

V.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Über den intravitalen Eiweißabbau in der Leber sensibilisierter  
Tiere und dessen Beeinflussung durch die Milz.

Von

Masakadzu Hashimoto (Osaka) und Ernst P. Pick.

Mit 1 Figur.

Durch<sup>1)</sup> zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre wurde festgestellt, daß artfremdes Eiweiß, welches mit Umgehung des Digestionstraktes in den tierischen Körper eingeführt wird, von dem Organismus teils unverändert ausgeschieden, teils jedoch in niedere N-haltige Spaltprodukte abgebaut wird (Friedemann und Isaak<sup>2)</sup>, Heilner<sup>3)</sup>, Lommel<sup>4)</sup>, Oppenheimer<sup>5)</sup>, Cramer<sup>6)</sup>, Michaelis und Rona<sup>7)</sup>, de Waele und Vandeveld<sup>8)</sup>, Schittenhelm und Weichardt<sup>9)</sup>). Man schloß aus dieser Tatsache, daß der tierische Organismus auch

---

1) Einige der nachfolgenden Untersuchungsergebnisse wurden bereits in der Diskussion zu Abderhaldens Vortrag am IX. internat. Physiologenkongreß in Groningen 2.—6. Sept. 1913 erwähnt, sowie im Zentralblatt für Physiologie Bd. 27, Nr. 16, vorläufig mitgeteilt.

2) Friedemann, U. und Isaak, S., Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. I, S. 513, 1905; Bd. III, S. 209, 1906; Bd. IV, S. 830, 1907.

3) Heilner, E., Zeitschr. f. Biolog. Bd. 50, S. 26, 1907 und Bd. 52, 1908, ferner Bd. 58, S. 333, 1912.

4) Lommel, F., Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 58, S. 50, 1907.

5) Oppenheimer, C., Hofmeisters Beiträge Bd. 4, S. 263, 1903.

6) Cramer, W., Journ. of physiol. Vol. 37, p. 146, 1908.

7) Michaelis und Rona, Pflügers Arch. Bd. 121, S. 163, 1908 u. Bd. 123, S. 406, 1908.

8) De Waele, H. und Vandeveld, A. J. J., Biochem. Zeitschr. Bd. 30, S. 227, 1911.

9) Schittenhelm, A. und Weichardt, W., Zeitschr. f. exper. Path. und Ther. Bd. 11, S. 68, 1912.

parenteral zugeführtes Eiweiß zu assimilieren vermag. Diese Ansicht gewann eine besondere Stütze durch den bedeutsamen Befund von Abderhalden und Pincussohn<sup>1)</sup>, daß Blutplasma oder Blutsrum von Tieren, welche mit artfremden oder blutfremden Eiweißkörpern vorbehandelt worden waren, die fermentative Fähigkeit gewann, Eiweißkörper und deren Spaltprodukte auch außerhalb des Körpers abzubauen.

Die durchgreifenden Änderungen, welche zweifellos der Organismus durch die genannte Form der Eiweißdarreichung in seinen fermentativen Eigenschaften erfährt, treten am augenfälligsten im anaphylaktischen Shock eiweißvorbehandelter Tiere hervor; es war naheliegend, beide Erscheinungen, Eiweißabbau und Shock, in einen ursächlichen Zusammenhang zu bringen, zumal eine Reihe experimentell erhobener Tatsachen (Befund von Eiweißspaltprodukten im Blute anaphylaktischer Tiere, Erzeugung charakteristischer Vergiftungssymptome durch Eiweißabbauprodukte) in diesem Sinne sich deuten ließ. Neuere Beobachtungen scheinen indessen darauf hinzuweisen, daß nicht allein das Blut und dessen Fermente an der Umstimmung des Körpers Anteil haben, sondern daß wahrscheinlich in den verschiedensten Zellen des Organismus hochgradige biologische Änderungen durch die Vorbehandlung mit Eiweiß (Sensibilisierung) vor sich gehen, welche sich in der verschiedensten Weise, meist aber im Sinne der Beschleunigung und Steigerung des Reaktionsablaufes mannigfacher Lebensprozesse äußern. Hier wäre vor allem zu erinnern an die intensive Steigerung der spezifischen Erregbarkeit der isolierten glatten Muskulatur des Darmes, des Uterus und der Bronchien von sensibilisierten Meerschweinchen und Katzen, wie sie in höchst interessanten Versuchen von Schultz<sup>2)</sup> und besonders von Dale<sup>3)</sup> festgestellt wurde. Versuche von Yamanouchi<sup>4)</sup>, der die Nerven (Ischiadicus) vorbehandelter Kaninchen untersuchte, ergaben strenge spezifische Änderungen ihrer Erregbarkeit. Auch der

1) Abderhalden, E. u. Pincussohn, L., Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 61, S. 200, 1909; Bd. 62, S. 243, 1909; Bd. 64, S. 100, 1910 sowie Abderhalden, E. und Weichardt, W., Bd. 62, S. 120, 1909. Siehe auch die Zusammenstellung der einschlägigen Literatur bei Abderhalden, Schutzfermente des tierischen Organismus, Berlin 1912; sowie W. Caspari im Handbuch der Biochemie, Ergänzungsband S. 78, 1913.

2) Schultz, W. H., Journ. of pharmac. and exper. therap. Vol. 1, p. 549, 1910 und Vol. 2, p. 221, 1910; Vol. 3, p. 299, 1912; ferner Hygienic Laboratory Bulletin Nr. 80, 1912.

3) Dale, H. H., Journ. of pharmac. and exper. therap. Vol. IV, p. 167, 1913.

4) Yamanouchi, T., Annales de l'Institut Pasteur. T. 23, p. 577, 1909.

bemerkenswerte Abfall der Körpertemperatur, wie ihn H. Pfeiffer<sup>1)</sup> fand, sowie die Herabsetzung des Gesamtstoffwechsels (Loening<sup>2)</sup> im anaphylaktischen Shock weisen auf die große Empfindlichkeit der verschiedensten Körperzellen sensibilisierter Tiere gegenüber spezifischen Reizen hin.

Die Beeinflussung anderweitiger zellulärer Prozesse durch die Eiweißsensibilisierung schien daher nicht aussichtslos und wir wendeten unsere Aufmerksamkeit vor allem der Leber zu, da diese Drüse durch ihren maßgebenden Anteil am Gesamtstoffwechsel von vornherein in den Mittelpunkt des Geschehens bei eventuellen Änderungen des fermentativen Stoffwechsels gerückt ist. Zudem liegen über die Bedeutung der Leber beim Auslösen des anaphylaktischen Shocks wichtige Angaben von Manwaring<sup>3)</sup> sowie von Voegtlin und Bernheim<sup>4)</sup> vor, welche neustens auch von Dale<sup>5)</sup> bestätigt worden sind; sie zeigen, daß bei Leberausschaltung aus dem Kreislauf beim Hunde der anaphylaktische Shock nicht erzeugt werden kann; ob auch bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens die Leber eine Rolle spielt, ist unentschieden, da schon durch die Sensibilisierung der Bronchialmuskulatur unabhängig von der Leber (Dale) rasch der tödliche Lungenkrampf herbeigeführt wird.

Unsere erste Aufgabe bestand darin, die chemischen Vorgänge während der Eiweißsensibilisierung in der Leber zu studieren, und wir untersuchten zunächst mit Rücksicht auf die Möglichkeit, daß in der Leber sensibilisierter Tiere proteolytische Vorgänge sich abspielen, die in der Norm entweder überhaupt nicht oder nur in beschränktem Maße stattfinden, ob die Menge der stickstoffhaltigen Abbauprodukte intravital in der Leber normaler und eiweißsensibilisierter Tiere einen merklichen Unterschied aufweist. Zu diesem Zwecke wurden Meerschweinchen als die für die Eiweißsensibilisierung empfindlichsten Tiere mit 0,5 ccm nativem Pferdeserum subkutan injiziert, 3—68 Tage nach dieser Vorbehandlung durch Durchschneidung beider Karotiden entblutet und die sofort körperwarm entnommene, blasse Leber verarbeitet. Als Kontrolle diente die Leber unvorbehandelter Meerschweinchen, die in gleicher Weise getötet wurden. Die Tiere besaßen in der Regel das Gewicht von 250—300 g und wurden mit

1) Pfeiffer, H., Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 1, 36 u. 40; ferner Pfeiffer, H. und Mita, S., Zeitschr. f. Immunitätsforschung Bd. 4, S. 410, 1909 und Bd. 6, S. 18, 1910.

2) Loening, F., Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 66, S. 84, 1911.

3) Manwaring, W. H., Zeitschr. f. Immunitätsforschung Bd. 8, S. 1, 1910.

4) Voegtlin C. and Bernheim, Journ. of pharmacol. and exper. therap. 1911, Nr. 6.

5) Dale, H. H., a. a. O.

gleichem Futter — Hafer mit Kohlblättern — genährt; die Freßlust der vorbehandelten Tiere unterschied sich in nichts von den normalen.

Die Leber jedes einzelnen Tieres gelangte für sich in folgender Weise zur Untersuchung: das Organ wurde nach Entfernung der Ligamente ohne Waschen in einer kleinen Reibschale mit dem Pistill zu einem feinen, halbflüssigen Brei zerrieben und durch ein trockenes feines Metallsieb getrieben; der erhaltene sirupöse Organbrei wurde in drei Portionen geteilt und jede in einem größeren, etwa 20—30 ccm fassenden Wägegläschen genau abgewogen; das Gewicht einer jeden Portion betrug etwa 1,5—2 g.

Während zwei Portionen sofort zur Bestimmung des Gesamtstickstoffs und des Stickstoffs der nicht durch Hitze koagulablen Stickstoffkörper (unkoagulabler Stickstoff) herangezogen wurden, wurde die dritte Portion im Wägegläschen nach Zusatz von einer kleinen Menge 0,9%iger Kochsalzlösung und 2 ccm Toluols mit einem Glasstäbchen bis zur gleichmäßigen Verteilung vorsichtig durchgerührt, der Glasstab mit der Kochsalzlösung abgespült und das Ganze bis zu dem zehnfachen Volumen des Gewichtes der betreffenden Leberportion mit 0,9%iger Kochsalzlösung aufgefüllt; diese Probe wurde im geschlossenen Wägegläschen im Brutschrank bei 37° der Autolyse überlassen.

