

Zur Frage nach dem Einfluss des Schlangengiftes auf den Stoffwechsel.

Pros. N. Spasski.

Aus dem physiologischen Laboratorium der K. Universität Tomsk.

Vorläufige Mitteilung.

Die Frage nach der physiologischen Wirkung des Schlangengiftes bietet gegenwärtig, infolge der Aehnlichkeit, die dieses Gift mit den von den Bac-
terien erarbeiteten Giften offenbart, ein besonderes Interesse. Diese Aehnlich-
keit, auf welche zuerst Physalix aufmerksam machte, besteht darin, dass
diese Gifte nicht krystallisiren, spezifische Producte besonderer Zellen vor-
stellen, beim Erhitzen ihre Giftigkeit einbüßen und bei wiederholter Ein-
führung in den Organismus Immunität bewirken.

Trotz der Reichhaltigkeit der Literatur über die Wirkung des Schlangen-
giftes auf den Organismus, ist die Frage nach dem Einfluss desselben auf
den Stoffwechsel bis jetzt unerforscht geblieben. In der Absicht diese Lücke
nach Möglichkeit auszufüllen und die Wirkung des Schlangengiftes mit der
schon bekannten Wirkung der Gifte bacteriellen Ursprungs zu vergleichen,
beschäftigte ich mich im Winter 1903—4 mit dem Studium des Einflusses des
Schlangengiftes auf den Stickstoffumsatz. Zu meinem Bedauern war ich unter
dem Drucke von mir unabhängiger Umstände gezwungen meine Arbeit auf
unbestimmte Zeit einzustellen, so dass ich in dieser vorläufigen Mitteilung nur
die mir zu Gebote stehenden unbearbeiteten Materialien gebe, da mir die
Beobachtungen, die ich auf diesem Gebiete gemacht, einiges Interesse zu
bieten scheinen.

Zu meinen Versuchen benutzte ich das Gift von *Vipera amadytes*, welches
ich von Dr. Feoktistow ¹⁾ erhalten hatte, der schon im Jahre 1888, also schon
15 Jahre früher, mit Schlangengift gearbeitet hatte. Einige von Prof. Ku-

¹⁾ A. Feoktistow. Experimentelle Untersuchungen über Schlangengift. St.-Petersburg 1888.

liabko angestellte Probeversuche hatten gezeigt, dass das Gift im Laufe dieser Zeit in seiner Wirkung auf Tiere sich wenig verändert hatte. Das Gift, welches durch Bisse der Schlangen in Watte erhalten wurde, war die ganze Zeit über in trockner Gestalt in Fläschchen mit angeriebenem Stöpsel aufbewahrt worden. Nach Dr. Feoktistoff's Angaben berechnet, entsprechen 0,094 Gewicht Watte mit dem Gift 0,06—frischen Giftes. Diese Thatsachen benutzend, nahm ich eine genau abgewogene Quantität Watte mit dem Gifte und übergoss sie mit einer bestimmten Menge destillirten Wassers, je nach dem gewünschten Procentgehalt an Gift. Solche Giftlösungen bereitete ich in sehr geringen Quantitäten, etwa zu 2—3 Injectionen: ich vermied es das Gift längere Zeit in Lösung aufzubewahren. Nachdem das Gift sich aufgelöst hatte, wurde die Watte gut ausgedrückt, getrocknet und gewogen; die Gewichts-differenz der trocknen Watte vor und nach der Auflösung des Giftes in Wasser zeigte noch genauer die Quantität des in die Lösung übergegangenen trocknen Giftes an und liess dieselbe auf die Quantität des frischen Giftes beziehen. 0,003 dieses letzteren entsprechen 0,001 des trocknen Giftes ¹⁾).

Meine Versuche führte ich zuerst an hungernden Tieren (Hunden) aus. Diese von den meisten Experimentatoren angewandte Methode ist am Anfang der Arbeit vorteilhaft, wenn es wünschenswert ist die Resultate, welche die unternommene Arbeit liefern kann, aufzuklären. Bei Anwendung dieser Methode ist es nicht nötig Zeit zu verlieren, um beim Tier das Stickstoffgleichgewicht herzustellen, wie auch die Nahrung, welche das Tier erhält und die Excremente, die es ausscheidet, zu analysiren. Ausserdem gestattet diese Methode, dem Tiere dreist grössere Giftmengen einzuführen, ohne befürchten zu müssen, dass das dadurch erkrankte Tier zu jeder Zeit sich von der Nahrung abwende oder dieselbe durch Erbrechen ausscheide. Zu den Vorteilen dieser Methode darf auch der Umstand gerechnet werden, dass, der Erfahrung vieler Experimentatoren gemäss, das hungernde Tier schon vom 4-ten oder 5-ten Tage der Hungerperiode an beginnt gleiche Stickstoffmengen auszuscheiden. Ich nahm gesunde Hunde, welche nach verhergegangenem Mästen die ganze Beobachtungsperiode, d. h. 13—19 Tage lang, hungern gelassen wurden. Der Urin wurde gewöhnlich mittels des Katheters gesammelt, wonach man die Blase mit 3%-iger Borsäurelösung ausspülte und diese Flüssigkeit zu dem gesammelten Harn schlug. In den meisten Fällen brauchte man die Hunde nur einmal in 24 Stunden am Morgen zu katheterisiren, worauf das Tier gewogen und dessen Temperatur in recto gemessen wurde. Die Bestimmung des Stickstoffs und der P_2O_5 der Urins begann ich meist vom 2-ten Hungertage an und injicirte am 5—7-ten Tage, wenn gleichmässige Stickstoffausscheidung sich schon eingestellt hatte, eine gewisse Menge Schlangengift.

