

in der Leber zugeschrieben werden darf, wie noch viel-  
 logen bei ihrer dogmatischen Classification der Lebercir-  
 rhose, eben bei der „hypertrophischen Form“ anzunehmen ge-  
 sind. Vergl. oben Pat. D.

Dass Druckerhöhung in den Milzvenen von Vergrößerung  
 s Organs gefolgt wird, ist bewiesen von Castrique und  
 ler (7). Nach plötzlicher Schliessung der V. portae starben  
 Versuchshunde durch Hirnanämie mit Hyperaemie der  
 leingeweide. U. a. erreichten die Dimensionen der Milz  
 mal die normalen. Die Venen des Milzhilus waren jedes-  
 sehr dick und einige Milzen von 15 kgr schweren Hunden  
 elten  $\frac{1}{2}$  Blut.

So versteht es sich, dass manchmal bei Lebercirrhose mit  
 Entwicklung der collateralen Circulation die Milzschwellung  
 ht, z. B. bei den oben citirten Patienten C.; Morrison ernt  
 Gleiches. Bei den oben citirten Patienten D., E. und F.  
 ie collaterale Circulation wohl für die Ursache des Fehlens der  
 schwellung zu halten. Hat die Milzvergrößerung erst einige  
 gedauert, so kann sie, sei es auch weniger stark, nach dem  
 vund der venösen Stauung bestehen bleiben. So bei dem  
 zu meiner mit Erfolg operirten Patienten (1). Dass andere  
 rehen der Milzschwellung zu Grunde liegen können, steht  
 : ich brauche sie nicht zu erwähnen. Dadurch wird ver-  
 dlich, dass bei meinem Kranken B. (s. oben) nach der fibrö-  
 s erfolgreichen Operation die Milz noch fortwährend an  
 sse zunahm.

Merkwürdig ist es, wie oft die Natur bei venöser Hyper-  
 e im Netz für eine Verwachsung desselben mit dem Perito-  
 m parietale sorgt und also auch hierdurch die Entwicklung  
 collateralen Circulation begünstigt.

Es steht fest, dass an die Erweiterung der Oesophagus-  
 en viel mehr Gefahren, insbesondere Blutung, gebunden sind  
 an der Erweiterung der Bauchwandvenen. Bei vorkommen-  
 „natürlicher“ Heilung von Lebercirrhose hat man sich,  
 inner Ansicht nach, also zu fragen, ob nicht die Gefahr einer  
 tlichen Blutung aus den Oesophagusvenen so gross ist, dass  
 ner noch die Oeffnung der Seitenwege in der Bauchwand in-  
 irirt ist. Bei während der Entwicklung von Lebercirrhose vor-  
 mmmendem Bluterbrechen ist, meiner Ansicht nach, u. A. die  
 rstellung einer ausgedehnten Verwachsung der Baucheingeweide  
 t der Bauchwand indicirt.

Litteratur.

1. Diese Wochenschrift, 1898, No. 86. — 2. Drummond and  
 rison, A case of ascites due to cirrhosis of the liver cured by ope-  
 ion. Brit. med. Journ. Sept. 19. 1896. — 3. Morison, Case of  
 scites due to Livercirrhosis by operation. Lancet, Mai 27. 1899. —  
 Neumann, Zur Frage der operativen Behandlung des Ascites bei  
 bercirrhosis. Deutsche med. Wochenschr. 1899, Co. 36. — 5. Lancet,  
 Dec. 1899. — 6. Deutsche med. Wochenschr. 4. Mai 1899. —  
 Archives de médecine expérimentale. XI. 1899. p. 751. — 7. Zeit-  
 rift f. klin. Med. 27.

II. Ueber Hämolyse<sup>1)</sup>.

Vierte Mittheilung.

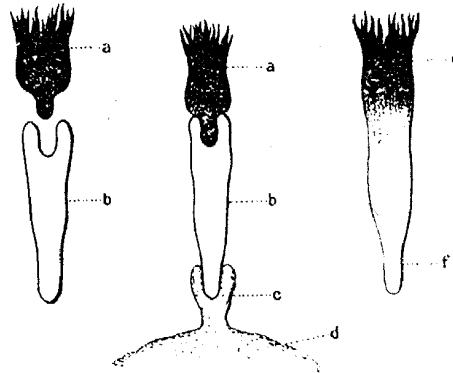
von

Professor Dr. P. Ehrlich und Dr. J. Morgenroth.

