

Virchows Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medizin.

Band 184. (Achtzehnte Folge Bd. IV.) Heft 3.

XVI.

Über Ferment-Immunität.

(Aus dem Pharmakologischen Institut zu Halle a. S.)

Von

Dr. H. Hildebrandt,
Privatdozenten an der Universität Halle a. S.

Bei Untersuchungen, welche ich¹⁾ vor etwa 13 Jahren über das Schicksal der hydrolytischen Fermente im tierischen Organismus angestellt habe, fand ich, daß nach der subcutanen Injektion solcher Körper zwar sehr bald eine Aufnahme ins Blut stattthat, nach einer gewissen Zeit jedoch das der Ader entnommene Blut frei von diesen Substanzen gefunden wird, während es zur gleichen Zeit noch mit Leichtigkeit gelingt, durch Injektion von Amygdalinlösung das Versuchstier zu töten. Sowohl am Orte der Injektion wie auch in gewissen inneren Organen ist durch seine Wirkung auf das spezifische Substrat das Ferment noch nachweisbar; indes zeigten besondere Versuche, daß nur das im subcutan angelegten Depot befindliche Ferment auf das in den allgemeinen Kreislauf gebrachte Amygdalin spaltend — Blausäure entwickelnd — wirkte. Die in den inneren Organen deponierten Mengen des Fermentes wirken auf das circulierende Amygdalin nicht ein. Aus diesem Verhalten schloß ich seinerzeit, daß im lebenden Organismus Stoffe enthalten sind, welche hemmend auf die

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 131, S. 1ff. 1893.

spezifische Fermentreaktion wirken, oder aber eine Umwandlung in eine unwirksame Modifikation vorliegt.

Der Umstand, daß es weiter gelang, Tiere gegen die schädliche Wirkung subcutan injizierten Emulsins zu schützen,¹⁾ zeigte, daß im Organismus ein Zustand der Immunität entstanden war; daß es sich hierbei nicht bloß um eine Immunität der Zellen des Organismus gegen die Giftwirkung des Fermentes handelte, sondern daß eine Art Gegengift in den Säften des Körpers erzeugt war, bewiesen Versuche, die zeigten, daß bei „emulsinfesten“ Tieren gleichzeitige Injektion von Emulsin und Amygdalin die Symptome der CNH-Vergiftung erheblich später auftreten ließ als bei normalen; ferner hatte das Blut von emulsinfesten Tieren eine wesentliche Einbuße erlitten bezüglich seines diastatischen Vermögens, und zwar derart, daß auch zugesetzte pflanzliche Diastase in ihrer Wirksamkeit behindert wurde.²⁾ Von besonderem Interesse war ferner ein von mir mitgeteilter Versuch an einem emulsinfesten Hunde, der nach Darreichung von Phloridzin eine verhältnismäßig geringe Zuckerausscheidung zeigte. Offenbar hatte das im Organismus erzeugte Antiemulsin die Spaltung des Glykosides behindert. Hiermit stehen die unlängst mitgeteilten Ergebnisse von H. Beitzke und C. Neuberg³⁾ in Einklang, wonach das Serum emulsinfester Tiere die Fähigkeit besitzt, synthetisch Glykoside aufzubauen.

Die nahen Beziehungen, welche nach unseren heutigen Kenntnissen zwischen den natürlich vorkommenden Glykosiden und den im Organismus erzeugbaren gepaarten Glykuronsäuren bestehen, sind besonders in der Hinsicht von Interesse, daß es mittels Emulsin gelingt, beide Körperklassen zu spalten; auch gelang es mir unlängst,⁴⁾ einige Glykoside von bestimmter Konstitution direkt in die entsprechende gepaarte Glykuronsäure überzuführen. Phloridzin gehört zu denjenigen Glykosiden, welche im Organismus gespalten werden; infolge der Wirkung der Spaltungsprodukte entsteht die bekannte schwere

¹⁾ a. a. O. S. 32 ff.

