

Capitel V.

Die toxischen Proteinstoffe.

Die weitaus interessantesten Giftstoffe in chemischer, medicinischer und physiologischer Hinsicht sind die giftigen Eiweisskörper, deren Entdeckung erst in die allerneueste Zeit fällt und die daher der Forschung ein weites Feld darbieten, obwohl schon eine stattliche Zahl der wichtigsten Beobachtungen vorliegt.

Als im Jahre 1884 Bruylants und Venneman giftige Eiweissstoffe im Jequiritysamen nachwiesen und zwei Jahre später W. Mitchell und T. Reichert, ferner Wolfenden solche Stoffe im Schlangengifte auffanden, wurde diesen Thatsachen noch wenig Beachtung geschenkt, man zweifelte sogar daran; denn es widerstrebte ja allen herkömmlichen Anschauungen, dass die wichtigsten aller Nahrungstoffe auch Giftnatur annehmen könnten. — Als aber bald darauf (1888) in Nencki's Laboratorium von Hammerschlag aus Tuberkelbacillen ein giftiger Eiweisskörper isolirt wurde, als dann 1889 H. Buchner zeigte, dass im Blute verschiedener Thiere Eiweisskörper vorkommen, welche giftig auf Bacterien wirken, bildete diese Körperclasse bald den Mittelpunkt des medicinischen Interesses, und mit Recht; denn bald darauf bewies Rudolf Emmerich, welcher schon im Jahre 1887 die Vernichtung von Bacterien im kreisenden Blute constatirt hatte,¹⁾ dass auch das Wesen der künstlichen Immunität auf der Bildung bacterienfeindlicher Eiweiss-

¹⁾ Ueber die Ursache der erworbenen Immunität, in »Fortschritte der Medicin« 1887.

stoffe im Blute beruhe. Er wurde damit der Begründer der Blutserumtherapie.

Ueberblicken wir die bisherigen Ergebnisse der Forschung, so lassen sich vier Hauptgruppen von toxischen Proteinstoffen unterscheiden:

- I. Solche, die von Bacterien producirt werden und giftig für Thiere sind: die Toxalbumine im engeren Sinne.
- II. Solche, die in Thieren physiologisch oder pathologisch producirt werden und giftig für Bacterien sind: die Alexine und Immuntoxinproteine.
- III. Solche, welche von Phanerogamen und höher stehenden Pilzen producirt werden und giftig auf Thiere wirken: Abrin, Ricin, Robin, pflanzliche Enzyme, Phallin.
- IV. Solche, welche von gewissen Thieren stammen und giftig auf andere Thiere wirken: Gifte im Aalblut, in Spinnen, in Schlangen, thierische Enzyme.

Die giftigen Proteinstoffe sind dadurch characterisirt, dass sie ihren Giftcharacter beim Erhitzen der wässrigen Lösung leicht einbüßen. Manche, wie z. B. die Alexine, verlieren ihre Wirkung schon bei 56°, andere erst bei 60—70°, wieder andere erst bei Siedetemperatur, und einige, wie die vom Anthraxbacillus gebildete, giftige Albumose, sind selbst nach kurzem Kochen der wässrigen Lösung noch giftig (Sidney Martin). Als eine geradezu merkwürdige Ausnahme aber muss es erscheinen, dass bei 120° aus Bacterien (Pyocyaneus, Pneumobacillen, Prodigiosus) extrahirte Proteinstoffe nach H. Buchner noch giftige Wirkungen äussern können.¹⁾

Nach Nencki's Ansicht²⁾ gehören die toxischen Eiweisskörper zu den Enzymen, die theils zu den coagulablen Eiweisskörpern, theils zu den Peptonen in nächster Beziehung stehen, erstere verlieren bei weit niedriger Temperatur ihre Giftnatur als letztere. Die Wirkung der Toxalbumine und Enzyme auf den thierischen Organismus ist die gleiche, es tritt Oedem auf, dann Fibringerinnung, Verstopfung der Blutgefässe, ferner Affectionen von Seiten des

¹⁾ Münchner Med. Wch. 1891.

²⁾ Schweizer Wch. f. Pharm. 1891 Nr. 29.

Darmcanales. Ausserdem haben allerdings einzelne Toxalbumine noch ihre specifischen Wirkungen auf das Nervensystem z. B. das Tetanusgift. Wassermann und Proskauer¹⁾ hegen die Vermuthung, dass die Toxalbumine nicht mit Sicherheit zu den Eiweisskörpern zuzurechnen seien, sondern die giftige, leicht veränderliche Substanz werde mit den Eiweisskörpern niedergerissen und hafte diesen mechanisch an. Dagegen spricht aber, dass der Verlust der Giftigkeit bei den coagulablen, toxischen Proteinen mit dem Coagulationspunkt zusammenfällt und dass bei der chemischen Veränderung dieser Körper stets auch der Giftcharakter verschwindet²⁾.

Gegen die Ansicht von der Enzymnatur der Toxalbumine hat Fermi eingewendet, dass von 114 beschriebenen pathogenen, d. h. Toxine bildenden Bacterien bloß 26 ein proteolytisches Enzym bilden, und andererseits von 134 bekannten Enzyme bildenden Microben nur 25 pathogen sind, d. h. Toxalbumine bilden.³⁾

Allein Nencki hat schon betont (l. c.), dass der Enzymbegriff weiter gefasst werden muss und die wenigsten Toxalbumine hydrolytisch auf Proteinstoffe oder Kohlehydrate wirken. Es ist beobachtet, dass Abrin weder auf Eiweissstoffe peptonbildend⁴⁾, noch auf Stärke saccharificirend wirkt, allein seine furchtbare Giftigkeit kann doch wohl nur mit einer enzymartigen Thätigkeit zusammenhängen — einer Thätigkeit, welche es ermöglicht, dass ein und dieselbe kleine Menge immer von Neuem zur Wirksamkeit gelangen kann. Am meisten dürften manche Toxalbumine in ihrer Wirkung dem Labferment ähneln, von welchem nach Soxhlet ein Theil bis an zwei Millionen Theile Casein zur Gerinnung bringen kann.