Das fortgesetzte eingehende Studium der natürlichen und  
 er immunisatorisch durch Injection von rothen Blutkörperchen  
 rzeugten Hämolyse führt zu der Vorstellung einer ausser-  
 rdentlichen Mannigfaltigkeit der im Serum normal vorhandenen

und willkürlich zu erzeugenden Substanzen dieser Art. Es darf  
 jetzt vor allem als eine an zahlreichen Einzelfällen bewährte  
 Thatsache angesehen werden, dass bei der Wirkung der künst-  
 lich hervorgerufenen Hämolyse stets zwei Substanzen in Action  
 treten, 1. der specifische, durch die Immunisirung erzeugte Immun-  
 körper, 2. eine im normalen Serum bereits enthaltene, meist  
 thermolabile Substanz, unser Complement, das Alexin Buchner's  
 und Bordet's. Wir haben gezeigt, dass die Erythrocyten den  
 Immunkörper in specifischer Weise verankern, während sie das  
 isolirte Complement als solches nicht an sich reissen. Die  
 Thatsache der Bindung des Immunkörpers durch die ent-  
 sprechenden Erythrocyten ist von v. Dungern, Bordet  
 und Buchner bestätigt worden. Aus einer Flüssigkeit, die gleich-  
 zeitig Immunkörper und Complement enthält, wird bei 0°  
 nur der Immunkörper, bei höheren Temperaturen dagegen  
 Immunkörper und Complement von den Blutkörperchen aufge-  
 nommen. Wir konnten diesen Vorgang nur dadurch erklären,  
 dass wir dem Immunkörper zwei haptophore Gruppen zuschrieben,  
 eine von grösserer Avidität, die zu einem Receptor des Blut-  
 körperchens Verwandtschaft hat und bei 0° in Wirkung tritt  
 und eine zweite von geringerer Avidität, die erst bei höheren  
 Temperaturen mit einer entsprechenden Gruppe des Comple-  
 ments sich verbindet.

Man kann unsere Anschauungen am einfachsten durch folgen-  
 des grobe Schema (s. Figur) ausdrücken, das auch die engen  
 Beziehungen, in denen die Lysine zu den eigentlichen Toxinen  
 stehen, erkennen lässt.



a) Complement; b) Zwischenkörper (Immunkörper); c) Receptor; d) Theil  
 einer Zelle; e) toxophore Gruppe des Toxins; f) haptophore Gruppe.

Wenn wir bedenken, dass die Toxine im engeren Sinne  
 (Diphtherietoxin, Tetanustoxin etc.) durch zwei differente Gruppen,  
 von denen die eine haptophor, die andere toxophor ist, charak-  
 terisirt werden und wenn wir dies in einem Schema ausdrücken,  
 so treten die Analogien eines Toxins und eines Hämolyse- oder  
 Bacteriolysins in scharfer Weise hervor. Es ist eben das active  
 Hämolyse nichts anderes, als ein aus zwei Theilstücken bestehen-  
 des Toxin. Das eine Theilstück, der Immunkörper, entspricht  
 der haptophoren Gruppe des Toxins, während das Complement  
 die toxophore Gruppe repräsentirt<sup>1)</sup>.

Gegenüber unseren Anschauungen nimmt Bordet an, dass  
 der Immunkörper (Substance sensibilisatrice) in einer nicht näher

1) Diese Analogie tritt auch beim Erwärmen hervor, indem sowohl  
 die Toxine als auch die Hämolyse durch Verlust der toxophoren  
 Gruppe einerseits, des dieser entsprechenden Complements andererseits,  
 ihre specifische Wirkung verlieren. Dagegen sind die Ueberbleibsel,  
 die noch die haptophore Gruppe enthalten, im Stande, specifische Anti-  
 körper im Organismus zu erzeugen. Es stellen also in diesem Sinne die  
 Toxide Analoga des Immunkörpers dar.

