

# **Untersuchungen über permanent-intravenöse Injektion von Peptonen und genuinen Proteinen.**

Von

**V. Henriques und A. C. Andersen.**

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Kopenhagen.)

(Der Redaktion zugegangen am 3. Juli 1914.)

In einer früheren Abhandlung<sup>1)</sup> haben wir eine Methode mitgeteilt, durch die es möglich ist, Tiere bei permanent-intravenöser Injektion von Nahrungstoffen längere Zeit am Leben zu erhalten. Es kann entweder in eine periphere Vene (Vena jugularis) oder in die Milzvene injiziert werden. Bei diesen Versuchen gelang es uns unter anderem, durch Injektion von trypsin-erepsinverdaulichem Fleisch + N-freien Nahrungstoffen eine reichliche N-Ablagerung im Körper zu erzielen. Wir schlossen aus unseren Versuchen, daß eine Proteinstoffsynthese stattfinden kann, ohne daß die abgebauten Proteine das Darmepithel passieren. Es liegt natürlicherweise die Möglichkeit vor, daß das abgebaute Protein erst im Darm ausgeschieden wird, um darauf resorbiert zu werden; wir betrachten dies aber als wenig wahrscheinlich, da wir nach Versuchen, die längere Zeit gedauert hatten, bei der Sektion den Dünndarm stets leer und zusammengefallen fanden. Es ist auch möglich, daß die abgebauten Proteine vom Blut in die Darmepithelzellen eintreten, hier zu Proteinen synthetisiert werden und danach wieder ins Blut zurückkehren.

Trotzdem diese Auffassung an und für sich recht unwahrscheinlich ist, haben wir doch darzutun gesucht, daß die Synthese ohne Vermittlung des Darmepithels vonstatten gehen kann. Obgleich es uns durch unsere Versuche nicht gelungen

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 88, S. 357.

ist, die Unabhängigkeit der Synthese vom Darmepithel durchaus zu beweisen, wollen wir doch die von uns gewonnenen Resultate ganz kurz mitteilen.

Unser Verfahren bestand darin, daß wir permanent-intravenöse Injektion von verdautem Fleisch + Traubenzucker usw. ausführten, nachdem der ganze Darmkanal vom Duodenum abwärts entfernt worden war. Es ist einleuchtend, daß eine positive N-Bilanz unter solchen Verhältnissen bedeuten muß, daß die Synthese nicht von der Wirksamkeit des Darmepithels herrührt.

Leider gelang es nicht, die Tiere länger als 2½ Tage nach der genannten Operation am Leben zu erhalten; in dieser Periode finden wir aber eine sehr bedeutende N-Retention, was sonst nicht der Fall ist bei der Injektion von N-haltigen Stoffen, die sich nicht zu Proteinen synthetisieren lassen, wie z. B. Harnstoff oder Ammoniaksalze.<sup>1)</sup> Bei der Operation wurde entweder das Duodenum mit dem Rectum zusammengeñät, oder auch wurde das Duodenum an der Haut festgeñät, sodaß die Galle durch ein in den Darm eingeführtes Drain hinausströmen konnte; das Rectum wurde dann mit einer Tabaksbeutelstutur geschlossen. Nach der Darmoperation wurde sofort eine Kanüle in die Vena jugularis eingeführt, worauf die Injektion begann.

Versuch I. Ziegenbock, Gewicht 32 kg. Die Injektionsflüssigkeit bestand aus 275 g Traubenzucker, 75 g Na-Acetat, 15 g Citrat, 15 ccm Salzlösung + einer Lösung von verdautem Ziegenfleisch (10 g N enthaltend) + Wasser bis zu 2500 ccm.

Am ersten Tage nach der Darmexstirpation wurden 1875 ccm Flüssigkeit injiziert. Die Harnmenge betrug 2040 ccm, die Temperatur des Tieres 38,2—38,4. Es wurden im ganzen 7,67 g N injiziert; mit dem Harn wurden 5,47 g N ausgeschieden, und es wurden somit 2,20 g N abgesetzt.

Am zweiten Tage wurden 2300 ccm Flüssigkeit (= 9,22 g N) injiziert; die Harnmenge betrug 2100 ccm (= 5,04 g N). Die Bilanz war also = + 4,18. Das Tier starb 4 Stunden nach Anfang des dritten Tages. Die Sektion ergab nichts, was

<sup>1)</sup> Vgl. Henriques u. A. C. Andersen, Diese Zeitschrift, Bd. 92.

das Eintreten des Todes erklären könnte, namentlich keine Andeutung von Peritonitis.

Versuch II. Ziegenbock, Gewicht 21,3 kg. Die Injektionsflüssigkeit bestand aus 275 g Glukose, 75 g Na-Acetat, 15 g Na-Citrat, 15 ccm Salzlösung + einer Lösung von verdautem Ziegenfleisch (= 10 g N) + Wasser bis zu 2500 ccm.

Am ersten Tage nach der Darmexstirpation wurden 1900 ccm Flüssigkeit (= 7,01 g N) injiziert. Die Harnmenge betrug 1290 ccm (= 3,53 g N). Die Bilanz war also = + 3,34 g. Temperatur = 39,4—38,3°.

Am zweiten Tage wurden 1550 ccm Flüssigkeit (= 6,04 g N) injiziert. Die Harnmenge betrug 1310 ccm (= 3,64 g N). Die Bilanz war also stark positiv = 2,40 g. Temperatur = 38,7 bis 37,2°. Das Tier starb 3 Stunden nach Anfang des dritten Tages. Auch in diesem Falle ergab die Sektion nichts, was das Eintreten des Todes erklären könnte.