¹⁾ Deutsche Med. Wch. 1891 Nr. 17.

²⁾ Allerdings ist beim Toxalbumin der Diphtherie von Brieger und Fränkel (Berl. kl. Wch. 27) beobachtet worden, dass es Eindampfen mit Salzsäure bei 50° verträgt, woraus die Beobachter Schlüsse gegen die Enzymnatur ziehen.

³⁾ Arch. f. Hyg. 14.

⁴⁾ Lacerda theilte dagegen i. J. 1881 (Gaz. med. de Paris Nr. 27) mit, dass das Gift von Schlangen (*Lachesis rhombeata*) bei längerer Digestion (48^h) mit Muskelfasern diese weich und zerreiblich macht und gekochtes Eiweiss angreift, Stärkemehl aber nicht verzuckert. Kaliumpermanganat wirkt der Giftwirkung entgegen.

Die Toxalbumine im engeren Sinne.

Bei verschiedenen pathogenen Spaltpilzen ist in neuester Zeit die Bildung von Toxalbuminen dargethan worden, so beim Tuberkelbacillus (Nencki, Hammerschlag), beim Cholerabacillus (H. Scholl), beim Staphylococcus aureus (Christmas, Brieger) beim Diphtheriebacillus (Roux und Jersin) beim Tetanus- und Typhusbacillus (Brieger, Fränkel, Kitasato), beim Milzbrandbacillus (Sidney Martin), bei den Bacillen der Schweinecholera (Novi).

Manche der von den Bacterien secernirten Toxalbumine sind auch für die sie producirenden Bacterien wieder giftig und manchmal noch giftiger für andere Bacterienarten. Darauf mag der Antagonismus mancher Bacterienarten z. B. der zwischen Erysipel und Milzbrand im Thierkörper (Emmerich) beruhen, sowie der von Bacillus fluorescens putr. und Bac. typh. abdominalis (Garré).

Kühne, Brieger u. A. sind der Ansicht, dass die Toxalbumine aus dem Substrat gebildet werden und nicht Secrete aus dem Bacterienleibe sind. Hugouenq und Eraud beobachteten, dass der Gonococcus von Neisser nur bei Züchtung in peptonhaltigen Lösungen, nicht aber in Asparaginlösung einen giftigen eiweissartigen Körper bildet.

Dzierzgowski und Rekowski fanden, dass die Producte der Diphtheriebacillen, wenn letztere auf Glucose haltigem Nährboden wachsen, nur eine schwach toxische Wirkung besitzen (Arch. des scienc. biol. I).¹⁾ Andererseits ist allerdings von H. Buchner gezeigt worden, dass aus den Leibern von Pneumobacillen, Pyocyaneus und Prodigiosus extrahirte Proteinstoffe intensive Röthung an der Injectionsstelle bei subcutaner Injection und Fieber erzeugen können.

Die Alexine und Immuntoxinproteine.

Hierher gehören theils Albumine, theils Globuline. Während die Alexine Buchners die natürliche Immunität bedingen, liegen die Immuntoxinproteine Emmerichs der künstlichen Immunität zu Grunde.

¹⁾ Nach Guinochet (Arch. de med. experimental 1892) und nach Uschinsky (Ibid. 1893) können Diphtheriebacillen auch in eiweissfreien Nährlösungen Toxalbumin bilden.

Was zunächst die Alexine betrifft, so ist wahrscheinlich bei jeder Thierart, welche von Natur aus immun gegen eine bestimmte Infektionskrankheit ist, ein spezifisches Alexin im Blute anzunehmen; möglicherweise sind diese Alexine alle stereochemische Isomere. Buchner fand, dass die bakterienfeindliche Wirkung des Blutserums durch Erwärmen auf 55° verloren geht, ebenso durch starkes Verdünnen des Serums, oder wenn durch Dialyse der Salzgehalt des Serums entfernt wird.¹⁾ Andererseits haben R. Emmerich und J. Tsuboi gezeigt, dass ein solches wirkungslos gewordenes Serum wieder wirksam gemacht werden kann durch Zusatz kleiner Mengen (0,3 %) Aetznatron und Wegdialysiren des Ueberschusses²⁾.

Bis jetzt sind die Alexine freilich nicht in chemisch reinem Zustande isolirt worden, wenn auch die Producte, welche Hankin aus Ratten, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden darstellte,³⁾ ziemlich reine Producte sein mögen. Der schützende Eiweisskörper der Ratte reagirt nach Hankin alkalisch, die anderen neutral. Ein bacterientötendes Globulin extrahirte Halliburton aus Lymphdrüsen von Hund und Katze mit $\frac{1}{10}$ gesättigter Glaubersalzlösung. Aber nicht nur der schützenden Wirkung des Serums, sondern sehr wahrscheinlich auch der bakterienfeindlichen Wirkung des Muskelsaftes, des Speichels und der Milch, sowie des Eiereiweisses liegen Alexine zu Grunde. Cholera- und Typhusbacillen werden vom Muskelsafte der Hunde, Kaninchen und Pferde getötet.⁴⁾ Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Typhus- und Cholera-bacillus werden, wenn sie nicht in zu grosser Menge vorhanden sind, vom Speichel zerstört; weniger empfindlich sind Diphtheriebacillen, gar nicht Diplococcus Pneumoniae.⁵⁾

Nencki hat die Ansicht vertreten, dass auch die schützenden Eiweisskörper eine Enzymnatur besitzen⁶⁾ und Tizzoni und Cattani rechnen auch das Tetanus-Antitoxin künstlich gegen Tetanus immunisirter Thiere zu den Enzymen.⁷⁾ Man könnte sich

¹⁾ C. Bkt. 7, 561.

²⁾ C. Bkt. 1893. I. Bd.

³⁾ Brit. Med. Journ. 1889.

⁴⁾ Tria, C. Bakt. 1891.

⁵⁾ Sanarelli, C. Bkt. 10, 817.

⁶⁾ Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte 1890.

