

Untersuchungen über die Beeinflussung von Katalysatoren durch Eiweißspaltprodukte.

Von Wolfgang Weichardt.

Aus der K. bakteriologischen Untersuchungsanstalt Erlangen.

Vorgetragen in der Sitzung vom 18. Dezember 1912.

In den letzten Jahren habe ich mit einigen meiner Mitarbeiter Untersuchungen über Katalysatorenbeeinflussung durch Eiweißspaltprodukte¹⁾ veröffentlicht.

Diese Versuche sind auch in praktischer Hinsicht nicht unwichtig, und es sei deshalb an dieser Stelle zusammenfassend darüber berichtet. Katalysatoren beschleunigen, wie allgemein bekannt sein dürfte, im Organismus allenthalben chemische Prozesse. Es liegt deshalb auf der Hand, daß eine Anregung oder Lähmung der Katalysatorentätigkeit durch Eiweißspaltprodukte, wie sie von uns zuerst quantitativ verfolgt und kurvenmäßig niedergelegt wurde, nach den verschiedensten Richtungen hin von hohem Interesse ist.

Zunächst untersuchten wir die Beeinflussung des Hämoglobins durch Eiweißspaltprodukte und maßen die Veränderung, welche dabei seine Sauerstoff übertragende Kraft erleidet.

Wir verglichen dann damit die Beeinflussung eines anderen Katalysators, der chemisch gut charakterisierbar und deshalb jederzeit quantitativ zu verwenden ist, des kolloidalen Osmiums C. Paals. Paal verstand es, durch Zugabe von Schutzstoffen Metalle in fein verteilter Form herzustellen. In dieser feinen Verteilung vermögen diese Metalle ebenfalls als Katalysatoren zu wirken, d. h. gewisse chemische Prozesse, so die Sauerstoffübertragung, außerordentlich zu beschleunigen.

Wir konnten zunächst zeigen, daß in den Exkreten

¹⁾ Archiv für Hygiene, Bd. 75, S. 265. Über die Vergiftung dieser Katalysatorfunktion durch Karzinom-Preßsaft ist in der Münch. med. Wochenschrift 1911, Nr. 31, kurz berichtet.

Katalysatoren lähmende Substanzen vorhanden sind, die auch in die Luft überzugehen vermögen.

Leitet man genügende Mengen stark verbrauchter Luft über katalysatorenhaltige Flüssigkeiten, wie über Lösungen von rotem Blutfarbstoff oder kolloidaler Metalle, so werden diese allmählich derart beeinflußt, daß sie ihre Sauerstoff übertragenden Eigenschaften zum Teil oder auch gänzlich einbüßen.

Mit H. Stötter¹⁾ konnte ich ferner zeigen, daß Eiweiße und chemisch zu charakterisierende Spaltprodukte die Katalysatorenreaktion, vor allem die Sauerstoff übertragende Wirkung des roten Blutfarbstoffes, derartig beeinflussen, daß in geringen Dosen eine Anregung, in großen eine Lähmung dieser Funktion eintritt.

Als Sauerstoffträger, von welchem der Sauerstoff genommen werden sollte, benutzten wir Terpentinölwasser, das nach den Vorschriften von L. v. Liebermann durch Ausschütteln älteren Terpentinöls, das über große Flächen verbreitet worden war, gewonnen wurde, und stellten mit dem roten Blutfarbstoff die bekannte Guajakreaktion an, die wir dann kolorimetrisch mit Testproben verglichen.

Später zeigte ich mit C. Kelber¹⁾, daß eine sehr bequeme quantitative Titriermethode gegeben ist, wenn Jodkaliumstärkelösung dem Sauerstoffträger zugefügt wird. Bei Gegenwart des ungelähmten Katalysators tritt dann Sauerstoffübertragung ein, und Jod wird frei. Dieses bläut, wie bekannt, die Stärke. Die Jodabscheidung unterbleibt, wenn der Katalysator gelähmt worden ist.

Das jeweils ausgeschiedene Jod ist dann mit Natriumthiosulfatlösung exakt zu titrieren.

In jüngster Zeit hat E. Rosenthal²⁾ beobachtet, daß eine Lähmung des Hämoglobinkatalysators durch Eiweißspaltprodukte, wie sie in Karzinommaterial sich befinden, auch zustande kommt, wenn man Mäusen intraperitoneal solches Material wiederholt injiziert. Rosenthal konnte dann eine starke Herabsetzung der katalytischen Fähigkeit des Blutes bei derartigen Mäusen nachweisen.

