

# Beiträge zur Kenntnis der Autolyse.

Von

Dr. **Luigi Preti** aus Pavia.

---

(Aus der chemischen Abteilung des Pathologischen Institutes der Universität zu Berlin.)  
(Der Redaktion zugegangen am 30. Juni 1907.)

---

Mit dem Ausdruck Autodigestion oder Autolyse bezeichnet man bekanntlich die Summe aller derjenigen Spaltungsvorgänge, welche stattfinden, wenn man die vom lebenden Körper abgetrennten Organe entweder unter aseptischen Kautelen oder, zerkleinert, in mit einem Antisepticum — Chloroform oder Toluol — versetzten Wasser aufbewahrt.

Über die Konstanz dieser von intracellulären Fermenten abhängigen Erscheinungen kann kein Zweifel sein; sie sind in den verschiedensten Organen, sowie in pathologischen Neubildungen nachgewiesen, dagegen bestehen Zweifel darüber, ob die Autolyse ausschließlich ein postmortaler Vorgang ist, oder ob man Grund hat anzunehmen, daß sie auch während des Lebens stattfindet, also hauptsächlich der Abbau des Eiweißes und der Nucleinstoffe auf diesem Wege erfolgt. Auf Veranlassung von Professor E. Salkowski habe ich diese Frage der Entscheidung näher zu bringen gesucht.

Die Versuchsergebnisse vieler Autoren, die sich mit dem Studium des Einflusses der alkalischen Reaktion auf die Autolyse beschäftigt haben, lassen diese Zweifel entstehen. Als erster hat Schwiening<sup>1)</sup> gefunden, daß die Alkalescenz die Autolyse stört. Dasselbe fand Hildebrand<sup>2)</sup> für die Autolyse der Milchdrüse, Hedin und Rowland<sup>3)</sup> und Hedin<sup>4)</sup> für das proteolytische Ferment der Milz verschiedener Tiere. Wiener<sup>5)</sup> beobachtete, daß bei einer durch Natriumcarbonat hervorgebrachten Alkalescenz, welche 0,2—0,4% NaOH entsprach, die Autolyse vollständig aufhörte.

---

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. CXXXVI, S. 444.

<sup>2)</sup> Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol. u. Path., Bd. V, S. 463.

<sup>3)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XXXII, S. 531.

<sup>4)</sup> Festschrift für Olof Hammarsten, 1906.

<sup>5)</sup> Zentralblatt für Physiol., Bd. XIX, S. 349.

v. Drjewezki<sup>1)</sup> kam zu folgenden Ergebnissen: in einer Sodalösung von 0,5<sup>0</sup>/<sub>0</sub> fand sicher keine Autolyse statt, in einer solchen von 0,3<sup>0</sup>/<sub>0</sub> war sie in einem Falle nachweisbar, in einer anderen nicht, in einer 0,2<sup>0</sup>/<sub>0</sub>igen war sie unzweifelhaft erkennbar, wenn auch schwächer, als ohne Alkali. Mit dem Einfluß geringer Alkaleszenzgrade beschäftigten sich Bär und Löb,<sup>2)</sup> sowie in einer späteren Arbeit Baer<sup>3)</sup> allein. Wiener schloß aus seinen Versuchen, daß die Autolyse lediglich ein postmortaler Vorgang sei, Bär und Löb sprechen sich nicht so entschieden aus, sind aber der Meinung, daß der Organismus in der Art des Blutzufusses und des Lymphstromes einen Regulationsmechanismus für die Autolyse besitzt.

Um die in Rede stehende Frage einer Entscheidung näher zu bringen, stellte ich Versuche in dreifacher Richtung an.

1. Es wurden die Versuche von Bär über den Einfluß geringer Alkaleszenzgrade wiederholt und vervielfältigt.

2. Es wurden vergleichende Versuche über die Autolyse in Blut und in Wasser von annähernd demselben Alkaleszenzgrade angestellt.