Der Gesamtstickstoff der ersten Portion wurde nach Kjeldahl bestimmt; die Entleerung des Leberbreies aus dem Wägegläschen in den Zersetzungskolben gelingt leicht mit Hilfe eines feinen Glasstäbchens, wobei die letzten Reste des Breies quantitativ mit destilliertem Wasser in den Kolben gespült werden. Die Bestimmung des unkoagulablen Stickstoffs der zweiten Portion wurde derart vorgenommen, daß der abgewogene Leberbrei aus dem Wägegläschen quantitativ in ein dünnwandiges Becherglas gespült und darin der auf etwa 60—70 ccm mit destilliertem Wasser verdünnte Organbrei nach Zusatz von zwei Messerspitzen festen Kochsalzes und einiger Tropfen Essigsäure (bis zur schwachsauren Reaktion der Flüssigkeit) koaguliert; die Koagulation wurde stets im kochenden Wasserbad so lange vorgenommen, bis das geronnene Eiweiß in groben Flocken am Boden des Becherglases sich sammelte, während die überstehende Flüssigkeit völlig klar blieb; die letztere war leicht hellgelb gefärbt und durfte keine Spur einer Opaleszenz zeigen<sup>1)</sup>; die hierzu nötige

1) Kontrollversuche haben im übrigen ergeben, daß selbst leicht opale Flüssigkeiten gegenüber völlig klaren Lösungen keinen wesentlichen Unterschied im N-Gehalt aufwiesen, so daß die Opaleszenz nicht auf unvollständiger Eiweißkoagulation, sondern wahrscheinlich auf dem Glykogengehalte der Leber beruht.

Erhitzungsdauer betrug 20—35 Minuten. Dieses alte Salkowskische Koagulationsverfahren lieferte uns bei sorgfältigem Arbeiten durchaus zuverlässige und gleichmäßige Werte und bot gegenüber anderen Koagulationsmethoden den Vorteil, daß Verluste an unkoagulablem Eiweiß-N, die bei anderen Verfahren durch Mitgerissenwerden in kolloidale Niederschläge oder Aussalzen eintreten können, vermieden wurden. Die koagulierte Flüssigkeit wurde in einem Meßkolben auf 100 ccm aufgefüllt, filtriert und je 25 ccm des Filtrates zur N-Bestimmung nach Kjeldahl verwendet; alle Bestimmungen wurden doppelt ausgeführt; die Titration erfolgte mit  $\frac{1}{10}$   $\text{NH}_2\text{SO}_4$  und  $\frac{1}{10}$  N NaOH unter Benutzung von Cochenille als Indikator. Coccidienkranke Lebern, denen wir hier und da begegneten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen, da es sich zeigte, daß dieselben von vornherein einen höheren Gehalt an unkoagulierbaren N-haltigen Stoffen aufwiesen.

Die Verarbeitung der der Autolyse unterworfenen dritten Portion soll in einer späteren Mitteilung gesondert besprochen werden.

### I. Über das Verhältnis des unkoagulablen Stickstoffs zu dem Gesamtstickstoff der normalen Meerschweinchenleber.

Die in der eben geschilderten Weise durchgeführte Verarbeitung der Lebern von acht etwa 250 g schweren, frisch entbluteten Meerschweinchen, die keinerlei Vorbehandlung erfahren haben, ergab nachfolgende Resultate. Da das Durchschnittsgewicht einer Meer-

Tabelle 1.

Versuchs-Nr.	Gesamtstickstoff in 10 g Leberbrei in g	Nichtkoagulabler Stickstoff in 10 g Leberbrei in g	Prozentgehalt des Gesamtstickstoffs	Prozentgehalt des nichtkoagulablen Stickstoffs	Prozentverhältnis des nichtkoagulablen zu dem Gesamtstickstoff
1.	0,35496	0,02275	3,55	0,23	6,41
2.	0,36882	0,03105	3,69	0,31	8,42
3.	0,25657	0,01859	2,57	0,19	7,24
4.	0,37110	0,03094	3,71	0,31	8,34
5.	0,34655	0,02500	3,47	0,25	7,21
6.	0,37696	0,03577	3,77	0,36	9,48
7.	0,34110	0,02797	3,41	0,28	8,20
8.	0,35871	0,02995	3,59	0,30	8,34

schweinchenerleber etwa 10 g beträgt, sind der besseren Übersicht wegen die erhaltenen Stickstoffwerte auf 10 g Feuchtgewicht des zur Analyse verwendeten Organbreies berechnet.

Es enthält somit die normale Meerschweinchenerleber im Durchschnitt etwa 3,47% an Gesamtstickstoff und 0,28% an Stickstoff nicht koagulierbarer Körper, bezogen auf das Gewicht des frischen Organbreies, so daß unter der gegebenen Fütterung (Haferfütterung mit Kohlblättern) und dem entsprechenden Gewicht der Tiere der unkoagulierbare Stickstoff etwa 8% des Gesamtstickstoffs in der normalen Meerschweinchenerleber beträgt. Wie man aus den Zahlen der letzten Kolumne der angeführten Versuchsreihe ersieht, schwankt das Prozentverhältnis des unkoagulablen Stickstoffs zum Gesamtstickstoff bei der Leber der untersuchten acht Tiere zwischen 6,41 als niedrigsten und 9,48% als höchsten Wert. Es ist selbstverständlich, daß diese Zahlen nur für die Meerschweinchenerleber gelten, und daß für andere Tierarten sich wieder andere Werte ermitteln lassen; so schwankt z. B. nach Schlesinger<sup>1)</sup> die Menge des nichtkoagulablen Leberstickstoffs bei normalen erwachsenen Kaninchen im Durchschnitt zwischen 15—20% und soll bei neugeborenen Tieren sogar 60% des Gesamtstickstoffs erreichen; wir selbst trafen bei der Untersuchung von Lebern normaler Mäuse ebenfalls 17,5—18% des Gesamtstickstoffs an unkoagulablem Stickstoff an.

## II. Über das Verhältnis des unkoagulablen Stickstoffs zu dem Gesamtstickstoff in der Leber von mit Pferdeserumeiweiß sensibilisierten Meerschweinchen.

Die Untersuchungen der Lebern dieser Versuchsreihe wurden in der gleichen Weise wie die vorhergehenden ausgeführt; alle Meerschweinchen wurden mit  $\frac{1}{2}$  ccm nativem Pferdeserum subkutan vorbehandelt und nach 14—20 Tagen durch Entbluten getötet. Die Resultate der Leberanalysen von acht Meerschweinchen sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

---

1) Schlesinger, E., Hofmeisters Beiträge Bd. 4, S. 87, 1904.

Tabelle 2.

Versuchs-Nr.	Anzahl der seit der Vorbehandlung verflossenen Tage	Gesamt-N in 10 g Leberbrei in g	Nichtkoagulabler N in 10 g Leberbrei in g	Prozentgehalt des Gesamt-N	Prozentgehalt des nichtkoag. N	Prozentverhältnis des nichtkoag. zu dem Gesamt-N
1.	14	0,38807	0,09269	3,88	0,93	23,89
2.	14	0,37608	0,08591	3,76	0,86	22,87
3.	15	0,40146	0,07912	4,01	0,79	19,71
4.	16	0,28587	0,06770	2,86	0,68	23,68
5.	18	0,30857	0,06263	3,09	0,63	20,29
6.	20	0,37141	0,07519	3,71	0,75	20,09
7.	14	0,37107	0,09003	3,71	0,90	24,25
8.	15	0,36578	0,07715	3,66	0,77	21,09

Es ergibt sich bei Übersicht dieser Tabelle, daß der Gesamtstickstoff des Leberbreies der sensibilisierten Tiere gegenüber unvorbehandelten Meerschweinchen keinerlei Änderung erfahren hat, daß aber der Gehalt der sensibilisierten Meerschweinchenleber an Stickstoff nichtthixokoagulabler Körper in allen Versuchen beinahe auf das Dreifache des Gehaltes normaler Meerschweinchenlebern gestiegen ist; während bei den letzteren nur etwa 8% des Gesamt-N dem unkoagulablen Stickstoffanteil angehören, steigt dieses Prozentverhältnis in der vorbehandelten Leber auf etwa 22% im Mittel, wobei der niedrigste Wert 19,71, der höchste 24,25% beträgt. Der besseren Übersicht wegen seien die Durchschnittswerte beider Versuchsreihen in nachfolgender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 3.

Durchschnittswerte der Leberanalysen normaler und sensibilisierter Meerschweinchen.

	Gesamt-N in 10 g Leberbrei in cem $\frac{1}{10}$ N — $H_2SO_4$	Gesamt-N in 10 g Leberbrei in g	Nichtkoagulabl. N in 10 g Leberbrei in cem $\frac{1}{10}$ N — $H_2SO_4$	Nichtkoagulabl. N in 10 g Leberbrei in g	Prozentgehalt des Gesamt-N	Prozentgehalt des nichtkoagulabl. N	Prozentverhältnis des nichtkoag. zu dem Gesamtstückst.
unvorbehandelte Meerschweinchen . . . .	247,75	0,34686	19,82	0,02776	3,47	0,28	8,08
sensibilisierte Meerschweinchen . . . .	256,09	0,35853	56,28	0,07880	3,58	0,79	21,98

Bei unverändertem Gesamtstickstoff zeigt demnach die Leber sensibilisierter Meerschweinchen eine augenfällige Anreicherung an stickstoffhaltigen Stoffen, die den genuinen Eiweißkörpern nicht angehören, sondern wahrscheinlich Eiweißspaltprodukte darstellen, deren nähere Charakterisierung später erfolgen soll.

