

(Aus dem bakteriolog. und chem. Laboratorium des städt. Krankenhauses am Urban zu Berlin.)

Untersuchungen über den parenteralen Eiweissstoffwechsel. I.

Von

Leonor Michaelis und **Peter Rona.**

Die Frage nach dem Verhalten des parenteral dem Organismus zugeführten Eiweisses ist erst aufgeworfen worden, seitdem durch die Entdeckung der Eiweisspräzipitine durch Bordet bekannt geworden ist, dass der Organismus auf parenteral zugeführtes Eiweiss ganz anders reagiert als auf das durch den Magendarmkanal aufgenommene Eiweiss. In der ersten Zeit beherrschte die Erforschung dieser Präzipitinreaktion so sehr das Interesse der Physiologen, dass es darüber zu einer Untersuchung des parenteralen Eiweissstoffwechsels nicht kam. Und so liegen bisher nur wenige exakte Arbeiten über den parenteralen Eiweissstoffwechsel vor¹⁾, die aber auch noch manche Lücken auszufüllen übrig lassen. Und doch ist das Thema von grösstem Interesse, denn es ist zu erwarten, dass die Erkenntnis des parenteralen Stoffwechsels auch auf den enteralen Stoffwechsel des Eiweisses ein Licht werfen wird.

Die erste Frage, die auch schon von Friedemann und Isaak sowie von Lommel aufgeworfen wurde, lässt sich so formulieren: Besteht für den Organismus ein Unterschied bezüglich seiner Stickstoffbilanz, ob er ein und denselben Eiweisskörper einmal enteral,

1) U. Friedemann und S. Isaak, Über Eiweissimmunität und Eiweissstoffwechsel. 1. Mitteil. Zeitschr. f. experim. Pathol. Bd. 1 S. 513. 2. Mitteil. Zeitschr. f. experim. Pathol. Bd. 3 S. 209. — Ernst Heilner, Über die Wirkung grosser Mengen artfremden Blutserums im Tierkörper nach Zufuhr per os und subkutan. Zeitschr. f. Biol. Bd. 50 S. 26. — Lommel, Kongress für innere Medizin. Wiesbaden 1907. (Während der Korrektur erschien die ausführliche Mitteilung: Über den Eiweissabbau bei parenteraler Eiweisszufuhr. Arch. f. exper. Pathol. Bd. 58 S. 50.)

ein zweites Mal ganz oder teilweise parenteral erhält? Um einen Beitrag zur Beantwortung dieser Frage zu liefern, setzten wir einen Hund in Stickstoffgleichgewicht, indem wir ihm ausser (sehr reichlich) Fett und Kohlehydraten seine (möglichst niedrig bemessene) Eiweissration ungefähr zu einem Drittel in Form von Rindfleisch, zu zwei Drittel in Form von Kuhmilch gaben. Dann wurde an einem Tage die Hälfte der Milch fortgelassen und dafür die dem wegfallenden Stickstoff entsprechende Menge reines Kasein (Hammarsten) subkutan injiziert.

Da nun die Eiweissinjektionen verschiedene Wirkungen haben, wenn sie einem Tier zum erstenmal und wenn sie zu wiederholten Malen verabfolgt werden, so wurde auch geprüft, ob derselbe Hund auf eine zweite Kaseininjektion in gleicher Weise reagiert. Nach Eintritt des N-Gleichgewichtes und einer anschliessenden mehrtägigen Wartezeit, wurde die Kaseininjektion in gleicher Weise wiederholt. Die Tabelle (S. 165) gibt Auskunft über den Verlauf des Versuches.

Überblicken wir die im Stoffwechselversuch gefundenen Zahlen, so markiert sich die Kaseininjektion überaus deutlich. Der Gang der N-Ausscheidung ist erheblich gestört, indem in den ersten 48 Stunden nach jeder Injektion die N-Ausscheidungen stark in die Höhe gehen. Auf diese Weise resultiert eine negative Stickstoffbilanz, deren Ausschlag grösser ist, als wenn die der subkutan eingeführten Kaseinmenge entsprechende N-Menge überhaupt aus der Nahrung fortgelassen worden wäre, wie dies namentlich aus der zweiten Periode (mit Zufuhr von 2,2 g N) ersichtlich ist. Die annehmbarste Deutung ist wohl die, dass das subkutan gegebene Kasein einen toxischen Zerfall von Körpereiwiss hervorgerufen hat. Es fragt sich nun, ob abgesehen davon das subkutan gegebene Kasein assimiliert, in irgendeiner Form ausgeschieden oder retiniert worden ist. In unveränderter Form ist es jedenfalls nicht zur Ausscheidung gelangt, da der Harn frei von Kasein (wie überhaupt von Eiweiss) war. Eine Retention ist aus dem Grunde unwahrscheinlich, weil sonst die gesamte Mehrausscheidung an Stickstoff aus zerfallenem Körpereiwiss erklärt werden müsste. Die übrigens nicht beträchtliche Abnahme des Körpergewichtes nach den entsprechenden Injektionen erklärt sich befriedigend aus der grösseren Harnmenge an den betreffenden Tagen. Am wahrscheinlichsten ist die Annahme, dass das subkutan eingeführte Kasein abgebaut und ausgeschieden wurde und daneben einen geringen toxischen Eiweisszerfall hervorgerufen hat.

