XXIX.

Aus dem physiologischen Institut und der med. Klinik in Jena.

Ueber die Wirkungen von Albumosen verschiedener Herkunft, sowie einiger diesen nahestehender Substanzen.

Von

L. Krehl und M. Matthes.

(Mit 4 Curven.)

Die Albumosen und einige andere diesen nahe stehende Eiweiss-derivate, wie z. B. das Histon, haben in der letzten Zeit mehrfach das Interesse der Physiologen und Pathologen in Anspruch genommen. Wir erinnern nur an die Kühne'sche Analyse des Tuberculins und an die neueren Arbeiten über Blutgerinnung, die seitens der Kossel'schen Schule veröffentlicht wurden.

Auch wir haben theils unabhängig von einander, theils gemeinsam in früheren Arbeiten uns mehrfach bereits mit diesen Körpern beschäftigt und namentlich die Wirkungen derselben auf den gesunden und inficirten Organismus, sowie ihre Beziehungen zum Fieber zu studiren versucht.

Bei diesen Versuchen haben sich nun einige Fragestellungen unmittelbar ergeben, die in unseren früheren Arbeiten bereits angedeutet sind und deren möglichst vollkommene Beantwortung der Zweck dieser Arbeit sein soll.

Wir hatten nachweisen können, dass derartige Körper, namentlich wenn dieselben eine gewisse Hydrationsstufe erreicht haben, fiebererregend wirken, und zwar in verschiedener Art diese Wirkung, die der eine von uns mit der des Tuberculins verglichen hat, äussern. Es waren in dieser Richtung bisher aber nur die Albumosen des Fibrins untersucht und es war nun zunächst zu entscheiden, ob nur diese oder auch die aus einem anderen Ausgangsmaterial entstandenen Hydrationsproducte diese auffälligen Reactionen hervorzubringen im Stande seien, mit anderen Worten: ob diese Wirkungen überhaupt allen Albumosen bestimmter Hydrationsstufe, welche sich unseren Differenzirungsreagentien gegenüber gleich verhalten, eigen seien.

Andrerseits hatten eine Reihe andererorts veröffentlichter Versuche über die febrile Albumosurie ¹⁾ uns gelehrt, dass im Harn Fiebernder gelegentlich histonartige Körper vorkommen, und deswegen musste natürlich auch das Histon, sowie die Verbindung mit Nucleoalbumin, in welcher es in der Zelle auftritt, das Nucleohiston, in den Kreis dieser Versuche einbezogen werden.

Schliesslich aber war noch zu entscheiden, ob die Reactionen, welche wir durch Albumosen im Körper hervorzurufen im Stande waren, nicht auch durch specifisch wirkende, bacteriell oder als Product des Pflanzenwachsthum's entstandene giftige Körper, und zwar schon in kleinen Dosen, erzeugt werden könnten.

Für das Tuberculin hat der eine von uns eine derartig specifische Wirkung auszuschliessen versucht, aber das Tuberculin ist zur Entscheidung dieser Frage nicht recht geeignet, weil immerhin, um ein tuberculöses Thier zu tödten, doch eine ziemlich grosse, von der Dosirung der Albumosen nicht so sehr verschiedene Gabe desselben nöthig ist. Wir mussten dazu differentere Substanzen untersuchen und haben wegen ihres der Albumosenwirkung ähnlichen Einflusses auf die Blutgerinnung einige nach Kobert's Angaben albumosenartige Pflanzengifte, nämlich Abrin und das Ricin, gewählt, namentlich da über diese bereits einige wichtige Vorarbeiten uns zur Verfügung stehen.

Diese drei Fragestellungen waren also gegeben, wir gehen nunmehr zur Schilderung unserer Versuche über, welche sich dieselben zu beantworten bemühen.

I. Versuche mit Albumosen verschiedener Herkunft.

Es hatte sich durch vergleichende Prüfungen früher bereits ergeben, dass die weiter hydrierten Albumosen stärker wirken als die primären. Da die Darstellung der am weitesten vorgeschrittenen Hydrationsstufe, der Peptone aber ausserordentlich umständlich ist und namentlich die Verwendung des schwer entfernbaren und giftigen Ammoniumsulfates dabei unumgänglich bleibt, so haben wir uns begnügt, die Deuteroalbumosen darzustellen, besonders auch weil uns über diese die meiste Erfahrung zur Seite stand.

Wir wählten als Ausgangsmaterial Eieralbumin, frisches Muskelfleisch und, um auch ein Nucleoalbumin zu untersuchen, das Casein, und stellten daraus durch Pepsinverdauung Deuteroalbumosen dar.