Diese Vermehrung stickstoffhaltiger Spaltprodukte in der Leber eiweißvorbehandelter, frisch getöteter Tiere würde von vornherein mit der Annahme jener Autoren gut übereinstimmen, welche den Abbau des eingeführten artfremden Eiweißes bei der Immunisierung voraussetzen und denselben mit dem Auftreten der Überempfindlichkeit in ursächlichen Zusammenhang bringen. Indessen zeigt schon die Berechnung der eingeführten Eiweißmengen und ein Vergleich derselben mit der gefundenen Zunahme an nicht koagulablem Leberstickstoff, daß die letztere unmöglich auf den Abbau des zur Vorbehandlung verwandten artfremden Eiweißes zurückgeführt werden kann. Berechnet man den Eiweißgehalt des Pferdeserums zu 8%, so enthält 0,5 ccm desselben 0,04 g Eiweiß, entsprechend einer Stickstoffmenge von 0,0064 g; selbst unter der sicher unzutreffenden Annahme, daß diese gesamte, subkutan injizierte Eiweißmenge in Form von Eiweißspaltprodukten in der Leber angehäuft würde, könnte sie nur eine kaum nennenswerte Vermehrung von etwa 2% an unkoagulablem Leberstickstoff bedingen. Dazu kommt noch, daß es uns gelang, eine ebenso bedeutende Zunahme stickstoffhaltiger Spaltprodukte in der Leber auch bei jenen Tieren nachzuweisen, deren Vorbehandlung mit einer einmaligen subkutanen Injektion von 0,001 ccm Pferdeserum, entsprechend einer Eiweißmenge von 0,00008 g und einer Stickstoffmenge von 0,0000128 g, durchgeführt worden war. Die entsprechenden Daten gehen aus nachfolgender Tabelle hervor.

Tabelle 4.

Versuch Nr.	Anzahl der seit d. Vorbe- handlung verfloss. Tage	Gesamt-N in 10 g Leberbrei g	Nichtkoag. N in 10 g Leberbrei g	Gehalt des Ge- samt-N %	Gehalt des nicht- koag. N %	Verhältnis des nicht- koag. zu d. Gesamt-N %
1	14	0,28455	0,04640	2,85	0,46	16,31
2	15	0,26624	0,04263	2,66	0,43	16,01
3	18	0,34987	0,06858	3,50	0,69	19,60
4	21	0,29878	0,06202	2,99	0,62	20,75
5	21	0,26171	0,06254	2,62	0,63	23,89
Im Mittel	14—21	0,29223	0,05643	2,92	0,57	<b>19,31</b>

Es unterliegt daher keinem Zweifel, daß die vorgefundenen Eiweißspaltprodukte in der Leber eiweiß-sensibilisierter Tiere nicht von dem zur Vorbehandlung benützten artfremden Eiweiß abstammen, sondern nur durch Zerfall des arteigenen Eiweißes unter der Einwirkung der Eiweißvorbehandlung entstanden sein können. Die letzte Versuchsreihe zeigt außerdem, daß schon eine einmalige Injektion von Hundertsteln eines Milligrammes artfremden Eiweißes genügt, um diesen höchst merkwürdigen Abbau des Körpereiwweißes qualitativ und quantitativ in derselben Weise herbeizuführen, wie die in den früheren Versuchsreihen benützte 500fach größere Eiweißmenge; bedenkt man, daß die Sensibilisierung noch mit weit geringeren Eiweißmengen, als sie hier verwendet worden sind, gelingt, so erhält man eine Vorstellung darüber, wie hoch empfindlich der tierische Eiweißstoffwechsel gegenüber Eingriffen dieser Art ist. Da nicht allein körperfremdes Eiweiß, sondern, wie zahlreiche Erfahrungen bei Verwendung von körpereigenen Organextrakten lehren, schon körpereigene, jedoch blutfremde Eiweißkörper zu sensibilisieren vermögen, ist es naheliegend, analoge Eiweißzerfallsprozesse auch bei denjenigen teils physiologischen (Schwangerschaft), teils pathologischen Zuständen zu vermuten, bei denen blutfremdes Eiweißmaterial in Zirkulation gesetzt wird; da schon die geringsten Mengen tiefgreifende Veränderungen im normalen Eiweißabbau setzen, erscheint es leicht begreiflich, daß derartige Prozesse schon frühzeitig eine gewaltige Umstimmung des normalen Eiweißstoffwechsels herbeiführen können, und es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, festzustellen, ob nicht bei derartigen Prozessen, wie bei der Schwangerschaft, dem Tumorwachstum (Krebskachexie), manchen Vergiftungen (Phosphor, Arsen) und Infektionen analoge Veränderungen im Organeiweißhaushalte vorliegen, wie sie bei der Eiweißsensibilisierung künstlich erzeugt werden können.

Wie später noch gezeigt werden soll, ist von allen Organen hauptsächlich die Leber an der Bildung der bei der Eiweißsensibilisierung auftretenden Eiweißspaltprodukte beteiligt; es wird daher von besonderem Interesse sein, speziell die mit dem Eiweißabbau in der Leber einhergehenden pathologischen Prozesse, wie die akute gelbe Leberatrophie und akute Phosphorvergiftung auf ihre Beziehung zu den eben erörterten Erscheinungen zu prüfen.

### III. Über das Verhalten des »unkoagulablen« Stickstoffes in Nieren, Milz, Gehirn und Blut normaler und sensibilisierter Meerschweinchen.

Die ansehnliche Vermehrung der unkoagulablen Eiweißkörper in der Leber sensibilisierter Tiere regte zu gleichartigen Untersuchungen anderer Organe vorbehandelter Meerschweinchen an, um zunächst zu entscheiden, ob der in der Leber vorhandene Eiweißzerfall auch die anderen Organe betrifft oder der Leber allein oder vorzugsweise eigentümlich ist. Zu diesem Behufe wurden in derselben Weise, wie bei der Leber die Nieren, die Milz und das Gehirn sowohl normaler als auch mit Pferdeserum vorbehandelter Meerschweinchen untersucht; die Untersuchung des Gehirns wurde deshalb durchgeführt, weil nach Abelous und Bardier<sup>1)</sup> im Gefolge einer Antigeninjektion Änderungen im Zentralnervensystem eintreten sollen, die sich nach neuesten Angaben von Soula, bei Verwendung von Ovalbumin und Urohypotensin als Antigen, in einer »Autoproteolyse der nervösen Zentren« äußern. Besondere Aufmerksamkeit wurde auch der Blutuntersuchung zugewandt, weil einige, einander allerdings widersprechende Angaben über das Auftreten von Biuretreaktion gebenden Eiweißspaltprodukten im Blute anaphylaktischer Tiere vorliegen und die Möglichkeit des Erscheinens derartiger Produkte im Blute schon während der Sensibilisierung gegeben war. Die Untersuchung des Blutes fand derart statt, daß die Tiere aus der Carotis entblutet worden sind und das sofort defibrinierte Blut in gleicher Weise, wie die Organe der Stickstoffbestimmung und Koagulation unterzogen worden sind; für je eine Bestimmung wurden stets 4 ccm des defibrinierten Blutes verwendet. Die genaueren Versuchsdaten sowie die Analysenergebnisse sind aus den folgenden tabellarischen Zusammenstellungen ersichtlich.

Die Analysen der untersuchten Organé zeigen übereinstimmend, daß in keinem derselben nach der Sensibilisierung der Meerschweinchen mit Pferdeserum eine nennenswerte Änderung im Gehalte der unkoagulablen Eiweißkörper gegenüber der Norm eingetreten war und daß auch die Verteilung der hitzecoagulablen und ungerinnbaren Proteine im Blute der vorbehandelten und normalen Tiere dieselbe ist; insbesondere aber haben sich für eine, übrigens von vornherein wenig

---

1) Abelous, J. E. und Bardier, *Compt. rend. d. l'Académ. des sciences* T. 154, p. 1529; Soula, L. C., ebenda T. 156, p. 1258.

Tabelle 5.

Untersuchungen der Nieren bei normalen und sensibilisierten Meerschweinchen.

Versuchsnummer	Gesamtstickstoff in 2,5 g Nierenbrei g	Unkoagul. Stickstoff in 2,5 g Nierenbrei g	% d. G.-N zu dem feuchten Nierenbrei	% des unkoag. N zu dem Nierenbrei	% des unkoagul. Stickstoffs z. Gesamtstickstoff	Tage nach der Injektion
Norm. Nr. 1	0,06346	0,01232	2,54	0,49	19,41	—
» Nr. 2	0,06990	0,01400	2,80	0,56	20,29	—
» Nr. 3	0,07058	0,01336	2,82	0,53	18,93	—
» Nr. 4	0,06783	0,01621	2,82	0,65	23,90	—
Durchschnittl. Wert	48,53 ccm $\frac{N}{10}$ $H_2SO_4 = 0,06794$	9,98 ccm $\frac{N}{10}$ $H_2SO_4 = 0,01397$	2,75 %	0,56 %	20,63 %	—
Sensibil. Nr. 1	0,06790	0,01686	2,72	0,67	24,83	14
» Nr. 2	0,09361	0,02353	3,74	0,94	25,14	15
» Nr. 3	0,07469	0,01551	2,99	0,62	20,77	18
» Nr. 4	0,06748	0,01726	2,70	0,70	25,57	15
Durchschnittl. Wert	54,22 ccm $\frac{N}{10}$ $H_2SO_4 = 0,07592$	13,06 ccm $\frac{N}{10}$ $H_2SO_4 = 0,01829$	3,04 %	0,73 %	24,08 %	—

Tabelle 6.

Untersuchungen der Milzen bei normalen und sensibilisierten Meerschweinchen.

5 normale Milzen 4 sensibilisierte Milzen	Gesamtstickstoff in 2g Milz g	Unkoag. Stickstoff in 2g Milz g	Prozentgehalt des Gesamt-N zu dem Milzgewicht	Prozentsatz d. unkoagul. N z. dem Milzgewicht	Prozentsatz d. unkoagul. N zu dem Gesamt-N
5 normale Meerschweinchenmilzen	0,05416	0,01260	2,71 %	0,63 %	23,26 %
4 sensibil. Meerschweinchenmilzen (14 Tage nach der Inj.)	0,06256	0,01505	3,13 %	0,74 %	24,06 %

Tabelle 7.

Untersuchungen des Gehirns normaler und sensibilisierter Meerschweinchen.

