XXII.

Aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität
in Prag.

Zur Globulinvermehrung der Präcipitinsera.

Von

Dr. Leopold Moll,

Assistent der Universitätskinderklinik (Findelanstalt).

I.

In einer Arbeit „Ueber Blutveränderungen nach Eiweissinjectionen“¹⁾ habe ich die Thatsache festgestellt, dass nach wiederholten subcutanen Eiweissinjectionen parallel mit der Präcipitinbildung eine Globulinvermehrung bei gleichbleibendem Eiweissgehalt des Serums einhergeht. Eine Reihe von zum Theil quantitativen Fällungserscheinungen bei der Präcipitatabildung und die regelmässige Beobachtung, dass in allen Fällen, wo die Präcipitinbildung vermisst wurde, auch keine Globulinvermehrung im Immunserum eingetreten war, veranlassten mich einen Zusammenhang zwischen diesen beiden Erscheinungen anzunehmen.²⁾

Jenes Phänomen der Globulinvermehrung nach mehrfachen Eiweissinjectionen ist seitdem von K. Glässner³⁾ überprüft und bestätigt worden. Er fand eine Globulinvermehrung bis zu 37,5 pCt. und 50 pCt., ebenfalls ohne wesentliche Aenderung des Gesamt-N des Serums. Da aber einige Thiere (von acht Thieren zwei) nach Eiweissinjectionen eine solche Globulinvermehrung vermissen liessen, so deutet er diese als

1) Hofmeister's Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie. Bd. IV. Heft 12. S. 578.

2) Bei der in der Litteratur herrschenden Verwirrung in Deutung und Bezeichnung der Präcipitinreaction erscheint es nothwendig, nochmals den wahren Vorgang dieser Reaction, wie er auf Grund meiner quantitativen Bestimmungen klargelegt wurde, scharf zu betonen und eine einfache Nomenclatur zu empfehlen.

Das Immunserum enthält das **Präcipitin**. Es ist das passive Reagens (präcipitable Substanz) und wird durch eine Spur des Immunisirungsmaterialies (**präcipitirende Substanz**) ausgefällt. Letzteres ist das active Reagens. Der entstandene Niederschlag (**Präcipitat**) ist die unlöslich gewordene Modification des vorher gelösten Präcipitins. Das Präcipitat stammt zum allergrössten Theile aus den Eiweisskörpern des Immunserums.

3) Diese Zeitschr. II. S. 144. 1905.

eine mit der Bildung und dem Vorhandensein der Antikörper direct nicht zusammenhängende Erscheinung, und nimmt an, dass sie „mehr einen secundären der Immunisirungsanition entsprechenden Charakter besitze“ da gerade seine Fälle von stärkster Globulinvermehrung mit starker Körpergewichtsabnahme einhergegangen waren und in einem Falle von vorsichtiger Immunisirung sowohl Abmagerung als auch Globulinvermehrung ausgeblieben waren.

Als Stütze führt er nur Versuche von Githens¹⁾ an, wonach beim Hungerhunde der Globulingehalt des Blutes auf Kosten des Albumins vermehrt sei „und ähnliche Werthe erreiche, wie man sie bei der Immunisirung findet“. Betrachtet man aber die von Th. Githens gefundenen Werthe näher, so ergibt sich, dass in ihnen allerdings eine leichte Vermehrung des Globulins vorliegt. Allein die Werthe sind so gering, dass sie mit meinen bei der Immunisirung beobachteten Zahlen durchaus nicht identificirt werden können.

So z. B. wurde im Versuche No. I von Githens bei zweiwöchentlichem Hunger eine Vermehrung des Globulins um 12 pCt. constatirt, bei Abnahme des Gesamteiweisses um 10 pCt. Die Gewichtsabnahme des Thieres ist leider aus dem Protokoll nicht ersichtlich. Fleischfütterung des Hundes brachte keine Rückkehr zu den Normalwerthen! Im Versuche No. II, dessen Normalzahlen nicht angeführt sind, findet sich nach dreiwöchentlichem Hunger ein Verhältniss von Globulin zu Albumin wie 50 : 50. Die Körpergewichtszahlen fehlen ebenfalls.

Nur im Versuche No. III ist mit 67 pCt. Globulin das Verhältniss auffallend hoch, aber auch hier ist eine Abschätzung wegen des Fehlens der Normalzahlen und Gewichtszahlen nicht möglich und auffällig, dass nach weiterem zweiwöchentlichem Hunger sich der Befund gar nicht geändert hatte.