Andrerseits versuchten wir aus Fibrin durch länger dauernde Wirkung gespannten Dampfes und Salzsäure nicht nur Atmidalbumose,

1) Krehl und Matthes, Archiv f. klin. Medicin. Bd. LV.

sondern auch Deuteroalbumose zu gewinnen, weil es naturgemäss von Wichtigkeit war, eine Entscheidung zu treffen, ob eine so ohne jede Fermentwirkung und Fermentbeimischung dargestellte Albumose mit den früher erprobten Verdauungsalbumosen in ihren Wirkungen übereinstimmen würde.

Die Isolirung der Deuteroalbumosen von anderen Spaltungsproducten wurde nach der von Neumeister angegebenen und von Matthes¹⁾ bereits früher benutzten Methode durchgeführt.

Beiläufig mag erwähnt werden, dass wir die Angaben Salkowski's²⁾ über den Phosphorgehalt der aus Casein gewonnenen Albumose durchaus bestätigen können.

Die anderen Albumosen dagegen erwiesen sich als phosphorfrei. Unsere Präparate stellten sich ziemlich gleichende, weissliche oder weisslich-gelb gefärbte Pulver dar, welche in Wasser leicht löslich waren, und deren Lösung durch neutrales Kupfersulfat nicht gefällt wurde. Sie waren sämmtlich fast völlig frei von Kochsalz, enthielten aber Kalk in verschiedenen Mengen.

Als Versuchsthiere wurden nur Meerschweinchen gewählt, weil diese Thiere besonders gegenüber der Verdauungsalbumose aus Fibrin sich empfindlich gezeigt hatten.

Es liess sich nun, wie die beistehenden Curven lehren, leicht erweisen, dass die physiologische Wirkung aller dieser Substanzen die gleiche war und höchstens unbedeutende quantitative Unterschiede durch die Wahl des Ausgangsmateriales bedingt sind. Sie entsprechen völlig der Wirkung der früher beschriebenen Verdauungsdeuteroalbumose aus Fibrin und lassen sich demgemäss etwa als folgende charakterisiren.

Bei gesunden Meerschweinchen erzeugen grössere Dosen (0,5) ein mehrstündiges Fieber, tuberculöse Thiere dagegen collabiren auf derartige Dosen unter jähem Sinken der Temperatur. Auf kleine Dosen (0,02—0,05) reagiren tuberculöse Thiere dagegen fieberhaft.

Auch die Sectionsbefunde der gestorbenen tuberculösen Thiere deckten sich untereinander und mit den früher beschriebenen nach Vergiftung mit Deuteroalbumose aus Fibrin völlig. Sie zeigen im Wesentlichen eine starke Hyperämie aller tuberculös erkrankten Theile, sowie eine solche der Bauchorgane überhaupt, sind also den bei Tuberculinvergiftung gefundenen sehr ähnlich.

Es scheint nach diesen Befunden, als ob in der That dieser Symptomencomplex als ein allen Deuteroalbumosenvergiftungen eigener auf-

1) Archiv f. klin. Medicin. Bd. LIV.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1894. Nr. 47.

gefasst werden dürfte und als ob die Verschiedenheit des Ausgangsmateriales keine beträchtliche Rolle spielte.

Curve 1.

Tuberculöse Meerschweinchen (3 Wochen)
circa 300 g. Deuteroalbumose aus Fibrin
durch Dampf und HCl hergestellt.
1 = 0,5 g subcutan
2 = 0,05 g "

Curve 2.

Tuberculöse Thiere (3 Wochen) erhalten
1 = 0,5 g } Deuteroalbumose aus
2 = 0,05 g } Eieralbumin.

Curve 3.

Tuberculöse Thiere (21 Tage) deutlich an
Körpergew. abgenommen ca. 300 g schwer.
Deuteroalbumose } 1 = 0,5 g subcutan
aus Casein } 2 = 0,05 g "

Curve 4.

Tubercul. Meerschweinchen (20 Tage).
Deuteroalbumose aus Muskelfleisch
1 = 0,5 g subcutan
2 = 0,05 g "
1 ca. 0,5 g, auffällige Anfangserholung.

Nun hat Spiegler¹⁾ bekanntlich eine Tuberculinreaction an Lupösen nach Einverleibung der verschiedensten Substanzen gesehen; allerdings fieberten die Versuchspersonen nicht, sondern zeigten nur eine Localreaction. Und Eber²⁾ konnte bei tuberculösen Thieren durch eine kräftige Hautreizung sogar typisches Reactionsfieber erzielen.