In einigen anderen Versuchen ganz ähnlicher Art trat der Tod bereits am zweiten Tage ein; auch in diesen Fällen war die N-Bilanz am ersten Tage positiv.

Es läßt sich nicht leicht sagen, was die Ursache des Todes war. Von einer Shockwirkung kann keine Rede sein, da die Tiere sich am Tage nach der Operation mit Leichtigkeit erhoben, wenn man in ihren Aufenthaltsraum eintrat, wie sie sich auch scheinbar wohl befanden. Dagegen wäre es denkbar, daß der Ausfall einer internen Sekretion durch Entfernung des ganzen Darmkanals eine Rolle spielt. Eine zweite Möglichkeit wäre es, daß eine Verletzung des Pankreas mit Entleerung von Sekret ins Peritoneum den Tod bewirken kann. Dagegen liegt kein Grund vor, anzunehmen, daß die Tiere an Peritonitis gestorben seien. Die Todesursache wurde nur einmal nach totaler Darmexstirpation bei einem Truthahn beobachtet.

Wenn es also auch nicht gelungen ist, die N-Retention längere Zeit hindurch bei Tieren nach totaler Entfernung des Darmkanals nachzuweisen, deuten die angeführten Versuche unserer Auffassung gemäß doch in hohem Grade darauf, daß die Proteinsynthese bei permanent-intravenöser Injektion von verdauten Proteinen ohne Vermittlung des Darmepithels von-

statten geht. Vielleicht wird es bei verbesserter Operationstechnik gelingen, die Versuche über eine längere Periode auszudehnen.

Nachdem es uns gelungen war, die N-Retention nach intravenöser Injektion von trypsin-erepsinverdaulichem Fleisch zu erzielen, lag es nahe, zu versuchen, welche Wirkung die Injektion von komplizierter gebauten stickstoffhaltigen Stoffen auf den Stickstoffumsatz ausübt. Wir führen unten Versuche an, die mit Wittepepton, Casein, Hühnereiweiß, Hühnereidotter, arteigenem und artfremdem Serum ausgeführt wurden.

### Versuche mit Wittepepton.

Bekanntlich ruft eine schnelle Injektion von Wittepepton starke Vergiftungssymptome hervor: Blutdruckabfall, schnarrende Respiration, Aufhebung des Koagulationsvermögens des Blutes, Muskeler schlaffung usw. Wir nahmen indessen an, daß eine langsame permanente Injektion möglicherweise, ohne Vergiftungssymptome hervorzurufen, könnte ertragen werden. Wenn dies der Fall wäre, und wenn ein Stickstoffgleichgewicht durch Peptoninjektion ins Blut erzielt werden könnte, wäre die Resorption von Peptonen vom Darmkanal aus als wahrscheinlich zu betrachten. Unsere Versuche ergaben schnell, daß die Giftigkeit des Wittepeptons sehr groß ist; auch kleine Mengen davon bewirken im Laufe von ganz kurzer Zeit den Tod.

Versuch III. Ziegenbock (Nr. 7), Gewicht 24 kg. Es wurden an den beiden ersten Versuchstagen 275 g Zucker, 75 g N-Acetat und 15 ccm Salzlösung, in Wasser bis 3 Liter gelöst, in die Vena jugularis injiziert. Der N-Verlust betrug an diesen Tagen bezw. 6,42 und 5,37 g. Am dritten Tag wurden zur Injektionsflüssigkeit 80 g Wittepepton gesetzt.

8 Stunden nach Anfang der Injektion traten stark forcierte Respiration und starke Salivation ein. Die Injektionsgeschwindigkeit wurde darauf herabgesetzt, es trat aber im Laufe der Nacht der Tod ein, nachdem im ganzen ca. 1000 ccm, 7,43 g N entsprechend, injiziert worden waren.

Versuch IV. Ziegenbock (Nr. 8), Gewicht 17,8 kg. An den beiden ersten Versuchstagen wurden 300 g Zucker, 100 g Na-Acetat, 15 ccm Salzlösung, in Wasser bis 3000 ccm gelöst, in die Vena jugularis injiziert. Der N-Verlust betrug an diesen beiden Tagen bezw. 6,77 und 4,21 g.

Am dritten Versuchstage bestand die Injektionsflüssigkeit aus 275 g Zucker, 75 g Na-Acetat, 15 ccm Salzlösung + 30 g Wittepepton, in 2500 ccm Wasser gelöst. An diesem Tage wurden mit der Injektionsflüssigkeit 3,14 g N zugeführt; der Harn enthielt 4,58 g. Die N-Bilanz war also  $= \div 1,44$ .

Schon am vierten Versuchstage wies das Tier Vergiftungssymptome auf. Es wurden mit der Injektionsflüssigkeit 4,03 g N zugeführt; der Harn (von dem ein wenig verloren ging, weil das Tier liegend harnte) enthielt 4,38 g N. Die Bilanz war also  $= \div 0,35$  g.

Im Laufe des fünften Tages trat schwere Atemnot ein; das Tier wollte sich nicht erheben. Der Tod trat ein ohne Krämpfe durch Einstellung der Respiration. Die Körpertemperatur war während des ganzen Versuches normal.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß verhältnismäßig kleine Mengen Wittepepton sogar bei sehr langsamer Injektion in die Vena jugularis den Tod hervorrufen. Ob diese Giftwirkung vermieden werden kann durch Anwendung von Peptonen, welche nicht die von Pick und Spiro<sup>1)</sup> beschriebenen «Peptozyme» enthalten, hatten wir nicht Gelegenheit zu untersuchen.

