

# DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

XXVIII. Jahrgang.

Redaction: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. A. Eulenburg und Prof. Dr. J. Schwalbe, Berlin. — Verlag: Georg Thieme, Leipzig.  
W. Lichtensteinallee 3. IV. Am Karlsbad 5. Rabensteinplatz 2.

## INHALT.

I. *Aus dem städtischen Krankenhause Gitschinerstrasse in Berlin:* Untersuchungen über Eiweisspräzipitine. Von Dr. L. Michaelis, Ass.-Arzt. S. 733.

II. *Aus der medizinischen Universitätsklinik in Genua:* Ueber hämolytisches Blutplasma. Von Priv.-Doz. Dr. Ascoli. S. 736.

III. *Aus der medizinischen Universitätsklinik in Giessen:* Zum Nachweis der Milchsäure im Magensaft. Von Dr. Bönniger, Ass.-Arzt. S. 738.

IV. *Aus der chirurgischen Abtheilung des Obuchowhospitals für Weiber in St. Petersburg:* Ein Fall von hochgradiger cystischer Erweiterung des Ductus choledochus. Von M. J. Rostowzew. S. 739.

V. *Aus der Universitäts-Frauenklinik in Basel:* Ueber Hautgran nach subkutaner Infusion. Von Dr. E. Wormser, ehem. I. Assistenten. S. 741.

VI. Ein Beitrag zur Pentosurie. Von Dr. F. Kaliski in Breslau. S. 743.

**Aus der ärztlichen Praxis:** Ein Fall von Uterusruptur intra partum mit Netzvorfall durch Laparotomie geheilt. Von Dr. v. Karwat in Strasburg i. Pr. S. 743.

Vom internationalen Gynäkologencongress, Rom, 15. bis 21. September 1902. Von Prof. Dr. M. Hofmeier in Würzburg. S. 744.

**Therapeutische Neuigkeiten:** Atrabilin in der Urologie. Von Dr. S. Goldschmidt in Berlin. S. 745. — Zur Verhinderung des Schnarchens. Von Geh. San.-Rath Dr. C. Küster in Berlin. S. 745. — Verschiedenes. S. 745.

**Correspondenzen und Erwiderungen:** Ueber die Lymphocyten der tuberkulösen Exsudate. Von Dr. A. Wolff in Königsberg i. Pr. S. 746. — Ueber neurasthenische Neuralgien. Von Dr. Th. Benda in Berlin und Erwiderung von Prof. Dr. E. Jendrassik in Budapest S. 747. — Zur sozialen Lage des Aerztestandes. Von Dr. Asylander. S. 748.

**Mittheilungen über Congresses.** S. 748.  
**Kleine Mittheilungen.** S. 748.

I. Aus dem städtischen Krankenhause Gitschinerstrasse in Berlin.

(Dirigirender Arzt: Prof. Dr. Litten.)

### Untersuchungen über Eiweisspräzipitine.

Zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Eiweissverdauung.<sup>1)</sup>

Von Dr. L. Michaelis, Assistenzarzt.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden im Laboratorium des städtischen Krankenhauses Gitschinerstrasse vorgenommen. Sie wurden mir nur durch das weitgehende Entgegenkommen meines Chefs, des Herrn Prof. Dr. Litten, ermöglicht, der mir in freigebigster Weise die reichlichsten Mittel des Laboratoriums zur Verfügung stellte. Ich spreche Herrn Prof. Litten dafür meinen ergebensten Dank aus.

Mit der Entwicklung der Immunitätslehre der letzten Jahre hat sich herausgestellt, dass die Antikörper im allgemeinen in zwei grosse Gruppen zerfallen, diejenigen, bei denen eine Isolirung in mehrere Bestandtheile noch nicht gelungen ist, und diejenigen, welche auf dem Zusammenwirken zweier trennbarer Stoffe beruhen, in der Ehrlich'schen Ausdrucksweise des Immunkörpers oder Amboceptors und des Complements. Zu den einfachen Antikörpern gehören auch die Eiweisspräzipitine, mit denen wir uns heute beschäftigen wollen.

Wenn man einem Thier der Spezies A einen Eiweisskörper, z. B. Blutserum der Thierspezies B injiziert, so entsteht in dem Blutserum des Thieres A ein Stoff, welcher das Eiweiss B im Reagenzglas ausfällt. Daher nennt man diese Antikörper der Eiweisstoffe Präzipitine. Auch die Wirkung von eigentlichen Antitoxinen kann sich darin äussern, dass sie mit dem Toxin einen Niederschlag geben, wie es jüngst Jacoby<sup>2)</sup> für das Ricin und sein Antitoxin nachgewiesen hat.