1) Siehe diese Wochenschrift 1899, No. 1, No. 22, 1900, No. 21.

charakterisirten Weise die Blutkörperchen sensibilisire, so dass sie gewissen im normalen Blutserum vorhandenen schädigenden Substanzen (Alexine) leichter unterliegen. Der Unterschied der beiden Auffassungen ist ein erheblicher und begründet sich insbesondere darin, dass nach unserer Anschauung das Complement (= Alexin Bordet's) zu dem Immunkörper eine direkte, auf specifischer chemischer Verwandtschaft beruhende Beziehung hat, während dies nach Bordet ausgeschlossen ist. Da es sich hier um eine für das wissenschaftliche Verständniss der Hämolyse und Bacteriolysine und auch für die praktische Verwerthung der letzteren grundlegende Differenz handelt, werden wir dieselbe im Folgenden noch eingehender zu berücksichtigen haben.

#### I. Ueber Alexine.

Buchner, der durch seine eingehenden Untersuchungen der bactericiden und globuliciden Eigenschaften der normalen Sera die wichtigste Grundlage auf diesem Gebiet geschaffen hat, nimmt an, dass im Serum bestimmte Schutzstoffe — Alexine — vorkommen, die ihre Wirkung in gleicher Weise gegen Bacterien, fremde Erythrocyten etc. ausüben. Diese Alexine, die wesentlich den Charakter proteolytischer Enzyme besitzen sollen<sup>1)</sup>, sind ausserordentlich labiler Natur und verlieren ihre Wirksamkeit durch Erwärmen auf 55°. Auch Bordet scheint im normalen Serum Alexine im Sinne Buchner's anzunehmen.

Nach Buchner ist im Serum einer bestimmten Species das jeweilige Alexin als einheitliche Substanz vorhanden. Wir haben nun in unserer zweiten Mittheilung gezeigt, dass die Verhältnisse weit complicirter liegen, indem bei den untersuchten Hämolytinen normaler Sera die Wirkung durch den Zusammentritt zweier Componenten bedingt ist, die vollkommen den Componenten entsprechen, welche die immunisatorisch erzeugte Hämolyse constituiren. Es besteht also auch ein „Alexin“ aus einem wärmebeständigen Zwischenkörper und einem im Allgemeinen thermolabilen Complement<sup>2)</sup>. Der Zwischenkörper ist in jeder Beziehung das vollkommene Analogon des Immunkörpers und der einzige Unterschied zwischen beiden ist darin zu sehen, dass in dem einen Falle die betreffenden Seitenketten des Protoplasmas im Lauf der normalen Lebensvorgänge, im anderen Falle infolge eines immunisatorischen Eingriffes zur Abstossung gelangen. Wir haben diese Anschauungen seither in einer grossen Zahl von Einzelfällen bestätigen können, aus denen wir nur einige wichtige Beispiele hervorheben wollen, welche vor allem die nächste Consequenz unserer Anschauung, die Vielheit der Hämolyse des normalen Serums, zu stützen geeignet sind.

Ziegenserum bringt die Blutkörperchen des Kaninchens sowohl als des Meerschweinchens zur Auflösung. Durch halbstündiges Erwärmen des Ziegenserums auf 55° geht diese Eigenschaft verloren, indem die Complemente zerstört werden. Dagegen findet man häufig Pferdesera, die an und für sich die Erythrocyten des Kaninchens und des Meerschweinchens gar nicht lösen, aber im Stande sind, den inactiven Zwischenkörper des Ziegenserums durch ihren Complementgehalt zum vollständigen Hämolyse zu ergänzen. Nach Buchner's Vorstellungen soll es sich bei der Hämolyse um ein einziges Alexin handeln. Wir sind nun zunächst der Frage nähergetreten, ob denn die Zwischenkörper, die auf die rothen Blutkörperchen des Kaninchens und des Meerschweinchens einwirken, identisch sind. Zu diesem Zwecke wurde zunächst die Dosis inactiven Ziegenserums bestimmt, die nach der Reactivirung durch eine genügende Menge Pferdeserum eine bestimmte Menge Kaninchen- resp. Meerschweinchenblutkörperchen zur Auflösung brachte.