Der eine von uns sah, dass tuberculöse Thiere nach Injectionen von steriler Milch starben und eine, wenn auch nicht sehr starke, so doch immer deutliche Localreaction der tuberculös veränderten Theile darboten.

Es könnte danach also scheinen, als ob diese Reaction nicht nur dem Tuberculin und den Albumosen, sondern einer Reihe von Körpern zukäme.

Allein diese Frage ist nicht ohne Weiteres zu entscheiden, wenn man sich erinnert, dass wir früher folgenden sehr merkwürdigen Befund erheben konnten: Einem gesunden Mann, dessen Urin vorher untersucht war, wurden zwecks Heilung einer Hydrocele unter peinlichster Asepsis Jodtinctur in den Hydrocelensack gespritzt und während des diesem Eingriff bekanntlich regelmässig folgenden Fiebers erscheinen reichlich Deuteroalbumosen im Urin, um mit dem Fieberabfall wieder zu verschwinden. Ganz ähnliche Befunde sind neulich aus Maragliano's Klinik von Piccini³⁾ beschrieben worden; derselbe sah nach Einspritzung von Guajacol Albumosen im Urin auftreten.

Wenn nun neuerdings⁴⁾ nach Injection der verschiedensten Stoffe Temperatursteigerungen beobachtet wurden, so müsste man angesichts der genannten Thatfachen den Harn controlliren und feststellen, ob nicht durch Einverleibung derartiger Körper, wie sie z. B. Spiegler und Eber anwendeten, etwa auch Albumosen im Harn entstehen. Wir hoffen über diesen Punkt bald eine Mittheilung bringen zu können, vorläufig aber würde uns die Verfolgung dieser Frage zu weit von unserem Thema entfernen.

2) *Versuche mit Nucleohiston und Histon.*

Uns interessirte vielmehr, wie wir oben betonten, die Wirkung der im Körper selbst vorkommenden und im Urin aufgefundenen Stoffe, von denen sich annehmen lässt, dass sie durch Zerfall von Gewebe

1) Centralbl. f. klin. Medicin 1893.

2) Deutsche Zeitschr. f. Thiermed. Bd. XXI.

3) Peptonuria da sostanze medicamentose. Gazzetta degli ospedali e dell cliniche 1893. No. 26.

4) Vgl. Winternitz, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXV. Krehl, Ebenda.

in den Kreislauf gelangen könnten, das Nucleohiston, der Hauptbestandtheil der Rundzellen, und seine Derivate.

Wir stellten uns dasselbe nach der von Kossel¹⁾ und Lilienfeld²⁾ angegebenen Weise dar. Im Anfang haben wir das Präparat, wie es Lilienfeld für die Elementaranalyse vorschreibt, mit Alkohol und Aether völlig erschöpft, man erhielt auf diese Weise ein schneeweisses Pulver; dasselbe löst sich aber in wenig alkalischer Flüssigkeit nur schlecht und deswegen haben wir später das Präparat nicht mehr mit Alkohol und Aether behandelt.

Zunächst mögen die Versuche mit dem völlig gereinigten Präparat angeführt werden.

Dieselben ergaben für gesunde Thiere, wenn die gleichen Dosen wie von den Albumosen eingespritzt wurden, im Allgemeinen, wie eine beiliegende Curve erweist, keine Temperatursteigerungen, nur in einem Falle haben wir ein Fieber gesehen, für das wir eine Erklärung nicht geben können.

Beispiele:

Gesundes Thier, mit 0,5 Nucleohiston be- handelt	39,1	39,7	39,5	39,2	39,5	38,3	lebt.
	38,2	40,3	40,5	40,5	40	39,5	37,2 lebt.

Tuberculöse Thiere wurden in ihrer Temperatur dagegen in den ersten 10 Stunden nicht beeinflusst, aber sie starben in der folgenden Nacht.

Beispiel:	1	2	3	4	5	6	8 Uhr	
Tuberculöse Thiere, etwa 17 Tage tuberculös,	37,5	38,5	39,6	39,6	39,2	39,2	39	† Nachts.
je 0,5 Nucleohiston	39,5	39,3	39,2	38,4	39,2	38,6		† Nachts.

Die Sectionsbefunde ergaben deutliche Localreaction des tuberculösen Gewebes, z. B. möge angeführt werden der Befund von Thier 2.