Die Geschichte der eigentlichen Eiweisspräzipitine ist sehr

jungen Datums. Tchistowitch<sup>1)</sup> wies nach, dass das Serum von Kaninchen, denen Aalserum injiziert worden ist, mit Aalserum im Reagenzglas einen Niederschlag giebt. Bordet<sup>2)</sup> erhielt auf dieselbe Weise ein Präzipitin für Milchcasein. Ehrlich war es, der zuerst auf die Spezifität derartiger Antikörper aufmerksam machte, indem er zeigte, dass das Serum von Kaninchen, denen Hühner-eiweiss injiziert wurde, nur Hühner-eiweiss fällt. Myers<sup>3)</sup> erhielt Präzipitine für Serumglobulin vom Schaf, Rind, für Hühner-eiweiss und Witte's Pepton. Wassermann<sup>4)</sup> führte zuerst grundlegend aus, dass diese Reaktionen streng spezifisch für die injizierte Eiweissart sind. Wassermann und Schütze<sup>5)</sup>, Uhlenhuth<sup>6)</sup>, Deutsch<sup>7)</sup>, Ziemke<sup>8)</sup> benutzen auf Grund dieser Erkenntniss die Präzipitine forensisch zur Erkennung von Menschenblut. Leclainche und Vallée<sup>9)</sup>, sowie Zuelzer<sup>10)</sup> erhielten die Reaktion auch mit eiweisshaltigem Harn. Schütze<sup>11)</sup> erhielt die Reaktion auch durch Injektion von Muskeleiweiss, welches er durch Kochen coagulirte und in Natronlauge löste.

Von den angeführten Thatsachen schien mir aufs höchste auffällig der Befund von Myers, dass er nicht nur mit eigentlichen Eiweisskörpern, sondern auch mit Witte's Pepton ein Präzipitin erhalten hat. Er beschreibt die Wirkung desselben folgendermaassen: es gebe mit dem Witte'schen Pepton einen Niederschlag, der in 2%iger Kochsalzlösung löslich sei, der Nieder-

<sup>1)</sup> Tchistovitch, Annales de l'Institut Pasteur 1899.

<sup>2)</sup> Bordet, Annales de l'Institut Pasteur 1899.

<sup>3)</sup> Myers, Centralblatt für Bakteriologie 1900 und Lancet, July 1900.

<sup>4)</sup> Wassermann, Verhandlungen des Congresses für innere Medizin 1900, S. 501.

<sup>5)</sup> Wassermann und Schütze, Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, No. 30.

<sup>6)</sup> Uhlenhuth, Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, No. 46; 1901, No. 6, 17, 30, 45.

<sup>7)</sup> Deutsch, Pariser Aerztecongress 1900, gerichtlich-medizinische Sektion.

<sup>8)</sup> Ziemke, Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 26 und 42.

<sup>9)</sup> Leclainche und Vallée, Semaine médicale 1901, No. 4.

<sup>10)</sup> Zuelzer, Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, No. 14.

<sup>11)</sup> Schütze, Zeitschrift für Hygiene u. Infektionskrankheiten 1901.

<sup>1)</sup> Vortrag, gehalten im Verein für innere Medizin in Berlin am 24. März 1902. Erste Mittheilung einer mit Dr. Carl Oppenheimer gemeinsam begonnenen Arbeit.

<sup>2)</sup> M. Jacoby, Ueber Ricinimmunität. Beitrag zur chemischen Physiologie und Pathologie I, 1901.

schlag gebe keine Biuretreaktion, wohl aber andere Eiweissreaktionen. Das Präzipitin werde bei 56° inaktiviert und durch Hinzufügen von frischem normalen Serum wieder aktiviert. Dieses Präzipitin würde sich nach Myers' Angaben daher an die combinirten, nicht an die einfachen Antikörper anschliessen, im Gegensatz zu den anderen Eiweisspräzipitinen.

Durch alle bisherigen Versuche ist festgestellt worden, dass die Präzipitine spezifisch sind, d. h., dass sie nur gegen die Eiweissart reagieren, durch welche sie hervorgerufen worden sind. Durch Injektion von Rinderserum erhält man immer nur ein Präzipitin für Rinderserum, nicht für Menschenserum etc.

Diese Spezifität ist jedoch nicht absolut streng. Die Präzipitine können auch ausser mit ihren spezifischen Eiweissarten mit solchen Eiweissarten reagieren, welche einer ähnlichen Thierspezies angehören. So fand Myers, dass das Präzipitin, welches er im Kaninchenserum durch Injektion von Schafserumglobulin erhielt, auch im Rinderserumglobulin eine, wenn auch geringe Trübung hervorruft, und umgekehrt. So zeigte auch Bordet, dass das Präzipitin gegen Hühnerserum auch gegen Taubenserum etwas reagiert, und Uhlenhuth erhielt durch Injektion von Hühner-eiweiss ein Präzipitin, das auch mit Taubeneiereiweiss etwas reagierte. Kowarski<sup>1)</sup> wies auf dieselbe Weise die Verwandtschaft zwischen verschiedenen Getreideeiweissarten nach. Wassermann und Schütze, sowie Stern<sup>2)</sup> zeigten, dass das Menschenserumpräzipitin auch gegen das Serum einiger Affenarten reagiert.