Die Menge des hierzu nöthigen Inactivserums erwies sich bei den zum Versuch verwandten Sera für beide Blutarten als nahezu gleich. Es wurde nun auf Grund der so gewonnenen Daten die betreffende, in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmte Menge Kaninchenblut mit dem entsprechenden Quantum inactiven Ziegenserums versetzt und nach kurzem Verweilen bei Zimmertemperatur centrifugirt. Es ergab sich hierbei, dass die klare Flüssigkeit, wenn sie von neuem mit Kaninchenblutkörperchen und dem activirenden Pferdeserum versetzt wurde, keine Spur von Lösungsfähigkeit mehr besass, dagegen lösten sich die durch das Centrifugiren gewonnenen rothen Blutkörperchen unter dem Einfluss des Pferdeserums vollkommen auf. In einer parallelen Versuchsreihe wurde die durch Centrifugiren gewonnene klare Flüssigkeit mit Meerschweinchenblut versetzt. Hier trat vollkommene Lösung auf.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass Kaninchenblut einen der im Ziegenserum vorhandenen Zwischenkörper und zwar in quantitativer Weise absorbiert, während der auf das Meerschweinchenblut einwirkende Zwischenkörper von dem Kaninchenblut gar nicht fixirt wird. Es ist also durch das Verfahren der electiven Absorption mit Sicherheit festgestellt, dass im normalen Ziegenserum zwei Zwischenkörper, von denen der eine auf Kaninchenblut, der andere auf Meerschweinchenblut einwirkt, vorhanden sind.

Es trat nun gleich die weitere Frage auf, ob diese beiden Zwischenkörper ein einheitliches, gemeinschaftliches Complement besitzen oder ob jedem derselben ein besonderes, specifisches Complement entspricht. Erst nach langen Bemüthungen gelang es uns, auch diese Frage experimentell zu entscheiden. Wir constatirten nämlich, dass bei der Filtration eines normalen Ziegenserums durch ein Pakallfilter die ersten Portionen des Filtrats (à 6–10 ccm) eine sehr erhebliche Differenz in der Lösungsfähigkeit dem Kaninchen- und dem Meerschweinchenblut gegenüber aufwiesen. Ein derartiger Versuch sei hier kurz wiedergegeben.

Filtrirt wurde ein Ziegenserum, von dem vor der Filtration 0,15 ccm 2 ccm einer 5proc. Aufschwemmung von Meerschweinchenblut und 0,2 ccm dieselbe Menge Kaninchenblut zur vollständigen Auflösung brachten. Das Filtrat zeigte genau dieselbe Lösungskraft für Meerschweinchenblut, während das Lösungsvermögen für Kaninchenblut nahezu vollkommen fehlte, indem 0,8 ccm nur spurweise, 0,25 ccm überhaupt keine Lösung zu Stande brachten. Die Ursache dieses Wirkungsverlustes konnte nun darauf beruhen, dass entweder der auf Kaninchenblut wirkende Zwischenkörper oder das Complement oder auch beide im Filter durch Adsorption zurückgehalten wurden. Da jedoch Zusatz des complementhaltigen Pferdeserums die Wirkung des Filtrats auf Kaninchenblut wieder herstellte, während Zusatz von Zwischenkörper wirkungslos blieb, so folgt, dass bei der Filtration nur das Complement zurückgehalten sein kann. Wir kommen also aus der Thatsache, dass man einem Serum das Complement für Kaninchenblut fast vollständig entziehen kann bei Erhaltung des auf Meerschweinchenblut wirkenden Complements zu dem Schluss, dass den differenten Zwischenkörpern auch zwei verschiedene Complemente entsprechen. Es sind demnach bei dem hier untersuchten Fall mindestens vier verschiedene Substanzen in Action und zwar zwei differente Immunkörper und zwei dazu gehörige Complemente. von denen je ein Paar auf Meerschweinchenblut, ein Paar auf Kaninchenblut einwirkt, während nach Buchner nur eine einzige Substanz, das Alexin des Ziegenserums, in Frage kommen sollte. Weitere Details dieser Versuche werden demnächst an anderer Stelle publicirt werden. Jetzt sei nur erwähnt, dass auch in dem zur Reactivirung benutzten Pferdeserum der Nachweis zweier Comple-

1) S. Buchner, Münch. med. Wochenschr. 1900, No. 9.

2) Auch für ein normales Bacteriolysin hat dies Moxter (Centrabl. f. Bact., Bd. 26) nachgewiesen.

mente auf doppelte Weise, durch Filtration und durch Anticomplementbildung zu führen war.