Bei der Zusammenstellung meiner 23 Versuche war mir natürlich schon seinerzeit aufgefallen, dass eine grosse Anzahl der Thiere (Kaninchen) am Schlusse des Versuches beträchtlich abgemagert waren. Allein mehrere — wie ich jetzt einsehe, in meiner Arbeit leider nicht ausführlich behandelte — Momente waren es, welche mich bestimmten, von einer Beziehung zwischen Abmagerung und Globulinvermehrung auch bei dieser Thierart abzusehen.

1. Es besteht kein Parallelismus zwischen Gewichtsabnahme und Globulinvermehrung. Es hatten Versuchsthiere während der Immunisirung nur wenig an Gewicht abgenommen und eine sehr bedeutende Globulinvermehrung des Immunserums erreicht und umgekehrt.

2. Kamen Fälle vor, welche wie No. XVIII bei einer minimalen Gewichtsabnahme von 50 g (die schon ins Bereich der normalen Schwankungen gehört) eine beträchtliche Globulinvermehrung (über 50 pCt. Zunahme, aufwiesen, oder

3. wie im Falle No. XIX, wo selbst bei einer leichten Ge-

1) Githens, Hofmeister's Beiträge. 5. 1903.

wichtszunahme eine Globulinvermehrung von 63 pCt. constatirt werden konnte.

4. Zeigten Thiere, wie No. XII, XIII, XIV nach Alkalialbuminat und homologem Serum zwar starke Abmagerung, aber keine Globulinvermehrung.

5. Habe ich schon damals eine Reihe von Hungerversuchen an Kaninchen gemacht, die einen Einfluss des Hungers in dieser Richtung nicht erwiesen.

Diese letzteren Versuche habe ich seinerzeit nicht veröffentlicht, zumal jene Versuche, in denen nach Eiweissinjectionen eine bedeutende Globulinvermehrung ohne Gewichtsabnahme eingetreten war, dem aufmerksamen Leser hinreichend die Nichtigkeit obigen Einwandes darthaten.

Allein jetzt, wo man geneigt sein könnte, die reine Inanition mit der vor der Hand nur behaupteten Immunisirungsinanition zu identificiren, mögen sowohl die damals ausgeführten, als auch neu angestellten Versuche in ihren Hauptresultaten angeführt werden.

II.

Die Versuche, die in der folgenden Tabelle No. I übersichtlich zusammengestellt sind, wurden in gleicher Weise wie in meiner oben erwähnten Arbeit ausgeführt.

Erst wenn die Thiere sich von dem zur Gewinnung des Normalblutes nothwendigen Aderlasse vollständig erholt hatten und an Körpergewicht nicht abgenommen hatten, wurde der Hungerversuch begonnen. Gewöhnlich geschah dies nach 1—2 Wochen.

Githens (l. c.) findet bei einem Kaninchenversuch nach Entnahme von 30 ccm Blut nach 4 Tagen unter Abnahme des Gesamteiweissgehalts einmal eine Globulinverminderung um 4 pCt. Nach 3 Aderlässen à 30 ccm innerhalb 14 Tagen procentisch fast normale Globulinwerthe.

Hier sei angeführt, dass diesbezüglich eigene Versuche an Kaninchen darlegten, dass bereits 24 Stunden nach einem ausgiebigen Aderlass (50 ccm) z. B. bei einem mittelkräftigen Thiere (Versuchs-Protokoll vom 14. 10. 1903, Gewicht 2600 g) der Gehalt des Serums an Gesamteiweiss, wie an Globulin und Albumin derselbe wie bei der ersten Blutentnahme war. Aehnliche Aderlass-Versuche, mit gleichen negativen Resultaten habe ich auch als Controlversuche gelegentlich des Studiums der Fibrinogenvermehrung nach Gelatineinjectionen¹⁾ angestellt.

Aus umstehender Tabelle No. I geht mit Sicherheit hervor, dass weder Hunger noch Abmagerung eine nennenswerthe Globulinvermehrung hervorrufen und dass der Gesamteiweissgehalt des Serums keine wesentliche Veränderung erfährt. Dies gilt sowohl vom Kaninchen wie vom Hunde.

1) L. Moll, Die blutstillende Wirkung der Gelatine. Wiener klin. Wochenschr. 1903. No. 44.

Tabelle I.