Die meisten Versuche wurden in der Weise angestellt, dass das Eiweiss den Thieren subkutan oder intraperitoneal injiziert wurde. Es ist jedoch Uhlenhuth (l. c.) auch gelungen, durch Verfütterung von Hühnereiereiweiss ein Präzipitin zu erhalten; es waren allerdings viel grössere Dosen nothwendig als bei subkutaner Einverleibung mit Umgehung des Magendarmkanals, und trotzdem war die Wirkung des erhaltenen Serums nur schwach. Dass es gelungen ist, bei Steigerung der Eiweissdosis auch durch Verfütterung einen Antikörper zu erzeugen, schien mir dafür zu sprechen, dass gerade die übermässig eingeführten, der Verdauung entgehenden Mengen des Hühnereiereiweiss es sind, welche die Bildung des Präzipitins auslösen, und nicht das regulär verdaute Eiweiss den Antikörper erzeugt. Die letzte Thatsache ist auch sonst schon höchst wahrscheinlich, denn da wir immer grosse Mengen, z. B. von Kukkasein in Form von Milch zu uns nehmen, so müsste ja jedes normale Menschenserum ein Präzipitin für Kukkasein enthalten, wenn dieser Eiweisskörper nicht im Magendarmkanal seiner Antikörper erzeugenden Fähigkeit verlustig ginge. Dabei ist vorläufig nicht zu entscheiden, ob das Eiweiss durch die abbauende Thätigkeit der Verdauungsenzyme oder durch die aufbauende Thätigkeit der Darmwandungen diese Eigenschaft einbüsst.

Dass in der That normales Menschenserum Kuhmilch nicht fällt, davon habe ich mich durch den Versuch überzeugt.

Meine eigenen Untersuchungen wurden an Kaninchen vorgenommen, denen ich zum Theil menschliches Serum in Form von Ascitesflüssigkeit, zum anderen Theil Rinderserum injizierte. Nachdem ich anfänglich geglaubt hatte, durch Injektion grosser Dosen rascher zum Ziele zu kommen, sah ich ein, dass man mit kleinen Dosen (10—20 ccm) mindestens ebenso gut zum Ziele kommt. Die Injektionen machte ich fast stets intraperitoneal. Wichtig ist es zur Erreichung eines kräftigen Präzipitins, dass man dem Thiere das Blut eine genügend lange Zeit nach der letzten Injektion entnimmt, 6—14 Tage danach. So erhielt ich einmal — allerdings nur einmal — ein sehr kräftiges Präzipitin, indem ich 14 Tage nach einer einmaligen Injektion von 20 ccm Rinderserum das Blut entnahm. Dasselbe Blut, am dritten Tage nach dieser Injektion zur Probe entnommen, enthielt keine Spur Präzipitin. Wiederum drei Wochen später war das Präzipitin wieder verschwunden. Im allgemeinen ist es rationell, die Injektionen 3—6 Wochen fortzusetzen, mit Abständen von 3—6 Tagen. Durch gewaltsam fortgesetzte, täglich wiederholte Dosen erreicht man durchaus nicht mehr als durch lange unterbrochene Injektionen. Auf diese Weise erhielt ich durch Injektionen menschlicher Ascitesflüssigkeit ein Präzipitin, das auf Ascitesflüssigkeit, pleuritisches Exsudat und durch Aderlass gewonnenes Menschenserum energisch wirkte. Durch Injektionen von Rinderserum erhielt ich ein auf Rinder-

serum und, wenn auch in viel geringerem Maasse, auf Hammelserum wirksames Präzipitin.

Die Wirkung des Präzipitins beim Vermischen mit dem spezifischen Eiweiss beginnt schon einige Sekunden nach dem Vermischen der Flüssigkeiten. In wenigen Minuten, besonders bei 37°, wird die Trübung erheblich stärker und bildet dann einen flockigen Niederschlag, der sich im Laufe einer oder mehrerer Stunden auf den Boden senkt und eine agglutinirte Masse bildet.

Da zum Eintritt mancher Eiweissfällungen Kalksalze nothwendig sind, wie zur Fibrinabscheidung, zur Kaseingerinnung, und nach einer soeben publizirten Angabe<sup>1)</sup> zur Abscheidung des Niederschlages, den Laktoserum mit Milch giebt, so liess ich die beiden gegen einander reagirenden Flüssigkeiten auf einander einwirken, nachdem ich sie vorher durch oxalsaures Kali völlig entkalkt hatte. Ich prüfte die mit oxalsaurem Kali behandelten und klar sedimentirten Flüssigkeiten auf ihre völlige Kalkfreiheit und vermischte sie dann. Dabei zeigte sich, dass der Niederschlag genau so gut zu Stande kommt wie bei Anwesenheit von Kalk.