3. Es wurde die Autolyse bluthaltiger und blutfreier Organe verglichen.

#### I. Der Einfluß geringer Alkaleszenzgrade.

Die Versuchsanordnung war die gleiche wie bei Bär. Bei Hunden, welche soeben durch Verbluten getötet waren, wurde Ringersche Lösung solange in die Pfortader eingeführt, bis sie aus den Lebervenen farblos abfloß. Die Leber wurde auf diesem Wege gänzlich von Blut befreit. Die Leber wurde nunmehr zerhackt und von dem Organbrei je 10 g mit 200 ccm physiologischer Kochsalzlösung unter Zusatz bestimmter wechselnder Mengen Natriumcarbonatlösung in den von Bär angewandten Zahlenverhältnissen angesetzt und 4 Tage im Thermostaten bei 39—40<sup>0</sup> belassen. Alsdann wurde die Mischung nach Zusatz von 2 g Monokaliumphosphat zur Entfernung des

<sup>1)</sup> Biochem. Zeitschrift, Bd. I, S. 229.

<sup>2)</sup> Arch. f. experim. Pathol., Bd. LIII, S. 1.

<sup>3)</sup> Arch. f. experim. Pathol., Bd. LVI, S. 68.

Eiweißes<sup>1)</sup> gekocht, nach dem Erkalten wieder auf 200 ccm aufgefüllt und filtriert. In je 80 ccm des Filtrates bestimmte ich den Stickstoff nach Kjeldahl unter Anwendung von Quecksilberoxyd. Zum Zurücktitrieren diente  $\frac{1}{5}$ -Normalnatronlauge. In den Tabellen ist die Anzahl der Kubikzentimeter  $\frac{1}{5}$ -Normalsäure angegeben, welche durch den nicht koagulierbaren Stickstoff beansprucht wurden.

Im Maximum wurden, wie bei Baer, 48 ccm  $\frac{1}{5}$ -Normalnatriumcarbonat in 200 ccm Menstruum angewendet, dieses entspricht einer Alkalikonzentration von 0,254 % Natriumcarbonat = 0,192 Natriumhydrat.

## Versuchsreihe I.

	Hundeleber g	$\frac{1}{5}$ -n- $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ccm	Physiologische Kochsalzlösung ccm	Nicht koagulierter N, entsprechend $\frac{1}{5}$ Säure in ccm
	sofort koaguliert			
I.	10	—	+ 200	2,2
II.	10	+ 48	+ 152	6,5
III.	10	+ 24	+ 176	6,5
IV.	10	+ 12	+ 188	8,2
V.	10	+ 6	+ 194	7,7
VI.	10	+ 3	+ 197	9,1
VII.	10	0	+ 200	11,1

## Versuchsreihe II.

	Hundeleber g	$\frac{1}{5}$ -n- $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ccm	Physiologische Kochsalzlösung ccm	Nicht koagulierter N = $\frac{1}{5}$ -n-Säure ccm
	sofort koaguliert			
I.	10	—	+ 200	2,1
II.	10	+ 48	+ 152	7,5
III.	10	+ 24	+ 176	8,5
IV.	10	+ 12	+ 188	11,4
V.	10	+ 6	+ 194	10,5
VI.	10	+ 3	+ 197	9,5
VII.	10	0	+ 200	11,8

<sup>1)</sup> Nach Embden und Knop, Hofmeisters Beiträge z. chem. Physiol. u. Path., Bd. III, S. 123.

## Versuchsreihe III.

	Hundeleber g	$\frac{1}{5}$ -n- $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ccm	Physiologische Kochsalzlösung ccm	Nicht koagulierter N = $\frac{1}{5}$ -n-Säure ccm
	sofort koaguliert			
I.	10	—	+ 200	1,8
II.	10	+ 48	+ 152	5,3
III.	10	+ 24	+ 176	5,6
IV.	10	+ 12	+ 188	10,9
V.	10	+ 6	+ 194	8,3
VI.	10	+ 3	+ 197	9,5
VII.	10	0	+ 200	12,6

## Versuchsreihe IV.

	Hundeleber g	$\frac{1}{5}$ -n- $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ccm	Physiologische Kochsalzlösung ccm	Nicht koagulierter N = $\frac{1}{5}$ -n-Säure ccm
	sofort koaguliert			
I.	10	0	+ 200	1,6
II.	10	+ 48	+ 152	11,2
III.	10	+ 24	+ 176	16,9
IV.	10	+ 12	+ 188	16,0
V.	10	+ 6	+ 194	11,4
VI.	10	+ 3	+ 197	11,9
VII.	10	0	+ 200	17,5

Das Resultat der Versuche ist, wie die Betrachtung der Tabellen ergibt, nicht einheitlich.