Dass aber noch eine viel erheblichere Mannigfaltigkeit der normalen Hämolysine des Serums vorkommen kann, beweist folgende Beobachtung. In der zweiten Mittheilung haben wir ausführlich einen Bindungsversuch beschrieben, bei welchem ein normaler Zwischenkörper des Hundeserums an Meerschweinchenblut gebunden und dann durch Meerschweinchenserum als Complement reactivirt wurde. Es wurde bei diesem Versuch durch eine bestimmte Menge Meerschweinchenblutkörperchen der Zwischenkörper von 0,2 ccm Hundeserum gebunden. Es ist dies genau die Menge Serums, die im activen Zustand gerade zur Lösung dieser Blutmenge ausreichte. Als wir nun diesen Versuch wiederholten, jedoch Pferdeserum als Complement benutzten, war es unmöglich, die im activen Serum zur Lösung gerade ausreichende Dosis des Zwischenkörpers (0,2 ccm) durch Pferdeserum überhaupt zu reactiviren. Durch systematische Versuche, in denen wir Multipla der vorher angewandten Menge des Zwischenkörpers verwandten, liess sich feststellen, dass erst die sechsfache Menge (1,2 ccm Inactivserum) durch Pferdeserum zu reactiviren war. Es war also in der zuerst angewandten Menge inactiven Hundeserums, die gerade soviel Zwischenkörper enthielt, als durch das Complement des Meerschweinchenserums bis zur vollständigen Lösung reactivirt wurde, nur der 6. Theil der bei Anwendung von Complement aus Pferdeserum notwendigen Menge des Zwischenkörpers vorhanden. Hieraus muss aber geschlossen werden, dass die gesammte Menge von Zwischenkörper, die im Hundeserum vorhanden und von spezifischer Verwandtschaft zu den Meerschweinchenblutkörperchen ist, nicht einheitlicher Natur sein kann. In unserem Falle ist nur  $\frac{1}{6}$  des vorhandenen auf Meerschweinchenblut einwirkenden Zwischenkörpers durch Pferdeserum reactivirbar, während sicher  $\frac{5}{6}$  durch das Complement des Meerschweinchenserums reactivirt werden können. Es sind also in dem Ziegen Serum sogar gegenüber derselben Art von Blutkörperchen zwei verschiedene Zwischenkörper vorhanden, die sich durch die Verschiedenheit der Reactivirung sicher trennen lassen.

Dass die Complemente eines bestimmten Serums nicht einheitlicher Natur sein müssen, dafür haben wir übrigens schon in der zweiten Mittheilung durch den Nachweis eines thermostabilen Complementes neben den thermolabilen Complementen des Ziegen Serums einen sicheren Beweis erbracht. Wir zeigten damals, dass im Serum zweier mit Hammelblutkörperchen vorher behandelter Böcke und auch im Serum einer Anzahl normaler Ziegen ein Complement vorhanden ist, welches den auf Hammelblut wirkenden Immunkörper reactivirt, und welches im Gegensatz zu den anderen Complementen desselben Serums (für Kaninchen- und Meerschweinchenblut) durch Erwärmen auf 56° nicht zerstört wird. — Buchner kann sich von seinen Anschauungen so wenig emancipiren, dass er unsere Beobachtungen durch einen groben Versuchsfehler erklären zu müssen glaubt. Buchner supponirt nämlich, dass das von uns unbeachtete Hammelserum, das sich noch in der 5proc. Aufschwemmung von Hammelblutkörperchen befindet, das inactivirte Serum reactivirt und so ein resistentes Complement vorgetäuscht habe. Diese Fehlerquelle ist uns ganz bekannt gewesen und wir haben bereits in der ersten Mittheilung ausdrücklich hervorgehoben, dass die geringen Mengen Hammelserum der Blutaufschwemmung keinerlei Störung bedingen. Wie wäre es übrigens zu erklären, dass diese Störung bei gleicher Versuchsanordnung nur beim Serum bestimmter Thiere eintritt, bei anderen ausbleibt und vor Allem, dass die Digestion des Serums mit Salzsäure, welche den Immunkörper nicht schädigte, jede Lösung verhinderte?