²⁾ Dem Emulsin kommen auch diastatische Eigenschaften zu.

³⁾ Dieses Archiv Bd. 183, S. 169. 1906.

⁴⁾ Hofmeisters Beitr. z. chem. Path. Bd. VII, S. 438 ff. 1905.

Stoffwechselstörung, und zwar auch bei subcutaner Injektion. Bei letzterer Darreichungsform soll nach den Untersuchungen von K. Yokota¹⁾ beinahe die ganze Menge im Harn wiedererscheinen; gleichwohl ist die Stoffwechselstörung auf den der Spaltung anheimfallenden Anteil zu beziehen.

Da nun im emulsinfesten Organismus die Spaltung von Glykosiden behindert ist, so lag es nahe, zu untersuchen, ob das Zusammentreten der Bestandteile einer gepaarten Verbindung im emulsinfesten Organismus begünstigt wird. Diese Frage konnte ich entscheiden mit Hilfe der von mir als „Thymotin-Piperidid“ bezeichneten Verbindung, welche in einer bestimmten Dosis innerlich verabreicht ein charakteristisches Vergiftungsbild erzeugt und sich mit Glykuronsäure paart.²⁾

Zwei Kaninchen à 1500 g erhalten 11.40^h innerlich je 2 g Thymotin-Piperidid, nachdem 10 Minuten vorher dem einen 1 g Emulsin (E. Merck) in 20 ccm 0,7 proz. ClNa-Lösung subcutan injiziert worden war, dem anderen 20 ccm Kochsalzlösung. Schon nach 15 Minuten tritt beim letzteren der erste heftige Krampfanfall auf, weitere folgen; 1^h Tod. Das mit Emulsin gespritzte Tier zeigte keinerlei Wirkung, wird aber am nächsten Tage tot aufgefunden. Die von mehreren Autoren beobachtete Schädlichkeit subcutaner Fermentinjektionen ist von einigen Seiten bestritten worden. In diesem letzteren Falle ist sie sicher vorhanden gewesen, wie folgender Versuch zeigt:

Kaninchen von 2030 g erhält vormittags 11.45^h 20 ccm Emulsinlösung (= 1 g) an zwei Stellen der Rückenhaut. Tags darauf nachmittags 3^h tot aufgefunden, nachdem es vormittags noch gefressen hatte. Im Dünndarm ausgedehnte diffuse Entzündung und kapillare Blutungen, Schwellung der Payerschen Plaques, wie ich früher³⁾ beschrieben habe. Weniger giftig fand ich ein von Kahlbaum bezogenes Präparat von mehr körnigem Aussehen, das sich auch schlechter löste. Aber auch dieses war imstande, in einer Menge von 0,5 — von der sich nicht alles löste — bei einem Kaninchen von 1250 g die Giftwirkung von 1,5 g des Thymotin-Piperidids zu verhindern.

Um dem Einwande zu begegnen, daß subcutane Injektion der Lösung eines fermentartigen Körpers als solche etwa störend auf die Resorption aus dem Magendarmkanale einwirke, habe ich in einem anderen Falle eine Lösung von Invertin, welchem keine glykosidspaltenden Wirkungen zukommen, vor der Darreichung des Thymotin-Piperidids injiziert,

¹⁾ Ibidem Bd. V, S. 313. 1903. ²⁾ Arch. f. exp. Pharm. Bd. 44. 1900.