Im Versuch I hemmt der größte Alkaligehalt, entsprechend 0,254% Natriumcarbonat, am stärksten, der halb so große Alkaligehalt aber ebenso stark; abgesehen hiervon bildet die Hemmung eine ganz kontinuierliche Reihe; in den drei andern Versuchen liegt die stärkste Hemmung zwar auch bei dem höchsten Alkaligehalt, aber die Reihe ist nicht kontinuierlich,

die schwächeren Konzentrationen hemmen mehr als die stärkeren. Das Optimum der Wirkung liegt bei Versuch II und III bei dem Zusatz von 12 ccm Natriumcarbonatlösung, entsprechend einer Konzentration von 0,0635 ‰, bei Versuch IV bei dem Zusatz von 24 ccm Natriumcarbonatlösung entsprechend 0,127 ‰. Auf die Abweichung des Versuches IV von II und III ist bei den geringen Differenzen in der Angabe der verbrauchten Kubikzentimeter kein großer Wert zu legen. Jedenfalls liegt das Optimum der Wirkung des Fermentes nicht bei den niedrigsten Graden der Alkaleszenz, sondern bei den höheren zwischen 0,0635 und 0,127 ‰ Natriumcarbonat.

Die Versuche II und III stimmen mit den von Baer mitgeteilten (er hat, soweit ich sehen kann, nur einen solchen Versuch angestellt) überein, auch er fand das Optimum bei Zusatz von 12 ccm gleich 0,0635 ‰ Natriumcarbonat. Das Optimum nähert sich sehr stark dem ohne Zusatz von Alkali erreichten Umfang der Autolyse. Das ist ein sehr wichtiges Faktum, denn wir haben durchaus keinen Grund zu der Annahme, daß während des Lebens in der Leber bzw. in anderen Organen so sehr hohe Alkaleszenzgrade bestehen. Nicht weniger wichtig ist, daß auch bei einem Alkaleszenzgrade von 0,25 ‰ Natriumcarbonat die Autolyse keineswegs aufgehoben ist.

## II. Versuche mit Blut und alkalisiertem Wasser.

Zu diesem Versuche benutzte ich feinzerhackte, möglichst frische Kalbsleber, die ich in sterilisierte Gefäße brachte. Das erste Gefäß füllte ich mit 100 g Leber und 500 ccm Blut desselben Tieres. Das zweite mit 100 g Leber und 500 ccm destilliertem Wasser mit einem Zusatz von Natriumcarbonat entsprechend 0,2 ‰ NaOH gleich 0,265 ‰ Natriumcarbonat. Das dritte Gefäß enthielt nur 500 ccm Blut. Zur Sterilisierung diente ein Zusatz von 1 ‰ Toluol.<sup>1)</sup> Außerdem wurden 500 ccm Blut

---

<sup>1)</sup> Chloroform ließ sich nicht anwenden, da nach früheren Beobachtungen von E. Salkowski (Deutsche Med. Wochenschr. 1888, Nr. 16) das Blut dadurch bei 40° koaguliert wird, wie beim Erhitzen bzw. Kochen.

unter Zusatz von 2,5 l Wasser unter minimaler Ansäuerung mit verdünnter Schwefelsäure aufgeköcht.

Nachdem die Mischungen nach wiederholtem Schütteln 72 Stunden im Thermostaten gestanden hatten, wobei die alkalische Reaktion bestehen geblieben war, wurden sie mit 2,5 l destilliertem Wasser verdünnt und unter Anwendung von verdünnter Schwefelsäure gekocht. Nach dem Abkühlen wurde durch Wasserzusatz das Volumen von 3 l (mit dem Niederschlag gerechnet) hergestellt, dann durch trockene Filter filtriert. Vom Filtrat nahm ich 2000 ccm, ließ bis 800 ccm verdampfen (bezw. etwas mehr, dann wieder Wasserzusatz). In der so erhaltenen eiweißfreien Flüssigkeit bestimmte ich:

1. Gesamtstickstoff,
2. Stickstoff der Albumosen,
3. » der Purinbasen,
4. » der Monoaminosäuren.<sup>1)</sup>

Die erhaltenen Resultate sind in den folgenden Tabellen enthalten. Die Zahlen beziehen sich auf die ganze angewendete Quantität des Versuchsmaterials.

