

**Serologische Studien mit Hilfe der «optischen Methode.»<sup>1)</sup>**  
**IV. Mitteilung.<sup>2)</sup>**

Von  
**Emil Abderhalden und Ludwig Pincussohn.**

Mit 13 Kurvenzeichnungen im Text.

(Aus dem physiologischen Institut der tierärztlichen Hochschule, Berlin.)  
(Der Redaktion zugegangen am 6. Dezember 1909.)

In einer Reihe von Versuchen ist gezeigt worden, daß wir in der Beobachtung des Drehungsvermögens des Plasmas resp. Serums mit und ohne Zusatz bestimmter Substrate ein vortreffliches Mittel haben, um das Auftreten von bestimmten Stoffen, die wir vorläufig ganz allgemein als Fermente bezeichnen wollen, zu verfolgen. Der eine von uns hat diese Methode kurz als die «optische Methode» bezeichnet.<sup>1)</sup> Es zeigte sich, daß nach subcutaner oder ganz allgemein nach parenteraler Zufuhr von Proteinen und Peptonen im Plasma resp. Serum Fermente auftreten, die Proteine resp. Peptone abbauen. Zahlreiche Kontrollversuche ergaben, daß normalerweise derartige Fermente unter gleichen Bedingungen nicht nachweisbar sind. Die einfachste Vorstellung ist die, daß der Organismus an das Plasma Fermente abgibt, um die ihm ungewohnten, in seinen ganzen Bau nicht hineinpassenden Produkte abzubauen. Normalerweise werden durch den Verdauungs- und den darauf folgenden Assimilationsprozeß alle kompliziert und spezifisch gebauten Nahrungsstoffe ab- und vollständig um-

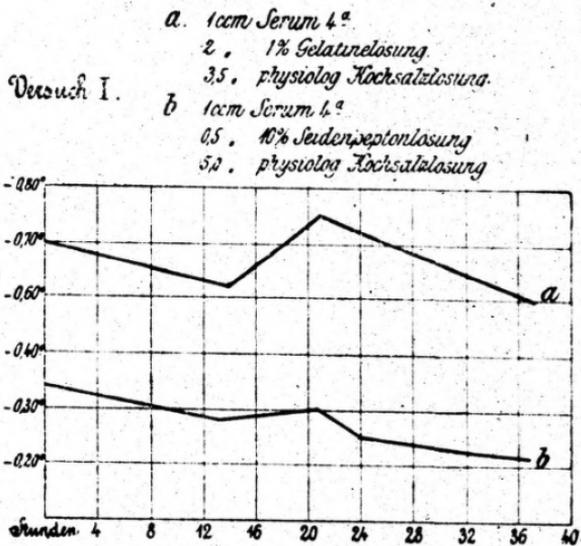
<sup>1)</sup> Vgl. hierzu: Emil Abderhalden, Die Anwendung der «optischen Methode» auf dem Gebiete der Immunitätsforschung. Medizin. Klinik, Jg. 1909, Nr. 41.

<sup>2)</sup> Emil Abderhalden und Ludwig Pincussohn, Über den Gehalt des Hundebuteserums an peptolytischen Fermenten unter verschiedenen Bedingungen. III. Mitt. Diese Zeitschrift, Bd. LXII, S. 243, 1909.

gebaut. Der Darm bildet mit seinen Drüsen eine mächtige Barriere zwischen «Außen- und Innenwelt». Umgeht man diese natürliche Scheidung und Umprägung durch parenterale Zufuhr von «artfremdem» Material, dann wird der Organismus genötigt, innerhalb seiner Körperzellen und nach unseren Versuchen schon im Plasma einen Abbau vorzunehmen, um sich einesteils gegen schädliche Wirkungen derartiger Substanzen zu schützen und um andernteils deren Bausteine weiter verwenden zu können. Wir können die Abgabe von Toxinen durch Bakterien usw. und die beim Zerfall von derartigen Lebewesen frei werdenden Zellbestandteile ebenfalls in gewissem Sinne als eine parenterale Zufuhr von Fremdstoffen auffassen und uns vorstellen, daß der Organismus gegen derartige Stoffe auch Fermente und vielleicht ganz spezifische mobil macht.<sup>1)</sup> Eine große Zahl von Fragestellungen harret der Antwort. Wir haben auf breitester Basis die Bearbeitung des neu erschlossenen Gebietes begonnen.

