dass arteigene Eiweisspaltproducte, sobald sie in die Blutbahn gebracht werden, Krankheitserscheinungen entfalten, wie wir sie von den artfremden Abbauprodukten her kennen und es steht also nichts der Auffassung entgegen, dass der Anaphylaxie, welche beim mit arteigenem Eiweiss sensibilisirten Thier durch Reinjection mit arteigenem Eiweiss hervorgerufen werden kann, das Auftreten von arteigenen Spaltproducten zu Grunde liegt. Freilich werden hierbei, wie überhaupt bei jeder abnorm localisirten parenteralen Verdauung auch noch tiefere Abbauproducte wie z. B. die Amine in Wirksamkeit treten.

Die Versuche haben aber auch eine weitere Bedeutung. Sie zeigen nämlich, dass unter normalen Umständen sicherlich keine Eiweisspaltproducte zum Circuliren kommen, dass diese vielmehr blutfremd sind. Denn sie würden ja sofort zu krankhaften Erscheinungen Veranlassung geben. **Der Eiweissstoffwechsel, Umbau und Abbau, geht innerhalb der Zelle vor sich.** Sobald wirksame Zwischenproducte in abnormen Mengen in die Circulation gelangen, handelt es sich um pathologische Zustände.