⁷⁾ C. Bkt. 9, 685.

diese Enzymwirkung so denken, dass das Protoplasma der Bacterien durch das eingedrungene Enzym gelöst wird; da aber die Alexine nicht gegen alle Bacterienarten schützen, so müsste man weiter postulieren, dass die Eiweissstoffe, aus denen das Protoplasma verschiedener Bacterienarten besteht, nicht identisch sind, sondern höchstens stereochemisch isomer. Dass es bei der Wirkung von Enzymen oft auf unglaubliche Feinheiten ankommt, geht besonders aus den schönen Untersuchungen Robert Hartig's über die Pilzparasiten der Bäume hervor.¹⁾ So löst das Ferment des Hausschwammes nur die Cellulose des Holzes, nicht aber den eingelagerten Holzgummi, während das Enzym von *Trametes pini* umgekehrt nur den Holzgummi, nicht aber die Cellulose auflöst. Die Eiche wird von zehn verschiedenen Parasiten befallen, von denen jeder ein verschieden wirkendes Enzym absondert.

Zwei dieser Parasiten, der *Polyporus igniarius* und der *Polyporus dryadeus* sondern ein Stärke lösendes Enzym aus, wenn sich aber diese beiden Parasiten im Eichenholz begegnen, bleibt die Stärke intact! Hier kann man nicht anders als eine Verschiedenheit der beiden Diastasearten annehmen und eine vernichtende Wirkung der einen auf die andere, etwa in ähnlicher Weise, wie Pepsin das Trypsin vernichtet. Auch kann man hier an eine Analogie denken mit zwei optischen Antipoden, welche sich leicht zu einer optisch unwirksamen Verbindung vereinigen.

Hartig hat Pilze beobachtet, welche leichter Cellulose auflösen als Stärkemehl, andere wieder, welche Holzgummi und Cellulose zugleich lösen, und noch andere, welche nur Stärkemehl, aber keinen Holzgummi angreifen.

Wie viel grösser werden aber die Unterschiede in denjenigen Enzymen sein, welche auf Eiweisskörper wirken! Auf den Blättern der Eiche können, wie Th. Hartig und A. beobachteten, an denselben Stellen sich mehr als 30 verschiedene Gallenarten entwickeln, je nach der Art der Gallwespe, welche in das Blatt ihre Eier abgelegt hat; also ebenso viele verschiedene Reizstoffe (die enzymartige Natur sein dürften) als Wespenarten!

In mehrfacher Beziehung verschieden von der natürlichen Immunität ist das Wesen der künstlichen Immunität, bei deren

¹⁾ Lehrbuch der Baumkrankheiten, Berlin 1882.

Erforschung Rudolf Emmerich in erster Linie sich betheiligt hat. Er hat zuerst — und zwar schon im Jahre 1887 — wahrscheinlich gemacht, dass das Blut von Thieren, welche von einer Infectionskrankheit genesen sind, ein anderes Thier von dieser Krankheit heilen kann.¹⁾ Ogata und Behring bewiesen die Richtigkeit dieses Principes später experimentell für Milzbrand, Mäuse-septicämie, Diphtherie und Tetanus. Kurze Zeit darauf brachte dann Emmerich die experimentellen Beweise für Rotlauf und Pneumonie.

Mit dem Blute einer gegen eine Infectionskrankheit natürlich immunen Thierart oder den daraus isolirten Alexinen gelingt es durchaus nicht, eine andere Thierart durch subcutane Injectionen gegen jene Krankheit²⁾ immun zu machen; es liegt hier also ein sehr bedeutsamer Unterschied zwischen der natürlichen und künstlichen Immunität vor. Weiter ist aber charakteristisch für letztere, dass gewisse zu den Proteinstoffen gehörende Bacterienproducte sich bei der Bildung des gegen die gleiche Bacterienart schützenden Eiweisskörper des Thierblutes betheiligen müssen. Dieser Umstand sowohl, als jener, dass die künstliche Immunität längere Zeit anhält, lässt schliessen, dass hier hochmoleculare Eiweisskörper vorliegen, welche nur schwierig in die thierischen Zellen hineindiosmiren können und desshalb lange unverändert, unzersetzt, unoxydirt im Blute kreisen. Nach Emmerich und Tsuboi³⁾ verbindet sich ein gewisser im Blute vorhandener Eiweisskörper, das Immunprotein, beim Zustandekommen der künstlichen Immunität, mit bestimmten Bacterienproteinen (Toxinen) zu hochmolecularen Eiweisskörpern (den Immuntoxinproteinen), welche leichter in die Bacterienzellen dringen können als in die Zellen des Thieres und bei der Spaltung im Bacterienleibe nun zwei Gifte im status nascens entstehen lassen, wodurch die Bacterien absterben, was keines für sich allein in verdünnter Lösung zu Stande gebracht hätte. Es ist von Interesse, dass das Immuntoxinprotein des Tetanus (das »Tetanus-Antitoxin«) von Tizzoni und Cattani nur im Blute, nicht aber in den Muskeln, Leber und Milz der immunisirten Hunde

¹⁾ Arch. f. Hyg. 1887.

²⁾ Versucht wurde das bei Rotlauf, Tuberculosis, Milzbrand vergeblich.