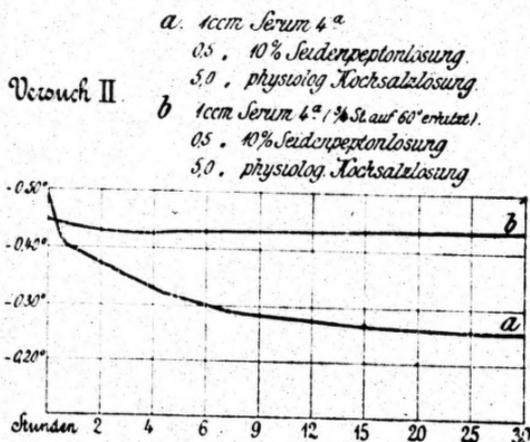
Zunächst suchten wir die Frage zu entscheiden, wie lange nach erfolgter Injektion von Proteinen resp. Peptonen die abbauende Wirkung des Plasmas resp. Serums nachweisbar ist.

Ein 5500 g schwerer Hund erhielt am 6. X. 09 10 ccm einer



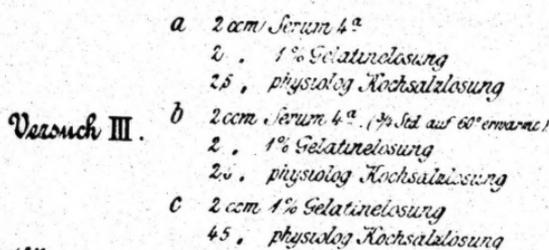
<sup>1)</sup> Emil Abderhalden, Die Anwendung der «optischen Methode» auf dem Gebiete der Physiologie und Pathologie. Sitzungsber. d. Physiol. Gesellsch. zu Berlin, 29. X. 09. Mediz. Klinik, Jg. 1909, Nr. 46, und Über die neueren Ergebnisse und die Ziele der Eiweißforschung. Berichte der Deutschen Pharmazeut. Gesellsch., S. 451, 1909.

2,5%igen Gelatinelösung subcutan. Am 12. X. wurde ihm Blut entnommen und daraus durch spontane Gerinnung Serum 4a gewonnen. Wie Versuch I zeigt, baute dieses Serum Gelatine ab und ferner auch Seidenpepton.



Versuch II zeigt, daß durch Erwärmen des «aktiven» Serums auf 60° das Vermögen, Seidenpepton zu spalten, verloren geht. Versuch III ergibt das gleiche Resultat bei Anwendung von Gelatine.

Am 15. X. 09 erhielt das Versuchstier 10 ccm einer 5%igen Gelatinelösung subcutan und am 18. X. noch einmal dieselbe Menge. Am 21. X. wurden 50 ccm Blut entnommen. Daraus wurde Serum 4b gewonnen. Wie

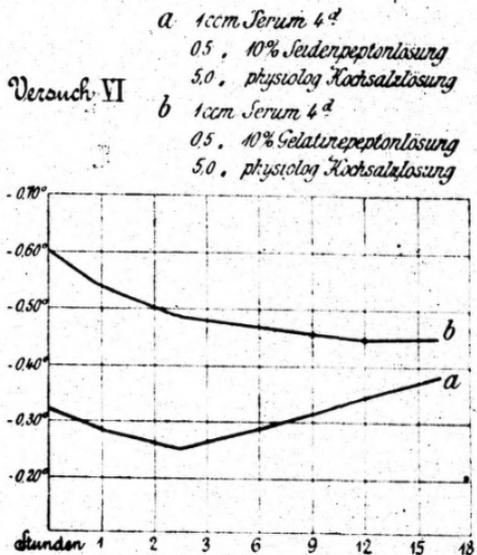
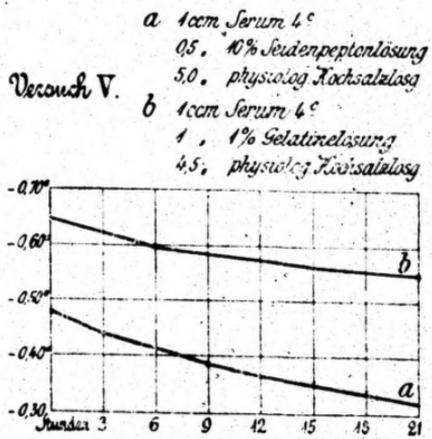
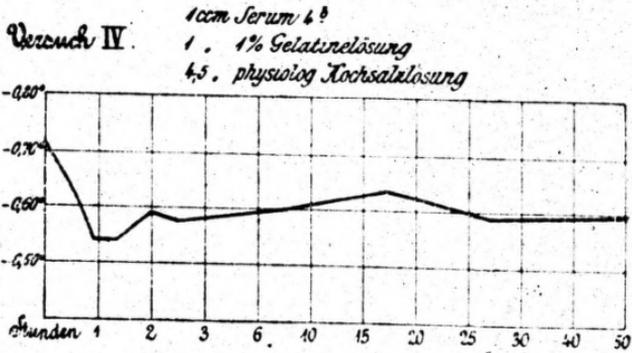