Sectionsbefund: Die Leber ist namentlich in ihrem rechten Abschnitt von zahlreichen in der Peripherie gerötheten Verkäsungen durchsetzt, die Milz ist enorm vergrössert, blauröth, einige grössere Verkäsungen in derselben sind gleichfalls von einem hämorrhagischen Hof umgeben. Die Impftuberculose ist stark geröthet.

Versuche mit dem leicht in Alkali löslichen, nicht mit Alkohol und Aether erschöpften Präparat ergaben nicht übereinstimmende Resultate.

Es starben zwar die Thiere auch theilweise am Tage nach der

1) Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. VIII.

2) Ebenda. Bd. XVIII.

Injection und ohne dass ein bemerkenswerther Einfluss auf die Temperatur derselben durch die Injection deutlich gewesen wäre, aber nur in einem Falle sahen wir eine Art Localreaction, sonst erwies sich das tuberculöse Gewebe blass.

Es mögen einige Temperaturcurven aus dieser Reihe hier Platz finden.

Tuberculöse Thiere, 20 Tage, 0,5 Nucleohiston	{	7./VII.	38,6	39,7	40,1	40,1	39,5	39,5	39,5
		8./VII.	38,5	stirbt	11 h.	Abends.			
		7./VII.	39,4	40,2	40,2	40,1	39,9	39,9	39,7
		8./VII.	39,6	39,2	stirbt	Abds.			
Tuberculöses Thier, 510 g, seit 27 Tagen tuberculös	{	1./X.	39,5	39,2	39,5	40,2	39,5	39,2	39 39
		2./X.	39,5	39	37,2				
					stirbt in der Nacht	zum 4.			

Die Injection von Nucleohiston ergab also kein einheitliches Resultat; auch die verschiedene Darstellungsweise des Präparats lässt die Unbestimmtheit der Ergebnisse nicht klar erscheinen. Die Inconstanz der Wirkung erstreckt sich sowohl auf gesunde als auch auf tuberculöse Thiere. Wenn bei letzteren auch theilweise, wie bei Krehl's Versuchen mit Milch, eine Localreaction des tuberculösen Gewebes deutlich erkennbar war und damit eine Analogie zu der Wirkung der Albumosen besteht, so beeinflusst das Nucleohiston die Temperatur tuberculöser Thiere sicher nicht in derselben Weise und wirkt bei Weitem nicht so heftig und mit der Präcision wie die Albumosen ein.

Im Urin unserer Tiere konnten wir Nucleohiston nicht mit Sicherheit nachweisen. Derselbe wurde in zwei Fällen aufgefangen, er ergab zwar schwache Biuretreaction nach dem Kochen, war aber an Menge so gering, dass auf eine genauere Analyse Verzicht geleistet werden musste.

Wenn man nun von vornherein sich nicht grosse Erfolge von den Nucleohistonversuchen versprechen durfte, weil dieser Körper doch wohl als ein normaler Bestandtheil des thierischen Organismus angesehen werden muss, so waren wir um so gespannter, wie die Versuche mit Histon ausfallen würden, da wir, wie oben bemerkt, histonähnliche Körper im Urin Fiebernder hatten nachweisen können.

Gesunde Thiere scheint dasselbe in ihrer Temperatur nicht zu beeinflussen.

Tuberculöse verhielten sich verschieden.

Zu den Versuchen wurde genau neutralisirtes salzsaures Histon, nach den Lilienfeld'schen Angaben dargestellt, benutzt.

Wir möchten einige Beispiele ausführlicher anführen.

Versuch 1. Kräftiges, ca. 400 g schweres Thier, 17 Tage tuberculös, erhielt um 10 h. 0,5 g neutrales Histon subcutan.

	10 h.	11 h.	12 h.	1 h.	2 h.	3 h.	
Temperatur	39	36	35,2	33,5	33	32	4 h. todt.

Die Curve entsprach also der nach einer Albumoseninjection, aber der Sectionsbefund durchaus nicht. Es fand sich die Impftuberculose kaum geröthet, die Milz blass. Das Blut war nicht geronnen, floss im Strom aus den angeschnittenen Venen, gerann aber an der Luft spontan. Im Harn fanden sich reichlich rothe Blutkörperchen, gerinnbares Eiweiss, ferner eine auffällig grosse Menge brauner Krystalle, die, mit Salzsäure und Ferrocyankali behandelt, sich intensiv blau färbten, also wohl als Blutfarbstoffderivate betrachtet werden können.