Die Bestimmung des Gesamtstickstoffs des Urins wurde nach Kjeldahl-Wilfart's, der Stickstoff des Harnstoffs nach Borodin's Verfahren und der P_2O_5 , nach Koschlakoff's Lehrbuch ausgeführt.

¹⁾ Ibid. S. 42.

T A F. I.

Gewicht des Hundes am ersten Hungertage—16500; am 5-ten Tage, um 10 Uhr morgens, subcutane Injection von circa 10 cc. 0,8% Giftlösung. An demselben Tage gegen 10 Uhr abends, d. h. nach 12 Stunden, verendete der Hund.

Hungertage.	Gewicht.	Temperatur.	Gesamtstickstoff.	N des Harnstoffs.
3	15600	38,3	4,83	4,33
4	15480	38,4	4,69	3,91
5	15000	38,4	1,23	1,10

Somit tötet eine Dosis von 0,08 Schlangengift oder 0,005 pro kilo einen Hund sehr schnell. Die Obduction des Hundes zeigte starke Hämorrhagie in das subcutane Zellengewebe und in das Gekröse. Von dieser Dosis, die sich als tödlich erwies, ausgehend, wandte ich in den weiteren Versuchen viel kleinere Dosen, von 0,01 beginnend und bis zu 0,2, der tödlichen, an.

T A F. II.

Am 9-ten Hungertage Injection von 0,00051, d. h. 0,00006 Gift pro kilo.

Hungertage.	Gewicht.	Gesamtstickstoff		N des Harnstoffs		Anmerkungen
		Gesamtmenge	pro kilo	Gesamtmenge	pro kilo	
4	9550	2,64	0,27			
5	9400	2,55	0,27	2,20	0,23	
6	9240	2,68	0,29			
7	9180	2,56	0,29	2,32	0,25	
8	9000	2,63	0,29	2,38	0,26	
9	8870	3,11	0,35	2,73	0,31	Inject. des Giftes.
10	8620	2,94	0,34	2,57	0,30	
11	8500	2,91	0,34	2,68	0,32	
12	8300	2,83	0,34	2,45	0,30	
13	8200	2,53	0,30	2,24	0,27	
14	8020	2,90	0,36	2,33	0,29	

Somit rufen 0,00006 Gift pro kilo Körpergewicht, d. h. eine um hundertmal kleinere Dosis als die tödliche, am ersten Injectionstage eine unbedeutende Vergrößerung der mit dem Harn ausgeschiedenes Stickstoffmenge (25%) hervor; an den folgenden Tagen fällt die Stickstoffmenge, und am 13-ten Hungertage sinkt sie beinahe bis zur Norm herab.

T A F. III.

Derselbe Hund. Nach dem ersten Versuch wurde er 14 Tage lang gemästet und dann wieder hungern gelassen. Am 4-ten Hungertage subcutane

Injection von 0,001 Gift, d. h. 0,00013 pro kilo, am 10-ten Tage noch 0,002, d. h. 0,00025 Gift.

Hungertage	Gewicht	Gesamttstickstoff		Anmerkungen.
		Gesamttgewicht	pro kilo	
5	8420	2,25	0,27	Erste Injection.
6	8250	1,84	0,22	
7	—	—	—	
8	8000	1,75	0,22	
9	7840	1,51	0,19	2-te Injection.
10	—	2,40	0,31	
11	7600	2,40	0,32	
12	7450	2,00	0,27	
13	7320	2,38	0,33	
14	7150	2,40	0,33	
15	7020	2,40	0,34	
16	6920	2,20	0,32	

Die Katheterisation am ersten Tage nach der Injection des Giftes ergab nur einige Tropfen Urin. Nach der zweiten (im ganzen dritten) Injection stieg die Stickstoffmenge während des ersten Tages um 13%; am dritten Tage (12-ter Hungertag) sank sie beinahe bis zur Norm herab; vom vierten Tage an fing sie wieder an zu steigen, wobei diese zweite Steigerung viel bedeutender (36%) war als die erste. Diese, meiner Ansicht nach, für das Schlangengift charakteristische Eigentümlichkeit, eine zweite Steigerung der ausgeschiedenen Stickstoffmenge, zu bedingen, die sogar die erste übersteigt, ist deutlicher an der beigefügten Curve zu sehen.