Wie Versuch IV zeigt, spaltete dieses Serum Gelatine. Nun erhielt der Versuchshund keine Gelatineinjektionen mehr. Das Serum 4c des am 29. X. entnommenen Blutes (50 ccm) spaltete noch Gelatine, jedoch

schon in erheblich geringerem Grade (Versuch V). Am 3. XI. injizierten wir nochmals 20 ccm einer 10%igen Gelatinelösung. Am 11. XI. wurde Blut entnommen. Das aus ihm gewonnene

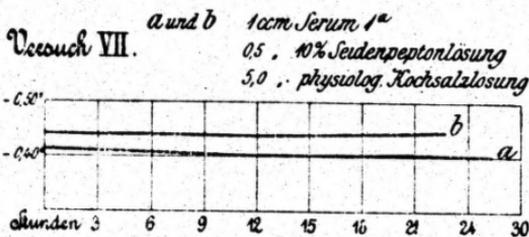
Serum 4d spaltete Seidenpepton und ein aus Gelatine gewonnenes Pepton ganz erheblich (Versuch VI).

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß das Plasma resp. Serum auch längere Zeit nach erfolgter parenteraler Zufuhr von Eiweiß die Eigenschaft behält, wenn auch in verringertem Maße, Eiweiß resp. Pepton abzubauen. Die Versuche bestätigen die früheren Befunde, daß kein auf das zugeführte Protein resp. Pepton speziell eingestelltes Ferment entsteht. Nach Zufuhr von Gelatine wurden Gelatine, Gelatinepepton und Seidenpepton abgebaut. Es wird nun unsere Aufgabe sein, festzustellen, ob es gelingt, durch Übertragung des Blutes eines «immunisierten» Hundes auf einen normalen Hund, bei diesem ebenfalls Fermentbildung anzuregen.



Dieser Versuch ist notwendig, um festzustellen, ob eine einmalige, längere Zeit im Plasma nachweisbare Fermentbildung vorliegt, oder aber, ob eine länger dauernde Fermentabgabe eintritt. Um diese Versuche durchführen zu können, muß die Vorfrage entschieden werden, ob die Übertragung von Plasma resp. Serum vom normalen Hund auf einen ebensolchen nicht auch schon Fermentbildung veranlaßt. Diese Versuche sind unter gleichzeitigen Parallelversuchen mit artfremdem Serum im Gange.

Eine weitere Reihe von Versuchen verfolgte das Ziel, festzustellen, ob nicht etwa die Injektion von nichteiweißartigen Substanzen ebenfalls im Plasma resp. Serum Veränderungen bewirkt, die zum Abbau von zugesetzten Proteinen resp. Peptonen führen. Es sind Versuche mit verschiedenen Kohlenhydraten und Fetten ausgeführt worden. Der Erfolg war ausnahmslos ein negativer. Wir haben bis jetzt nur dann auf Eiweiß resp. Peptone eingestellte Fermente im Plasma hervorrufen können, wenn wir Proteine resp. Peptone subcutan resp. intravenös einführten oder, wie wir gleich anführen werden, per os soviel Eiereiweiß zuführten, daß unverändertes resp. wenig abgebautes Eiweiß in die Blutbahn gelangte.



Versuch VII zeigt, daß wiederholte Injektion von Kochsalzlösung keinen Erfolg hatte. Ein 5000 g schwerer Hund erhielt am 5. X. 09 10 ccm einer 0,5<sup>o</sup>/igen Kochsalzlösung subcutan.

Die Injektion wurde am 11. und 12. X. vormittags wiederholt. Am 12. X. wurde nachmittags Blut entnommen und daraus Serum 1 a gewonnen. Versuch VII zeigt, daß das Serum Seidenpepton nicht spaltete.