Versuch:

Thiere seit 20 Tagen tuberculös erhalten

I. 0,5	} neutrales Histon.
II. 0,05	

Gang der Temperatur:

27./VI. Thier I:	39,4	39,8	40,7	40,4	40,4	40,2	
Thier II:	39,1	40,5	40,5	39,8	38,6	39,6	39,5
28./VI. Thier I:	40,4	40,2	38,0	stirbt am 29./VI.			
Thier II:	40,1	40,0	39,6	stirbt am 30./VI.			

Man kann den Tod dieser Thiere nach 3 Tagen wohl kaum noch auf die Histonwirkung beziehen.

Die Sectionsbefunde ergaben in beiden Fällen die tuberculösen Herde blass, nirgend eine Spur von Localreaction.

Versuch 3:

Tuberculöses Thier, seit 28 Tagen tuberculös, Gewicht 510 g, erhielt 0,5 g Histon.

Gang der Temperatur:

1./X.	39,7	38,8	38,8	39,2	39,5	39,5	39,5	39	39	39,9
2./X.	38,9	39,5.								

Das Thier lebt nach 5 Tagen noch.

Also auch bei den Versuchen mit Histon ebenso wenig ein klares Resultat wie bei denen mit dem zusammengesetzten Körper. Sämmtliche mit Histon injicirte tuberculöse Thiere entbehren der Localreaction bei dem Tode, welcher meist erst mehrere Tage nach der Einspritzung stattfindet. Die Temperatur bleibt unbeeinflusst oder sie steigt im mässigen Grade. Nur in einem Falle beobachteten wir raschen Collaps und Tod des Thieres mehrere Stunden nach der Injection. Es zeigte bei der Section eine Nephritis; wir kennen den Grund dieses besonderen Verhaltens nicht mit Sicherheit. Es ist möglich, dass der Aufenthalt des Meerschweinchens in einem Glas-

trichter in den wir es zum Auffangen des Harns gesetzt hatten, eine beträchtliche Abkühlung bewirkte.

Jedenfalls aber können wir nach diesen Ergebnissen mit Bestimmtheit behaupten, dass die Wirkung des Histon auf tuberculöse Thiere nicht mit derjenigen der Albumosen identisch ist. Es erscheint das bei der Aehnlichkeit, die die Körper in ihrem chemischen Verhalten und auch in ihren sonstigen physiologischen Wirkungen zeigen, bemerkenswerth. Wir möchten z. B. erinnern, dass man sowohl durch Injection von Albumosen wie von Histon in die Venen lebender Thiere dem Blute seine Gerinnungsfähigkeit nehmen kann, obschon nach Lilienfeld das Histonblut und Peptonblut einige Verschiedenheiten darbieten.

3. *Versuche mit Abrin und Ricin sowie mit Bacterienalbumose.*

Diese beiden von der Kobert'schen Schule zuerst genauer studirten Pflanzenstoffe haben eine höchst merkwürdige Einwirkung auf das Blut.

Sie erregen in defibrinirtem Blute eine der Fibringerinnung ähnliche Gerinnung, vermögen andererseits in gewisser Concentration die Fibringerinnung hinten zu halten, sie sind also Körper, die in ihren Eigenschaften eine gewisse Aehnlichkeit mit Histon und den Albumosen einerseits, Leukonuclein andererseits haben. Kobert's Schüler Hellin und Stillmark haben diese Körper als Phytalbumosen bezeichnet. Wir möchten demgegenüber für unsere von der Firma Merck in Darmstadt bezogenen Präparate (auch die obengenannten Autoren haben Merck'sche Präparate wenigstens theilweise benutzt) folgendes bemerken. Aus unserem Abrinpräparate liessen sich alle Eiweisskörper durch Kochen mit geringem Säurezusatz völlig entfernen. Das vom Coagulum befreite Filtrat färbte sich auf Zusatz von Laugen intensiv gelb, gab aber weder die Biuretprobe noch mit Millons Reagens Rothfärbung. Es dürfte also sicher albumosenfrei sein. Das Ricin dagegen gab nach derselben Behandlung noch Biuretprobe. Auf Zusatz von einem gleichen Volumen concentrirter Kochsalzlösung und Ansäuerung mit Salpetersäure trat im klaren Filtrat in der Kälte eine deutliche Trübung auf, welche beim Erwärmen verschwand und beim Erkalten wiederkehrte. Es ist also in diesem Präparate eine Albumose sicher vorhanden; indessen ist der Gehalt des Präparats an derselben sehr gering und tritt ganz zurück gegen den an coagulablen Eiweiss. Ein proteolytisches Enzym konnte in beiden Körpern nicht nachgewiesen werden.