Versuchs- No.	Datum	Dauer der Hunger- periode in Tagen	Körper- gewicht des Thieres in g		Normalserum 4 cem ent- halten		Hunger- oder Immunserum 4 cem enthalten		Veränderung d. Glo- bulinwerthes i. pCt. des Normalwertes	
			vor	nach	Gesamt- glo- bulin in g	eiweiss	Gesamt- glo- bulin in g	eiweiss		
I Kaninchen	14. II. 1903	8	3000	2470	0,0800	0,2499	0,0835	0,2562	+ 4,3	
II Kaninchen	26. I. 1903	8	2570	2000	0,0664	0,2590	0,0770	0,2658	+ 13,7	
III Hund	29. I. 1903	8	8470	7970	0,0890	0,2780	0,0999	0,2595	+ 10,9	
IV Kaninchen	27. X. 1905	5	2000	1680	0,0913	0,2585	0,0556	0,2213	- 39,1	
V Kaninchen	27. X. 1905	5	2000	1630	0,1243	0,2768	0,0807	0,2307	- 35,1	
VI Kaninchen	23. XII. 1905	8	1730	1290	0,0602	0,2443	0,0618	0,2520	+ 2,6	
VII Kaninchen	6. XII. 1905	8	3000	2420	0,0507	0,2375	0,0593	0,2458	+ 16,9	
VIII Kaninchen	9. XII. 1905	10	2050	2050	0,0610	0,2403	0,0610	0,2403		
IX Kaninchen	29. XI. 1905	22	2300	1370	0,0735	0,2439	0,1326	0,2578	+ 44,6	Versuch mit steigen- den Dosen (1 bis 6 cem) wie bei Glaessner S. 158.
X Kaninchen	9. XII. 1905	8	2600	2150	0,0832	0,2768	0,1313	0,2722	+ 36,7	Protrahirter Hunger und 4 subc. Injec- tionen von je 10 cem Pferdeserum.
									- 2,6	12. XII. und 16. XII. je 10 cem Pferde- serum subcutan in- jiziert.

Ja im Gegentheile, war bei zwei Thieren No. IV und V, die nicht wie die anderen bis zur Erschöpfung acht Tage, sondern nur fünf Tage gehungert hatten und dabei auch schon bedeutend an Gewicht abgenommen hatten, nicht nur keine Globulinvermehrung sondern eine ganz beträchtliche Globulinverminderung aufgetreten.

Interessanterweise war auch das Gesamteiweiss dieser Sera nach dem Hungern geringer geworden und zwar fast genau um soviel als die Globulinverminderung betrug. Im Falle No. IV betrug die Abnahme des Globulins = 0,0357 g und die des Gesamteiweisses = 0,0372 g. Im Falle No. V betrug die erstere 0,0436 g, die letztere 0,0461 g. Ob es sich hier um einen zufälligen Befund handelt oder ob und in wie weit die Dauer der Hungerperiode Schwankungen der in Rede stehenden quantitativen Verhältnisse bedingt, lässt sich vor der Hand aus den angeführten Versuchen nicht entscheiden.

Die Veränderungen des Globulinsgehaltes durch Nahrungsentziehung hat auch Wallerstein¹⁾ an zwei Kaninchen untersucht. Er fand nach 5tägigem Hunger eine Zunahme des Gesamtglobulins um 19,5 und

1) S. Wallenstein, Inaug.-Diss. Strassburg 1902. S. 24.

15,3 pCt.¹⁾ Der Einwand, den sich dieser Autor selbst macht, indem seine Ergebnisse unter vermeintlich nicht ganz klaren Versuchsbedingungen gefunden wurden, da seine „Thiere während der Hungerperiode unter dem Einflusse des ersten Aderlasses gestanden waren“, wird durch die oben geführten Versuche, die jeglichen Einfluss des Aderlasses auf die Globulinverhältnisse des Serums ausschliessen, widerlegt.

Vergleicht man die Procentzahlen Wallerstein's mit denen in oben stehender Tabelle, so zeigt nur ein Bruchtheil der Fälle, nämlich seine Fälle No. II, III und VII annähernd gleich grossen Globulinvermehrung durch Nahrungsentziehung. Berücksichtigt man jedoch auch die Fälle von weit geringerer Globulinzunahme, sowie jene von Globulinabnahme, zieht man ferner das Bestehen von physiologischen Schwankungen von 5 bis 10 pCt. heran, so erscheint der Schluss auf gesetzmässige Globulinvermehrung durch Hunger als unbegründet.

Keinesfalls gestatten auch diese Ergebnisse den Schluss, dass durch Nahrungsentziehung die Globulinvermehrung „Werthe erreicht, wie man sie bei der Immunisirung findet“. Um dies noch anschaulicher zu gestalten, habe ich in nebenstehender Tabelle No. II die Procentzahlen des Gesamtglobulins der Normal- bzw. Immunsera aus 10 Versuchen meiner oben citirten Arbeit (die ersten und letzten fünf von 23 Versuchen) berechnet und sie mit den gleichen beim Hunger gefundenen Werthen angeführt.