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 35. Ferner W. Weichardt, Über Ermüdungstoffe. Stuttgart, Ferd. Enke. 2. Aufl. 1912.

²⁾ Rosenthal, E., Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 48. Rosenthal maß diese Katalysatorenvergiftung an der Zersetzung von H_2O_2 .

Diese Resultate sind zum Teil eine Bestätigung meiner früheren in Nr. 31 der Münch. med. Wochenschr. und im Arch. f. Hyg. Bd. 75, S. 265. 1911 veröffentlichten Befunde, daß Eiweißspaltprodukte aus Karzinommaterial Katalysatoren, insbesondere den Blutkatalysator, zu lähmen vermögen. Sie geben mir Veranlassung über unsere Erfahrungen zu berichten, die schon längere Zeit zurückliegen.

Zunächst sei hier eine Beeinflussungstabelle des Hämoglobins wiedergegeben, die ich mit Stötter gewonnen habe. Wir ließen das Extrakt eines Mammakarzinoms, welches mit verdünntem Glycerin gewonnen war, in verschiedenen Verdünnungen und verschieden lange auf roten Blutfarbstoff wirken, stellten dann mit dem Sauerstoffträger, dem Terpentinölwasser und mit der Guajaktinktur die Oxydasereaktion an und verglichen den Ausfall kolorimetrisch mit einem Röhrchen, in welchem mit denselben Reagentien, jedoch ohne Zusatz der Eiweißspaltprodukte, die Reaktion angesetzt worden war.

Folgende Tabelle macht den Ausfall des Versuches ersichtlich:

Zeit der Einwirkung auf das Hämoglobin	Mengen des angewandten Extraktes			
Min.	0,1 ccm	0,5 ccm	1 ccm	3 ccm
5	Kein Unterschied	Geringe Anregung	Anregung	Hemmung
10	Kein Unterschied	Anregung	Gute Anregung	Lähmung
15	Kein Unterschied	Anregung wird immer besser	Starke Anregung	Lähmung
20	Kein Unterschied	Unterschied schön, aber nicht so gut wie bei 1 ccm	Blaufärbung wird sehr stark	Lähmung
30	Zeigt beginnende Anregung	Unterschied schön, aber nicht so gut wie bei 1 ccm	Kontrollr. zeigt Grünfärbung. Glycerinlösung ist stark blau gefärbt	Lähmung
60	Schwacher Unterschied	Unterschied schön, aber nicht so gut wie bei 1 ccm	—	Lähmung läßt nach.

Auch hier zeigte sich also, daß geringe Mengen der Eiweißspaltprodukte aus Karzinompreßsaft anregen, größere lähmen. Man wird daher bei diagnostischen Versuchen an Menschen mit dieser Methode dann mit einer Katalysatorenlähmung zu rechnen haben, wenn der Körper mit Eiweißspaltprodukten überschwemmt wird. Kleinere, wenig zerfallende Tumoren werden eher eine Anregung der Katalysatorenfunktion bewirken. Bei mittleren Dosen freiwerdender Spaltprodukte ist weder Anregung noch Lähmung zu erkennen. Man wird nicht erwarten dürfen, daß diese Reaktionen spezifisch sind, sondern man wird sie bei den verschiedensten proteinogenen Intoxikationen, wie sie am besten in Anlehnung an eine von Schittenhelm und mir eingeführte Bezeichnung genannt werden, auffinden. Derartige proteinogene Intoxikationen kommen, wie schon seit langem durch Untersuchungen von Schmorl, Veit und Weichardt bekannt geworden ist, durch die Cytolyse der Syncytialzellen im Blut der Schwangeren vor, wobei recht erhebliche Mengen von Spaltprodukten frei werden.