Versuchsnummer	Gesamtstickstoff in 3 g Gehirn g	Unkoagul.-N in 3 g Gehirn g	% Gesamt-N zu d. feucht. Gehirnbrei	% d. unkoagul. N z. d. feucht. Gehirnbrei	% des unkoagul. N z. d. Gesamt- N	Tage nach der Injek- tion
Norm. Nr. 1	0,05103	0,01002	1,70	0,33	19,64	—
» Nr. 2	0,05175	0,01072	1,72	0,36	20,71	—
» Nr. 3	0,05118	0,00911	1,71	0,30	17,80	—
Durchschnitt	36,64 ccm $\frac{N}{10}$ H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	7,11 ccm $\frac{N}{10}$ H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1,71 %	0,33 %	19,38 %	—
Sensibil. Nr. 1	0,05974	0,00958	1,99	0,32	16,04	14
» Nr. 2	0,05866	0,00714	1,96	0,24	12,17	18
» Nr. 3	0,04897	0,00899	1,63	0,30	18,15	20
Durchschnitt	43,19 ccm $\frac{N}{10}$ H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	6,12 ccm $\frac{N}{10}$ H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1,86 %	0,29 %	15,46 %	—

Tabelle 8.

Untersuchungen des Blutes bei normalen und sensibilisierten Meerschweinchen.

Versuchsnummer	Gesamtstickstoff in 4 ccm defibrinierten Blutes g	Unkoagul. N in 4 ccm defibrinierten Blutes g	Prozentgeh. des un- koagul. N zum Gesamt- N	Tage n. der In- jektion v. Pferde- serum
Norm Nr. 1	0,13272	0,00708	5,33	—
» Nr. 2	0,10234	0,00504	4,92	—
» Nr. 3	0,11368	0,00672	5,91	—
» Nr. 4	0,09800	0,00616	6,29	—
Durchschnitt	= 0,11168 N = 79,78 ccm $\frac{N}{10}$ H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	= 0,00625 N = 4,45 ccm $\frac{N}{10}$ H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5,61 %	—
Sensibil. Nr. 1	0,08680	0,00504	5,81	14
» Nr. 2	0,12628	0,00728	5,76	18
» Nr. 3	0,11312	0,00644	5,69	21
» Nr. 4	0,11088	0,00728	6,57	21
Durchschnitt	0,10927 N = 78,05 ccm $\frac{N}{10}$ H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0,00651 N = 4,65 ccm $\frac{N}{10}$ H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5,96 %	—

wahrscheinliche, Steigerung der Proteolyse im Zentralnervensystem der sensibilisierten Meerschweinchen keinerlei Anhaltspunkte ergeben. Die in den untersuchten Organen und im Blute gefundenen geringen Differenzen bei den vorbehandelten und unvorbehandelten Tieren entsprechen individuellen Schwankungen und können in keiner Weise mit den großen, bei der Leber erhaltenen Unterschieden verglichen werden. Bemerkenswert ist das negative Ergebnis bei der Milz, der man, wie den lymphoiden Organen überhaupt, ursprünglich bei der Antikörperbildung eine Rolle zugeschrieben hatte; nach den hier vorliegenden Befunden beteiligt sich die Milz in direkter Weise jedenfalls nicht an dem durch die Eiweißsensibilisierung angeregten Eiweißabbau. In jüngster Zeit haben Auer und van Slyke<sup>1)</sup> auch Herz und Lunge von im anaphylaktischen Shock zugrunde gegangenen Meerschweinchen in bezug auf das Vorhandensein von Eiweißspaltungsprodukten mit negativem Resultat untersucht. Sieht man ab von der hier nicht näher untersuchten quergestreiften Muskulatur und einigen Organen (Schilddrüse, Nebennieren, Hypophyse), für deren direkte Beteiligung an den hier in Frage stehenden Beobachtungen kein Grund vorliegt, so ergibt sich aus den angeführten Befunden, daß die Leber ausschließlich oder wenigstens in hervorragendstem Maße den durch die Eiweißsensibilisierung hervorgerufenen Abbau des Körpereiwisses besorgt.

#### IV. Über den zeitlichen Zusammenhang zwischen Sensibilisierung und dem Auftreten intravitale Leberautolyse.

In den schon eingangs erwähnten Arbeiten von Friedemann und Isaak, insbesondere aber von Heilner wurde festgestellt, daß das auf subkutanem Wege eingeführte artfremde Eiweiß in den nächsten der Injektion folgenden 3 Tagen eine vermehrte Stickstoffausscheidung bedingt, aus der die relativ rasche Verbrennung der mit Umgehung des Darmkanals in die Gewebssäfte gelangten Eiweißes erschlossen wurde. Es war von Interesse, festzustellen, ob auch der von uns beobachtete Lebereiweißabbau im unmittelbaren Anschluß an die Eiweißinjektion einsetzt oder erst später, mit dem Beginn der Sensibilisierung und Immunkörperbildung, in Erscheinung tritt. Zu diesem Behufe wurden Meerschweinchen in der früher geschilderten Weise mit Pferdeserum vorbehandelt, in verschiedenen Zeiten nach der sensibilisierenden Injektion getötet und die Leber in der üblichen Weise verarbeitet; auf diese Weise wurden in fortlaufender Reihe

---

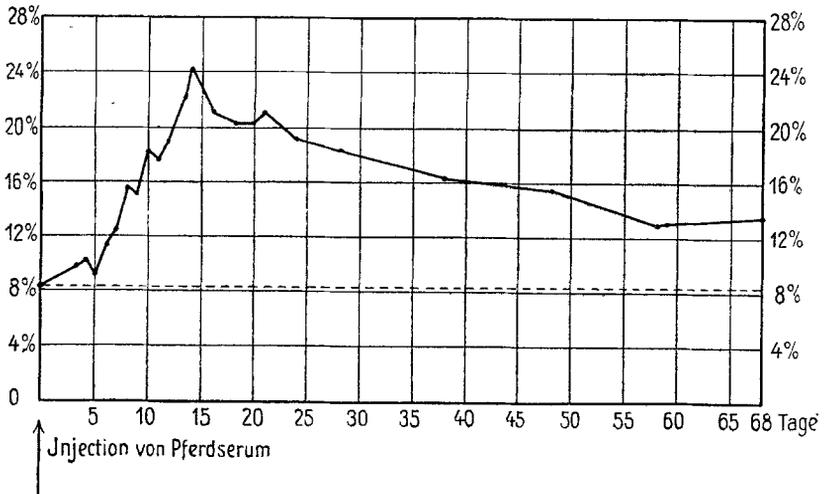
1) Auer und van Slyke, Zentralblatt f. Physiologie Bd. 27, 1913, S. 435.

Tiere mit 3—68tägigem Intervall nach der Eiweißinjektion untersucht. Die Resultate, die aus der nachfolgenden Tabelle 9 zu er-

Tabelle 9.

Versuchsnummer	Gesamtstickstoff in 10 g Leber g	% des Gesamt-N zum Lebergewicht	unkoagulabler N in 10 g Leber g	% des unkoagulabl. N zum Lebergewicht	% des unkoagulablen N zum Gesamt-N	Tage nach der Injektion
1	0,37239	3,72	0,03643	0,36	9,78	3
2	0,37715	3,77	0,03812	0,38	10,11	4
3	0,44154	4,42	0,04074	0,41	9,22	5
4	0,31726	3,17	0,03630	0,36	11,44	6
5	0,37841	3,78	0,04573	0,46	12,09	7
6	0,35985	3,60	0,04301	0,43	11,95	7
7	0,29878	2,99	0,04565	0,46	15,28	8
8	0,26171	2,62	0,04240	0,42	16,14	8
9	0,27922	2,79	0,04258	0,43	15,25	9
10	0,34489	3,45	0,06321	0,63	18,33	10
11	0,31725	3,17	0,05682	0,57	17,91	11
12	0,33252	3,32	0,06348	0,64	19,09	12
13	0,24568	2,46	0,05417	0,54	22,04	13
14	0,37107	3,71	0,09000	0,90	24,25	14
15	0,36578	3,66	0,07714	0,77	21,09	16
16	0,30856	3,09	0,06263	0,63	20,30	18
17	0,37141	3,71	0,07519	0,75	20,24	20
18	0,34443	3,44	0,07292	0,73	21,17	21
19	0,34987	3,50	0,06859	0,69	19,61	24
20	0,30724	3,07	0,05658	0,57	18,42	28
21	0,31052	3,11	0,05049	0,50	16,26	38
22	0,28338	2,83	0,04468	0,45	15,77	48
23	0,29948	2,99	0,03928	0,39	13,12	58
24	0,33538	3,35	0,04640	0,46	13,83	68

sehen sind, zeigen, daß vom 3.—5. Tage angefangen in einer allmählich bis zum 14. Tage ansteigenden Kurve (siehe Fig. 1) die Menge des unkoagulablen Stickstoffes in der Leber zunimmt, um dann langsam abzunehmen; die Vermehrung der stickstoffhaltigen Abbauprodukte ist jedoch selbst 68 Tage nach der Eiweißinjektion sehr deutlich nachweisbar und beträgt 13,83% gegenüber der normalen Durchschnittszahl von etwa 8% des Gesamtstickstoffs an unkoagulablen Abbauprodukten. Man ersieht zunächst aus dem Verlaufe dieser Eiweißabbaukurve auf das deutlichste, daß der hier in Frage kommende Lebereiweißabbau durchaus unabhängig von der



Figur 1.

Ordinate bezeichnet den Prozentsatz der unkoagulablen stickstoffhaltigen Stoffe vom Gesamtstickstoff, die Abszisse die Anzahl der seit der sensibilisierenden Seruminjektion verflossenen Tage.