Datum	Gewicht g	N-Einfuhr g	Harn- menge ccm	Kot- menge (trocken) g	Harn-N g	Kot-N g	Bilanz g	Anmerkungen
1907								
18. November	7800	1,80	245	10,4	1,70	0,098 ³⁾	+ 0,002	Nahrung: 100 ccm Milch 6 g Schabe- fleisch (entsprechen 1,6 g N), 60 g Stärke (= 0,2 g N), 20 g Traubenzucker, 25 g Fett, 0,05 g Ferr. Lactic.
19. "	7270	1,80	197		1,83		- 0,128	
20. "	7250	1,80	224		1,68		+ 0,022	
21. "	7250	1,80	93		1,74 ³⁾	0,162 ³⁾	- 0,102	
22. "	7230	1,80	320	16,5	1,40		- 0,102	Injektion: (subkutan) von 3,62 g Kasein (= 0,5 g N). Statt 200 ccm nur 100 ccm Milch. Starke Schwellung der Milchdrüsen.
23. "	7260	1,80	180		1,42		+ 0,238	
24. "	7250	1,80	150		1,91	0,046 ³⁾	+ 0,534	
25. "	7230	1,80	220	5,7	1,83		- 0,156	
26. "	7190	1,80	220		1,64		- 0,076	Injektion: (subkutan) von 3,62 g Kasein (= 0,5 g N). Statt 200 ccm nur 100 ccm Milch. Starke Schwellung der Milchdrüsen.
27. "	7220	1,80	160		1,88	0,169 ³⁾	- 0,009	
28. "	7220	1,80	210	13,0	0,737 ¹⁾ 1,43 ²⁾		- 0,249	
29. "	7120	1,80	360		2,63		- 0,534	
30. "	7210	1,80	155		1,63	0,226 ³⁾	- 1,050	Nahrung wie oben, nur + 4 g Schabe- fleisch.
1. Dezember	7250	1,80	140	21,7	1,86		- 0,056	
2. "	7220	1,80	200		1,58		- 0,286	
3. "	7170	1,80	200		1,77	0,169 ³⁾	+ 0,051	
4. "	7120	1,80	240	15,9	1,85		- 0,219	Injektion (wie am 28. Dezember). Starke Schwellung der Milchdrüsen. Urinretention.
5. "	7130	1,80	160		1,45		- 0,139	
6. "	7160	2,20	180	8,1	2,18	0,103 ³⁾	+ 0,647	
7. "	7090	2,20	280		1,90		- 0,088	
8. "	7120	2,20	210		1,54		+ 0,197	
9. "	7130	2,20	180		0,714		+ 0,51	
10. "	7220	2,20	135 ¹⁾ 20 ²⁾	20,5	0,186	0,150 ³⁾	+ 0,91	
11. "	7180	2,20	390		4,95		- 2,90	
12. "	7230	2,20	160		1,59		+ 0,46	

1) Vor der Injektion.

2) Nach der Injektion.

3) Pro Tag.

Um eine richtige Beurteilung der Verhältnisse aus diesem Versuch zu gewinnen, müssen wir aber auch die höchst interessanten physiologischen Verhältnisse berücksichtigen, die sich dabei abspielten, die die Reinheit des Versuches als Stoffwechselversuch allerdings trübten.