Wir stellten uns das Hämoglobin von schwangeren und normalen Frauen folgendermaßen her:

Der Blutkuchen des frisch entnommenen und geronnenen Blutes wurde vom Serum getrennt, sodann mit physiologischer Kochsalzlösung übergossen und zentrifugiert. Die Kochsalzlösung wurde entfernt, neue dazu gegeben und nochmals zentrifugiert, so daß schließlich die letzten Spuren des Serums entfernt waren; sodann gaben wir frisch destilliertes Wasser zu und warteten, bis eine genügende Menge des roten Blutfarbstoffes ausgetreten war. Es wurde hierauf nochmals zentrifugiert und das klare Hämoglobin abgehebert. Die rot gefärbte Flüssigkeit trockneten wir dann rasch in flachen Schalen im Faust-Heimschen Apparate bei Temperaturen, die 40° nicht überstiegen. Von den vollkommen trockenen Pulvern wurde je 0,1 abgewogen und in einem kleinen Mörser zunächst mit wenig, dann mit mehr frisch destilliertem Wasser verrieben, bis alles vollkommen gelöst war. Dann wurden in Kölbchen mit langem Hals, wie sie zur Herstellung von Normallösungen gebraucht werden, Hämoglobinverdünnungen von 1:500 und 1:1000 hergestellt.

Diese Lösungen dienten als Katalysator, und wir fügten dazu die Jodkaliumstärkelösung (2 g Jodkalium, 1,5 vollkommen

wasserlösliche Stärke, 1 Liter frisch destilliertes Wasser) und 2 ccm wirksames Terpentinölwasser. Letzteres ist möglichst so einzustellen, daß von 2 ccm in Gegenwart von intaktem kolloidalem Osmium (3 ccm einer Lösung 0,1:6000) 5 ccm Jod frei werden. Nach einer halben Stunde wurden die gebläuten Lösungen in den Titrierkölbchen mit $\frac{n}{1000}$ Natriumthiosulfat titriert.

Hier folgen einige Resultate. Die Titrationsen wurden von Herrn Schlee, der mit einer Dissertation über dieses Thema beschäftigt ist, ausgeführt. Vergleichbar sind in diesen Versuchen stets nur die Werte jedes Versuches untereinander, da in den einzelnen Versuchen verschiedene Terpentinölwasser verwendet wurden, um die optimalen Bedingungen zu ergründen.

Versuchs-Nr.	normal gravid N. G.	Titerresultate entsprechend $\frac{n}{1000}$ Natriumthiosulfat	
		Blutkatalysator	
		1 : 500	1 : 1000
1.	N.	5,86	4,99
	G.	6,73	5,67
2.	N.	5,49	5,30
	G.	6,03	5,42
3.	N.	1,63	1,16
	G.	1,61	1,34
4.	N.	1,73	1,16
	G.	1,69	1,43
5.	N.	1,65	1,28
	G.	1,74	1,45
6.	N.	1,54	1,37
	G.	1,70	1,49
7.	N.	1,47	1,19
	G.	1,48	1,23

Versuchs-Nr.	normal gravid N. G.	Titerresultate entsprechend $\frac{n}{1000}$ Natriumthiosulfat	
		Blutkatalysator	
		1 : 500	1 : 1000
8.	N.	1,29	0,96
	G.	1,39	1,05
9.	N.	2,13	1,74
	G.	2,22	1,86
10.	N.	2,35	1,89
	G.	2,39	2,00
11.	N.	2,24	1,79
	G.	2,30	1,99
12.	N.	5,39	
	G.	5,05	
13.	N.	5,99	5,94
	G.	6,16	5,66

Mit unserer quantitativen Methode konnten wir also feststellen, daß in der überwiegenden Anzahl der Fälle bei normalen Schwangeren ein Stadium der Anregung des Hämoglobinkatalysators vorhanden war.

Ich halte diese Feststellungen zunächst vom allgemein biologischen Standpunkt aus für recht interessant; denn es geht aus ihnen hervor, daß es im Organismus, wenn Eiweißspaltprodukte frei werden, zunächst zu einer Vermehrung der wichtigen Oxydasefunktion des roten Blutfarbstoffes kommen kann. Zugleich ist ersichtlich, daß das Hämoglobin in allererster Linie für die Bindung von schädigenden Eiweißspaltprodukten in Frage kommt.

Erst wenn der Organismus bei Mangel an antikörperartig wirkenden Substanzen, wie wir solche vor allem im Serum fanden, sowie durch ungenügende Ausscheidung der proteinogenen Gifte bis zu einem gewissen Grade überlastet wird, kann es zu einer Katalysatorenlähmung kommen.

Es ist für diese Versuche nötig, den Blutkatalysator gesondert darzustellen und zu titrieren. Titrierten wir das ganze Blut, das wir mit einer bestimmten Menge destillierten Wassers verdünnten und so hämolysierten, dann bekamen wir oft ganz andere Reaktionen, die wohl auf den verschiedenen Gehalt der Sera an Eiweißspaltprodukte kuppelnden antikörperartigen Substanzen zurückzuführen sein dürften. Wir sehen deshalb darauf, daß bald nach der Entnahme und Gerinnung des Blutes durch mehrmaliges Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung das störende Serum entfernt wird.