Wir werden also nach dem Gesagten anzunehmen haben,

dass im Allgemeinen jedes Serum, welches auf verschiedene Blutarten haemolytisch wirkt, eine entsprechende Vielzahl von Zwischenkörpern besitzt, denen wiederum differente Complemente angepasst sein können. Dass eine Pluralität von Complementen im normalen Blutsrum besteht, müssen wir gegenüber der unitarischen Anschauung Buchner's und Bordet's als sicheres Ergebniss des Experiments aufrecht erhalten. Wenn man bedenkt, dass im normalen Blutsrum ausser den Haemolysinen noch eine Reihe anderer activer Stoffe, wie Haemagglutinine, Bacterioagglutinine, Antifermente, Fermente, Cytotoxine vorkommen, wenn man ferner in Betracht zieht, dass einem normalen Serum, welches mehrere Bacterienarten agglutinirt, durch Behandlung mit einer dieser Bacterienspecies das entsprechende Agglutinin isolirt entzogen werden kann (Bordet) und dass dasselbe für die Haemagglutinine gilt (Malkoff), so wird die von uns behauptete Pluralität der haemolytischen Substanzen nicht das mindeste auffällige mehr haben. Wir werden unwillkürlich zu der Vorstellung gedrängt, dass unter den normalen Ernährungsverhältnissen der Zelle stets eine grosse Menge einfacher oder complexer Seitenketten abgestossen werden, die dann, sei es isolirt, sei es zusammen mit gleichfalls abgestossenen Complementen, spezifische Wirkungen ausüben. Es ist daher das normale Serum von einer ausserordentlich grossen Menge derartiger Substanzen, die allgemein als Haptine bezeichnet werden, erfüllt.

Wenn nun Buchner gegenüber den von uns vertretenen Anschauungen glaubt, dass die Annahme der verschiedenen Substanzen gegen die Oekonomie des Denkens verstösst, so müssen wir dem gegenüber betonen, dass unsere Folgerungen nicht das Ergebniss von Speculationen sind, sondern einfach die unabwiesbare Consequenz aus Beobachtungen, die eben mit der Voraussetzung eines einheitlichen Alexins nicht verträglich sind. Es wird nun auch verständlich sein, warum wir den von Buchner gewählten Namen Alexin vollkommen fallen lassen. Wir haben bei unseren Untersuchungen in allen den Fällen, die wir genauer analysirt haben, nie einen einheitlichen Körper, das Alexin Buchner's, vorgefunden, sondern stets das complexe, aus Zwischenkörper und Complement bestehende Haemolysin, das in seinen Eigenschaften, wie schon betont, vollkommen den immunisatorisch erzeugten Haemolysinen entspricht. Wir werden daher auch annehmen müssen, dass die normalen Haemolysine auch in ihrer Entstehungsweise vollkommen den künstlichen entsprechen.

Für die letzteren hat schon v. Dungern durch den Nachweis einer grossen Disproportionalität zwischen Immunkörper und Complement erwiesen, dass diese beiden Substanzen vollkommen unabhängig von einander producirt werden und daher wohl in verschiedenen Zellgebieten ihren Ursprung finden. v. Dungern zeigte, dass bei der sehr erheblichen Neubildung von Immunkörpern nach Behandlung von Kaninchen mit Rinderblutkörperchen, das entsprechende Complement nicht die mindeste Verstärkung erfuhr. Wir selbst haben in der Reihe der normalen Hämolysine vielfach eine analoge Unabhängigkeit beider Componenten gefunden, wie demnächst von einem von uns genauer beschrieben werden soll. Nur eine interessante Thatsache in dieser Richtung wollen wir hier anführen.

Vergiftet man Kaninchen mit einer Dosis Phosphor, der sie in 3 Tagen erliegen, und gewinnt man das Serum am zweiten Tag, so findet man, dass das Serum seine vorher bestehende Lösungskraft für Meerschweinchenblut verloren hat. Das unwirksam gewordene Serum wird durch Zufügung von genügenden Mengen Meerschweinchenserum reactivirt. Es verhält sich also wie ein durch Erwärmen auf 55° inactivirtes Serum, d. h. es ist seines Complementes beraubt. Es ist wahrscheinlich, dass

unter dem Einfluss der Phosphorvergiftung die Zellgebiete, welche das betreffende Complement geliefert haben, besonders gelitten haben.