³⁾ Dieses Archiv Bd. 121. 1890.

ohne daß sich hier ein Einfluß bemerkbar machte. Diese Ergebnisse sprechen durchaus dafür, daß das im Organismus erzeugte „Antiemulsin“ die Synthese der gepaarten Verbindung begünstigt; auch stehen sie nicht im Widerspruche mit einigen früher von mir mitgeteilten Resultaten bezüglich der günstigen Wirkung von Traubenzucker¹⁾ vor der Vergiftung mit der paarungsfähigen Substanz. Sowohl das reichlicher zur Paarung dienende Material übt eine günstige Wirkung auf den synthetischen Vorgang wie auch die Anwesenheit des Agens, welches die Synthese einleitet. Hier wirkt das entstandene Antiemulsin gleichsam unterstützend, indem es die dem Organismus an sich innenwohnende Fähigkeit, den Paarungsvorgang zu bewerkstelligen, steigert. Der Vorstellung also, daß das Emulsin, wie es *in vitro* die Spaltung einer gepaarten Verbindung herbeiführt, im Organismus deren Zustandekommen hemmen müsse, fehlt jede Berechtigung; schon die eingangs von mir mitgeteilten früheren Versuche sprechen durchaus dagegen. Der Umstand, daß die einzelnen Glykoside den spaltenden Einflüssen des Organismus gegenüber verschieden resistent sind, ist, wie ich an anderer Stelle²⁾ ausgeführt habe, bedingt durch ihre verschiedenartige Struktur, die auch maßgebend dafür ist, ob eine Substanz mit Glykuronsäure sich paaren kann.

Im folgenden habe ich die hier besprochenen Verhältnisse durch ein Schema zu veranschaulichen versucht; — bedeutet Spaltung, + bedeutet Synthese.

Beim Phloridzin machen sich evident die spaltenden Einflüsse des Organismus bemerkbar, daher =. Amygdalin ist bei subcutaner Injektion gänzlich indifferent, daher ⊥.

Bei der Paarung mit Glykuronsäure handelt es sich um ein normales, synthetisches Bestreben des Organismus, daher +.

| | Phloridzin | Amygdalin | Glykuronsäurepaarung |
|--------------------|---------------------|------------|----------------------|
| = | + | + | + |
| Antiemulsinwirkung | + | 0 | + |
| Resultat: | spaltungvermindernd | einflußlos | synthesefördernd. |

¹⁾ Arch. f. experim. Pharm. Bd. 44. 1900. ²⁾ a. a. O.

Das Antiemulsin kann daher nur den Einfluß haben, daß es im Falle des Phloridzin die Spaltung im Organismus vermindert (vgl. oben), im Falle des Amygdalins ohne Einfluß ist und bei den Paarungsprozessen mit Glykuronsäure unterstützend wirkt.

XVII.

Zur Pathologie der toxischen Graviditäts-myelitis.

Von

Dr. F. Rosenberger,

früherem Assistenten der medizinischen Abteilung des kgl. Julius-Spitals
zu Würzburg
und

Dr. A. Schmincke,

I. Assistenten am Pathologischen Institut der Universität Würzburg.

Erkrankungen des Nervensystems im allgemeinen sind während und nach der Gravidität, nach den Angaben der Literatur zu schließen, durchaus nicht selten. Sie sind teils rein funktioneller Natur, teils lassen sich anatomische Ursachen für ihr Entstehen nachweisen, und es kommen unter den Krankheiten der ersten Gruppe als Übergang von den echten Psychosen die Hysterie, die Chorea und gewisse Glykosurien (im weiteren Sinne, nicht bloß als Dextrosurie aufzufassen) in Betracht, während sich unter die zweite die verschiedensten Veränderungen der peripherischen Nerven, wie des Gehirns und Rückenmarks einreihen lassen. Die groß angelegte Monographie v. Hösslins¹⁾ überhebt die Verf. von der Anführung der schon recht beträchtlich angeschwollenen Literatur und ermöglicht es, gleich in medias res einzugehen und ein glücklicherweise recht seltenes, aber schweres Krankheitsbild zu geben, welches sich mit dem einzigen bisher bekannten derartigen, welches v. Hösslin gibt, recht genau deckt, zu dem

¹⁾ v. Hösslin, Die Schwangerschaftslähmungen der Mütter. Berlin 1905. August Hirschwald.