Der Niederschlag ist in verdünnten Säuren und Alkalien löslich. Beim Neutralisiren des Lösungsmittels fällt er wieder aus.

Das Präzipitin wird durch zweistündiges Erwärmen auf 52° nicht alterirt. Zweistündiges Erwärmen auf 68° vernichtet seine Wirkung fast vollkommen. Normales frisches Kaninchenserum ist dann nicht im Stande, es zu reaktiviren.

Meine nächsten Untersuchungen erstreckten sich auf Versuche, das Präzipitin aus dem Serum zu isoliren. Ich konnte dabei auf Erfolg rechnen, weil es schon mehreren Autoren gelungen ist, Antikörper von einem grossen Theil der nicht wirksamen Eiweissstoffe des Serums zu trennen. So fanden unter anderen Brieger und Ehrlich<sup>2)</sup> das Tetanusantitoxin in der Milch in einer ganz bestimmten Fraktion des Eiweiss, nämlich derjenigen, welche bei einer Sättigung mit Ammonsulfat zwischen 27 und 30% ausfällt. Freund und Sternberg,<sup>3)</sup> sowie Seng<sup>4)</sup> konnten das Diphtherieantitoxin durch Sättigung mit Magnesiumsulfat wie durch Halbsättigung mit Ammonsulfat ausfällen. Ide und Lemaire<sup>5)</sup> fanden das Diphtherieantitoxin in der Eiweissfraktion, welche zwischen 26 und 44% Sättigung mit Ammonsulfat fällt. Jacoby fand das Antiricin im Kaninchenserum in der Fraktion, die durch  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{3}$  Sättigung mit Ammonsulfat ausfällt. Wie man sieht, haben alle diese Antikörper die Fällungsbedingungen der Globuline, niemals die der Albumine. Sehr eingehend hat sich Pick<sup>6)</sup> damit beschäftigt, die Bakteriencoaguline durch fraktionirte Aussalzung zu isoliren, und fand sie stets unter den Globulinen, wenn auch in wechselnden Fraktionen derselben.

Auch bei meinen Versuchen fand ich das Präzipitin stets in der Fraktion des Serums, die durch Halbsättigung mit Ammonsulfat fällt, d. h. unter den Globulinen. Ich versuchte, das Präzipitin aber noch mehr zu isoliren, indem ich die Globuline wiederum in zwei Fraktionen zerlegte, 1. zwischen 0 und  $\frac{3}{10}$  Sättigung mit Ammonsulfat, 2. zwischen  $\frac{3}{10}$  und  $\frac{5}{10}$  Sättigung. Die durch die entsprechende Mischung mit concentrirter Ammonsulfatlösung erhaltenen Niederschläge wurden auf ein Filter gebracht, mit entsprechender Ammonsulfatlösung nachgewaschen, in Wasser gelöst und dialysirt. Die beim Dialysiren etwa ausfallenden Globuline wurden dann durch möglichst wenig Kochsalz wieder in Lösung gebracht.

Es zeigte sich nun, dass die erste Fraktion fast das ganze Präzipitin enthält, während die zweite nur noch Spuren zu erkennen gab.

Auf der anderen Seite wollte ich jetzt feststellen, ob das Präzipitin auf alle Eiweissarten des Rinder-, bzw. Menschenserums gleich einwirkt oder ob da auch Unterschiede bestehen.

Ich zerlegte daher das Rinderserum, bzw. die Ascitesflüssigkeit durch Halbsättigung mit Ammonsulfat zunächst wieder in Globulin und Albumin, dialysirte beide und prüfte sie gegen wirksames Präzipitin. Da fand sich, dass ebenso wie das fallende Prinzip, so auch der fällbare Eiweisskörper in den Globulinen enthalten ist, und zwar erhielt ich mit den Albuminen auch nicht

<sup>1)</sup> Paul Th. Müller, Münchener medizinische Wochenschrift 1902, No. 7.

<sup>2)</sup> Brieger und Ehrlich, Zeitschrift für Hygiene 12.

<sup>3)</sup> Freund und Sternberg, Zeitschrift für Hygiene 1899.

<sup>4)</sup> Seng, ebenda.

<sup>5)</sup> Ide und Lemaire, Archives de Pharmacodynamie 1899.

<sup>6)</sup> Hofmeister's Beiträge 1901.

<sup>1)</sup> Kowarski, Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 27.

<sup>2)</sup> Stern, Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 9.

eine Spur von Trübung. Das aus Rinderserum gewonnene Globulin zerlegte ich nun in dieselben beiden Fraktionen, in die ich das Präzipitin enthaltende Kaninchenserum zerlegt hatte, und da fand sich der fällbare Eiweisskörper fast ganz in der zweiten Fraktion wieder, in sehr viel geringerem Maasse in der ersten. Diesen Befunden entsprechend war das Resultat, wenn ich die drei Fraktionen (die beiden Globulinfraktionen und die eine Albuminfraktion) des präzipitinhaltigen Kaninchenserums gegen die drei Fraktionen des Rinderserums in allen Combinationen einwirken liess.