### Versuche mit Casein.

Bei diesen Versuchen wurde Casein (Hammarsten) angewandt, das in NaOH gelöst und zur Injektionsflüssigkeit gesetzt wurde, wonach diese mit Essigsäure bis zu neutraler Reaktion auf Lackmuspapier neutralisiert wurde.

Versuch V. Ziegenbock, Gewicht 15,3 kg. Am ersten Tage Inanition: der N-Verlust  $= 5,08$  g. Am zweiten Tage

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 31.

wurden 275 g Traubenzucker, 75 g Na-Acetat, 20 g Na-Citrat, 15 ccm Salze + Wasser bis zu 2500 ccm in die Vena jugularis injiziert; N-Verlust 6,24 g. Am dritten Tage bestand die Injektionsflüssigkeit aus 220 g Traubenzucker, 60 g Acetat, 15 g Citrat, 5 ccm Salze + Wasser bis zu 2000 ccm. N-Verlust = 4,12 g.

Am vierten Tage hatte die Injektionsflüssigkeit dieselbe Zusammensetzung + 40 g Casein. Die Injektion dieser Flüssigkeit begann 1 Uhr p. m. Abends um 9 Uhr wollte das Tier sich nicht erheben. Der Harn, der in einer Salzsäure enthaltenden Flasche gesammelt wurde, wies einen stark flockigen Niederschlag auf. Wegen des Zustandes des Tieres wurde die Injektion der Caseinlösung eingestellt (es waren im ganzen 500 ccm injiziert worden), und es wurde eine Lösung ohne Casein injiziert. Das Tier starb am nächsten Morgen 8 Uhr. Die Sektion ergab nichts Besonderes. Der Harn wurde filtriert. Das Filtrat war stark sauer (HCl) und ergab bei Neutralisation keinen Niederschlag. Der abfiltrierte Niederschlag wurde in Wasser + ein wenig NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat schied mit Essigsäure einen Niederschlag aus, der nach Auswaschung und Schmelzung mit Salpetermischung starke Phosphorsäurereaktion ergab.

Das injizierte Casein wirkt also giftig, und ein Teil davon läßt sich kurz nach der Injektion im Harn nachweisen.

Zu einem ganz ähnlichen Resultat kamen wir, als wir statt Ziegen Kälber als Versuchstiere benutzten; trotzdem es sich hier um Tiere handelte, die ausschließlich mit Milch ernährt worden waren, ergab die Injektion von «art-eigenem» Casein reichliche Caseinfällung im Harn und einen schnellen Tod.

Versuch VI. Kalb, Gewicht 24 kg, ca. 3 Wochen alt. Die Injektionsflüssigkeit bestand die beiden ersten Tage aus 300 g Dextrose, 100 g Na-Acetat, 20 g Na-Citrat, 15 ccm Salzen + Wasser bis zu 2500 ccm. Der N-Verlust betrug bzw. 7,42 und 5,08. Am dritten Tage hatte die Injektionsflüssigkeit dieselbe Zusammensetzung + 50 g Casein. Das Tier starb am folgenden Morgen 8 Uhr. Der entleerte Harn setzte

in der Flasche reichlichen Niederschlag ab. Bei der Sektion wurden in der Blase 480 ccm klaren Harns vorgefunden, der mit Salzsäure eine reichliche flockige Fällung ergab. Die Nieren hatten ein eigentümliches Aussehen, indem die Rinde flockenförmige gelbgraue Partien (gefälltes Casein?) aufwies. Das Mark bot nichts besonderes Abnormes dar.

Versuch VII. Kalb, Gewicht 26 kg. Es wurden 2 l Magermilch + 200 g Traubenzucker, 70 g Na-Acetat und 50 g Citrat injiziert. Es trat im Laufe der Nacht der Tod ein; der entleerte Harn enthielt eine reichliche Fällung von Casein.

### Versuche mit Hühnereiweiß.

Von Versuchen mit Injektion von Hühnereiweiß haben wir nur einen ausgeführt.

Versuch VIII. Kalb, Gewicht 25,2 kg. Am 9. 3. 14 um 1 Uhr wurde eine Kanüle in die Vena jugularis eingeführt, und es wurde eine Flüssigkeit injiziert aus 300 g Traubenzucker, 70 g Na-Acetat, 50 g Na-Citrat, 15 ccm Salzen + einer Lösung von 50 g Hühnereiweiß in 500 ccm Wasser, verdünnt zu im ganzen 3000 ccm. N-Gehalt = 5,52 g. Um 5 Uhr (4 Stunden nach Anfang der Injektion) waren dem Kalb ca. 325 ccm injiziert worden. Es war zu der Zeit nicht imstande aufzustehen und hatte schnarchende Respiration. Die Injektion von Hühnereiweiß wurde eingestellt, und es wurde eine kein Hühnereiweiß enthaltende Lösung injiziert. Danach erholte das Tier sich und befand sich anscheinend wohl. Am zweiten Tage wurde wieder Zuckerlösung gegeben, der Tod trat jedoch vor Ende des zweiten Tages ein.

Der unmittelbar nach der Hühnereiweißinjektion entleerte Harn ergab bei Hellers Probe sehr starke Reaktion.

Aus diesem Versuch geht hervor, daß direkt ins Blut injiziertes Hühnereiweiß wie das Casein sehr giftig wirkt und sogar nach Injektion von verhältnismäßig kleinen Mengen den Tod hervorruft, und daß das injizierte Protein sich schnell im Harn nachweisen läßt.

## Versuche mit Eidottern.

Aus Schotts<sup>1)</sup> interessanten Untersuchungen über die Injektion von Hühnereidotter ins Blut von Hunden und Kaninchen geht hervor, daß die in Eidottern vorhandenen Proteine nicht wie das Casein und das Hühnereiweiß eine augenblickliche Vergiftung hervorrufen. Wir haben daher zum Vergleich mit unseren übrigen Versuchen einen einzelnen Versuch mit Injektion von Hühnereidotter angestellt, den wir hier kurz referieren werden.