Am 18. X. erhielt das Versuchstier 3 ccm einer 10<sup>o</sup>/igen Seidenpeptonlösung subcutan. Das am 21. X. gewonnene Serum (1 b) spaltete Seidenpepton und Gelatine sehr gut (Versuch VIII).

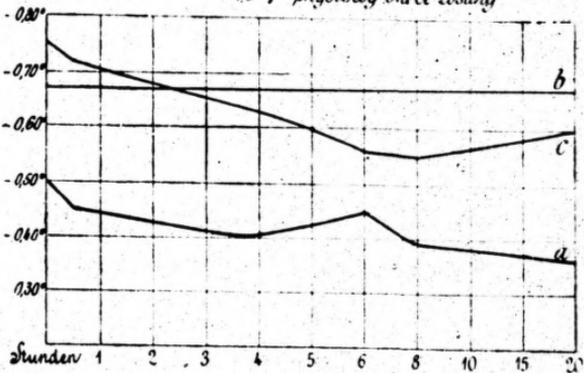
Beim Erwärmen auf 60° wurde das Serum inaktiv. Das am 10. XI., also nach 20 Tagen, entnommene Blut ergab ein Serum, das Seidenpepton nicht mehr abbaute. Es war somit das ursprünglich vorhandene Ferment wieder verschwunden. Vgl. Versuch IX mit Serum 1 c.

Diese Versuche bestätigen die früheren Befunde, daß kein für die injizierte Eiweiß- resp. Peptonart spezifisches Ferment erzeugt wird, ebenfalls. Gleichzeitig wurde festgestellt, daß drei Wochen nach der zuletzt erfolgten Injektion von Seidenpepton keine spaltenden Eigenschaften des Serums auf Seidenpepton mehr festzustellen waren.

Bei einem weiteren Versuche gaben wir Ricinusöl subcutan, um festzustellen, ob fettspaltende Fermente auf diesem Wege im Plasma hervorzubringen sind. Das gewonnene Serum (Serum 5 b) ließen wir auch auf Seidenpepton und auf Gelatine einwirken: Es trat keine Spaltung ein (Versuch X). Der 7000 g schwere Versuchshund erhielt am 11. X. 09 1 ccm Ricinusöl subcutan. Am 13. X. wurde ihm Blut entnommen. Am 15. X. 09 wurden 2,5 ccm und am 18. X. 5,0 ccm Ricinusöl subcutan injiziert. Das am 21. X. entnommene Blut lieferte das zu dem Versuch X dienende Serum 5 b.

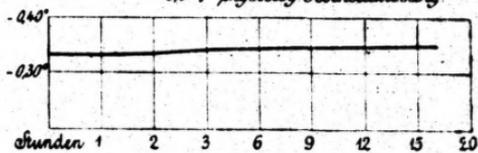
Versuch VIII.

- a. 1 ccm Serum 1<sup>a</sup>  
0,5 . 10% Seidenpeptonlösung  
5,0 . physiol. NaCl Lösung
- b. 1 ccm Serum 1<sup>b</sup> inaktiviert  
0,5 . 10% Seidenpeptonlösung  
5,0 . physiolog. NaCl Lösung
- c. 1 ccm Serum 1<sup>c</sup>  
1 . 1% Gelatinelösung  
4,5 . physiolog. NaCl Lösung



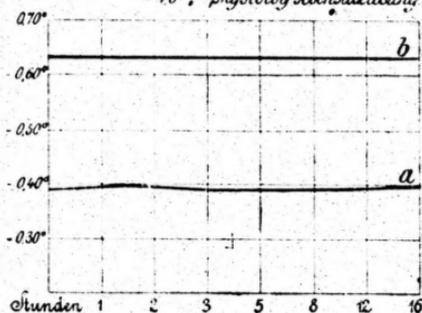
Versuch IX.