Wenn ich die Fraktionen des Kaninchenserums mit A, B, C, und die des Rinderserums mit a, b, c bezeichne, so reagierte bei weitem am stärksten A gegen b. Viel weniger reagierte A gegen a, B gegen a, B gegen b. Gar nicht reagierte A gegen c, B gegen c, C gegen c.

Also: nicht nur das fällende, sondern auch das fällbare Prinzip besitzt die Aussalzungseigenschaften der Globuline.

Wenn ich somit festgestellt hatte, dass die fällbaren Eiweisskörper Globuline sind, so musste sich naturgemäss sofort die Frage aufdrängen: was entsteht, wenn man den Kaninchen das reine Globulin injiziert, und was entsteht, wenn man ihnen das reine Albumin injiziert? Die Beantwortung der ersten Frage ist von vornherein leicht vorauszusehen, ausserdem hatte schon Myers zu seinen Versuchen Globulin aus Schaf- und Rinderserum verwendet und ein Präzipitin erhalten. Auch ich erhielt durch mehrmalige Injektion von reinem Globulin aus Rinderserum, das ich mir durch halbe Sättigung mit Ammonsulfat, Lösen des Niederschlages und kurzes Dialysiren hergestellt hatte, mit Leichtigkeit ein Präzipitin, welches Rinderserumglobulin, nicht aber Rinderserumalbumin fällte.

Viel interessanter war aber die Frage: was entsteht, wenn man dem Thier das reine Albumin injiziert? Ich stellte mir aus Rinderserum das reine Albumin her, indem ich die Globuline durch Halbsättigung mit Ammonsulfat und Filtriren entfernte und die Restflüssigkeit acht Tage lang gegen fliessendes Wasser dialysirte. Zunächst constatirte ich, dass dieses Albumin durch gewöhnliches, stark wirkendes Präzipitin, entsprechend meinen früheren Versuchen, absolut unfällbar ist. Dieses Albumin injizierte ich nun einem Kaninchen wiederholt und erhielt nach 16 Tagen ein Serum, welches sowohl mit Albumin wie auch mit Globulin aus Rinderserum in gleicher Weise einen flockigen, charakteristischen Niederschlag gab. Wirkungslos erwies sich dieses Serum auf Menschenserum sowie auf Hühnereiereiweiss.<sup>1)</sup> Sowohl das auf Globulin wie das auf Albumin wirkende Präzipitin fand sich unter dem Globulin des aktiven Serums wieder.

Diese auffällige Thatsache kann ich vorläufig nur constatiren, ohne sie näher deuten zu können. Wir haben hier den interessanten Befund, dass man durch Injektion eines Eiweisskörpers (Serumalbumin) einen Antikörper erhält, der nicht nur auf das injizierte Eiweiss, sondern auch auf eine andere Eiweissart (das Serumglobulin), wenn auch desselben Thieres, einwirkt. Die Frage, warum bei der Injektion von Rindervollserum nur das Globulin ein Präzipitin erzeugt, nicht aber das Albumin, kann ich vorläufig noch nicht beantworten. Vielleicht ist der Unterschied nur quantitativ, vielleicht erhält man schliesslich durch immer weiter fortgesetzte Injektion von Rindervollserum auch ein Präzipitin für Rinderserumalbumin. Mir ist dies bei neun Wochen lang fortgesetzten Injektionen von Rindervollserum bis jetzt nicht gelungen, während die nur zwei Wochen dauernde, im ganzen viermal wiederholte Injektion von reinem Albumin in ziemlich geringen Dosen (8—9 ccm, berechnet auf das ursprüngliche Volumen des Serums) das soeben beschriebene Präzipitin entstehen liess. Nolf<sup>2)</sup> hat angegeben, dass er durch Injektion von reinem Serumalbumin kein Präzipitin erhalten konnte. Er hat das Albumin aber anders hergestellt als ich. Er sättigte das Serum mit Magnesiumsulfat und fällte aus dem Filtrat das Albumin durch Essigsäure.

Die nächste Untersuchung erstreckte sich auf die Prüfung der Resistenz sowohl des Präzipitins wie des durch dasselbe fällbaren Eiweisskörpers gegen die Pepsinverdauung.

<sup>1)</sup> Anmerkung während der Korrektur. In einer ganz kurzen vorläufigen Mittheilung (Fortschritte der Medizin 1901) hat Ide von ähnlichen Versuchen berichtet, die Leblanc ausführlicher publizirt hat, die mir aber noch nicht zugänglich gewesen sind. Das Resultat dieser Autoren scheint von dem meinigen darin abzuweichen, dass sie für die verschiedenen Eiweissarten streng spezifische Präzipitine erhalten haben.