Versuch IX. Ziegenbock (Nr. 38), Gewicht 48,7 kg. Am 30. 3. 14 um 1 Uhr wurde in die linke Vena jugularis eine Kanüle eingeführt. Die Injektionsflüssigkeit bestand am ersten Tage aus 300 g Zucker, 70 g Na-Acetat, 50 g Citrat, 15 ccm Salzen, 10 Hühnereidottern + Wasser bis zu 3000 ccm. Vom 31. 3. an wurden 350 g Zucker und 15 Eidotter gegeben, im übrigen war die Flüssigkeit zusammengesetzt wie am vorhergehenden Tage. Vom 3.—4. 4. wurden 20 Eidotter pro Tag gegeben.

Der ganze Versuch dauerte 8 Tage. Der Tod trat unzweifelhaft infolge von Infektion ein (die Temperatur war, wie aus untenstehender Tabelle ersichtlich, sehr hoch). Aus der Tabelle geht hervor, daß während des Versuches kein N-Gleichgewicht eintrat, was aller Wahrscheinlichkeit nach darauf beruht, daß die zugeführte Proteinmenge zu gering war. Man muß sich ferner erinnern, daß Eidotter einen Teil Stickstoff enthält, der nicht als Protein auftritt. — Die Harnuntersuchung zeigte, daß der Harn nicht vor an den beiden letzten Versuchstagen Hellersche Reaktion ergab; da war aber die Proteinmenge des Harns recht bedeutend.

Weshalb die Proteine des Eidotters sich längere Zeit injizieren lassen, ohne eine Andeutung von Vergiftung hervorzurufen, läßt sich nicht leicht sagen. Vielleicht spielt die eigentümliche Zustandsform — die Vermischung mit fettartigen Verbindungen — eine wichtige Rolle.

<sup>1)</sup> Schott, Deutsch. Archiv f. klin. Medizin, Bd. 112, S. 403.



Tabelle zu Versuch IX.  
Ziegenbock Nr. 38. — Zufuhr von Eidotter.

Datum	Temp. des Tieres	Menge der injizierten Flüssigkeit in Litern	Diurese in Litern	Glukose		Stickstoff			Harnstoff-N in % vom Gesamt-N
				Ein-gabe g	ausge-schieden g	Ein-gabe g	ausge-schieden im Harn g	Bilanz g	
30./3.—31./3.	39,2—38,1°	2,70	1,12	270	6	3,70	7,15	÷ 3,45	87
31./3.—1./4.	38,9—37,7°	3,20	3,10	320	20	5,57	12,07	÷ 6,50	90
1./4.—2./4.	38,8—38,1°	3,03	4,45	303	18	5,05	8,16	÷ 3,11	86
2./4.—3./4.	39,6—40,2°	3,15	3,28	315	11	6,43	8,35	÷ 1,92	87
3./4.—4./4.	41,1—40,7°	2,58	3,33	258	20	5,77	10,31	÷ 4,54	89
4./4.—5./4.	40,3—40,1°	3,05	1,75	305	5	7,05	8,94	÷ 1,89	89
5./4.—6./4.	40,4—40,6°	2,90	1,72	290	3	7,40	9,22	÷ 1,82	91
6./4.—7./4.	40,5—40,2°	3,10	1,97	310	6	7,87	9,64	÷ 1,77	84

Aus dem oben Angeführten geht hervor, daß permanent-intravenöse Injektion von Wittepepton, Casein und Hühner-eiweiß stark giftig wirkt, und daß die Anwendung der beiden Proteine Albuminurien erzeugt. Da es sich indessen gezeigt hat, daß nicht alle genuinen Proteine giftig wirken, da die Injektion von Eidottern ja längere Zeit hindurch ausgehalten werden kann, lag es nahe, zu untersuchen, wie sich die Proteine des Blutes selbst bei intravenöser Injektion verhalten. Zu dem Ende haben wir mehrere Versuche ausgeführt, bei denen wir teils artfremdes teils arteigenes Serum anwendeten.

#### Versuche mit artfremdem Serum.

Als Versuchstiere wurden Ziegenböcke, in einem Falle ein Truthahn benutzt. Das benutzte Serum war ein durch mehrmalige Erwärmung auf 60<sup>0</sup>) inaktiviertes Pferdeserum. Wie bekannt erzeugt die Injektion von Pferdeserum an Ziegen nach einiger Zeit einen anaphylaktischen Shock; da ein solcher gewöhnlich aber erst nach ca. 14 Tagen eintritt, wird es also innerhalb eines solchen Zeitraumes möglich sein, den N-Umsatz im Organismus zu untersuchen. Außer dieser Wirkung hat aber das Serum oft eine giftige Wirkung auf die Versuchstiere,

) Über die Bedeutung der Erwärmung auf 60° siehe Friedenthal und Lewandowsky, Arch. f. (Anat. u.) Physiologie, 1899, S. 531.

so daß nach wenig Tagen ohne eigentliche Anaphylaxiesymptome der Tod eintritt, wohingegen sich Respirationsbeschwerden, starke Salivation und starke Muskelschwäche einstellten, so daß die Tiere außerstande waren, sich zu erheben.