³⁾ Die Schutz- und Heilsubstanz des Blutes, Wiesbaden 1892.

aufgefunden wurde.¹⁾ Dagegen muss nach Emmerich das Immuntoxinprotein des Rotlauf nicht nur im Blute, sondern auch in den Muskeln der immunisirten Kaninchen vorhanden sein, da auch der Muskelsaft immunisirende Wirkung besitzt. Während jenes Product sich verhält wie Globuline, verhält sich dieses wie ein Albumin. Jenes verliert beim Trocknen fast völlig seine Wirkung, dieses aber wurde von Emmerich und Tsuboi so dargestellt, dass es im trockenen Zustande längere Zeit aufbewahrt werden konnte, ohne dass die Wirkung verloren ging, ein höchst wichtiger Fortschritt! Sehr bemerkenswerth ist, dass der Gehalt des Serumglobulins in gegen Rotlauf complet immunisirten Kaninchen in auffallendem Grade abnimmt, ja öfter völlig verschwindet, so dass es scheint, als betheilige sich dasselbe bei dem Zustandekommen des sich nun wie ein Albumin verhaltenden Immuntoxinproteins. Diese Proteinstoffe besitzen offenbar sehr labile Atomgruppen; bei 65° wird das Tetanusantitoxin geschwächt, bei 68° verliert es die Wirkung ganz, ebenso durch sehr kleine Mengen HCl und etwas grössere Mengen Milchsäure. Kalihydrat in sehr geringer Menge verändert es nicht, wohl aber in grösserer. Merkwürdig ist, dass nach Tizzoni und Cattani das Blut der gegen Tetanus immun gemachten Thiere die Fähigkeit besitzt, (auch ausserhalb des Organismus) das Toxalbumin des Tetanus unwirksam zu machen. Es besteht noch eine Divergenz der Ansichten darüber, ob die Toxalbumine der Bacterien es sind, welche zur Bildung des immunisirenden Körpers beitragen, oder ob es andere für das Thier ungiftige Proteinstoffe der Bacterienculturen sind. Novi tritt für die erstere Auffassung ein, sie treffe bei der Immunisirung gegen Schweinecholera zu;²⁾ Klemperer behauptet das gleiche in Bezug auf Pneumonie.³⁾ Dagegen konnten Wassermann und Proskauer bei Diphtherie keine Immunisirung durch Injectionen kleiner Dosen des Diphtherietoxalbumins erzielen.⁴⁾ Ebenso wenig gelang das Brieger, Kitasato und Wassermann bei Cholera und Tetanus. Letztere züchteten die Bacillen in Thymusdrüsenbouillon (nach dem Vorgang Wooldridge's) und erhielten ungiftige Producte, mit

¹⁾ C. Bkt. 9, 686 und 10, 33.

²⁾ Berl. kl. Wch. 1891.

³⁾ Z. kl. Med. 20, 165.

⁴⁾ D. med. Wch. 1891.

denen Immunität erzielt werden konnte.¹⁾ Schon früher hatte Gamaleia beobachtet, dass bei Digestion von Milz mit dem Gift von *Vibrio Metschnikovi* bei 37° die Gifftigkeit verschwindet.²⁾ Es wäre somit doch denkbar, dass die Toxalbumine unter gewissen Bedingungen in eine für das Thier ungiftige Modification übergingen, mit der aber doch noch zu immunisiren ist, ja gerade leichter immunisirt werden kann, weil man mit grösseren Mengen bei der Injection beginnen kann. So immunisirte Fränkel mit einer durch Erhitzen ungiftig gewordenen Bacteriencultur bei Diphtherie,³⁾ unterscheidet aber streng zwischen der toxischen und immunisirenden Substanz, erstere verliert ihre Wirkung zwischen 55—60°, während bei 70° die immunisirende Substanz noch ihre Kraft besitzt. Hier wäre es offenbar wichtig, den immunisirenden Körper zu isoliren! Wenn wir nun einen grossen Unterschied in der Moleculargrösse zwischen den Alexinen auf der einen und den Immuntoxinproteinen auf der andern Seite annehmen, so erklärt sich, warum man disponirte Thiere mit den Alexinen natürlich immuner Thiere nicht immunisiren kann. Die Alexine gehören zum circulirenden Eiweiss, unterliegen dem täglichen Zerfall, der täglichen Neubildung. Einer fremden Thierart injicirt fällt ein Alexin, weil es in die thierischen Zellen eindringen kann, rasch dem Stoffwechsel anheim, wird aber nicht erneuert, weil die fremde Thierart hiefür nicht angepasst ist.

Die giftigen Proteinstoffe von Phanerogamen und höher stehenden Pilzen.

Nachdem Warden und Waddell die Beobachtungen von Bruylants und Vennemann über die Eiweissnatur des Giftes im Samen von *Abrus precatorius* bestätigt hatten, unterschied Sidney Martin ein giftiges Globulin und eine giftige Albumose in diesem Samen.⁴⁾ Beide erzeugen Conjunctivitis (local applicirt), ferner bei Injection gastroenterische Erscheinungen, Temperaturerniedrigung und Schlagsucht. Das giftigere Product ist das

¹⁾ Z. Hyg. 12, 137.

²⁾ C. r. soc. biol. 42, 694.

³⁾ Chem. C. 1891, I, 102.

⁴⁾ Proceed. roy. soc. 46. 94—108.

Globulin, das eigentliche Abrin, von dem nach Kobert schon 0,00001 g pro kg ein Säugethier bei intravenöser Injection unter Gerinnung der Blutkörperchen töten. Zwischen 75 und 80° coagulirt das Abrus-Globulin in 10 proc. Magnesiumsulfatlösung und verliert dabei seine Wirkung (Martin und Wolfenden). Bei Tötung mit der Abrus-Albumose bleibt das Blut lange flüssig oder halbflüssig. Circa 6,6 mg der Albumose sind tödlich für Ratten (Martin), sie verliert ihre Wirksamkeit bei 85°.

Aehnlich dem Abrin ist das Ricin, welches aus dem Samen von *Ricinus communis* durch 10 % Kochsalzlösung extrahirbar ist. Nach Kobert und Stillmark¹⁾ sind 0,00003 g pro kg Thier bei intravenöser Injection tödlich; etwas schwächer wirkt es per os. Bei einem Menschen von 60 kg würden 0,18 g per os tödlich wirken. Trocken verträgt Ricin 100°, in Wasser gelöst verliert es die Wirkung beim Kochen. Nach Ehrlich²⁾ sind die Meer-schweinchen so empfindlich gegen Ricin, dass 1½ Millionen schon durch 1 g getötet werden könnten.