Wird der Blutkatalysator nach unserer Angabe hergestellt, so werden die geformten Elemente beseitigt und damit eine weitere Schwierigkeit, welche den Vergleich der Titrierresultate erschweren kann, ausgeschaltet.

Es folgen noch acht Titerresultate von einem künstlich überempfindlich gemachten und einem normalen Tiere.

Bekanntlich werden viele Formen von Überempfindlichkeit zurzeit von den meisten Autoren ebenfalls als parenterale Verdauungsvorgänge aufgefaßt.

Ich übertrug seit dem Jahre 1902 den bekannten R. Pfeiferschen bakteriziden Cholera-versuch, bei welchem infolge Zerfalls von Cholera-bazillen Gifte frei werden, auf andere ungeformte Eiweiße. Es konnte dargetan werden, daß Serum eines mit Synzytialzelleneiweiß behandelten Tieres, mit diesem Eiweiß zusammengebracht, Gifte in Freiheit setzt. Es wurden danach die Eklampsie und andere Krankheitsprozesse als Überempfind-

lichkeitsvorgänge aufgefaßt, bei denen eine Aufspaltung in den Körper wiederholt eingedrungener Eiweiße durch Schutzfermente, wie sie Abderhalden jetzt nennt, stattfindet. Autoren wie Abderhalden, U. Friedemann, A. Schittenhelm und andere kamen zum Teil auf anderen Wegen zu ähnlichen Anschauungen, daß nämlich bei vorbehandelten anaphylaktischen (sensibilisierten) Tieren verdauende Antikörper entstehen, die neue eingeführte Eiweiße abbauen, wobei Gifte auftreten¹⁾.

Es war nun außerordentlich interessant, die Wirkung dieser Gifte bei einem gegen Eiereiweiß sensibilisierten Meerschweinchen zu verfolgen. Wir injizierten ein derartiges und ein normales Tier mit 2 ccm Eiereiweiß, das zu gleichen Teilen mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt war, und entnahmen die Blutproben 5 Minuten nach der Injektion aus der Karotis.

Die sensibilisierten Tiere bekamen nach der Injektion Krämpfe, hatten starke Lungenblähung und die für den Eiweißüberempfindlichkeitstot der Meerschweinchen charakteristischen Merkmale. Die nicht sensibilisierten Tiere blieben munter. Das Hämoglobin wurde auf die angegebene Weise hergestellt und mit unserer Jodkaliumstärkemethode geprüft:

	Titer
1. Normales Tier	11,52
2. Sensibilisiertes Tier	12,38
3. Normales Tier	5,36
4. Sensibilisiertes Tier	5,55
5. Normales Tier	6,87
6. Sensibilisiertes Tier	7,05
7. Normales Tier	5,79
8. Sensibilisiertes Tier	6,00

Man sieht, daß in diesem Stadium der aktiven Anaphylaxie der Hämoglobinkatalysator des sensibilisierten Tieres offenbar durch die parenteral frei werdenden Eiweißspaltprodukte noch im Sinne einer Anregung beeinflußt wurde.

¹⁾ Literaturs. d. Abhandlungen von U. Friedemann u. A. Schittenhelm über Überempfindlichkeit in Bd. VI des Jahresberichtes über die Ergebnisse der Immunitätsforschung Abt. I (Stuttgart, Ferd. Enke). Ferner s. d. Monographie über Ermüdungsstoffe. 2. Auflage. Stuttgart, Ferd. Enke.

Wir sind zurzeit damit beschäftigt, das Hämoglobin überempfindlich gemachter Tiere der verschiedensten Stadien des anaphylaktischen Shocks auf sein katalysatorisches Vermögen zu untersuchen.

Inwieweit die beschriebenen Befunde klinisch diagnostisch verwertet werden können, mögen große Versuchsreihen, die in Gemeinschaft mit bekannten Klinikern geplant sind, entscheiden.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Sitzungsberichte der Physikalisch-Medizinischen Sozietät zu Erlangen](#)

Jahr/Year: 1912

Band/Volume: [44](#)

Autor(en)/Author(s): Weichardt Wolfgang

Artikel/Article: [Untersuchungen über die Beeinflussung von Katalysatoren durch Eiweifsspaltprodukte. 126-133](#)