#### Versuchsreihe V.

	1. 100 g Kalbsleber + 500 g Lösung von 0,265% Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> g	2. 100 g Kalbsleber + 500 ccm Blut g
Gesamt-N . . . . .	0,5488	0,8344
Monoaminosäuren-N . . . . .	0,2732	0,5281
Albumosen-N . . . . .	0,0761	0,0492
Purinbasen-N . . . . .	0,0788	0,0548

<sup>1)</sup> Vgl. hierüber die Arbeit von Drjewezki, Biochem. Zeitschrift, Bd. I, S. 229.

## Versuchsreihe VI.

	1.	2.	3.	4.
	500 ccm Blut sofort koaguliert g	500 ccm Blut digeriert g	100 g Kalbs- leber + 500 ccm Lösung von 0,265% Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> g	100 g Kalbs- leber + 500 ccm Blut g
Gesamt-N . . . .	0,2128	0,4088	0,3864	0,8848
Monoaminosäuren-N	0,0739	0,1523	0,2307	0,5331
Albumosen-N . . .	0,0515	0,1164	0,0627	0,1008
Purinbasen-N . . .	0,0123	0,0067	0,0347	0,0436

Versuchsreihe VII.<sup>1)</sup>

	1.	2.	3.	4.
	500 ccm Blut sofort koaguliert g	500 ccm Blut digeriert g	100 g Leber + 500 ccm 0,265% iger Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> -Lösung g	100 g Leber + 500 ccm Blut g
Gesamt-N . .	0,1624	0,2128	0,3752	0,5953
Monoamino- säuren-N .	0,0470	0,0716	0,1500	0,2710

Welche Schlußfolgerungen lassen sich aus diesen Zahl-  
ergebnissen ziehen?

Aus der Versuchsreihe V folgt zunächst, daß die Bildung  
der Albumosen und der Purinbasen jedenfalls durch die An-  
wesenheit von Blut gehemmt wird.

Um zu sehen, ob das in der Versuchsreihe V beobach-  
tete Plus von Stickstoff im ganzen und von Monoaminosäure-  
stickstoff, das sich in der Mischung von Blut mit Leber zeigt,  
vielleicht von dem Blut als solchem oder von einer Autolyse  
desselben abhängt, wurde die Versuchsreihe VI angestellt. Die-  
selbe zeigt:

<sup>1)</sup> In dieser Versuchsreihe wurde das Eiweiß durch Kochen mit  
Monokaliumphosphat entfernt.

1. Daß im Blute selbst Autolyse stattfindet. Der Umfang derselben ergibt sich, wenn man die für das frisch untersuchte Blut erhaltenen Werte von denen des digerierten abzieht.

Es beträgt der Zuwachs an Gesamtstickstoff  $0,4088 - 0,2128 = 0,196$  N; der Zuwachs an Monoaminosäuren-N  $0,1523 - 0,0739 = 0,0784$  N, der an Albumosen-N  $0,1164 - 0,0515 = 0,0649$  N.

Bei der Digestion des Blutes nehmen also Gesamtstickstoff, Monoaminosäurenstickstoff und Albumosenstickstoff zu, dagegen ergibt sich auffallenderweise eine Abnahme des Purinbasenstickstoffs. Da die Zahlen des N indessen sehr klein sind, so kann man nur soviel schließen, daß die Purinbasen jedenfalls nicht zunehmen, eine Spaltung von Nucleinsäuren also nicht stattfindet, sei es, daß es an solchen im Blut fehlt oder daß es an dem betreffenden Ferment, der Nuclease, fehlt.