Bei Versuch X (Bock Nr. 29) wurde an den beiden ersten Tagen eine Flüssigkeit injiziert, die außer den gewöhnlichen N-freien Nahrungsstoffen 50 ccm inaktiviertes Pferdeserum enthielt. Am dritten Tage enthielt die Injektionsflüssigkeit 100 ccm Serum, am vierten Tage 200 ccm Serum. Der Tod trat ein ca. 3 Stunden nach Anfang des vierten Versuchstages. Der Harn enthielt während des ganzen Versuches kein Albumen.

Bei Versuch XI (Bock Nr. 17) wurde am ersten Tage eine 400 ccm Pferdeserum enthaltende Flüssigkeit injiziert, am zweiten Tage eine 600 ccm enthaltende. Der Tod trat bei den obengenannten Symptomen vor Ende des zweiten Tages ein. Der Harn enthielt kein Albumen. Bei der 16 Stunden nach Eintritt des Todes ausgeführten Sektion war das Blut im Herzen und den großen Gefäßen noch flüssig, die Milz klein und weich, sonst nichts Abnormes.

Der Tod war in diesen beiden Fällen unzweifelhaft durch Giftstoffe des injizierten Serums hervorgerufen. Wir nahmen nun an, daß es möglich sei, das Versuchstier zu immunisieren, indem wir ihm längere Zeit im voraus täglich kleine Mengen Serum subcutan injizierten.

Zu Versuch XII wurde ein 15 kg wiegender Ziegenbock benutzt, dem vom 30./12. 13—5./1. 14 täglich 1 ccm inaktiviertes Pferdeserum, vom 6./1.—8./1. 5 ccm und vom 9./1.—21./1. 10 ccm subcutan injiziert wurden. Bereits am 19./1. wurde eine Kanüle in die linke Vena jugularis eingeführt und eine Lösung der gewöhnlichen N-freien Nahrungsstoffe injiziert. Am 21./1. 1 Uhr begann die Injektion derselben Nahrungsflüssigkeit + 500 ccm inaktivierten Pferdeserums. Da das Tier nach ca. 50 Minuten dauernder Injektion nichts Abnormes darbot, verließen wir den Versuchsraum; da wir aber nach ca. 15 Minuten zurückkehrten, lag das Tier tot da, und eine stark schäumende Flüssigkeit strömte ihm aus den Nasenlöchern heraus. Die im Rectum gemessene Temperatur betrug nun 38°. Im ganzen

waren seit 1 Uhr 75 ccm Flüssigkeit, ca. 19 ccm Serum entsprechend, eingeströmt. Die Sektion ergab starkes Lungenödem. Das Blut war — obgleich die Sektion unmittelbar nach dem Tode stattfand — im Herzen und den großen Gefäßen geronnen. Das subcutan injizierte Serum lag als geleeartige Masse nicht an der Injektionsstelle selbst (Rücken), sondern unter der Bauchwandung.

Daß wir mit einem Fall von Anaphylaxie zu tun hatten, unterliegt kaum einem Zweifel. Der Versuch, ein Tier gegen die giftigen Stoffe im Serum zu immunisieren, ergab sich also als nicht anwendbar zur Lösung der Frage: über die Bedeutung von Seruminjektion für den N-Umsatz.

In zwei Fällen gelang es uns jedoch, die Tiere 6 Tage am Leben zu erhalten, in welcher Periode eine reichliche N-Ablagerung stattfand.

Versuch XIII (siehe umstehende Tabelle). Ziegenbock (Nr. 20), Gewicht 22 kg. 2.—3./12. Inanition. Am 3./12. wurde in die linke Vena jugularis eine Kanüle eingeführt. 3—4./12. wurde eine aus 275 g Dextrose, 75 g Na-Acetat, 15 g Na-Citrat, 15 ccm Salzlösung + Wasser bis zu 2500 ccm bestehende Flüssigkeit injiziert. 4.—5./12. wurde dieselbe Lösung + 400 ccm inaktiviertes Pferdeserum injiziert. An den folgenden Tagen dieselbe Lösung + 600 ccm Serum. Am 10./12. 10 Uhr vorm. war sehr starke Salivation eingetreten, und die Respiration war unregelmäßig. Die Injektion von Serum wurde daher eingestellt, und es wurde eine kein Serum enthaltende Lösung injiziert. Im Laufe des Tages war das Tier außerstande, sich zu erheben, die Salivation setzte sich fort, die Respiration war fortwährend erschwert und unregelmäßig. Die Temperatur hielt sich, bis der Tod eintrat (11 Uhr abends), um 39,3. Keine Krämpfe. Die Sektion ergab nichts besonderes Abnormes.

Dieser Fall bietet nichts dar, was auf Anaphylaxie deuten könnte. Der Tod rührt wahrscheinlich von der Giftigkeit des injizierten Serums her. Betrachtet man die Zahlen der untenstehenden Tabelle, wird man sehen, daß an den 6 Tagen, solange die Seruminjektion dauerte, sogar bedeutende Mengen N im Körper abgelagert wurden, und betrachtet man die Zahlen

vom Harnstoff-N in Prozenten vom Total-N, so wird man finden, daß die Hauptmenge des ausgeschiedenen N als Harnstoff vorhanden ist. Der Harn zeigte auch während des ganzen Versuches ÷ Heller.

Man wird berechtigt sein, aus diesem Versuch zu schließen, daß der Organismus imstande ist, die Proteine von Serum zu verwerten, wenn dies direkt ins Blut injiziert wird, so daß nicht nur ein N-Gleichgewicht, sondern auch eine N-Ablagerung stattfinden kann, auch wenn das injizierte Serum von einem Tier anderer Art stammt.

Tabelle zu Versuch XIII.

Ziegenbock Nr. 20. — Zufuhr von Pferdeserum.