Verbrennung des zugeführten, artfremden Eiweißes erfolgt, die nach den vorliegenden Erfahrungen bei der geringen, hier angewandten Menge zum größten Teil unmittelbar nach der Injektion hätte erfolgen müssen; es ist im Gegenteil zu beobachten, daß der Eiweißabbau erst etwa mit dem 3. Tage beginnt und von da ab stetig bis zum 14. und 16. Tage zunimmt, das Maximum daher zu einer Zeit erreicht, in der die geringfügige, subkutan einverlebte Eiweißmenge schon längst einer Zersetzung und Ausscheidung anheimgefallen wäre. Dagegen ist eine augenfällige Übereinstimmung zwischen der Eiweißabbau- und Sensibilisierungskurve wahrzunehmen; denn wir wissen sowohl aus den Untersuchungen anderer<sup>1)</sup>, als auch aus eigener Erfahrung, daß bei der von uns zur Vorbehandlung verwendeten Eiweißmenge die Empfindlichkeit der Tiere gegenüber der Reinjektion von Eiweiß ebenfalls allmählich zunimmt, gegen Ende der 2. oder mit Beginn der 3. Woche am stärksten wird und von da sehr langsam abnimmt. Doch auch nach 70 Tagen, zur Zeit also, wo der Lebereiweißabbau zwar im Abklingen, jedoch noch immer gegen die Norm gesteigert ist, waren auch unsere Tiere, in Übereinstimmung mit den

1) Siehe die einschlägige Literatur bei R Doerr, Allergie und Anaphylaxie im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann Bd. II, S. 947, 1913.

Angaben anderer Autoren, derart überempfindlich, daß sie durch Reinjektion von 2 ccm intravenös beigebrachtem Pferdeserum im anaphylaktischen Shock getötet werden konnten. Die große Übereinstimmung im zeitlichen Ablauf des intravitale Leberabbaues und der Überempfindlichkeit der vorbehandelten Meerschweinchen legt einen Zusammenhang der beiden Erscheinungen nahe; trotzdem läßt sich vorläufig nur die gemeinsame Abhängigkeit beider Erscheinungen von der Einfuhr des artfremden Eiweißes sicherstellen, ohne daß eine direkte gegenseitige Abhängigkeit des Leberabbaues und der durch die Auslösung des tödlichen anaphylaktischen Bronchospasmus charakterisierten Überempfindlichkeit des Meerschweinchens nötig wäre; im Folgenden anzuführende Versuche machen es vielmehr wahrscheinlich, daß die gesteigerte intravitale Leberproteolyse und die auf erhöhte Erregbarkeit der Vagusendigungen zu beziehende anaphylaktische Lungenstarre voneinander unabhängige, nebeneinander verlaufende Reaktionen verschiedener Zellen sind, welche unter dem Einfluß eines gemeinsamen Agens (Immunkörpers?) je nach ihren spezifischen Qualitäten in ihrer Reaktionsfähigkeit geändert worden waren.

#### V. Über den Einfluß wiederholter Eiweißinjektion auf die intravitale Leberautolyse.

Bekanntlich tritt die Eiweißüberempfindlichkeit am deutlichsten nach einer einmaligen Eiweißinjektion hervor, während eine zweite, in einem bestimmten kurzen Intervall der ersten nachfolgende Eiweißinjektion nicht nur keine Steigerung, sondern vielmehr eine völlige Hemmung der Überempfindlichkeit, also Unempfindlichkeit (Anti-anaphylaxie) des betreffenden Tieres gegen eine sonst tödliche Dosis des zur Vorbehandlung benützten Eiweißes hervorrufen kann. Es war daher von Wichtigkeit, zu prüfen, wie sich der Leberabbau von Tieren verhält, die wiederholt mit Eiweiß vorbehandelt und auf diese Weise nicht mehr sensibilisiert, sondern immunisiert worden waren. Zu diesem Zweck wurden Meerschweinchen von demselben Gewicht, wie früher in Intervallen von 4 Tagen 4—5 mal mit je 1 ccm Pferdeserum subkutan injiziert und 4 Tage nach der letzten, also 20 bis 24 Tage nach der ersten Injektion, durch Entbluten aus der Carotis getötet. Die unmittelbar nach dem Tode in bezug auf die Stickstoffverteilung verarbeitete Leber lieferte aus folgender Tabelle ersichtliche Werte:

Tabelle 10.

Untersuchung der Leber der wiederholt mit Pferdeserum vorbehandelten Meerschweinchen.

Vers.-Nr.	Gesamt-N in 10 g Leber g	Durch Hitze nicht koagul. N (10 g Leber) g	% des Gesamt-N vom Lebergewicht g	% des unkoagul. N vom Lebergewicht	% des unkoagul. N vom Gesamt-N	Wie oft injiziert? (Jeden 4. Tag)
1	0,29286	0,04042	2,93	0,40	13,84	4
2	0,30993	0,04888	3,10	0,49	15,77	4
3	0,31630	0,04931	3,16	0,49	15,59	4
4	0,29131	0,03168	2,91	0,32	10,87	5
5	0,27303	0,03854	2,73	0,39	14,12	5
6	0,28700	0,03552	2,87	0,36	12,38	5

Es ergibt sich, daß kein einziges der Tiere jenen hochgradigen Abbau des Lebereiweißes aufweist, wie wir es bei den einmal mit Eiweiß vorbehandelten, sensibilisierten Tieren nach dem gleichen Intervall gesehen haben. Die 20 und 24 Tage nach der einmaligen Eiweißinjektion untersuchten Tiere zeigten, daß 20 bzw. 19% des Leberstickstoffes unkoagulablen Produkten zugehört, während wir bei den sechs wiederholt gespritzten Tieren im Mittel nur einen Gehalt von 13,76% an unkoagulablem Stickstoff finden. Es ist daher zweifellos bei den wiederholt mit Eiweiß vorbehandelten Meerschweinchen eine sehr deutliche Hemmung der sonst nach einmaliger Eiweißinjektion (Sensibilisierung) gesteigerten intravitale Leberautolyse eingetreten, die in einem Falle (Versuchs-Nr. 4) sogar eine Zurückdrängung des Leberzerfalls bis nahezu zur Norm (10,87%) bedingt hat. Dieses Verhalten bietet eine sehr sinnfällige Analogie zu dem antianaphylaktischen Zustand, wie er durch wiederholte Eiweißvorbehandlung innerhalb eines gewissen Zeitraumes erzielt werden kann. Ebenso wie hier die größere Menge der gebildeten Antikörper für das Ausbleiben des anaphylaktischen Zustandes wahrscheinlich verantwortlich ist, scheint sie auch der Entwicklung einer intensiveren Proteolyse der Leberzellen hinderlich zu sein.

## VI. Über den Einfluß der Milz auf den intravitale Leberabbau sensibilisierter Meerschweinchen.

Zahlreiche ältere und neuere Untersuchungen haben festgestellt, daß an der Immunkörperbildung die Milz und das übrige hämatopoe-

tische System in hervorragendem Maße beteiligt sind. Andererseits sollten bereits nach alten Beobachtungen von Schiff<sup>1)</sup> in der Milz Stoffe vorhanden sein, welche proteolytische Zymogene zu aktivieren imstande wären, und durch neuere Arbeiten über das Wachstum experimentell erzeugter Tumoren wurde der wachstumshemmende und tumorenzerstörende Einfluß der Milz, der mit der Auslösung proteolytischer Zerfallsprozesse in den Zellen einhergeht, wiederholt sicher gestellt (Borrel und Bridré, Braunstein, Oser und Přibram, Biach und Weltmann)<sup>2)</sup>. Endlich wurden sowohl auf experimentellem Wege (Joannovics<sup>3)</sup>, Joannovics und Pick<sup>4)</sup>, als auch durch klinische Beobachtung (Eppinger)<sup>5)</sup> zahlreiche Beziehungen zwischen Milz und Leberstoffwechsel aufgedeckt. Alle diese Tatsachen legten es nahe, zu untersuchen, ob der Milz auch bei der Entstehung der intravitalen Leberautolyse eine Rolle zufällt.

Unsere Versuche führten wir derart aus, daß Meerschweinchen entweder 1—14 Tage vor der sensibilisierenden Pferdeseruminjektion oder auf der Höhe der Sensibilisierung, also 14 Tage nach der Injektion, die Milz exstirpiert worden war. Die vor der Sensibilisierung operierten Tiere wurden dann 14—15 Tage nach der sensibilisierenden Injektion, zur Zeit, wo normalerweise der Leberabbau am deutlichsten sich ausprägt, getötet, die erst auf der Sensibilisierungshöhe operierten Tiere blieben noch 6 Tage nach der Operation am Leben, gelangten daher zu einer Zeit zur Untersuchung, in welcher nicht operierte, sensibilisierte Tiere ebenfalls einen sehr beträchtlichen Leberabbau aufweisen. Als Kontrolle dienten unvorbehandelte Tiere, denen in gleicher Weise die Milz entfernt wurde. Die Milzexstirpation erfolgte unter aseptischen Kautelen in leichter Äthernarkose,

---

1) M. Schiff, *Gesammelte Beiträge zur Physiologie* 1868, Bd. 4, S. 143 ff.

2) Biach, P. und Weltmann, O., *Über den wachstumshemmenden Einfluß der Milz auf das Rattensarkom*. *Wien. klin. Wochenschr.* S. 1115, Jahrg. 1913, Nr. 27, daselbst auch die einschlägige Literatur.

3) Joannovics, G., *Zeitschr. f. Heilkunde* 1904, H. 1 und *Recherches expér. sur la pathogénie de l'ictère*. *Mém. couron. publ. par l'acad. royal de méd. de Belg.* Bruxelles 1903.

4) Joannovics und Pick, *Beitrag zur Kenntnis der Toluylendiaminvergiftung*. *Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther.* 1009, Bd. 7, S. 185; Dieselben, *Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Leber bei der Fettsorption unter normalen und pathologischen Verhältnissen*. *Wiener klin. Wochenschr.* 1910, Nr. 16.