2. Um die Autolyse der Lebersubstanz in der Mischung 4 der Versuchsreihe VI feststellen und mit der Autolyse des Blutes vergleichen zu können, muß man die Zahlen der Kolumne 2 von denen der Kolumne 4 abziehen. Es ergibt sich dann als Autolyse der im Blute digerierten Leber

1. Gesamt-N  $0,8848 - 0,4088 = 0,4076$  g,
2. Monoaminosäuren-N  $0,5331 - 0,1523 = 0,3808$  g,
3. Purinbasen-N  $0,0436 - 0,0067 = 0,0369$  g.

Für den Albumosen-N ist die Rechnung nicht ausführbar, da für diesen in Kolumne 2 mehr gefunden wurde als in Kolumne 4.

3. Vergleicht man mit diesen Zahlen die in der Kolumne 3 erhaltenen, so ergibt sich bezüglich des Gesamt-N noch ein kleines Plus für die Autodigestion der Leber im Blut, gegenüber der in Alkalilösung, nämlich  $0,0996$  g ( $0,4800 - 0,3864$ ), ebenso für den Monoaminosäuren-N  $0,1501$  g. Die Differenz für den Purinbasen-N ist zu klein, um in Betracht zu kommen, und bezüglich des Albumosen-N ist ein Vergleich nicht möglich, da für die Digestion des Blutes sich allein schon mehr ergeben hat, als bei der Mischung von Blut und Leber.<sup>1)</sup>

---

<sup>1)</sup> Möglicherweise liegt hier ein Versuchsfehler vor.

Wenn man auf die Unterschiede bei ihrer Kleinheit auch keinen großen Wert legen wird, so folgt doch jedenfalls so viel daraus, daß die Autolyse der Leber in Blut nicht schwächer ist, wie die in Alkalilösung von 0,265 %  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

Auch aus Versuchsreihe VII ergibt sich, daß das Blut einer Autolyse unterliegt. Der Zuwachs an Gesamt-N beträgt 0,0504 g, der an Monoaminosäuren-N 0,0246 g, ist also allerdings recht geringfügig.

Vergleicht man die Autolyse der Leber in Blut mit der in alkalischer Lösung, so ergibt sich folgendes:

In der Mischung 4 ist der Gesamtstickstoff (nicht koagulierbar) gefunden 0,5935 g. Davon entfällt auf das Blut 0,2128 g, also auf die Leber 0,3825 g. In der Autolyse der Mischung 3 ist gefunden 0,3752 g, also fast dieselbe Zahl.

An Monoaminosäurenstickstoff fand sich in Mischung 4 0,271 g; davon entfällt auf das Blut 0,0716 g, also auf die Leber 0,1994 g. Die Autolyse der Leber in der alkalischen Flüssigkeit hat 0,1500 g ergeben. Es ist also noch ein geringes Plus für die Autolyse der Leber in Blut vorhanden.

Was speziell die in Blut selbst stattfindende Autolyse betrifft, so haben M. Ascoli und Moreschi<sup>1)</sup> in den Leukozyten ein Ferment von derselben Wirkung wie das autolytische gefunden. Erben<sup>2)</sup> hat beobachtet, daß sich im menschlichen Blut nach dreitägiger Digestion zwar kein Pepton, wohl aber Albumosen in geringer Menge finden.

### III. Versuche mit bluthaltiger und blutfreier Leber.

Ich nahm zwei ungefähr gleich schwere Kaninchen. Das eine wurde durch Durchschneiden der Carotis getötet, die Leber herausgenommen und von der Pfortader aus solange mit physiologischer Kochsalzlösung durchspült, bis die Flüssigkeit aus den Lebervenen farblos abfloß. Das andere Kaninchen wurde durch Nackenstich getötet und nach einer halben Stunde die Leber entnommen. Natürlich hatten die Organe ein sehr verschiedenes Aussehen: die erste Leber war grauweiß, die zweite

---

<sup>1)</sup> Lavori dell'XI Congresso Medico, Roma 1902.

<sup>2)</sup> Münch. Med. Wochenschr., 1906, S. 2567.

rot. Von jeder feinzerhackten Leber wurde dieselbe Quantität mit 500 ccm Chloroformwasser 72 Stunden lang im Thermostaten bei 39—40° gelassen, die gut verschlossenen Gefäße öfters durchgeschüttelt.