<sup>2)</sup> Annales de l'Institut Pasteur 1900.

Die bisher gegen verdauende Enzyme untersuchten Antikörper erwiesen sich als äusserst resistent gegen die Verdauung. Das wies H. Buchner<sup>1)</sup> für Bakteriantitoxine, Jacoby für das Antiricin nach. Um so auffälliger war der Befund, den ich bei dem Präzipitin erheben konnte. Ich versetzte einige Kubikcentimeter des wirksamen Kaninchenserums mit etwas Pepsin und einer berechneten Menge von Normalsalzsäure, andere zur Kontrolle nur mit Pepsin oder nur mit Salzsäure. In verschiedenen Abständen unterbrach ich die Verdauung durch Neutralisation. Die blosse Einwirkung des Pepsins, ebenso die blosse Einwirkung der Salzsäure hatte gar keinen Einfluss auf das Präzipitin. Dagegen war durch einstündige Einwirkung von Pepsin und Salzsäure gemeinschaftlich das Präzipitin spurlos verschwunden.

Es besteht die Möglichkeit, dass aus dem Präzipitin bei der Verdauung ein „Präzipitoid“ entstanden sei in derselben Weise, wie durch schädigende Einflüsse aus einem Toxin ein Toxoid (nach Ehrlich) wird, ein Körper, der die Bindungsfähigkeit an die Antitoxine besitzt, selbst aber nicht mehr giftig ist. So wäre auch denkbar, dass durch die Pepsinverdauung aus dem Präzipitin ein Körper entsteht, der zwar die Bindungsfähigkeit zum Globulin besitzt, es aber nicht ausfällt. Die Anwesenheit eines solchen Körpers könnte man dadurch nachweisen, dass Globulin, welches vorher mit einem Ueberschuss von verdautem Präzipitin behandelt worden ist, nachher nicht mehr fällbar wäre durch unverdautes Präzipitin.

Diese Versuche sind aber technisch mit ausserordentlichen Schwierigkeiten verbunden. Wendet man wenig verdautes Präzipitin an, so wirkt nachträglich zugefügtes unverdautes Präzipitin in unveränderter Weise. Das ist aber nicht beweisend, denn man muss eben einen Ueberschuss des verdauten Präzipitins anwenden, um alles fällbare Globulin abzusättigen. Durch diesen Ueberschuss wird aber die ganze Flüssigkeit mit einem inaktiven, stark eiweisshaltigen Medium verdünnt, welches, wie ich mich durch Controllversuche überzeugt habe, die Bildung des Niederschlages auch sonst stark hemmt. Also wenn man eine geringe Menge fällbaren Globulins mit einem grossen Ueberschuss von verdautem Präzipitin behandelt, so verliert zwar das Globulin seine Fähigkeit, durch unverdautes Pepsin gefällt zu werden, aber ich kann aus den erwähnten Gründen dies nicht als einen zwingenden Beweis dafür ansehen, dass das verdaute Präzipitin ein „Präzipitoid“ sei. Anlass, nach einem solchen „Präzipitoid“ zu suchen, gaben mir die eleganten Versuche von Jacoby, welcher aus dem Ricin durch fünftägige Pepsinverdauung ein Toxoid, wenigstens in Bezug auf die agglutinirende Wirkung des Ricins, erhielt. Er hat den Nachweis allerdings nicht auf dem von mir versuchten Wege, sondern mit einer nur gerade beim Ricin anwendbaren Methodik erbracht.

Soweit erstrecken sich meine Verdauungsversuche mit Präzipitin. Auf der andern Seite untersuchte ich jetzt, wie sich unverdautes Präzipitin gegen das verdaute spezifische, fällbare Eiweiss verhält. Ich versetzte Rinderserum mit Pepsin und Salzsäure in verschiedener Menge und neutralisirte die Mischung in verschiedenen Abständen, so dass ich verschiedene Gemische von Albumosen und Pepton erhielt. Alle diese verdauten Flüssigkeiten erwiesen sich als völlig refraktär gegen das Präzipitin. Ja sogar zweimal unterbrach ich die Verdauung schon zu einer Zeit, wo noch reichlich coagulirbares Eiweiss vorhanden war. Auch dieses Gemisch erwies sich nach der Neutralisation als nicht mehr fällbar durch Präzipitin. Der fällbare Eiweisskörper ist also ausserordentlich leicht verdaulich.