Wir wissen ferner durch die schönen Untersuchungen Ehr-

lich's¹⁾, dass es leicht gelingt Thiere durch Behandlung mit sehr kleinen Dosen gegenüber der ausserordentlich starken Giftwirkung dieser Körper immun zu machen; auch darin verhalten sich Albumosen, an die rasch eine Gewöhnung eintritt, ähnlich.

Die Giftigkeit namentlich des Ricins ist gesunden Thieren gegenüber eine kolossale, eine gute Vorstellung davon giebt die Ehrlich'sche Rechnung, dass 1 g des käuflichen Präparates genügen würde, um 1½ Million Meerschweinchen zu tödten.

Aus den zahlreichen Versuchen Hellin's²⁾ und Stillmark's³⁾ geht hervor, dass Temperatursteigerungen bei Vergiftungen normaler Thiere vorkommen, namentlich wenn der Verlauf usque ad finem mehrere Tage dauert, jedenfalls aber ist von den genannten Autoren nicht besonderer Werth auf eine genaue Temperaturmessung gelegt, da sich ihre Angaben darüber nur ganz beiläufig finden.

Häufig sind Fieberbewegungen jedenfalls nicht, vielmehr verläuft eine Abrinvergiftung in der Regel, wie folgende Curve zeigt, fieberlos.

Gesundes Thier: 0,001 Abrin.

37,5	39	39,3	39,2	39	39,2	39,2	38,6		37,5	37,5	37,5	37,5

37,4 37,0 37 || stirbt am folgenden Tage.

Die mit Abrin und Ricin vergifteten Thiere zeigen den bekannten Sectionsbefund, der übrigens dem der Albumosenvergiftung sehr ähnelt: starke Hyperämien der Bauchorgane, namentlich des Darmes, daneben Blutungen in die Musculatur und in das Unterhautzellgewebe. In einem Falle sahen wir eine exsudative Pericarditis.

Vergiftet man nun tuberculöse Thiere mit Abrin oder Ricin, so stellt sich zunächst heraus, dass die meisten dieser Thiere Temperaturerhöhungen zeigen, welche über die bei tuberculösen Thieren gewöhnlich beobachteten Fieberbewegungen hinausgehen. Der Verlauf der Vergiftung weicht dagegen sonst in Nichts von dem gesunder Thiere ab. Tuberculöse Thiere unterliegen zwar leichter, aber dieser Umstand wird durch die allgemeine Schwäche derselben ausreichend erklärt und es gelingt trotzdem, wenn man die Dosen des Giftes nur klein genug wählt, den Tod der Thiere bis zum dritten Tage hinauszuschieben.

Wir lassen einige Protokolle ausführlicher folgen, weil die erhaltenen Resultate uns theoretisch beachtenswerth im Vergleich mit der Tuberculinwirkung erscheinen.

1) Deutsche med. Wochenschr. 1891. Nr. 32 und 44.

2) Der giftige Eiweisskörper Abrin und seine Wirkung auf das Blut. Dissert. Dorpat 1891.

3) Ueber Ricin, ein giftiges Ferment. Dissert. Dorpat 1889.

Abrin.

Tuberculöse Thiere, erhalten Abrin Thier									
20 Tage tuberculös, 16 Tage tuberculös Thier									
Thier	I	39,5	39,8	40,6	40,8	40,6	37,5	36,5	35,5 †
	II	38,9	39,5	39,6	39,5	39,8	39,6	39,6	30,6 lebt am
folgenden Tage, stirbt aber die Nacht darauf.									
	III	5./VII.	38,5	39,0	39,2	39	39,2	39,5	40,5 40,3
		6./VII.	37,1	36,0	32	†			

Bei sämmtlichen Thieren war der Sectionsbefund übereinstimmend folgender.

Die Impftuberculose stark geröthet, zahlreiche Hämorrhagien in derselben. Die Leber stark hyperämisch, jeder einzelne grössere Tuberkel in derselben von lebhaft rothem Saum umgeben. Die Milz stark vergrössert, dunkel blauröth. Das tuberculöse Netz hyperämisch und von Ekchymosen durchsetzt. Vereinzelte Blutungen im Mesenterium. Der Harn, welcher in einem Falle untersucht werden konnte, enthielt kein coagulables Eiweiss, gab aber deutliche Biuretreaction.

Ricin.