Kobert und Stillmark haben auch in dem Samen anderer Ricinusspecies, ferner in *Jatropha Curcas* und *Croton Tiglium*-Samen giftige Eiweisskörper nachgewiesen. Das Robin, die giftige »Phyalbumose« der Akazienrinde, wirkt weit schwächer als Abrin oder Ricin (Ehrlich). In neuester Zeit hat Kobert auch aus dem Knollenblätterschwamm (*Amanita phalloides*) einen sehr giftigen Eiweisskörper extrahirt, das Phallin, welcher bei 0,005 g pro kg Hunde und Katzen unter Symptomen ähnlich denen bei acuter gelber Leberatrophie tötet.

Diesen toxischen Proteinstoffen schliessen sich die bekannteren Enzyme an. Béchamp und Baltus fanden schon vor einer Reihe von Jahren, dass Malzdiastase (0,35 g pro kg) und Pancreatin (0,15 g pro kg) bei Einspritzung in die Blutbahn tödlich wirken. In neuester Zeit studirte Hildebrandt³⁾ die Wirkungen von Invertin, Pepsin,

¹⁾ Arb. d. Pharm. Inst. z. Dorpat. 1889, Heft 3; ferner Stillmark, Ch. C. 1889, II, 978.

²⁾ D. med. Wch. 1891, Nr. 32.

³⁾ Virch. Arch. 121. 122. 131. Nach Hildebrandt gehören die Enzyme zu den chemotactisch wirkenden Substanzen; sie locken Leukocyten an. Der Ansicht Hildebrandts, dass die Enzyme allgemeine Protoplasmagifte seien, kann ich nicht beistimmen. Bacterien gedeihen vorzüglich in Diastaselösungen und Infusorien bleiben ebenso wie Algen in einer 0,5 ‰ Diastaselösung lebendig, bis starke Fäulniss eintritt.

Diastase, Labferment, Myrosin und Emulsin. Alle erwiesen sich als giftig. Je 0,1 g von Pepsin, Invertin oder Diastase führten den Tod von Kaninchen in ein paar Tagen bei subcutaner Injection herbei. Eine Temperatursteigerung war überall wahrzunehmen. Vom Labferment waren 2 g nöthig um ein Kaninchen von 1500 g zu töten. Invertin und Myrosin intravenös injicirt, vermindern bei Kaninchen die Gerinnungstendenz des Blutes, welcher bald eine Steigerung folgt. Das Blut enthält dann viel Fibrinferment. Nerven und Muskeln verlieren in einer Emulsin-Chlornatriumlösung bald die Erregbarkeit. Wird defibrinirtes Blut mit 10 Vol. 0,6% Kochsalzlösung gemischt, so tritt auf Zusatz von etwas Enzym eine Lösung der rothen Blutkörperchen ein und nach 24 Stunden ist Haemoglobin aus dem Oxyhaemoglobin gebildet. Invertin, Diastase, Emulsin, Myrosin zeigten diese Wirkung am stärksten, Lab kaum. Eine Vernichtung der Enzyme ist hiebei nicht wahrnehmbar (Hildebrandt).

Die von Thieren gebildeten giftigen Proteinstoffe.

Einer der merkwürdigsten toxischen Proteinstoffe ist wohl der im Serum des Blutes verschiedener Aal-Arten (*Muraenoidei*) (*Anguilla*, *Muraena*, *Conger*) vorkommende, von A. und U. Mosso und Springfield studirte und *Ichthyotoximum* genannte Körper.¹⁾ Das Aalblutserum besitzt einen scharfen Geschmack und fluorescirt; 0,02 cc. des Blutserums sind tödtlich pro kg beim Hund, bei subcutaner Injection; auch für Fische und Frösche ist es stark giftig. In den Magen gebracht ist es unschädlich. Das Blut der vergifteten Thiere coagulirt nicht mehr. Die Erscheinungen sind ähnlich wie beim Schlangengift; A. Mosso beobachtete starke Erregung, Erhöhung der Athmungsthätigkeit, Verringerung der Zahl der Herzschläge bei gleichzeitiger Verstärkung des Schlages. Magensaft, Essigsäure, Salzsäure, zerstören den Giftcharacter; Neutralisiren jener Säuren restituirt den Giftcharacter nicht wieder. Auch überschüssige (wie stark?) Alkalilaugen und

¹⁾ Rend. Acad. Linc., Rom 1888 und 1889. Ein einfacherer Name für das Gift wäre wohl *Piscin* statt *Ichthyotoximum*. Jener Name würde auch mehr die Verwandtschaft mit *Robin*, *Ricin*, *Abrin* andeuten. Das Spinnengift könnte man *Arachnin*, die Schlangengifte *Ophidine* nennen.

Ammoniak heben die Giftwirkung auf. Bei 70° coagulirt das Serum und die Giftigkeit verschwindet. Der Körper ist weder durch Kohlensäure, noch durch Ammonsulfat, noch durch Magnesiumsulfat fällbar (U. Mosso).

Toxische Globuline und Albumosen wurden von N. Wolfenden im Giftsecret der indischen Viper (*Daboia Russellii*) sowie in dem der Cobraschlange (*Naja tripudians*),¹⁾ von Mitchell und Reichert im Secret von Klapperschlangen²⁾ (*Crotalus adamanteus*, *Crotalus durissus*) und *Ancistrodon piscivorus* nachgewiesen. In letzteren Giften sollen drei giftige verschiedene Globuline und ein giftiges Pepton vorhanden sein, im Secrete von *Naja* auch ein giftiges Albumin.

Martin weist auf die Aehnlichkeit der Wirkungen der Schlangengifte mit der des Abrins hin; ein Unterschied bestehe aber darin, dass erstere auch örtliche Lähmung und allgemeine Krämpfe hervorrufen, was Abrin nicht thut. Das getrocknete Cobragift bildet eine gummiartige Masse, von welcher 0,012 g eine Maus nach vier Minuten töten (Warden). 0,008 g wirken nicht mehr tödtlich auf eine Maus. Die Blutkörperchen der vergifteten Thiere erscheinen kuglich und klebrig, das Blut hat die Gerinnbarkeit verloren (Mitchell). Das Gift erleidet eine Abschwächung bei 79—85°; erst bei längerem Kochen wird es ganz unwirksam (Fayrer und Ward), was von dem nicht coagulablen Antheil der giftigen Eiweisskörper herrühren mag. Im trockenen Zustand hält sich das Gift jahrelang unverändert, ja verträgt es eine Temperatur von 115°. Salpetersäure, Jod, Brom, Silbernitrat, Quecksilberchlorid zerstören die Giftwirkung, nicht aber verdünnte Säuren oder Wasserstoff-superoxyd. (Mitchell und Reichert). Weder Schimmelpilze, noch Milzbrand-, noch Rauschbrandbacillen, noch die Fäulnisbakterien werden vom Gifte von *Naja* und *Crotalus afficirt*.³⁾ Infusorien und Flagellaten werden nicht afficirt, dagegen Hydra, Turbellarien und Rotatorien, Krebse, Frösche. Igel sind nicht immer immun gegen Schlangenbisse (Heidenschild).