5) H. Eppinger, *Zur Pathologie der Milzfunktion*. *Berl. klin. Wochenschr.* 1913, Nr. 33 u. 34.

indem durch einen Schnitt in der Linea alba die Bauchhöhle eröffnet, das Milzmesenterium doppelt abgebunden und die Milz zwischen den Ligaturen vom Mesenterium mit einem Scherenschlag abgetrennt wurde; hierauf wurde die Bauchwand in Etagen vernäht. Es erfolgte stets Heilung per primam; bereits 1 Stunde nach der Operation zeigen die Tiere ein völlig normales Verhalten; sie wurden in gleicher Weise wie die anderen Tiere gefüttert. Die Sensibilisierung erfolgte auch bei diesen Tieren in der schon angeführten Weise. Der Tod der Tiere wurde in den meisten Fällen durch Verbluten aus der Carotis, in einigen, besonders bezeichneten, durch Erzeugung des anaphylaktischen Shocks nach intravenöser Injektion von 1—2 cem Pferdeserum bewerkstelligt.

#### a) Sensibilisierungsversuche an entmilzten Tieren.

Die Resultate der einschlägigen Versuche lassen sich gut in der nachfolgenden Tabelle 12 überblicken. In den ersten fünf Versuchen, in denen die Sensibilisierung 1 Tag nach der Milzexstirpation vorgenommen worden war, zeigte die Leber der am 14.—16. Tage nach der sensibilisierenden Injektion getöteten Tiere ungefähr denselben Gehalt an koagulablem und unkoagulablem Stickstoff wie die Leber normaler, unvorbehandelter Meerschweinchen; das Mittel aus dem Prozentverhältnis des unkoagulablen Leber-N zum Gesamt-N beträgt 8,51%. Diese Zahl stimmt gut überein mit der früher schon ermittelten der normalen, unvorbehandelten Meerschweinchen, die 8,08% betrug, und deckt sich nahezu völlig mit den Zahlen, die sich aus einer Versuchsreihe ergaben, in welcher die Leber nicht sensibilisierter Meerschweinchen, denen die Milz 7—9 Tage vor dem Tode entfernt worden war, zur Untersuchung gelangte; das Mittel der bei diesen vier Tieren (Tabelle 11), die als Kontrolle dienen sollten, gefundenen Prozentzahlen betrug 8,72% des unkoagulablen zum Gesamtstickstoff. Es verhalten sich demnach in bezug auf intravitale Leberabbau normale, nicht sensibilisierte Tiere ebenso wie entmilzte Tiere, die unmittelbar nach der Milzexstirpation sensibilisiert worden waren.

In den weiteren vier Versuchen (Versuchs-Nr. 6—9) der Tabelle 12 wurde die Milz 15—17 Tage vor der sensibilisierenden Injektion exstirpiert, so daß der Tod wohl auf der Höhe der Sensibilisierung, aber erst etwa 30 Tage nach der Milzexstirpation erfolgte. Auch in diesen Versuchen sieht man, daß das Prozentverhältnis des unkoagulablen Stickstoffs zum Gesamtstickstoff bei weitem nicht die Höhe erreicht, wie wir sie bei den nichtentmilzten sensibilisierten Tieren

Tabelle 11.

Untersuchung der Leber von entmilzten Meerschweinchen ohne Vorbehandlung mit Pferdeserum.

Versuchs- Nummer	Gesamtstickstoff in 10 g feuchten Leberbreies g	Unkoagulabler Stick- stoff in 10 g Leberbrei g	% des Gesamt-N zum Lebergewicht	% des unkoagul. N zum Lebergewicht	% des unkoagul. N zum Gesamt-N	Tod der Tiere nach der Operation
1	0,29865	0,02685	2,99	0,27	8,99	7 Tage
2	0,29800	0,02336	2,98	0,23	7,84	7 »
3	0,35004	0,03110	3,50	0,31	8,88	8 »
4	0,32848	0,03005	3,28	0,30	9,15	9 »
Durchschn.:	227,71 ccm · $\frac{N}{10}$ H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	19,89 ccm · $\frac{N}{10}$ H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	3,19	0,28	8,72	—

Tabelle 12.

Untersuchung der Leber der nach der Entmilzung sensibilisierten Meerschweinchen.

Vers.- Nr.	Die Sensibili- sierung begann nach der Entmilzung	Tod des Tieres nach der sensi- bilisierenden Injektion	Gesamt-N in 10 g Leberbrei g	Unkoagul. N in 10 g Leberbrei g	% des Gesamt- N zum Leber- gewicht	% des unkoag. N zum Leber- gewicht	% des unkoag. N zum Ge- samt-N
1	1 Tag	14 Tage	0,34968	0,03028	3,50	0,30	8,66
2	1 »	15 »	0,32165	0,02513	3,22	0,25	7,81
3	1 »	16 »	0,25589	0,02207	2,56	0,22	8,23
4	1 »	14 » *	0,33081	0,02909	3,31	0,29	8,79
5	1 »	16 » *	0,32782	0,02974	3,28	0,30	9,07
6	15 Tage	14 » *	0,35175	0,04620	3,52	0,46	13,13
7	15 »	14 » *	0,31292	0,03867	3,13	0,39	12,36
8	15 »	16 »	0,31011	0,03962	3,10	0,40	12,78
9	17 »	14 »	0,23584	0,02879	2,36	0,29	12,21

In den mit \* bezeichneten Versuchen wurden die Tiere durch anaphylaktischen Shock, in den anderen durch Entbluten getötet.

kennen gelernt haben; während bei letzteren das Prozentverhältnis des unkoagulablen zum Gesamt-N im Mittel 21,98% betrug, finden wir im Mittel den Prozentgehalt des unkoagulablen Leberstickstoffs der vier entmilzten Tiere mit 12,62%. Immerhin ist hier eine geringe Steigerung des Leberabbaues gegenüber den fünf vorher er-

wähnten Tieren, bei denen die Milz etwa 15 Tage vor dem Tode entfernt worden war, bemerkenswert, so daß der Schluß gezogen werden muß, daß nach 30 Tagen der Organismus die durch den Ausfall der Milzfunktion gesetzten Folgen zum Teil bereits überwunden hat und andere Organsysteme vikariierend die Tätigkeit der Milz übernahmen<sup>1)</sup>. Aus allen diesen Versuchen geht jedoch übereinstimmend die wichtige Tatsache hervor, daß der Milz für den intravitale Leberabbau der sensibilisierten Tiere eine maßgebende Rolle zufällt.

b) Milzexstirpation bei sensibilisierten Tieren.

War in den eben erwähnten Versuchen der Einfluß der Milz auf den Leberabbau bei nachfolgender Sensibilisierung gezeigt worden, so mußte geprüft werden, ob auch im Verlaufe der Überempfindlichkeitsperiode, zur Zeit, wo die intravitale Leberautolyse sich bereits entwickelt hatte, die Entfernung der Milz den Eiweißabbau in der Leber irgendwie zu beeinflussen vermochte. Zu diesem Zweck wurde sensibilisierten Meerschweinchen 14 Tage nach der Seruminjektion die Milz entfernt und die Tiere 6 Tage später durch Verbluten aus der Carotis getötet. Die in folgender Tabelle an-

Tabelle 13.

Untersuchung der Leber der nach der Sensibilisierung entmilzten Meerschweinchen.

Vers.- Nr.	Die Entmilzung fand statt nach d. sensibilisie- renden Injekt.	Tod des Tieres nach der sensi- bilisierenden Injektion	Gesamt-N in 10 g Leberbrei	Unkoagul. N in 10 g Leberbrei	% des Gesamt- N zum Leber- gewicht	% des unkoag. N zum Leber- gewicht	% des unkoag. N zum Ge- samt-N
1	14 Tage	20 Tage	0,34706	0,03462	3,47	0,35	9,98
2	14 »	20 »	0,31280	0,03283	3,13	0,33	10,50

geführten Werte zweier derart vorbehandelter Meerschweinchen lassen auf das deutlichste ersehen, daß unter dem Einfluß der Milzexstirpation selbst die intensive intravitale Leberautolyse hoch sensibilisierter Tiere sich innerhalb von 6 Tagen nahezu völlig rückbilden kann; das Verhältnis des inkoagulablen Leberstickstoffs zum

1) Einen ähnlichen, allmählich in der 3.—4. Woche eintretenden Ersatz der Milzfunktion konnten auch Joannovics und Pick (a. a. O.) an der durch Milzexstirpation gestörten Oxydation der Leberfette beobachten.

Gesamtstickstoff beträgt in diesen Fällen 9,98 und 10,50%, während, wie die früheren Versuche zeigen, 20 Tage nach der Eiweißinjektion getötete, nicht operierte Meerschweinchen etwa 20% ihres Leberstickstoffs in unkoagulabler Form enthalten. Diese Versuche beweisen, daß nicht allein für das Entstehen der intravitalen Leberautolyse, sondern auch für den weiteren Bestand derselben die Milz von ausschlaggebender Bedeutung ist; es müssen demnach in der Milz Stoffe produziert werden, welche den proteolytischen Abbau in der Leber fördern. Ob die Produktion dieser »Milzaktivatoren« schon unter physiologischen Bedingungen eintritt, muß dahingestellt bleiben; daß jedoch unter bestimmten pathologischen Verhältnissen, wie im Falle der Eiweißsensibilisierung, derartige intime Beziehungen zwischen Milz und Leber sich ausbilden und bestehen, zeigen einwandfrei die angeführten Versuche. Gerade die mächtige intravitale Beeinflussung des Leberabbaues durch die Milz unter gewissen pathologischen Bedingungen scheint uns von größter Bedeutung für manche Lebererkrankungen zu sein, und es liegt wohl am nächsten das rätselhafte Krankheitsbild der akuten gelben Leberatrophie mit unseren experimentellen Befunden in Beziehung zu bringen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß bei dieser mit intensivem Leberabbau einhergehenden schweren Erkrankung die Tätigkeit der Milz, zumal der pathologisch veränderten Milz, von ausschlaggebender Bedeutung in der Richtung ist, daß der in der Norm nur in engen Grenzen sich vollziehende Zellabbau in der Leber nunmehr in exzessiver Weise gesteigert wird. Es könnte demnach bei Lebererkrankungen dieser Art in der veränderten Milzfunktion die primäre Ursache der Leberveränderung gesucht werden. Daß in der Tat manche Lebererkrankungen, insbesondere die akute gelbe Leberatrophie, im Gefolge schwerer Anämien eintreten, ist eine häufig gemachte klinische Beobachtung; die in jüngster Zeit von Eppinger<sup>1)</sup>, allerdings aus anderen Gründen, bei gewissen Lebererkrankungen vorgeschlagenen und mit gutem Erfolg durchgeführten Splenektomien würden eine wertvolle Ergänzung der von uns an Tieren gewonnenen experimentellen Erfahrungen bieten.