Wegen der engen Beziehung des Kaseins zur Milchdrüse lag es nämlich nahe, besonders weibliche Tiere mit noch funktionierenden Milchdrüsen zu prüfen und sie mit anderen, Männchen oder nicht-laktierenden Weibchen, zu vergleichen. Ausser unserer Stoffwechselhündin, die etwa 4 Wochen vor der ersten Kaseininjektion geworfen, aber niemals gesäugt hat, wurden noch vier weibliche Hunde untersucht, von denen drei vor einigen Wochen geworfen hatten, die aber alle seit längerer Zeit nicht mehr säugten, ferner fünf Meerschweinchen, ein Männchen und drei Weibchen und ein Muttertier, das vor 8 Tagen geworfen hatte. Es zeigte sich nun, dass alle Tiere mit einigermaassen entwickelter Mamma in eigentümlicher Weise auf die Kaseineinspritzung reagierten. Oft schon wenige Minuten nach der Injektion begannen die Milchdrüsen sichtlich zu schwellen und nahmen in 24 Stunden ganz beträchtliche Grösse an. Zu Anfang besteht daneben auch eine diffuse Schwellung der Umgebung der Drüse, später ist die Schwellung genau auf die Milchdrüsen beschränkt; diese waren nicht nur leicht gegen die Umgebung abzutasten, sondern auch als zirkumskripte Tumoren schon äusserlich sichtbar. Wir benutzten bei Hunden von ca. 8 kg zur Injektion je 3 g Kasein, in etwa 30 ccm ganz schwacher Sodalösung gelöst, bei den Meerschweinchen ca. 1 g Kasein. Die Anschwellungen fielen am 2. Tage nach der Injektion wieder bis zur Norm ab. Die geschwollene Milchdrüse eines Meerschweinchens (des oben erwähnten Muttertieres) wurde freigelegt und angeschnitten; es quoll üppig Milch daraus hervor. Die so 24 Stunden nach der Kaseininjektion erhaltene Milch war echte Milch und enthielt mikroskopisch nur Milchkügelchen, keine Kolostrumkörperchen. Ein exzidiertes Stück dieser Milchdrüse zeigte bei der mikroskopischen Untersuchung keinerlei entzündliche Erscheinungen, sondern das typische Bild einer Mamma auf dem Höhepunkt der Laktation. Die Alveolen waren strotzend mit Milchkügelchen gefüllt, die charakteristisch geformten Epithelzellen enthielten grössere und kleinere Fetttropfchen in grossen Mengen, das Stroma der Drüse war durch die Ausdehnung der Alveolen auf ein Minimum zurückgedrängt.

Die allgemeinen Erscheinungen nach der Kaseininjektion bestanden bei den Hunden in nur mässigen Krankheitserscheinungen; am Abend nach der ersten Injektion mässige Temperatursteigerung (39,4) und eine gewisse Mattigkeit. Aber schon am nächsten Tage bei noch geschwellenen Brüsten war das Befinden wieder normal. Eine erhöhte allgemeine Empfindlichkeit bei den zwei ersten Injektionen konnten wir nicht mit Sicherheit konstatieren. Allerdings war die dritte Injektion am 13. Dezember bei unserer Stoffwechselhündin (die in der Tabelle nicht mehr berücksichtigt ist) von einer noch stärkeren Schwellung wie vorher begleitet, und sie betraf mehr Mammae als bei den zwei ersten Injektionen, ohne stärkere Störung des Allgemeinbefindens. Auf die Frage der Überempfindlichkeit bei noch öfterer Injektion werden wir noch zurückkommen. Am stärksten war die Reaktion bei den Tieren, die vor einiger Zeit geworfen hatten; eine virginelle Hündin reagierte erst nach 48 Stunden mit geringerer Schwellung einer Mamma. Auch sonst reagierten nicht alle Drüsen eines Tieres in gleicher Weise, sondern durchaus verschieden, häufig nur eine oder zwei. Zu einem Abfluss von Milch kam es in keinem Falle.

Fraglos handelt es sich in Anbetracht der grossen Schnelligkeit dieser Reaktion um eine direkte Ausscheidung des Kaseins durch die Milchdrüse, und es ist hiermit bewiesen, dass die Milchdrüse eine spezifische Affinität zu ihr von „aussen“ zugeführtem Kasein hat. Das macht es aber in hohem Grade wahrscheinlich, dass auch bei der gewöhnlichen Milchsekretion die Milchdrüse nicht die Bildungsstätte des Kaseins, sondern seine Ausscheidungsstätte ist. Von besonderem Interesse ist aber der Umstand, dass in unseren Versuchen das artfremde Kasein aus der Kuhmilch in der Milchdrüse des Hundes und des Meerschweinchens zur Ausscheidung gelangt. Nach den allgemeinen Vorstellungen, die uns die Präzipitinforschung von der Spezifität der Eiweisskörper und speziell auch der Kaseine gegeben hat, war ein solches Resultat nicht zu erwarten. Es bleibt uns jetzt für unsere weiteren Untersuchungen vorbehalten, mit Hilfe der Präzipitinreaktion die Frage zu entscheiden, ob das ausgeschiedene Kasein seine Heterogenität bei der Passage durch die fremde Milchdrüse bewahrt hat.

Aber es ist nicht sehr wahrscheinlich, dass es sich um eine blossе Ausscheidung des Kaseins durch die Milchdrüse handelt, sondern wir müssen ausserdem eine Anregung der gesamten Milch-

sekretion annehmen. Die in dem erwähnten Falle auf dem Höhepunkte der Schwellung angeschnittene Milchdrüse liess massenhaft echte Milch, nicht nur eine Kaseinlösung hervorquellen, und die mikroskopische Untersuchung dieser Drüse zeigte eine äusserst reichliche Neubildung von Michkügelcheln. Falls dieser Befund nicht vereinzelt bleibt, hätten wir es demnach mit einer die Milchsekretion anregenden Wirkung des Kaseins zu tun, die in Analogie mit den „harnfähigen“ Stoffen zu setzen wäre. Die Rolle des Kaseins ist demnach wahrscheinlich komplexer Natur, und es wird sich darum handeln, die Grösse der einzelnen Faktoren näher kennen zu lernen.