- 1 ccm Serum 1<sup>c</sup>  
0,5 . 10% Seidenpeptonlösung  
5,0 . physiolog. Kochsalzlösung



Nachdem im hiesigen Institute der Nachweis geglückt war, daß nach parenteraler Zufuhr von Eiweißstoffen und von Peptonen Fermente im Plasma auftreten, die diese Stoffe abbauen, lag es nahe, auf experimenteller Basis das Phänomen

Versuch X  
 a 1ccm Serum 5<sup>b</sup>  
 0,5 . Seidenpepton  
 5,0 . physiolog Kochsalzlösung  
 b 1ccm Serum 5<sup>b</sup>  
 1 . 1% Gelatinelösung  
 4,5 . physiolog Kochsalzlösung



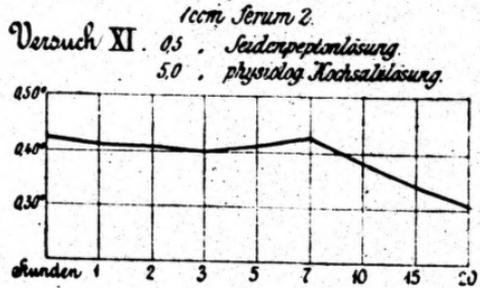
der Überempfindlichkeit in Angriff zu nehmen. Es schienen uns zunächst zwei Möglichkeiten vorhanden zu sein. Es ist denkbar, daß der Organismus nach parenteraler Zufuhr von Proteinen resp. Peptonen und auch anderen Stoffen zunächst so viel Fermente an das Plasma abgibt, daß bei Wiederholung der Zufuhr ein zu rascher Abbau erfolgt. In diesem Falle wür-

den in kürzester Zeit größere Mengen von einfacheren und einfachsten Abbaustufen frei. Es könnten diese Produkte das Bild der Anaphylaxie bedingen. Es wäre auch denkbar, daß gewisse Abbauprodukte an und für sich giftige Eigenschaften haben. Es mußte auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß umgekehrt Hemmungskörper auftreten, die den normalen Abbau der zugeführten Stoffe hintanhaltend. Wir versuchten durch direkte Versuche diesem Probleme näher zu kommen, indem wir im Zustande der Überempfindlichkeit Blut entnahmen und das erhaltene Serum auf Seidenpeptonlösung einwirken ließen. Es zeigte sich bisher keine Beschleunigung des Abbaus.

Ein 8000 g schwerer Hund erhielt am 5. X. 10 ccm einer 2%igen Eiereiweißlösung subcutan. Am 26. X. wurden 4 g Eiereiweiß intravenös eingeführt. Es traten bald starkes Erbrechen und Diarrhöe auf. Nach kurzer Zeit war das Versuchstier soporös. Das Tier wurde sofort aus der Carotis entblutet. Die Carotis war fast leer. Das meiste Blut befand sich in den Bauchgefäßen. Das Blut gerann nicht spontan, selbst nach 5 tägigem Stehen war noch keine richtige Gerinnung eingetreten. Das Plasma schied sich unvollständig ab. Beim Zentri-

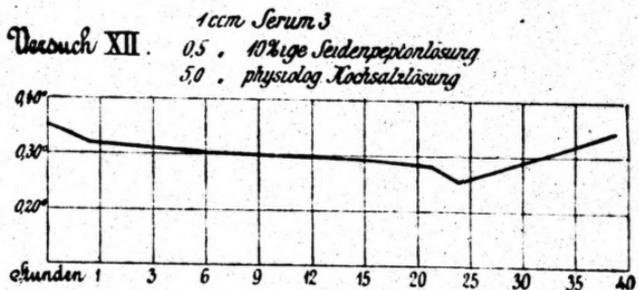
fugieren des Plasmas erfolgte Gerinnung. Mit dem so erhaltenen Serum (2) ist Versuch XI ausgeführt worden.

Ein 9000 g schwerer Hund erhielt am 5. X. 10 ccm einer 2<sup>o</sup>/oigen Eier-eiweißlösung subcutan. Am 2. XI. wurde das Versuchstier, nachdem ihm 4 g Eiweiß intravenös injiziert worden waren, entblutet.



Versuch XII ist mit dem aus diesem Versuche stammenden Serum (3) ausgeführt worden.