T A F. IV.

Am siebenten Hungertage Injection von 0,00038, d. h. 0,00006 p. kilo; am 11 Tage noch 0,0011, d. h. 0,0002 p. kilo.

Hungertage	Gewicht	Temperatur	Gesamttstickstoff		N des Harnstoffs		Anmerkungen.	
			Gesamttmenge	pro kilo	Gesamttmenge	pro kilo		
3	6920	—	2,03	0,29	1,62	0,23	Erste Injection.	
4	6800	38	1,90	0,28	1,63	0,24		
5	6650	39,9	1,90	0,29	1,63	0,25		
6	6520	38,8	1,91	0,29	1,63	0,25		
7	6400	37,9	2,09	0,33	1,84	0,29		
8	6300	37,8	2,02	0,32	1,74	0,26		
9	6200	38	2,06	0,33	1,83	0,29		
10	6040	37,8	2,19	0,36	1,97	0,32		
11	5950	37,9	2,19	0,37	2,07	0,35		Zweite Injection.
12	5850	37,8	2,22	0,38	2,03	0,35		
13	5700	37,8	2,13	0,37	1,89	0,33		

In diesem Versuche rief die Injection einer unbedeutenden Giftdosis allmähige Steigerung der ausgeschiedenen Stickstoffmenge hervor.

T A F. V.

Am 6-ten Hungertage wurden dem Hunde 0,008, d. h. 0,00085 Gift p. kilo, injicirt.

Hungertage	Gewicht	Temperatur	Gesamtstickstoff		N des Harnstoffs		P:O ₅		Anmerkungen.
			Gesamtmenge	pro kilo	Gesamtmenge	pro kilo	Gesamtmenge	pro kilo	
2	9950	38,3	2,81	0,28	2,56	0,26	0,386	0,04	
3	9800	38,3	2,66	0,27	2,24	0,23	0,41	0,04	
4	9550	38,5	2,19	0,23	2,00	0,21	0,38	0,04	
5	9350	38,5	2,36	0,25	1,97	0,21	0,41	0,04	
6	9250	38,3	2,70	0,29	2,39	0,26	0,54	0,06	Injection.
7	9050	38,6	3,11	0,34	2,81	0,31	0,45	0,05	
8	8900	38,4	2,55	0,29	2,28	0,26	0,50	0,06	
9	8850	38,3	2,47	0,28	2,07	0,23	0,48	0,05	
10	8700	38,3	2,43	0,28	2,11	0,24	0,47	0,05	
11	8550	38,2	2,90	0,34	2,06	0,24	0,53	0,06	
12	8400	37,9	2,96	0,35	2,00	0,23	0,47	0,06	
13	8200	38,2	2,98	0,36	2,63	0,32	0,46	0,06	
14	8100	38,1	2,97	0,37	2,55	0,31	0,48	0,06	
15	7850	38,1	2,26	0,29	1,71	0,22	0,33	0,04	Nicht al-
16	7750	37,8	3,02	0,39	2,60	0,33	0,48	0,06	ler Urin
17	7700	38,2	2,27	0,29	1,78	0,23	0,34	0,05	gesammelt.
18	7600	37,8	2,60	0,34	2,24	0,29	0,36	0,05	
19	7450	38,2	2,77	0,37	2,44	0,32	0,40	0,05	

Nach der Injection von 0,00085 Schlangengift p. kilo Körpergewicht des Hundes, d. h. nach einer um siebenmal geringeren Dosis als die tödtliche, stieg die Menge des mit dem Harn ausgeschiedenen Stickstoffs und Phosphors am dritten Tage um 42%; an den nächsten Tagen fiel sie um einiges, am sechsten Tage nach der Giftinjection fing sie wieder an zu steigen, wobei diese zweite Steigerung grösser war als die erste, wie die beigefügte Curve zeigt.

T A F. VI.