Auch hierbei muss man sich sofort wieder die Frage stellen, ob das Pepton überhaupt nicht mehr bindungsfähig ist an das Präzipitin, oder ob es nur unfällbar geworden ist. Direkte Versuche im Reagenzglas führten auf dieselben Schwierigkeiten, wie ich ihnen bei dem verdauten Präzipitin begegnet war. Aber hier giebt es noch einen anderen Weg. Wenn nämlich die Peptone an das Präzipitin noch bindungsfähig sein sollten, wenn sie also, im Ehrlich'schen Sinne gesprochen, dieselben haptophoren Seitenketten wie das unverdaute Eiweiss enthalten, so muss die Injektion von Peptonen einen Antikörper hervorrufen, der nicht nur bindungsfähig an Pepton, sondern auch an den Muttereiweisskörper des Peptons ist. Auf diese Weise müsste man also durch Injektion von Pepton ein Präzipitin, wenn auch vielleicht nicht gegen das Pepton, so doch sicher gegen sein Muttereiweiss

<sup>1)</sup> H. Buchner, Münchener medizinische Wochenschrift 1894.

erhalten.<sup>1)</sup> Ich stellte deshalb einen Thierversuch in diesem Sinne an. Ich injizierte mehreren Kaninchen bis zu sechs Wochen lang eine 10%ige Lösung von Merck'schem Eierpepton. Dies Fabrikat wird, wie mir die Fabrik mittheilte, in einer für meinen Versuch völlig einwandfreien Weise hergestellt. Es wird durch Pepsinsalzsäureverdauung aus Eiweiss gewonnen, mit Soda neutralisirt, das gebildete Kochsalz durch Dialysiren entfernt und das Präparat nach dem concentriren im Vacuum durch Alkohol<sup>2)</sup> gefällt. Dieses Präparat ist in kaltem Wasser nicht ganz vollkommen löslich, in heissem Wasser so gut wie vollständig löslich (Albumose). Ich verwandte zur Injektion theils das klare Filtrat der 10%igen Lösung, theils die unfiltrirte Lösung, durch Chloroform sterilisirt.<sup>3)</sup> Ich injizierte subkutan. Mehrere Thiere gingen unter der giftigen Wirkung der Albumose allmählich zu Grunde; einige Thiere brachte ich jedoch durch, eins entblutete ich nach sieben Wochen.

Das Serum dieser mit Eierpepton vorbehandelten Thiere zeigte nun in keinem Falle irgend welche Reaktion gegen Eierweiss. Daraus folgt, dass das Eierpepton diejenigen Seitenketten, welche in dem Molekül des Eiereiweiss die Erreger der Präzipitinbildung sind, nicht mehr besitzt, dass sie durch die Pepsinverdauung zerstört worden sind.

Das führt uns sofort auf die folgende Frage: sind die Peptone befähigt, wenn keine Antikörper gegen ihr Muttereiweiss, so doch Antikörper gegen sich selbst zu erzeugen? Erhält man ein Präzipitin für Pepton, wenn man Pepton injiziert? Besitzt das Pepton, wenn nicht die haptophoren Seitenketten des Muttereiweiss, so doch eigene haptophore Seitenketten?

Von der richtigen Beantwortung dieser Kapitalfrage hängt von nun an unsere ganze Anschauung über das Wesen der Eiweissverdauung ab, und in Anbetracht der Wichtigkeit dieser Frage will ich vorsichtig zu Werke gehen und mich nicht auf Grund der beschränkten Versuche, die ich in wenigen Monaten machen konnte, auf ja oder nein festlegen. Aber ich will auseinandersetzen, was die in der Litteratur vorliegenden Angaben und meine eigenen Versuche bisher ergeben haben.

In der Litteratur liegt zunächst die eigenthümliche oben erwähnte Angabe von Myers<sup>4)</sup> vor, welcher ein Präzipitin für Witte's Pepton erhalten haben will. Es hat nach seinen Angaben recht abweichende Eigenschaften von den gewöhnlichen Präzipitinen. Es soll thermostabil, durch normales frisches Serum reaktivirbar sein, und das Präzipitat soll keine Biuretreaktion geben. Diese eigenthümlichen Angaben erregten auch bei Buchner und Geret<sup>5)</sup> lebhaftes Interesse und veranlassten diese Autoren zu einer Nachprüfung. Auch sie erhielten durch auffällig geringfügige Peptoninjektionen ein Serum, welches mit 2%igen Peptonlösungen einen Niederschlag gab, der nicht die Biuretreaktion zeigte. Bei näherer Prüfung, in ihrem zweiten Aufsätze, wiesen die Autoren jedoch nach, dass dieser Niederschlag nichts weiter als — Baryumsulfat ist, herrührend von einem geringen Barytgehalt des Peptons und einem vermehrten Sulfatgehalt des Serums der vorbehandelten Thiere. Einen spezifischen Antikörper erhielten die Autoren nicht.

Meine eigenen Versuche stellte ich ausser mit dem erwähnten Merck'schen Eierpepton auch noch mit „Peptonum siccum Riedel“ an, einem Albumosengemisch aus Rinderfibrin. Beide Präparate sind baryumfrei, und dementsprechend erhielt ich den Niederschlag von Baryumsulfat niemals. Im ganzen habe ich acht Kaninchen für diese Peptonversuche verbraucht. Eins ging in Folge der Giftigkeit des Peptons in den ersten Tagen ein, die meisten wurden trotz vorsichtigster Injektion nach 14 Tagen deutlich krank, bei einem gelang es mir, die Behandlung auf 34 Tage auszudehnen. Es war mit Eierpepton behandelt.