Ergebendiese Versuche vorläufig auch noch keine erkennbare Abhängigkeit des Phänomens der Anaphylaxie

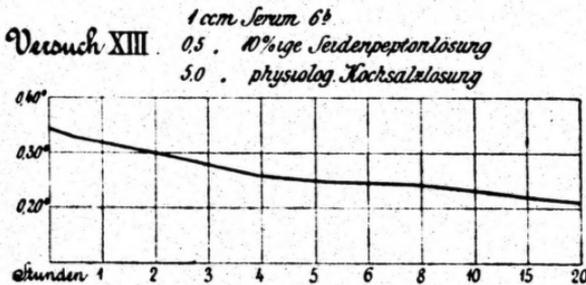


von dem von uns beobachteten Auftreten von Fermenten, so erscheint uns trotzdem ein Zusammenhang dieser Erscheinungen nicht ausgeschlossen. Wir denken zunächst in erster Linie an eine Reaktion zwischen den beim Abbau entstehenden Spaltprodukten und dem injizierten Material. Vielleicht hängt die wiederholt beobachtete schwere Gerinnbarkeit des Blutes im Stadium der Anaphylaxie mit dem Auftreten von Abbauprodukten aus dem zugeführten Eiweiß zusammen.

In weiteren Versuchen entschieden wir die Frage, ob es gelingt, im Plasma Fermente durch enterale Zufuhr von großen Mengen von Eiweiß zu erzeugen. Es ist bekanntlich möglich, durch Überfütterung mit Eiereiweiß dieses direkt zur Resorption zu bringen.

Ein 8800 g schwerer Hund erhielt am 1. X.—8. XI. täglich das Eiereiweiß von 7<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Eiern. Am 8. XI. wurde Blut entnommen. Versuch XIII zeigt, daß das aus diesem Blute

gewonnene Serum (6b) Seidenpepton spaltete. Das Auftreten von Fermenten im Plasma ist somit abhängig von der Zufuhr von fremdartigen Stoffen, gleichgültig, auf welchem Wege diese Zufuhr erfolgt. Da bis jetzt bei vielen 100 von Versuchen, die zu den verschiedensten Zeiten der normalen Verdauung ausgeführt worden sind, nie solche Fermente im Plasma speziell beim Hunde nachweisbar waren, dürfen wir den eben mitgeteilten Befund als weiteren



wichtigen Beweis dafür kennzeichnen, daß bei der normalen Verdauung unverändertes Nahrungseiweiß nicht zur Resorption gelangt.

Jedenfalls geht kein solches in die Blutbahn über. Vielleicht werfen diese Versuche auch einiges Licht auf die vielumstrittene «Albumosenfrage» (Vorkommen oder Fehlen von Albumosen im Blute).

Nachdem festgestellt worden ist, daß fremdartige Proteine und Peptone im Plasma zur Bildung resp. Abgabe von Fermenten an dieses (von Körperzellen aus vielleicht) führen, war es nun von größter Wichtigkeit, nachzuweisen, in welcher Art der Abbau dieser Stoffe erfolgt, und bis zu welchen Abbaustufen er führt. Wir konnten zunächst nachweisen, daß aus Eiweiß Peptone entstehen.

Wir injizierten einem 4700 g schweren Hund am 3. XI. 09 3 ccm einer 10%igen Seidenpeptonlösung subcutan. Am 8. XI. und 10. XI. erhielt das Versuchstier 5 ccm und am 13. und 15. XI. 10 ccm der gleichen Seidenpeptonlösung subcutan. Am 18. XI. wurde das Tier entblutet. Das durch spontane Gerinnung erhaltene Serum verwendeten wir zu folgenden Versuchen. Wir gaben in eine Fischblase 20 ccm einer 5%igen Gelatinelösung resp. einer Eiereiweißlösung und fügten dazu 3 ccm Serum vom «immunisierten» Tiere und dialysierten gegen destilliertes Wasser. In ganz entsprechender Weise setzten

wir mehrfach 1. das «Immunserum» allein an und 2. die Gelatine- resp. Eiereiweißlösung allein und 3. die Gelatine- resp. Eiereiweißlösung + Serum von normalen Hunden. Es ließ sich in den letzteren drei Versuchsreihen keine Biuretreaktion in der Außenflüssigkeit nachweisen, hingegen gab das Dialysat der ersteren Versuche, d. h. Zusatz von «Immunserum» zu Gelatine- resp. Eiereiweißlösung nach kurzer Zeit intensive Biuretreaktion.

Es wird nun unsere Aufgabe sein, in exakter Weise festzustellen, bis zu welchen Abbaustufen der Abbau geht, und speziell zu entscheiden, ob Aminosäuren auftreten.

Erwähnt sei noch, daß jodiertes Seidenpepton bis jetzt nach subcutaner Zufuhr nicht imstande war, im Plasma Fermentbildung anzuregen. Wir kommen auf die Versuche demnächst zurück.

---