Tuberculöse Thiere, 14 Tage tuberculös.									
Thier I, 513 g schwer, erhielt 0,001 Ricin,									
Thier II, 474 g schwer									
Thier III, seit 28 Tagen tuberculös } erhielt 0,0002 Ricin									
Thier	I	22./VI.	38,4	39,5	39,8	39,5	39,5	39,5	40,5
		23./VI.	39,8	38,3	36,5				
	II	22./VI.	39	39,8	40	39,3	39,3	39,3	40,4
		23./VI.	39,6	39,5	37,3				
	III	22./VI.	39,5	40,2	40,5	40	40,2	40	
		23./VI.	39,6	39,2.	Das Thier ist in der folgenden Nacht gestorben.				

Die Sectionsbefunde waren die gleichen, wie die bei den mit Abrin vergifteten Thieren. Wir heben ausdrücklich hervor, dass in allen diesen Fällen die Reaction des tuberculösen Gewebes eine ganz besonders starke war, und in jeder Beziehung einer starken Tuberculinreaction gleich.

Wenn nun auch, wie aus den Curven hervorgeht, der Temperaturverlauf durchaus nicht dem Temperatursturz nach Tuberculin- oder Albumoseninjection entspricht, so halten wir diese intensive Reaction des tuberculösen Gewebes doch für recht bemerkenswerth, weil die Dosirung der Gifte, die sie hervorgerufen haben, so äusserst gering ist.

Konnte man glauben, dass Tuberculin und Albumosen, welche ja auch verschieden stark wirken, doch im Grunde gleiche Körper seien, nur dass im Tuberculin vielleicht vorgeschrittenere Hydrations-

stufen vorwürgen, so kann eine derartige Vorstellung der Abrin- und Ricinwirkung gegenüber nicht aufrecht erhalten werden. Wir stehen hier zweifellos vor einer spezifischen Wirkung, denn $\frac{1}{4}$ mg ist eine so verschwindende Menge, dass, wenn diese Körper nur vermöge ihrer albumosenartigen Natur wirkten, eine derartige Reaction beim Thier nicht hervorgebracht werden würde, ganz abgesehen davon, dass die Thiere natürlich nicht an den Folgen der Reaction, sondern an Abrin- bez. Ricinvergiftung gestorben sind, da der zeitliche Verlauf der Intoxication bei gesunden und tuberculösen Thieren nicht wesentlich verschieden ist.

Wir stehen demgemäss angesichts dieses Befundes nicht an, die von einem von uns früher ausgesprochenen Satz, dass im Tuberculin ein specifisch wirkendes, bacteriell erzeugtes, von der Albumosenwirkung differentes Princip nicht angenommen zu werden brauche, etwas einzuschränken; wir haben im Ricin und Abrin derartige Körper kennen gelernt und müssen dementsprechend die Möglichkeit, dass ein ähnlich specifisch wirkender Körper im Tuberculin vorhanden sei, zugeben.

Welcher Art speciell die Wirkung des Abrins und Ricins ist, ob etwa eine fermentative, entzieht sich bisher unserer Kenntniss, jedenfalls aber scheint sie mit Gerinnungsvorgängen im Blut im engsten Zusammenhang zu stehen.

Um aber die Frage, ob in einer sich chemisch als eine Albumose, beziehentlich als ein Gemisch verschiedener Albumosen charakterisirender Substanz, wie es das Tuberculin darstellt, ein specifisch wirkender Körper enthalten sein könnte, der sich also als eine specifisch wirkende Albumose präsentiren würde, näher zu kommen, stellten wir nun folgenden Versuch an.

Es wurden Massenculturen von stark virulentem *Bacterium coli commune* auf Agar angelegt, die Leiber durch Abkratzen gesammelt, sterilisirt und alsdann einer Pepsinverdauung 4 Tage lang ausgesetzt. Aus der erhaltenen Verdauungsflüssigkeit wurden nunmehr nach dem oben angegebenen Verfahren die Deuteroalbumosen isolirt. Wir hatten beiläufig etwa 10 g Trockensubstanz von Bacterienleibern und erzielten etwa 2 g Deuteroalbumose. Die Prüfung derselben ergab auffallende Resultate.

Beispiele:

Gesundes Thier 362 g schwer, erhält 0,03 g dieser Albumose.

Vor der Injection Temperatur 38,1, nach der Injection (stündliche Messungen) 41,0, 41,5, 40,5, 0,5, 40, 39,5.

Gesundes Thier 237 g schwer, erhält 0,025 g dieser Albumose.

Vor der Injection 38,8 Temperatur, nach der Injection 40,3 40,1, 40,8, 40,6, 40,6, 40,5, 40,5, 41,0, 41,0.

Tuberculöses Thier 476 g schwer, etwa 4 1/2 Woche tuberculös, erhält 0,03 g dieser Albumose.