¹⁾ J. Th. 16, 351.

²⁾ Researches upon the venoms of poisonous serpents, Smithsonian Contributions, Washington 1886; ferner J. Th. 17, 332.

³⁾ Heidenschild, J. Th. 17, 330. Das *Crotalus*gift gibt nach Krafft's (Ber. D. Ch. Ges. 15, 2920) mit Jod-Jodkalium einen dichten, tiefbraunen Niederschlag.

Cobragift ist gegen verdünnte Kalilauge resistenter als Crotalusgift; die alkalischen Lösungen des Letzteren wirken bei der Injection weniger giftig, als die ursprüngliche neutrale Lösung (Wall). Nach vielfachen Behauptungen wirkt das Schlangengift (das per os nur bei leerem Magen schädlich wirkt) innerlich genommen der Wirkung des Bisses entgegen, ähnlich wie bei Curare (Biol. C. 7, 123). Auch die giftigen Eigenschaften mancher Spinnen beruhen auf (im ganzen Körper verbreiteten) toxischen Proteinstoffen, wie Kobert¹⁾ gezeigt hat. So tötet das Gift von *Lathrodactus tede-
decim guttatus* einer in Russland vorkommenden Spinnenart Ratten, Katzen, Hunde, Igel, Vögel und Frösche. Es paralytirt bei millionenfacher Verdünnung, wirkt lähmend auf Herz- und Nervencentren bei Injectionen. *Per os* ist es unwirksam; durch Kochen verliert es seine Wirkung. —

Alle die beschriebenen Giftwirkungen der toxischen Proteinstoffe gewinnen aber noch an Interesse durch die Beobachtungen von Landois, Daremberg und H. Buchner, aus denen zu schliessen ist, dass jede Thierart Proteinstoffe besitzt, welche bis zu einem gewissen Grade schädlich für eine andere Thierart sind! Hundeserum tötet die Leukocyten von Menschen und Kaninchen augenblicklich und löst die rothen Blutkörperchen dieser Blutarten auf, verliert aber diese Wirkung nach einhalbstündigem Erwärmen auf 55°, also genau dann, wenn auch die bacterientötende Wirkung aufgehoben ist.²⁾ Hundeserum zerstört die Blutkörperchen vom Schaf, Schwein, Pferd und Meerschweinchen nach Landois in einer Minute, jene des Kaninchens in zwei-einhalb Minuten, jene vom Menschen und Rind in neun Minuten. — Menschenserum zerstört bei 36° die Blutkörperchen vom Lamm und Kaninchen rasch, die von Hund und Katze aber nur langsam. Kaninchenserum, welches Typhusbacillen energisch tötet, wirkt nur langsam zerstörend auf die Blutkörperchen vom Meerschweinchen und Menschen, noch langsamer auf jene von Hund und Kalb.

Nach H. Buchner vernichtet das Hundeserum nicht bloss Kaninchenblutzellen, sondern es lähmt auch die keimtötende Action des Kaninchensersums. Ein Gemisch von Hundeserum und Kaninchen-

¹⁾ J. Th. 18, 241.

²⁾ H. Buchner, Münchner Med. Wch. 1892, No. 8.

serum wirkt weniger stark tödend auf Typhusbacillen, als jede der beiden Serumarten für sich. Erinnt das nicht lebhaft an die oben-erwähnte Beobachtung Hartig's, dass wenn jene zwei stärkelösenden Polyporusarten im Eichenholz zusammenkommen, die stärkelösende Eigenschaft ganz vernichtet wird!

Wie sind nun die merkwürdigen Wirkungen der Alexine, der Toxalbumine, sowie der verschiedenen Blutarten aufeinander zu erklären? Wie werden die pathogenen Bacterien durch die Alexine getötet? Wirken die Alexine nach Ansicht H. Buchner's lediglich durch Uebertragung eines Schwingungszustandes, ähnlich also wie die katalytischen Gifte: Aether, Chloroform etc.? Oder wirken sie durch einen directen chemischen Eingriff in die Zellen, nach Ansicht Emmerichs? Bei der künstlichen Immunität hat Klemperer noch eine andere Ansicht aufgestellt, nämlich, dass hier der Schutz gegen die pathogenen Bacterien dadurch zu Stande komme, dass die schützenden Eiweisskörper die Giftnatur der von den pathogenen Bacterien secernirten Toxalbumine vernichten -- also nicht die Bacterien selbst! Das hat aber R. Emmerich widerlegt, er bewies bei Rotlauf und Pneumonie, dass die Bacterien selbst zu Grunde gehen!

Doch gibt es einige Fälle, welche zeigen, dass ein giftiger Proteinstoff bei allmäliger »Anpassung« eines Thieres an denselben, im Thierkörper rasch unschädlich gemacht wird. Ehrlich¹⁾ gewöhnte allmähig Mäuse an steigende Ricindosen, machte sie »ricin fest«, sie waren aber dadurch nicht auch abrin fest geworden. Umgekehrt waren »abrin fest« gemachte Thiere nicht auch ricin fest, ein Beweis, dass die beiden giftigen Proteinstoffe doch wesentliche Unterschiede im Molecül besitzen müssen. Es ist die plausibelste Annahme hier die, dass im Körper eine Modification von Alexinen gebildet wird, welche direct in jene Gifte eingreift und sie unschädlich macht, indem die active Atomgruppe verändert wird oder durch Verbindung daraus ein hochmolecularer, nicht mehr der Osmose fähiger Eiweisskörper entsteht. Sewall gibt an, dass man mit dem Gifte der Klapperschlange durch Injectionen subletaler Dosen erfolgreich gegen die Vergiftung durch Biss impfen könne; diese Immunität halte aber nicht lange an.²⁾

¹⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 32.