Tabelle II.

Versuchs- No.	Gesamtglobulin in 4 ccm Normalserum	Gesamtglobulin in 4 ccm Immunserum	Differenz in g	Differenz in pCt. des Normal- werthes
I	0,0923	0,1664	0,0741	+ 80
II	0,0848	0,1477	0,0629	+ 74
III	0,0869	0,1570	0,0701	+ 80
IV	0,1086	0,1577	0,0491	+ 46
V	0,0922	0,1444	0,0622	+ 67
XIX	0,0773	0,1267	0,0494	+ 63
XX	0,1487	0,1784	0,0297	+ 20
XXI	0,0621	0,1114	0,0493	+ 80
XXII	0,1030	0,1407	0,0377	+ 36
XXIII	0,0692	0,1255	0,0563	+ 81
				Mittel + 62,7

Die Tabelle bedarf keiner Erläuterung: Das Mittel der Globulinvermehrung nach Eiweissinjectionen beträgt 62 pCt.!

Obzwar mir genügend Versuche zur Verfügung stehen, die einen Zusammenhang zwischen Abmagerung und Globulinvermehrung ausschliessen lassen, so habe ich doch die von Glaessner angestellte Versuchsanordnung einer vorsichtigen Immunisirung durch Injection kleiner und an-

1) Die angeführten Zunahmen um 0,41 pCt. von 2,10 pCt. entsprechen nicht 38,7, sondern 19,5 pCt., sowie die Zunahme um 0,29 pCt. von 1,89 pCt. entspricht nicht 34,2, sondern 15,3 pCt.

steigend grösser werdender Mengen von Eiweiss überprüft. In der That hatte auch das Thier No. VIII der Tabelle No. I an Gewicht nicht abgenommen. Doch zeigte das Serum im Gegensatz zu Glaessner's Versuch eine recht bedeutende Globulinvermehrung. Das Serum gab mit dem zur Immunisirung benützten Pferdeserum ein starkes Präcipitat.

Eine Angabe, ob das Serum im Versuch S. 158 Glaessner's nach Injection geringer Serummengen präcipitinhaltig war, liegt leider nicht vor.

III.

Wie aus dem Gesagten hervorgeht, besteht zwischen der hochgradigen Globulinvermehrung nach subcutanen Eiweissinjectionen und Abmagerung kein Abhängigkeitsverhältniss. Doch musste die Möglichkeit zugegeben werden, dass die reine Inanition das Phänomen der Globulinvermehrung während einer Immunisirung beeinflussen könne. Wenn diese und hiermit die Präcipitinbildung als Gegenreaction des Organismus auf das artfremde und überschüssige Eiweiss aufgefasst werden sollen, so war es denkbar, dass das hungernde Thier bei seinem verminderten Eiweissbestand die ihm auf parenteralem Wege zugeführten artfremden Eiweisse assimilire und sich hierin in gleicher Weise verhalten werde, wie jene Thiere, denen das gleichartige Serum subcutan einverleibt worden war. In meiner oben citirten Arbeit hatte ich an zwei Kaninchen (siehe dort Tabelle Versuch No. XIII und XIV), denen Kaninchenserum subcutan injicirt worden war, gezeigt, dass darnach weder Isopräcipitine noch Globulinvermehrung entstanden waren.

Die weiteren Versuche zur Feststellung des Einflusses des Hungers auf die Präcipitinbildung wurden in der Weise angestellt, dass den Kaninchen während der 8tägigen Hungerperiode am 2. und 5. Hungertage je eine subcutane Injection von 10 ccm Pferdeserum gegeben wurde, oder was günstiger erschien, dass ein protrahirter Hunger durch knappe Diät — das Thier erhielt immer erst jeden zweiten Tag eine geringe Menge (35 g) Hafer — erzielt wurde und vier Injectionen des artfremden Serums in 5tägigen Zwischenräumen verabreicht wurden.

Bei dem auf diese letztere Weise behandelten Thiere No. IX Tabelle I, wurde sowohl Präcipitinbildung als auch Globulinvermehrung constatirt und kein Unterschied gegenüber den bei reichlichem Futter gehaltenen Thieren festgestellt.

Bei dem Thiere No. X jedoch, fand weder Globulinvermehrung noch Präcipitinbildung statt, was auf den Umstand, dass nur zwei Injectionen rasch hintereinander stattgefunden, zurückführbar ist. Hunger hemmt somit den Eintritt eines Immunisirungsphänomens, der Präcipitinbildung, in keiner Weise.