Datum	Temperatur des Tieres	Menge der injizierten Flüssigkeit in Litern	Diurese in Litern	Glukose		Stickstoff			Harnstoff-N in % des Gesamt-N
				Ein-gabe g	aus-geschie-den g	Ein-gabe g	aus-geschie-den im Harn g	Bilanz g	
2./12.—3./12.	38,3— ?	0	0,18	0	—	0	2,80	÷ 2,80	—
3./12.—4./12.	39,2—38,3°	2,30	1,23	255	61	0	5,10	÷ 5,10	87
4./12.—5./12.	39,1—38,6°	2,30	2,69	255	96	3,93	3,38	+ 0,55	89
5./12.—6./12.	38,9—38,2°	2,25	1,85	250	52	6,30	3,21	+ 3,09	85
6./12.—7./12.	39,4—39,1°	2,25	1,71	250	53	6,77	3,86	+ 2,91	96
7./12.—8./12.	39,5—38,9°	2,28	2,05	250	80	5,71	4,56	+ 1,15	99
8./12.—9./12.	39,7—39,3°	2,00	1,78	220	62	4,52	4,71	÷ 0,19	86
9./12.—10./12.	39,1—39,3°	2,25	1,69	250	67	4,64	4,55	+ 0,09	85

Versuch XIV. Truthahn, Gewicht 5,6 kg. Am 24./1. 1914 wurde ein Anus praeternaturalis angelegt, indem das Rectum über dem Abgang der Ureteren unterbunden und der Darm direkt hinter dem Sternum an die Haut genäht wird. Am 3./2. 1914 war die Wunde völlig per primam geheilt. Am 4./2. wurde in die Armvene der linken Seite eine Kanüle eingeführt und eine aus 60 g Dextrose, 10 g Na-Citrat, 5 ccm Salzlösung, 500 ccm einer Lösung aus trypsin-erepsinverdautem Kalbfleisch (ca. 10% peptidgebundenen N enthaltend) + Wasser bis zu 2000 ccm bestehende Flüssigkeit injiziert. Diese Lösung wurde 6 Tage injiziert, und wie aus nebenstehender Tabelle hervorgeht, ist die N-Bilanz während dieser ganzen Periode

positiv, und es wurden im ganzen 5,51 g N abgelagert. Die Zuckerverwertung war in dieser und der darauffolgenden Periode eine sehr gute, indem im Harn nur einige wenige Gramm Zucker vorgefunden wurden.

Vom 10./2. ab wurde die Zusammensetzung der Injektionsflüssigkeit dahin modifiziert, daß das verdaute Kalbfleisch durch 400 ccm inaktiviertes Pferdeserum ersetzt wurde. Auch in dieser Periode war die Stickstoffbilanz positiv, indem im ganzen 1,84 g abgelagert wurden. Die beiden ersten Tage ergab der Harn deutliche Albuminreaktion; später fand sich keine Spur von Albumin. Der Tod trat ein am 16./2., 6 Uhr nachmittags. Die Todesursache war sicherlich eine Infektion; es fanden sich nämlich im Einflußschlauch Massen von Bakterien.

Der Versuch zeigt, wie der vorhergehende, daß der Organismus imstande ist, intravenös injiziertes, artfremdes Serum zu verwerten, so daß im Körper eine Stickstoffablagerung stattfindet. In dem hier referierten Versuch ersetzte das Pferdeserum durchaus das verdaute Kalbfleisch.

Tabelle zu Versuch XIV.

Truthahn Nr. 1. — Zufuhr von 1. Aminosäuren, 2. Pferdeserum.

Datum	Menge der injizierten Flüssigkeit in Litern	Diu- rese in Litern	Glukose		Stickstoff			Bilanz g
			Ein- gabe g	ausge- schie- den g	Ein- gabe g	gelöst im Harn g	In Faeces und Uraten g	
4./2.—5./2.	1,50	1,16	45	5	3,85	2,28	0,40	+ 1,17
5./2.—6./2.	1,55	1,34	47	2	3,86	2,44	0,30	+ 1,12
6./2.—7./2.	1,30	1,23	39	3	3,33	2,26	0,25	+ 0,82
7./2.—8. 2.	1,48	1,36	45	1	3,72	2,34	0,26	+ 1,12
8./2.—9. 2.	1,60	1,41	48	2	4,00	2,03	0,71	+ 1,26
9./2.—10./2.	1,50	1,37	45	2	3,68	3,37	0,29	+ 0,02
10. 2.—11./2.	1,73	1,56	52	3	3,55	2,42	0,92	+ 0,21
11./2.—12./2.	1,63	1,34	49	3	3,35	2,29	0,35	+ 0,71
12. 2.—13./2.	1,70	1,44	51	4	3,47	2,48	1,18	÷ 0,19
13./2.—14./2.	1,78	1,58	53	1	3,69	3,02	0,28	+ 0,39
14./2.—15./2.	1,80	1,58	54	2	3,78	2,97	0,57	+ 0,24
15./2.—16. 2.	1,90	1,56	57	2	4,01	2,71	0,82	+ 0,48

### Versuche mit arteigenem Serum.

Versuche dieser Art haben wir teils an Ziegenböcken ausgeführt, teils an einem Kalb. Zur Herstellung des Ziegenserums wurden 3 große Böcke benutzt, denen mit Zwischenräumen von 14 Tagen bis 3 Wochen Blut entnommen wurde. Das angewandte Serum wurde durch Erwärmung auf ca. 60° inaktiviert. Das in der Weise hergestellte Serum wirkte bei Injektion an Ziegenböcken sehr stark giftig, so daß der Tod im Laufe von wenigen Tagen eintrat.