²⁾ J. Th. 18, 241.

In neuester Zeit hat H. Hildebrandt¹⁾ Thiere auch gegen Enzyme »immunisirt«. Er fand, dass Kaninchen, welche bei Injection von 1 g Emulsin in das Rectum sehr bald zu Grunde gehen, allmählig »emulsinfest« gemacht werden können, wenn mit Injectionen von 0,1 g begonnen wird und die Dosen langsam gesteigert werden. Er beobachtete, dass bei subcutanen Injectionen das Ziel nicht erreicht werden kann, sondern nur bei Injectionen in's Rectum, ein wichtiger Fingerzeig. Diese emulsinfesten Thiere erwiesen sich nun auch diastasefest — aber nicht ricinfest! Interessant ist, dass bei den emulsinfesten Thieren die normale saccharificirende Thätigkeit des Blutes herabgesetzt ist und Hildebrandt schliesst daraus, dass im Blute dieser Thiere ein »Antitoxin« gebildet würde, welches fähig ist, die Wirkungsfähigkeit von Emulsin sowohl, wie Diastase zu vernichten und auch diejenige der normal vorhandenen geringen Diastasemenge des Blutes mit vernichte. — Hier ist offenbar eine Veränderung durch einen directen chemischen Eingriff weit wahrscheinlicher als Umlagerung durch Contact. Damit ist aber auch der weitere Schluss weit wahrscheinlicher, dass die Alexine und Immuntoxinproteine das Protoplasma der pathogenen Bacillen ebenfalls durch directen Eingriff in die labilen Atomgruppen desselben töten, indem sie auf Atomgruppen von bestimmter Labilität einwirken, so dass nach Eingriff in die Oberflächenschicht des Plasmakörpers der Bacterien das Gesamtplasma derselben in Folge der Störung absterben muss. Die Möglichkeit des Eingriffes hängt offenbar auch noch mit der Configuration der schützenden Eiweisskörper zusammen. Bei den Eiweisskörpern sind viele stereochemische Isomere möglich und jede Thierart hat wahrscheinlich ihre speciellen Eiweissvarietäten im Blute. Es ist gewiss bezeichnend, dass Hühnereiweiss bei intravenösen Injectionen Albuminurie erzeugt, ja dass gewöhnliches Pepton schon in Gaben von 0,3 g pro kg beim Hunde toxisch wirkt und die Gerinnbarkeit des Blutes aufhebt. Es ist ferner nicht minder von höchstem Interesse, dass Oxyhämoglobine verschiedener Thierarten wesentliche Unterschiede in der Krystallform aufweisen und dass in Bezug auf Löslichkeit in Säuren und Alkalien bei dem Blutfibrin verschiedener Thiere deutliche Verschiedenheiten nachgewiesen wurden.²⁾

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 131 S. 8.

²⁾ Fermi, Z. f. Biolog. 8, und Deutschmann, Pflüg. Arch. 10, 509.
Loew, Natürl. System der Giftwirkungen.

Es ist von Hofmeister gezeigt worden, dass bei der Bildung von Blotalbumin aus dem Nahrungseiweiss, resp. dem daraus im Verdauungstractus gebildeten Pepton die weissen Blutzellen oder Leukocyten eine grosse Rolle spielen; sie entstehen in der Darmschleimhaut, nehmen das Pepton auf und wandeln es in passende Eiweissstoffe um, wobei nicht nur Polymerisationsvorgänge, sondern auch Atomverschiebungen und Herstellung labilerer Atomgruppen im gebildeten Eiweiss eine Rolle spielen werden. Bei der wahrscheinlichen Verschiedenheit der Leukocyten verschiedener Thiere (siehe oben Landois, Buchner) und der Möglichkeit, dass aus dem gleichen Pepton durch verschiedenartigen Verlauf des Polymerisationsvorganges eine grosse Anzahl stereochemisch isomerer Eiweisskörper entstehen kann, begegnet die Folgerung keiner Schwierigkeit, dass das Blut verschiedener Thiere auch durch verschiedene Eiweissvarietäten charakterisirt ist.¹⁾ Die Leukocyten sind es, welche durch ihren Zerfall das Bluteiweiss liefern. Dass sie aber auch eine grosse Rolle bei der Heilung von Infectionskrankheiten spielen, kann wohl nicht mehr bestritten werden; denn bei den meisten Infectionskrankheiten tritt Leukocytose ein. Bei Leukaemie zeigt sich eine besonders starke Vermehrung der eosinophilen Zellen (Rieder). Dass bei Infectionskrankheiten und Immunisirung die weissen Blutkörperchen auch Modificationen erfahren, haben in neuerer Zeit besonders Massart, Everard und Demoor bewiesen.²⁾ Aber die Deutung, dass die vermehrten Leukocyten lediglich deshalb nützen, weil sie die pathogenen Bacillen auffressen, wie Metschnikoff u. A. wollen, kann gegenüber den Arbeiten von Emmerich, Hankin³⁾ und anderen Forschern nicht mehr aufrecht erhalten werden. Die Leukocyten sind offenbar nicht nur die Lieferanten der Alexine, sondern sie bilden auch die Immuntoxinproteine Emmerichs unter Mitverwendung der Bacterientoxine.⁴⁾

Es fragt sich nun noch, lassen sich in den Alexinen, Immuntoxinproteinen, Toxalbuminen und Enzymen besonders labile Gruppen nachweisen? Man kann hier zuerst an Aldehyd- und Amidogruppen

¹⁾ Vergl. Loew, C. Bakt. 1892. S. 454.

²⁾ Ann. Inst. Pasteur 1893.