Das Fehlen der intravitalen Leberautolyse bei sensibilisierten Meerschweinchen nach vorausgegangener Milzexstirpation hätte auch dadurch erklärt werden können, daß sich infolge der Splenektomie überhaupt keine oder nur sehr spärliche Immunkörper gebildet hätten,

---

1) a. a. O.

da seit den Untersuchungen von R. Pfeiffer und Marx<sup>1)</sup> die blutbereitenden Organe als Hauptbildungsstätten der Antikörper angesehen werden. Da in unseren Versuchen nur die Milz entfernt worden war, Knochenmark und Lymphdrüsen jedoch intakt geblieben waren, war es an sich wenig wahrscheinlich, daß die Immunkörperbildung einen wesentlichen Schaden erlitten hatte, zumal anderweitige vielfache Beweise für die Produktion der Antikörper in den verschiedensten Organzellen existieren. In unserem Falle ließ sich in der Tat leicht nachweisen, daß trotz der Splenektomie sowohl die einen Tag, als auch 14 Tage später vorgenommene Sensibilisierung zur Produktion von anaphylaktischen Immunkörpern geführt hat; denn Tiere dieser Art gingen auf der Höhe der Sensibilisierung, wie aus den angeführten Tabellen zu ersehen ist (Tabelle 12), bei der intravenösen Reinjektion mit 1,5—2 ccm Pferdeserum unter denselben typischen anaphylaktischen Symptomen wie nicht splenektomierte Tiere zugrunde. Andererseits zeigten auch jene Tiere, bei denen die Milz erst 14 Tage nach der Eiweißinjektion exstirpiert worden war, also bei völlig ungestörter Immunkörperbildung, schon 6 Tage nach der Operation in bezug auf die Stickstoffverteilung in der Leber dieselben der Norm entsprechenden Verhältnisse wie die nach der Milzexstirpation sensibilisierten. Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß nicht etwa der Mangel der Immunkörperbildung nach der Milzexstirpation die Ursache für das Ausbleiben der intravitale Autolyse sein kann, daß vielmehr durch Entfernung der Milz andere Funktionen dieses Organes ausgeschaltet wurden, die unter dem Einfluß der Eiweißvorbehandlung entweder entstehen oder gesteigert werden. Die Entstehung der Immunkörper und die Aktivierung des intravitale Leberabbaues durch die Milz sind demnach zwei von der parenteralen Eiweißzufuhr wohl abhängige, jedoch voneinander unabhängig verlaufende Prozesse; ebenso steht auch der durch Bronchialkrampf erzeugte anaphylaktische Tod der Meer-schweinchen nicht in ursächlicher Beziehung zu der intravitale Leberautolyse.

#### Zusammenfassung.

Die eben mitgeteilten Versuche decken wichtige Beziehungen auf, welche zwischen parenteraler Einverleibung artfremden Eiweißes und proteolytischem Abbau in den lebenden Organzellen, speziell in der Leber, bestehen. Die bisherigen Untersuchungen, die wir vorwiegend

1) Pfeiffer, R. und Marx, Zeitschr. f. Hygiene u. Infekt. Bd. 27, 1898.

Abderhalden, Heilner und deren Mitarbeitern verdanken, hatten festgestellt, daß nach parenteraler Einfuhr »blutfremder« Eiweißkörper bei Mensch und Tier proteolytische Fermente, sogenannte »Schutz-, Abwehr- oder Notfermente« in der Blutbahn erscheinen, welche außerhalb des Organismus, auf totes und denaturiertes Eiweißmaterial eine mäßige Wirkung zu entfalten vermögen. Ob derartigen Fermenten auch im lebenden Organismus irgendein Einfluß zukommt, blieb nach den vorliegenden Ergebnissen durchaus zweifelhaft; denn der Befund von Biuretreaktion liefernden Eiweißabbauprodukten, wie er im Blute sensibilisierter und anaphylaktischer Tiere von manchen Autoren erhoben wurde, kann um so weniger Beweiskraft für die Existenz eines gesteigerten intravitalen Organabbaues beanspruchen, als es sich hierbei stets nur um eine qualitative, die äußersten Spuren von Eiweißspaltprodukten kennzeichnende Reaktion handelt; zudem haben zahlreiche neuere Untersuchungen (Folin, v. Slyke, Abderhalden, Abel und ihre Mitarbeiter) schon unter normalen Verhältnissen in Übereinstimmung mit älteren Angaben (E. Freund) Eiweißspaltprodukte in der Blutbahn nachweisen können. Es muß daher zugestanden werden, daß trotz des hohen wissenschaftlichen Interesses, den der Befund von proteolytischen Fermenten im Blutserum eiweißvorbehandelter Tiere hatte, bisher jeder sichere Anhaltspunkt sowohl für die intravitale Bedeutung dieser Fermente, als auch für das Bestehen einer intravitalen Organautolyse fehlte. Die von uns durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß in der Tat durch einmalige parenterale Applikation äußerst geringer Mengen körperfremden Eiweißes eine gewaltige Organproteolyse im Tierkörper einsetzt, die vorwiegend die Leber betrifft, so daß  $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{4}$  des Lebereiweißes in Spaltprodukte umgewandelt wird; der Umstand, daß alle anderen untersuchten Organe sowie das Blut gegenüber der Leber in ihrem Abbauvermögen bedeutend zurücktreten, weist darauf hin, daß bei der gewählten Vorbehandlung (subkutane Injektion von Pferdeserum) vorwiegend in den Leberzellen die Produktion oder Aktivierung dieser auf den spezifischen Leberzellenabbau eingestellten Fermente stattfindet. Diese Annahme besitzt einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit und läßt sich, wie in einer weiteren Mitteilung gezeigt werden soll, auch experimentell begründen. Sie findet außerdem in der Tatsache eine wichtige Stütze, daß im lebenden Organismus die Anwesenheit der Milz für die Aktivierung dieser autolytischen Leberprozesse nötig ist, die also trotz Anwesenheit von Antikörpern im Blutkreislauf beim Fehlen dieser Milzaktivatoren nicht

oder nur in geringfügigem Umfange eingeleitet werden können. Auch die alle anderen Organe schonende, streng auf die Leberzellen eingestellte spezifische Fermentwirkung ist für die zelluläre Abstammung dieser autolytischen Fermente bezeichnend. Es scheint aber auch der Schluß nicht unwahrscheinlich, daß auch die in der Blutbahn gefundenen proteolytischen Fermente vorwiegend oder ausschließlich den Organzellen, in unserem Falle den Leberzellen, entstammen und nur einen in die Blutbahn ausgeschwemmten geringen Fermentrest darstellen, von dem es fraglich bleibt, ob ihm eine größere Bedeutung für den intravitale Abbau überhaupt zukommt; der Hauptanteil an der intravitale Leberautolyse scheint zweifellos den in den Leberzellen selbst aktivierten Fermenten zuzukommen.

Die an Hefezellen ausgeführten Untersuchungen Rubners<sup>1)</sup> über die Beteiligung endozellulärer Fermente am Energieverbrauch der Zelle bilden eine interessante Analogie zu diesen eben erörterten Verhältnissen, indem auch aus den Experimenten Rubners hervorgeht, daß die nach Buchner aus der Hefe dargestellten, von der Zelle abtrennbaren Fermente nur etwa 1,6—4,6% der Gesamtgärleistung der Zelle bilden, so daß 95,4—98,4% der Gesamtleistung den zellulären Vorgängen zugeschrieben werden müssen. Ähnliche Größenverhältnisse fand auch Warburg<sup>2)</sup> bei Vergleich der Sauerstoffatmung der aus Säugetierlebern hergestellten, durch Berkefeldkerzen filtrierten Extrakte und des intakten Lebergewebes; die Filtratatmung betrug nur etwa 4% der Zellatmung. Es dürfte daher die Überlegenheit der zellulären Fermentleistungen gegenüber den extrazellulären für die verschiedensten Fermente Gültigkeit besitzen.

Die merkwürdige Erscheinung, daß nur in der Leber so ausgedehnte autolytische Prozesse bei der Vorbehandlung der Meer-schweinchen mit Pferdeserumeiweiß eingeleitet werden, könnte zunächst in Zusammenhang damit gebracht werden, daß diese im Mittelpunkt des Gesamtstoffwechsels stehende wichtigste Drüse des tierischen Organismus bei der Verarbeitung des parenteral zugeführten körperfremden Kolloids von allen Organzellen am meisten in Mitleidenschaft gezogen wird. Dieser Vorstellung steht jedoch die Er-

---

1) Rubner, M., Über die Beteiligung endozellulärer Fermente am Energieverbrauch der Zelle. Sitzungsberichte der Königl. Preussischen Akademie der Wissensch. Sitzg. d. physik.-math. Klasse v. 1. Februar 1912, S. 124.