37,0 Temperatur vor der Injection, nach derselben 37,1, 37,5, 37,2, 37,0, 37,0, 36,5, 35,8, 35,2, 30 †.

Der Sectionsbefund des Thieres ergab eine starke Reaction des tuberculösen Gewebes; um jeden tuberculösen Herd, namentlich um denjenigen der Leber und des Netzes waren eine starke Hyperämie und deutliche Ekchymosen ausgeprägt.

Diese Befunde, die völlig constant in vielen Versuchen waren, lassen erkennen, dass die aus den Leibern eines virulenten Bacterium gewonnenen Verdauungsproducte zwar gleichsinnig mit dem aus anderem Material dargestellten Albumosen wirken, jedoch wenigstens für Meerschweinchen bedeutend giftiger sind, denn einmal ist die tödtliche Dosis für tuberculöse Thiere eine sehr geringe, aber noch viel auffälliger ist es, dass gesunde Thiere, auf eine so geringe Gabe (0,03) mit solch hohem und anhaltendem Fieber antworteten. Dieser letzte Versuch ist mit völlig gleichem Resultat 8 mal von uns an frischen Thieren wiederholt, eine zufällige Complication, die die Höhe des Fiebers erklären könnte, erscheint daher ausgeschlossen.

Ein derartiges Fieber kann man bei gesunden Thieren durch Tuberculin, selbst in sehr hoher Dosirung nicht erreichen, sondern die Temperatur geht nur verhältnissmässig wenig herauf (vgl. Matthes, Deutsches Archiv für klinische Medicin LIV), während kleinere Dosen Tuberculin bekanntlich die Eigenwärme gesunder Thiere nicht steigern.

Wir stehen also auch hier wohl vor einer specifischen Wirkung, die um so auffallender ist, als rein chemisch genommen der Körper sich gemäss seiner Darstellung und seiner Reactionen nicht anders als eine reine Deuteroalbumose charakterisiren lässt.

Bekanntlich hat nun schon Buchner¹⁾, mit damals von ihm sogenannten Bacterienproteinen Wirkungen erzielt, die er mit denen des Tuberculins verglich; wir müssen uns demgemäss die Frage vorlegen, ob denn bei unserem Herstellungsverfahren eine Verunreinigung mit solch differenteren Stoffen möglich oder wahrscheinlich erscheint.

Dies ist aber sicher nicht der Fall, denn ganz abgesehen von der vorhergegangenen 4 tägigen Einwirkung der Pepsinsalzsäure, die genuine Eiweissstoffe zum grössten Theil denaturirt, werden durch

1) Münchner med. Wochenschr. 1891. Nr. 49.

das angewendete Verfahren sowohl coagulable Eiweisskörper, wie die primären Albumosen, sicher entfernt.

Andererseits dürften dialysirbare Stoffe bei der durch mehrere Tage bis zur völligen Kochsalzbefreiung fortgesetzten Dialyse wohl schwerlich in Betracht kommen, namentlich erscheinen peptonähnliche Stoffe ausgeschlossen, da dieselben, auch abgesehen von ihrer Dialysirbarkeit, nicht durch 70 Proc. Alcohol gefällt werden. Wir müssen also nach unseren heutigen Kenntnissen in dem Präparat eine specifisch wirkende Deuteroalbumose sehen.

Fassen wir schliesslich unsere Resultate kurz zusammen, so scheint es gelungen, nachzuweisen:

1. dass in der That die Albumosen, gleichgültig aus welchem Material dieselben entstanden sind, tuberculösen Thieren gegenüber bestimmte, allen gemeinsame Giftwirkungen haben, die der Tuberculinwirkung sehr nahe stehen.

2. dass die aus den Leibern von *Bact. coli* gewonnene Albumose zwar qualitativ ebenso wie das Tuberculin und die Albumosen wirkt, quantitativ aber namentlich für gesunde Thiere stärker giftig ist,

3. dass Nucleohiston, sowie dessen Componenten diese Wirkungen nicht äussern, dass dieselben also auch nicht durch die einfache Spaltung des Nucleohistons im Körper erklärt werden könne und

4. dass gewisse specifische Gifte bereits in sehr kleinen Gaben eine der localen Tuberculinreaction gleiche Veränderung im tuberculösen Gewebe hervorbringen.

Herrn C. Matthes in Jena, welcher uns bei der Darstellung der Producte in liebenswürdigster Weise unterstützte, sind wir zu lebhaftem Danke verpflichtet.

Jena, October 1895.