Hungertage	Gewicht	Temperatur	Gesamtstickstoff		N des Harnstoffs		Anmerkungen.
			Gesamtmenge	pro kilo	Gesamtmenge	pro kilo	
4	13200	38,7	4,17	0,32	3,80	0,29	
5	13000	38,6	3,41	0,26	3,11	0,24	
6	12800	38,3	3,70	0,29	3,38	0,26	
7	12600	38,3	5,72	0,45	5,27	0,42	Injection
8	12300	38,1	8,25	0,68	7,50	0,61	
9	12100	38,3	8,58	0,71	7,81	0,65	
10	11800	38,4	6,91	0,59	6,19	0,52	
11	11600	37,8	5,79	0,50	5,22	0,44	
12	11300	37,4	5,74	0,50	5,34	0,48	
13	11100	37,1	6,50	0,59	6,20	0,56	
14	10900	37,4	7,05	0,65	6,33	0,58	
15	10700	37,4	6,84	0,64	6,32	0,59	
15	10400	37,9	7,70	0,74	7,07	0,68	
17	10100	38,8	8,66	0,86	8,00	0,79	

Am siebenten Hungertage wurden 0,0136, d. h. 0,001 p. kilo injicirt. Der Charakter der Stickstoffzersetzung war in diesem Versuch derselbe wie in dem vorigen, bloss mit dem Unterschiede, dass sowohl die erste als auch die zweite Steigerung der Stickstoffmenge im Harn hier viel schärfer ausgedrückt war.

T A F. VII.

Am 5-ten Hungertage wurde dem Hunde 0,0104, d. h. 0,0011 p. kilo, Gift injicirt.

Hungertage	Gewicht	Temperatur	Gesamtstickstoff		N des Harnstoffs		P ₂ O ₅		Anmerkungen.
			Gesamtmenge	pro kilo	Gesamtmenge	pro kilo	Gesamtmenge	pro kilo	
3	9750	38,2	2,08	0,21	1,71	0,17	0,37	0,04	
4	9550	38,2	1,70	0,17	1,36	0,14	0,34	0,04	
5	9350	38,6	1,92	0,20	1,55	0,16	0,41	0,04	
6	9150	38,4	2,22	0,24	1,83	0,19	0,37	0,04	
7	9000	38,6	2,46	0,27	2,09	0,22	0,39	0,04	
8	8850	38,7	2,76	0,31	2,32	0,26	0,44	0,05	
9	8700	38,6	2,93	0,33	2,40	0,27	0,50	0,06	
10	8550	38,6	2,82	0,32	2,31	0,26	0,46	0,05	
11	8400	38,4	2,62	0,30	2,05	0,24	0,39	0,05	
12	8250	38,1	3,07	0,37	2,61	0,31	0,41	0,05	
13	8100	38,3	2,49	0,30	2,01	0,24	0,38	0,05	
14	8000	38,2	2,22	0,27	1,59	0,19	0,35	0,04	
15	7900	38,0	2,24	0,28	1,95	0,25	0,38	0,05	
16	7750	38,2	2,33	0,29	1,89	0,24	0,38	0,05	

Auch in diesem Versuch sehen wir zwei Elevationen der Curve des Stickstoff- und Phosphorzerfalls. Die eine steigt allmähig und erreicht ihre maximale Höhe am 5-ten Tage nach der Einführung des Giftes, die andere, steilere und höhere, am 8-ten Tage.

Die Wirkung des Schlangengiftes auf den Stickstoffumsatz mit der Wirkung der Gifte bakteriellen Ursprungs, z. B. der *Producte bac. pyocyanei*, *coli communis* und des Diphtheriegiftes vergleichend, kann man folgende Eigentümlichkeiten der Wirkung des Schlangengiftes hervorheben:

1) Im Gegensatz zu den genannten bakteriellen Giften bedingt die Injection von Schlangengift keine merkliche Temperaturerhöhung, folglich kann der erhöhte Zerfall der Eiweisskörper, welchen die Einführung dieses Giftes in den Organismus begleitet, nicht der Wirkung eines fieberhaften Processes (die Temperatur wurde bei den Tieren nur am Morgen gemessen) zugeschrieben werden.

2) Die grösste Stickstoff- und Phosphormenge im Urin bei der Injection der *Producte bac. pyocyanei*, *coli communis* und des Diphtheriegiftes zeigt sich in den meisten Fällen schon am Tage der Injicirung; bei der Einführung von Schlangengift erst am 2—5 Tage (Taf. 5, 6, 7).

3) Die Curve des Stickstoff- und Phosphorumsatzes steigt unter der Einwirkung des Schlangengiftes zweimal, giebt zwei Elevationen, wobei die zweite die erste sogar übersteigt. An einigen Curven lässt sich eine Spur der Bildung einer dritten Elevation (Taf. 5 und 7) erkennen. Die Injection bakterieller Gifte bewirkt nur eine Hebung. Natürlich sind auf diesem Gebiete noch weitere Versuche und Beobachtungen vonnöten. Die meinigen hoffe ich fortzusetzen, sobald ein für solche Untersuchungen passender Raum für die Versuchshunde an der tomsker Universität eingerichtet sein wird.