³⁾ C. Bakt. Bd. 11 und 12.

⁴⁾ Die bei Leukocytosen häufig auftretende Peptonurie, welche Brieger beobachtete, ist vielleicht auf einen zu frühen Zerfall der Leukocyten zurückzuführen.

denken. Körper, welche diese beiden Gruppen zugleich enthalten, sind ausserordentlich leicht veränderlich und gehen in hochmoleculare Complexe über. So bildet z. B. der Amidoethylaldehyd, bald nachdem er aus seiner salzsauren Verbindung in Freiheit gesetzt wird, unter Verlust seines Reductionsvermögens eine Gallerte.¹⁾ Reducirende Gruppen lassen sich zwar im gespeicherten activen Eiweiss von Pflanzenzellen nachweisen,²⁾ nicht aber in den gewöhnlichen Enzymen, worauf ich schon früher wiederholt hingewiesen habe.³⁾ Nur bei zwei löslichen Eiweisskörpern ausserhalb der Zellen kann man nach den vorliegenden Erfahrungen auf Aldehydgruppen schliessen; Nencki und Macfadyen, welche verschiedene Enzyme und Toxalbumine mit alkalischer Silberlösung prüften, fanden nämlich bei den Cholerabacillen ein wie Trypsin Eiweiss verdauendes Enzym, das auch Stärke verzuckerte, welches reducierend auf jene Lösung wirkte.⁴⁾ Ferner beobachtete Brieger in den Culturen von Diphtheriebacillen einen ungiftigen Eiweisskörper, welcher ein Phenylhydrazon lieferte, was auf eine Keton- oder Aldehydgruppe deutet; das giftige Protein in diesen Culturen gab eine solche Verbindung nicht. Es mögen aber wohl Aldehydgruppen in der polymeren schwerer erkennbaren Form vorhanden sein.

Was die Amidogruppe betrifft, so kann diese in Giften eine sehr wichtige Rolle spielen. Sie ist bald stabil und unschädlich wie in den Amidosäuren, bald labil und giftig, wie im Hydroxylamin NH_2OH und Diamid N_2H_4 . Mit der Zunahme der Labilität nimmt die Giftwirkung zu, so dass empfindlicheres Protoplasma schon von den weniger labilen Amidogruppen, resistenteres Protoplasma nur von hochlabilen Amidogruppen afficirt wird.

Welchen grossen Unterschied die Einführung einer Amidogruppe in einen Complex mit Bezug auf die Giftwirkung machen kann, erhellt aus folgendem Beispiel: Das gewöhnliche Acetal $\text{CH}_3\text{—CH} \begin{matrix} \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ wirkt, wie bekannt, schwach anästhesirend auf's Grosshirn, so dass es von Mering als Schlafmittel empfohlen wurde.

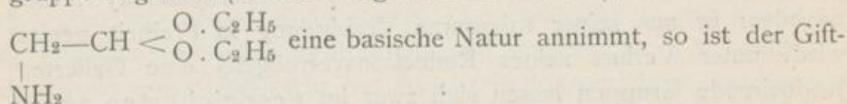
¹⁾ E. Fischer, Ber. D. Ch. Ges. 26, 92.

²⁾ O. Loew und Th. Bokorny, Flora 1892. Beiheft. Vergl. auch frühere Mittheilungen derselben im J. Th. 19, 404 und 20, 4.

³⁾ Pflüg. Arch. 27, 213 und Journ. f. pr. Ch. 1888, 103.

⁴⁾ Schweizer Wch. f. Pharmacie. 1891. No. 29.

Störungen der Athmung und der Herzthätigkeit treten hier erst lange nach dem Eintritt der Narkose ein. Wird nun eine Amido-
gruppe eingeführt (auf dem Wege über Chloracetal), womit das Product



character verändert. Es wirkt, wenn auch weit langsamer, dem Curare ähnlich und ausserdem schon auf das Herz und auf die vasomotorischen Nerven bei einer Dosis, welche eben nur zur Herbeiführung der Muskellähmung genügt.¹⁾

Die Frage nun, ob labile Amidogruppen in den Toxalbuminen resp. Enzymen eine Rolle spielen, könnte man dadurch entscheiden, dass man jene Körper mit solchen Verbindungen in ganz neutralen Lösungen behandelt, welche noch bei grösserer Verdünnung leicht in Amidogruppen eingreifen. Wenn mit der Umänderung der Amido-
gruppe auch die Wirkung verschwindet, so kann man wohl nicht anders als auf deren Bethätigung bei der Wirksamkeit schliessen. Ein leicht in Amidogruppen eingreifender Körper ist nun der Formaldehyd (siehe Cap. IV); derselbe hebt bei den Enzymen in der That die Wirkung auf.²⁾ Wenn man z. B. eine Lösung enthaltend circa 10% eines Enzyms mit 7—8proc. Formaldehyd, CH₂O, in mässig verdünnter, mit Soda genau neutralisirter Lösung vermischt und 24 Stunden stehen lässt, so ist die Wirkungsfähigkeit verschwunden. Lösungen von Diastase und Pepsin bleiben hiebei klar, andere Enzyme dagegen (Emulsin, Papayotin, Trypsin) liefern wie Propepton schon in neutraler Lösung (coagu-
lable Eiweisskörper erst in angesäuerter) Niederschläge mit Form-
aldehyd, welche unwirksam sind.³⁾

¹⁾ Mallèvre, Pflüg. Arch. 49, 484.

²⁾ Dieser Effect kann hier nur durch einen directen Eingriff in Amidogruppen, nicht etwa mit Umlagerung labiler Gruppen durch Contact erklärt werden, wie das beim Unwirksamwerden durch Säuren, Alkalien oder Wärme anzunehmen ist. Hätte Formaldehyd eine solche Wirkung, so müssten Aether und Chloroform die Enzyme noch viel eher unwirksam machen; sie haben aber lediglich eine schwach verzögernde Wirkung auf die Enzymthätigkeit.

³⁾ Loew, Ber. d. Ges. f. Morphologie und Physiologie in München 1888.