Versuch XV. Ziegenbock, Gewicht 23 kg. Es wurde eine Lösung der gewöhnlichen N-freien Stoffe + 500 ccm inaktivierten Ziegenserums in die Vena jugularis injiziert. An den folgenden drei Tagen war die N-Bilanz positiv, und es wurden bezw. 1,5, 1,04 und 0,62 g N abgelagert. Der Tod trat am vierten Tage ein; kurz zuvor lagen Muskeler schlaffung, Respirationsbeschwerden und Salivation vor. Die Sektion ergab stark gerötete, sehr weiche, fast zerfließende Nierenrinde, scheinbar normales Mark, sonst nichts Abnormes.

Versuch XVI. Ziegenbock, Gewicht 21,2 kg. Injektionsflüssigkeit wie im vorigen Versuch. Am ersten Tage wurden im Körper 0,27 g N abgelagert. Der Tod trat am zweiten Tage ein, bei denselben Symptomen wie oben genannt. Die Sektion ergab wiederum weiche und stark hyperämische Nierenrinde.

Außer diesen beiden Versuchen, bei denen die Tiere doch einige wenige Tage nach Anfang der Injektion lebten, beobachteten wir einen Fall, wo die Vergiftungssymptome schon am ersten Tage eintraten und das Tier am zweiten Tage starb.

Es kann somit kein Zweifel darüber bestehen, daß das von uns hergestellte Ziegenserum, trotz Erwärmung auf 60° längere Zeit hindurch, bei intravenöser Injektion an Ziegen giftig wirkte. Daß arteigenes Serum bei intravenöser Injektion giftig wirken kann, ist übrigens wohl bekannt und muß auf der Bildung von Giftstoffen während der Koagulation des Blutes beruhen.

Außer diesen Versuchen mit Ziegen führten wir, wie erwähnt, einen einzelnen Versuch mit einem Kalb aus.

Versuch XVII. Kalb, Gewicht 25 kg, ca. 17 Tage alt. Am 17. 1. 1914 wurde in die linke Vena jugularis eine Kanüle eingeführt. Die Injektionsflüssigkeit bestand aus 275 g Dextrose, 75 g Na-Acetat, 15 g Na-Citrat, 15 ccm Salzen + Wasser bis 2500 ccm. Vom 19.—20./1.—23.—24./1. wurden zur Injektionsflüssigkeit 500 ccm inaktiviertes Rinderserum gesetzt. Vom 23.—24./1.—30.—31./1. wurde die Zuckermenge auf 300 g gesteigert. Vom 28.—29. 1. bis zu Ende des Versuches war die Serummenge von 500 ccm auf 600 ccm gesteigert. Vom 30. bis 31. 1. bis zu Ende des Versuches bestand die Injektionsflüssigkeit aus 360 g Dextrose, 100 g Na-Acetat, 20 g Citrat, 15 ccm Salzen, 600 ccm Serum + Wasser bis zu 3000 ccm.

Während des Versuches mußte die Kanüle wegen Thrombenbildung einigemal entfernt und an einer anderen Stelle eingeführt werden: am 23. 1. um 4 Uhr war der Einlauf schwierig; die Temperatur des Tieres stieg auf 40°; die Kanüle wurde aus der Vena jugularis sin. herausgenommen; es fand sich etwas Eiter um die Kanüle und leichtes Ödem am Halse. Hier wurde eine lange Inzision gemacht. Es wurde eine Kanüle in die rechte Vena jugularis eingeführt. Am 27. 1. war der Einlauf wieder zu langsam; die Kanüle wurde herausgenommen; in der Vena fand sich ein großer Thrombus. Die Kanüle wurde wieder nach oben in die rechte Vena jugularis eingeführt. Am 31. 1. mußte die Kanüle wegen eines Thrombus in der Vene und einer Anschwellung der Partie um die Maxilla inferior wieder entfernt werden. Die Kanüle wurde nach oben in die linke Vena jugularis eingeführt.

Der ohne jeden Zweifel auf einer Infektion beruhende Tod trat in der Nacht zwischen dem 3. 2. und 4. 2. ein.

Während der ganzen Serumperiode fand sich an einem einzelnen Tage eine schwache Albuminreaktion im Harn, an den übrigen Tagen war der Harn albuminfrei.

Wie aus der umstehenden Tabelle ersichtlich, war die Stickstoffbilanz an den meisten Tagen positiv und vom 21. 1. bis zum 3. 2. wurden im ganzen 3,20 g N abgelagert. Die Tage, an denen die Kanüle der Thrombenbildung wegen verlegt werden mußte, hatten meist negative Stickstoffbilanz, und

es liegt somit nahe, anzunehmen, daß die N-Ablagerung, wenn keine Infektion stattgefunden hätte, bedeutend größer gewesen wäre.

Der Versuch ergibt also, daß inaktiviertes arteigenes Serum, an einem Kalbe injiziert, imstande war, in einer Periode von 15 Tagen im Organismus eine N-Ablagerung zu bewirken, ohne daß Proteine in den Harn übergangen.

Tabelle zu Versuch XVII.

Kalb Nr. 1. — Zufuhr von Rinderserum.