Niemals erhielt ich in dem Serum dieser Thiere ein Präzipitin für Pepton.

<sup>1)</sup> Mit Pepton bezeichne ich jetzt ganz allgemein die peptischen Spaltungsprodukte der Eiweisskörper, gleichviel ob Albumose oder echtes Pepton.

<sup>2)</sup> Vorher überzeugte ich mich, dass durch Alkohol gefälltes und wieder in Wasser gelöstes Rinderserum seine spezifische Fällbarkeit nicht einbüsst.

<sup>3)</sup> Auch die injizirten Sera hielt ich mit etwas Chloroformzusatz vorrätzig. — <sup>4)</sup> l. c.

<sup>5)</sup> H. Buchner und Geret, Münchener medizinische Wochenschrift 1902, No. 7.

Einer gegentheiligen Angabe in der Litteratur muss ich noch gedenken. Kowarski (l. c.) erhielt durch Injektion von pflanzlichen, in Weizenmehl enthaltenen Albumosen ein Präzipitin. Jedoch sind diese natürlichen Albumosen der Samen wahrscheinlich doch nicht einfach mit den Albumosen der Pepsinverdauung zu identifiziren, und es scheint mir deshalb der Befund von Kowarski mit der von mir aufgeworfenen Frage nichts zu schaffen zu haben.

Immerhin muss ich zugeben, dass meine negativen Resultate keinen zwingenden Beweis liefern. Vielleicht glückt es unter Veränderung der Bedingungen doch noch, ein Präzipitin für Albumosen und Peptone zu erhalten. Aber das eine ist jetzt schon ganz gewiss: so einfach wie mit unverdauten Eiweisskörpern ist es nicht zu erreichen; auf jeden Fall besteht ein prinzipieller Unterschied in der Antikörper erzeugenden Eigenschaft des Eiweiss und der seiner peptischen Spaltungsprodukte. Und auch das ist sicher: wenn es sich doch noch herausstellen sollte, dass Peptone Antikörper erzeugende Seitenketten besitzen, so sind es jedenfalls andere als die der genuinen Eiweisskörper, da die Eiweisspräzipitine auf Peptone der injizirten Eiweisskörper nicht fällend wirken.

Gleichviel, ob es nun doch noch gelingen sollte, Präzipitine für Pepton zu erhalten oder nicht, kann man doch schon aus diesen Versuchen einen Schluss auf das Wesen der Eiweissverdauung ziehen. Eine Aufgabe der Eiweissverdauung ist es ja natürlich, ungelöste Eiweisskörper zu lösen. Aber warum werden auch gelöste Eiweisskörper peptonisirt? Warum wird das leicht lösliche Kasein der Milch erst durch das Labferment niedergeschlagen und dann auf Umwegen erst durch die Verdauungsenzyme abgebaut und durch die Zellthätigkeit der Darmwand (Salvioli, Neumeister, Hofmeister, Heidenhain u. a.) wieder zu Eiweiss aufgebaut? Das geschieht, um das Eindringen der körperfremden, dem Organismus nicht angepassten Eiweissstoffe zu verhindern. Das **körperfremde** Eiweiss wird durch die Verdauungsenzyme der körperfremden, Antikörper erzeugenden Eigenschaft beraubt, in die indifferenten<sup>1)</sup> peptischen Spaltungsprodukte zerlegt, und diese werden in der Darmwand zu **körpereigenen** Eiweissstoffen aufgebaut.

Das ist wohl auch der teleologische Sinn der Labwirkung auf die Milch. Wie nämlich aus den Versuchen von Uhlenhuth hervorgeht, tritt bei der Einführung sehr grosser Mengen gelöster Eiweisskörper (Hühnereiereiweiss) doch noch die Bildung von Präzipitinen ein. Das kommt daher, dass ein Theil des gelösten Eiweiss unverdaut resorbirt wird. Der exakte biologische Nachweis, dass per os aufgenommenes Hühnereiereiweiss wirklich der Verdauung entgehen und im Harn unverändert wiedererscheinen kann, ist jüngst von Ascoli<sup>2)</sup> erbracht worden.

Derjenige Eiweisskörper, welchen wir am meisten von Kindheit an in gelöstem Zustande aufzunehmen gewohnt sind, ist das Milchkasein. Die Aufnahme von grossen Mengen körperfremden Milchkaseins, z. B. in Form der Kuhmilch, würde eine Schädigung des Organismus sein, wenn das Milchkasein nicht zunächst einmal durch die Gerinnung im Magensaft an der Resorption im unverdauten Umstande gehindert und damit seiner Eigenschaft als körperfremdes Eiweiss beraubt würde.