2) Warburg, O., Über sauerstoffatmende Körnchen aus Leberzellen und über Sauerstoffatmung in Berkefeldfiltraten wässriger Leberextrakte. Pflügers Archiv Bd. 154, S. 599, 1913.

wägung entgegen, daß durch die Eiweißsensibilisierung zweifellos auch viele andere, wenn nicht alle Organzellen, ja sogar Nervenzellen, trotz ihres höchst torpiden Stoffwechsels, in eingreifendster Weise derart beeinflußt werden, daß ihre funktionelle Reaktionsfähigkeit eine auffällige quantitative Änderung erfährt. Wir müssen uns daher eher der Ansicht zuneigen, daß die Aktivierung der Autolyse in den Leberzellen sensibilisierter Tiere in Parallele zu setzen ist mit den an überempfindlichen Meerschweinchen beobachteten Erscheinungen in anderen Zellgebieten, wie etwa mit der Übererregbarkeit der glatten Uterus-, Darm- und Bronchialmuskulatur oder mit der Übererregbarkeit der Nervenendigungen des Lungenvagus. Die gesteigerte Autolyse der Leberzellen wäre danach nichts anderes als der Ausdruck der unter dem Einfluß des Antigens auf bisher noch unbekannte Weise gesteigerten spezifischen Funktion der Leberzellen, die jedoch in keinem direkten Zusammenhange mit der Verarbeitung des parenteral zugeführten artfremden Eiweißkolloids steht. Daß gerade die Leberzelle mit gesteigerter Autolyse reagiert, ist wohl einerseits in ihrer spezifischen Funktion, andererseits in dem innigen Zusammenhange der autolytischen Fermente mit dem Zellprotoplasma begründet. Gerade die pathologischen Prozesse bieten ein gutes Beispiel für diese offenbar keinem anderen Organe so sehr wie der Leber spezifisch zugehörige, in gesteigerter Autolyse sich ausdrückende Reaktionsqualität ihrer Zellen; die autolytische Einschmelzung des Organs bei der Phosphorvergiftung, der akuten gelben Leberatrophie und manchen Cirrhosen, der Chloroformvergiftung bezeugen zur Genüge, daß auf die verschiedensten Reize die Leberzelle mit derselben Steigerung ihrer fermentativen Zellfunktion antwortet.

Diese Auffassung der gesteigerten Leberautolyse sensibilisierter Tiere kann auch die Erklärung dafür abgeben, daß die anderen Organe keinen merklich gesteigerten Zellabbau aufweisen. Es wäre eben möglich, daß auch sie im Sinne ihrer spezifischen Zellfunktion auf die Folgezustände der Antigenzufuhr reagieren; diese Änderungen der Zellfunktion müssen dabei jedoch durchaus nicht auf dem Gebiete des autolytischen Abbaues gelegen sein; sie äußern sich möglicherweise in Reaktionen, die uns vorläufig unbekannt sind oder sich mit den uns zugänglichen Methoden noch nicht genügend quantitativ beurteilen lassen. Bei dieser Betrachtungsweise mag es jedoch offen gelassen werden, ob nicht bei Verwendung eines anderen Antigens, als des von uns benützten Pferdeserums, etwa bei parenteraler Zufuhr von Organeiß, auch andere Organe als die Leber spezifischen autolytischen Abbaues fähig sind, eine Frage, die weiteren Studiums bedarf.

Die sinnfälligste Tatsache, welche durch die vorliegenden Studien festgestellt werden konnte, ist wohl der bedeutende Umfang der intravital einsetzenden Organautolyse; die subkutane Injektion von weniger als 0,0001 g Serumeiweiß genügt, um einen Leberzerfall anzuregen, der nahezu  $\frac{1}{4}$  des Organs ergreift. Die große quantitative Differenz, welche zwischen der Menge des behufs Sensibilisierung eingeführten und des zerfallenen Eiweißes besteht — die abgebaute Eiweißmenge ist in unsereren Fällen etwa 3000—5000mal größer als die eingeführte, ein Verhältnis, das bei entsprechender Versuchsanordnung noch augenfälliger gestaltet werden kann —, gestattet mit voller Sicherheit den Schluß, daß das abgebaute Eiweiß nahezu ausschließlich körpereigenes Eiweiß ist und daß der Abbau des eingeführten körper- oder blutfremden Eiweißes daneben gar nicht in Frage kommt. Aus dieser Feststellung ergibt sich, daß diese bei der intravitale Leberautolyse tätigen und durch die parenterale Eiweißzufuhr aktivierten Fermente nicht Schutz- und Abwehrfermente im Sinne der Hypothese Abderhaldens sein können, nach welcher das Auftreten von proteolytischen Fermenten nach parenterale Eiweißzufuhr einer vom Organismus eingeleiteten Schutzvorrichtung entspricht, welche die ausgeschaltete Magen-Darmverdauung intermediär ersetzen und das als Gift wirkende körperfremde Eiweiß der Assimilation zugänglich machen soll; die von Abderhalden, Pincussohn u. a. im Blute immunisierter Tiere nachgewiesenen, spezifisch gegen das zugeführte Antigen gerichteten Fermente müssen daher von den von uns nachgewiesenen autolytischen Leberfermenten bis auf weiteres getrennt werden.

Der hauptsächlich in der Leber sich abspielende autolytische Zerfallsprozeß bietet gleichzeitig eine Erklärung dafür, daß wir in der Blutbahn sensibilisierter Tiere kaum eine Änderung im Bestande der stickstoffhaltigen Anteile gegenüber der Norm nachweisen konnten. Denn wir können hier im besten Falle nur einen geringen, während der Resorption der zerfallenen Organzellen in Lymphe und Blut gelangten Teil der in den Leberzellen angehäuften Abbauprodukte antreffen; da diese Spaltprodukte zum allergrößten Teil rasch aus der Blutbahn durch die Nieren ausgeschieden werden, ist es verständlich, daß unter den gegebenen Bedingungen selbst eine vorübergehende Vermehrung der normalerweise vorkommenden Eiweißspaltprodukte im Blute sich dem Nachweis entziehen könnte.

Der Nachweis von Eiweißabbauprodukten in den Organen sensibilisierter Tiere könnte Anlaß geben, denselben als Stütze für die vielfach (H. Pfeiffer, Biedl und Kraus, Abderhalden, Heilner)

geäußerte Ansicht heranzuziehen, daß der anaphylaktische Shock sensibilisierter Tiere in ursächlichem Zusammenhange mit dem durch das Antigen erzeugten Eiweißabbau stünde. Wiewohl in unseren Untersuchungen gerade der Nachweis von Eiweißspaltprodukten in der Blutbahn, der bisher als pathognomonisch bei den Verfechtern der humoralen Entstehung der giftigen Spaltprodukte postuliert wurde, überhaupt nicht gelang, wäre die Möglichkeit gegeben, daß den in den Organen fixierten Abbauprodukten die gleiche Rolle zufällt. Die Beobachtung an sensibilisierten Tieren, bei welchen die intravitale Leberautolyse maximal entwickelt ist, ergibt indessen keinerlei Anhaltspunkte für das Vorhandensein einer toxischen Wirkung der aus dem Zerfall der Leberzellen entstandenen Spaltprodukte; die Tiere zeigen während der Sensibilisierungsperiode ein durchaus normales Verhalten<sup>1)</sup>. Aber gerade der durch unsere Versuche erbrachte Nachweis, daß der Ausbruch des anaphylaktischen Shocks in gleicher Weise bei splenektomierten Meerschweinchen, die keinerlei Erscheinungen von Leberzerfall zeigen, zu erzeugen ist, wie bei normalen sensibilisierten Tieren mit mächtiger Leberautolyse, spricht dafür, daß die beobachtete Organautolyse und deren Produkte für das Auftreten der Anaphylaxie nicht verantwortlich gemacht werden können; es ist daher die unter der Antigenwirkung sich allmählich und mit den funktionellen Veränderungen an anderen Organen gleichzeitig entwickelnde Leberautolyse als ein selbständiges, den Erscheinungen an den übrigen Zellen gleichgeordnetes Phänomen anzusehen. Die durch die intravitale Leberautolyse freigewordenen Eiweißzersetzungsprodukte können daher nicht bei Meerschweinchen die Ursache für die Auslösung des anaphylaktischen Bronchospasmus abgeben, der vielmehr ebenfalls nur als eine selbständige, von den anderen Organzellenänderungen unabhängige, spezifische Funktionsänderung der glatten Bronchialmuskelzellen und der zugehörigen autonomen Nerven-elemente aufgefaßt wer-

1) Die gefundene Anreicherung stickstoffhaltiger Spaltprodukte in der Leber könnte wohl auch durch eine Hemmung des normalerweise stattfindenden weiteren Abbaues derselben während der Sensibilisierungsperiode eine Erklärung finden; für eine solche Annahme fehlt jedoch vorläufig ein Anhaltspunkt, zumal sich in anderweitig mitgeteilten Versuchen nachweisen ließ, daß auch am überlebenden Leberbrei normaler Meerschweinchen durch Sensibilisierung eine bedeutende Steigerung des autolytischen Leberzerfalls erzeugt werden kann. (Siehe E. P. Pick und M. Hashimoto: Sensibilisierung und anaphylaktischer Shock der überlebenden Meerschweinchenleber: Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exper. Therapie Bd. 21. S. 237, 1914.)

den muß. Die gewöhnliche, durch Bronchialkrampf bedingte Todesursache der anaphylaktischen Meerschweinchen stellt sich nach dieser Auffassung als eine mehr zufällige und augenfällige dar; daß auch schwere andersartige, von der Erstickung durch Bronchialkrampf durchaus unabhängige funktionelle Änderungen in den übrigen Organen durch den anaphylaktischen Shock ausgelöst werden können, soll noch in einer weiteren Mitteilung erörtert werden.

Daß jedoch der Leber bei manchen Tierarten für das gesamte Vergiftungsbild eine sehr wichtige Rolle zufällt, geht schon aus den eingangs erwähnten und mehrfach bestätigten Versuchen Manwarings hervor, der nach Leberausschaltung bei Hunden den anaphylaktischen Shock ausbleiben sah. Wir wissen ferner, insbesondere aus den Untersuchungen von Biedl und Kraus, daß gerade beim Hunde im Gegensatz zum Meerschweinchen der anaphylaktische Symptomenkomplex sich hauptsächlich im Gebiete der Baueingeweide (Splanchnicusgebiet) abspielt. Die mächtige Leberveränderung während der Sensibilisierungsperiode liefert den Beweis für die intensive Beteiligung der Leberzellen an den sich abspielenden anaphylaktischen Reaktionen, und es ist daher leicht begreiflich, daß mit der künstlichen Ausschaltung dieser gerade für die Erscheinungen der Anaphylaxie beim Hunde wichtigen Drüse aus dem allgemeinen Kreislauf ein sehr großer Teil höchst reaktionsfähiger Organzellen für die Erzeugung der schweren Vergiftung ungeeignet wird und dadurch der anaphylaktische Shock entweder völlig ausbleibt oder mitigierter abläuft; auf diese Weise stünden beim Hunde die Leberveränderungen im Mittelpunkt der anaphylaktischen Vergiftung.

---