Datum	Temperatur des Tieres	Menge der injizierten Flüssigkeit in Litern	Diurese in Litern	Glukose		Stickstoff					Harnstoff-N in % des Gesamt-N
				Ein-gabe g	aus-geschieden g	Ein-gabe g	im Harn g	in den Faeces g	Total-N g	Bilanz g	
17./1.—18./1.	38,6—38,4°	2,20	1,12	240	5	0	6,84	—	—	÷ 6,84	83
18./1.—19./1.	38,7—38,2°	2,30	1,72	255	7	0	4,38	—	—	÷ 4,38	78
19./1.—20./1.	38,7—38,3°	2,15	?	240	?	6,34	?	—	—	?	?
20./1.—21./1.	38,3—38,5°	2,20	1,57	240	6	6,23	4,79	—	—	+ 1,44	79
21./1.—22./1.	38,6—38,4°	2,30	1,87	255	5	6,90	4,02	0,62	4,64	+ 2,26	80
22./1.—23./1.	39,5—38,8°	2,33	1,66	255	5	6,77	4,08	1,00	5,08	+ 1,69	79
23./1.—24./1.	39,0—38,7°	2,30	1,35	275	7	6,69	5,19	0,59	5,78	+ 0,91	79
24./1.—25./1.	38,1—38,0°	2,30	1,82	275	8	6,85	5,36	1,40	6,76	+ 0,09	76
25./1.—26./1.	38,9—38,3°	2,33	2,02	280	7	6,11	4,80	0,69	5,49	+ 0,62	74
26./1.—27./1.	38,4—37,7°	2,10	2,14	250	6	4,83	5,32	0,80	6,12	÷ 1,29	79
27./1.—28./1.	38,2—38,3°	2,33	1,98	280	7	6,09	6,28	0,08	6,36	÷ 0,27	80
28./1.—29./1.	38,5—38,4°	2,38	2,49	285	7	7,41	5,76	0,46	6,22	+ 1,19	77
29./1.—30./1.	38,7—38,0°	2,45	1,78	290	6	6,93	4,97	0,34	5,31	+ 1,62	79
30./1.—31./1.	39,7—40,0°	2,38	2,06	285	9	6,15	7,72	0,73	8,45	÷ 2,30	81
31./1.—1./2.	39,2—38,7°	2,50	3,10	300	37	6,18	8,82	0	8,82	÷ 2,64	84
1./2.—2./2.	38,8—39,0°	2,80	3,07	335	68	8,34	7,26	0,99	8,25	+ 0,09	77
2./2.—3./2.	38,8—38,5°	2,70	2,18	325	21	7,67	5,49	0,95	6,44	+ 1,23	75

## Resumee.

1. Es gelang, Ziegenböcke nach totaler Darmexstirpation ca. 2½ Tage am Leben zu erhalten. Bei permanent-intravenöser Injektion von tryptin-erepsinverdautem Fleisch an solchen Tieren



hat man im Körper eine bedeutende N-Ablagerung, was unserer Ansicht nach dahin zu deuten ist, daß das Darmepithel bei der Proteinsynthese keine Rolle spielt. Die Ursache des Eintretens des Todes nach 2 $\frac{1}{2}$  Tagen kann keine Shockwirkung sein, da die Tiere sich die beiden ersten Tage nach der Operation anscheinend wohl befanden; auch kann keine Infektion den Tod bewirkt haben. Möglicherweise spielt die Verletzung des Pankreas oder das Aufhören einer internen Sekretion eine Rolle dabei.

2. Bei permanent-intravenöser Injektion von (N-freien Nahrungsstoffen<sup>1)</sup> Wittepepton tritt auch bei verhältnismäßig kleinen Mengen (40 g pro Tag) im Laufe von wenig Tagen der Tod ein.

3. Bei permanent-intravenöser Injektion von Casein (sowohl arteigenem als artfremdem) oder von Hühnereiweiß treten Vergiftungssymptome mit baldigem Tod ein. Die injizierten Proteine werden teilweise mit dem Harn ausgeschieden.

4. Die Injektion einer Emulsion von Eidottern wird — wie zuerst von Schott<sup>1)</sup> nachgewiesen — längere Zeit hindurch ohne krankhafte Symptome gut ertragen. Im Harn werden nur sehr geringe Mengen der injizierten Proteine ausgeschieden.

5. Die Injektion von artfremdem Serum (Pferdeserum) an Ziegenböcken wird meist Vergiftungssymptome und nach wenigen Tagen den Tod hervorrufen. Das Eintreten des Todes beruht auf keiner Anaphylaxie, sondern auf der Bildung von Giftstoffen durch die Koagulation des Blutes. Es gelang, die intravenös-permanente Injektion von N-freien Nahrungsstoffen + Pferdeserum 6 Tage hindurch an einem Ziegenbock durchzuführen; während dieser Periode lagerte sich Stickstoff im Körper ab. — Gleichfalls gelang es, Pferdeserum 6 Tage hindurch an einem Truthahn zu injizieren; während dieser Periode lagerten sich reichliche Mengen von Stickstoff im Körper ab.

6. Die Injektion von arteigenem Serum: Ziegenserum wird an Ziegenböcken wie artfremdes Serum nach wenigen Tagen eine Vergiftung und den Tod bewirken. — Bei einem Versuch an einem Kalbe gelang es dagegen, 15 Tage hindurch

<sup>1)</sup> Schott, l. c.

Rinderserum zu injizieren, ohne daß sich Vergiftungssymptome einstellen; an diesen 15 Tagen war die N-Bilanz positiv.

Aus unseren Versuchen geht hervor, daß fast völlig abgebaute Proteine (ca. 10% peptidgebundenen N) bei permanent-intravenöser Injektion N-Gleichgewicht oder N-Ablagerung im Körper erzeugen können.

Gelangt der Abbau nur bis zu Albumosen + Peptonen (Wittepepton), treten Vergiftung und Tod ein.

Von genuinen Proteinen werden die Proteine in sowohl arteigenem als artfremdem Serum instande sein, eine N-Ablagerung hervorzurufen, während sonderbarerweise Casein — auch «arteigenes Casein» — Vergiftung mit Caseinausscheidung im Harn und schnell eintretenden Tod bewirkt. Dieselbe Wirkung hat Hühnereiweiß.