Nach beendeter Digestion wurden die Mischungen unter Zusatz von Monokaliumphosphat aufgeköcht. Nach dem Erkalten wurden sie durch Wasserzusatz auf das Volumen von 500 ccm gebracht, dann filtriert und von 50 ccm der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt. In der nachfolgenden Tabelle sind die erhaltenen Werte für den nicht koagulierbaren N zusammengefaßt.

Versuchsnummer	Quantität des Leberbreies in g	N in der blutfreien Leber in g	N in der bluthaltigen Leber in g
VIII	65	0,2716	0,2492
IX	34	0,2016	0,1736
X	78	0,4592	0,2940
XI	54	0,3864	0,252
XII	72	0,3556	0,3444
XIII	67	0,4536	0,3050

Bei Betrachtung der Tabelle fällt sofort auf, daß in allen 6 Versuchen ausnahmslos in der vorher durch Ausspülen von Blut befreiten Leber mehr unkoagulierbarer Stickstoff gefunden ist, als in der bluthaltigen. Es läßt sich nicht verkennen, daß dieses Resultat in einem gewissen Widerspruch steht zu den im vorigen Abschnitt behandelten Ergebnissen der Digestion des Leberbreies in Blut, welche zum wenigsten ergeben hatten, daß das Blut die Autolyse nicht hemmt. Das höhere Resultat bei der ausgespülten Leber fällt umsomehr ins Gewicht, als die ausgespülte Leber natürlich wasserreicher war, dasselbe Gewicht also nicht dieselbe Quantität Lebersubstanz repräsentierte. Eine bestimmte Erklärung ist für die Erscheinung natürlich nicht zu geben. Man könnte sich vorstellen, daß durch die Waschflüssigkeit Substanzen entfernt sind, welche, abgesehen von Blut, hemmend auf die Autolyse einwirken.

Fragen wir nun, was sich aus den Versuchen für die Frage ergibt, ob die Autolyse der Organe eine postmortale Erscheinung ist, oder ob sie auch während des Lebens stattfindet, so läßt sich hierüber folgendes sagen:

Eine bestimmte Entscheidung haben meine Versuche nicht gebracht, und können sie auch der Natur der Sache nach nicht bringen. Wenn man aber in Betracht zieht, daß eine Alkaleszenz der Digestionsflüssigkeit von ca. 0,25% Natriumcarbonat die Autolyse nicht hindert, wenn sie dieselbe auch verringert, ferner daß die Autolyse auch dann stattfindet, wenn der Organbrei sich direkt im Blut befindet, wenn man ferner erwägt, daß die Alkaleszenz des Blutes in den Organen durchaus nicht immer so hoch zu sein braucht, wie die des entleerten Blutes, so liegt kein Grund vor, die Autolyse für eine rein postmortale Erscheinung zu erklären; es ist vielmehr im hohen Grade wahrscheinlich, daß sie auch während des Lebens stattfindet, und daß namentlich die Eiweißspaltung in den Organen während des Lebens durch die intracellulären Fermente bewirkt wird, eine Anschauung, die E. Salkowski<sup>1)</sup> schon vor 34 Jahren ausgesprochen hat.

Mit Bestimmtheit zu entscheiden ist diese Frage nur, wenn es in größeren Versuchsreihen konstant gelingt, bekannte Eiweißspaltungsprodukte, z. B. Aminosäuren in physiologisch frischen Organen nachzuweisen. Einen derartigen positiv ausgefallenen Versuch hat bereits Drjewezki<sup>2)</sup> mitgeteilt, in welchem er in der Leber eines eben getöteten Hundes eine erhebliche Quantität Leucin nach der  $\alpha$ -Naphtylisocyanat-Methode von Neuberg und Manasse<sup>3)</sup> nachweisen konnte.

Es sei mir gestattet, Herrn Professor Salkowski meinen herzlichsten Dank auszudrücken für den tatkräftigen und beständigen Beistand bei der Arbeit, sowie für den Rat, den er mir bereitwilligst bei meinen Untersuchungen gewährte.

---

<sup>1)</sup> Virchows Annalen, Bd. LVIII, S. 3 (1873).

<sup>2)</sup> Biochem. Zeitschrift, Bd. I, S. 244.

<sup>3)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. XXXVIII, S. 2359 (1905).