## II. Ueber Anticomplemente.

Nach den schon des näheren erörterten Anschauungen nehmen wir an, dass die hämolytische Wirkung dadurch zu Stande kommt, dass sich Zwischenkörper (Immunkörper) und Complement zu dem complexen Hämolyisin vereinigen. Wir können diese Verhältnisse nur vom stereochemischen Standpunkt aus verstehen und müssen daher annehmen, dass das Complement eine haptophore Gruppe besitzt, die im Zwischenkörper eine genau auf sie passende Receptorgruppe vorfindet. Durch diese Auffassung erhalten aber die Beziehungen zwischen Zwischenkörper und Complement den Charakter strenger Specificität, treten Zwischenkörper und Complement in das Verhältniss streng spezifischer Verwandtschaft. Die Vorstellung von Bordet, dass der Immunkörper nur die rothen Blutkörperchen sensibilisire und dass unter dem Einfluss dieser Sensibilisation die Alexine, die sonst in das rothe Blutkörperchen nicht eintreten können, jetzt Zugang zu demselben finden, haben wir schon in unserer zweiten Mittheilung auf Grund von Bindungsversuchen bekämpft. Der Vergleich, dass die „Substance sensibilisatrice“ gleichsam den Weg für die Alexine bahne, entspricht einer grob mechanischen Anschauung, die chemisch und biologisch kaum verständlich ist. Wollte man die Bordet'sche Anschauung wirklich mit der chemischen Auffassung der Dinge verträglich machen, so müsste man annehmen, dass das Wesen der Sensibilisation darin besteht, dass in dem Protoplasma der rothen Blutkörperchen unter dem Einfluss des Sensibilisators eine ganze Reihe von Gruppen neu auftaucht, die verschiedene Complemente zu binden vermögen. Eine solche Annahme entbehrt aber jeder Wahrscheinlichkeit. Bordet<sup>1)</sup> gelangt selbst zu einem unlöslichen Widerspruch, indem er einerseits eine directe Wirkung der Complemente auf die rothen Blutkörperchen annimmt, andererseits aber gezwungen ist, zuzugeben, dass zwischen Zwischenkörper und Complement gewisse Beziehungen (certains rapports convenables) bestehen. Es dürfte schwer halten, diese Beziehungen in eine chemisch begriffbare Vorstellung zu bringen.

Gestützt auf die Vorstellungen der streng spezifischen Beziehungen, wie sie aus unserer Theorie hervorgehen, gewinnt das Studium der die Complemente betreffenden Fragen eine besonders hohe praktische Bedeutung. Schon Dönitz<sup>2)</sup> hat darauf aufmerksam gemacht, dass es für die Therapie der Infectiouskrankheiten von grösster Bedeutung wäre, ergiebige Fundstätten für Complemente aufzufinden. Dann hat weiterhin v. Dungern<sup>3)</sup> darauf hingewiesen, dass Körperzellen gewisse Complemente zu binden vermögen und dass daher ein vollständiges Bacteriolysin, das von einer gewissen Thierspecies gewonnen ist, in einen anderen Organismus sein Complement vollkommen verlieren und wirkungslos werden kann.

In der Croonian Lecture (22. März d. Js.) hat Ehrlich darauf hingewiesen, dass die Bacterio- und Hämolyisine (Zwischenkörper-Complement) drei haptophore Gruppen besitzen, von denen zwei am Zwischenkörper, eine am Complement sich befindet. Für jede dieser drei Gruppen ist nun eine entsprechende Gegengruppe denkbar, die die betreffende haptophore Gruppe an sich reisst und dadurch die Wirkung des Lysins aufhebt. Es sind also gegen ein Lysin drei Antikörper möglich, von denen die Wirkung eines jeden einzelnen für sich genügt, das Lysin ausser Action zu setzen. Ehrlich hob damals schon

hervor, dass unter diesen drei möglichen Antikörpern eine besonders bedeutungsvolle Rolle demjenigen zukommt, welcher in die haptophore Gruppe des Complements eintritt und so verhindert, dass dieses sich mit dem Zwischenkörper (Immunkörper) vereinigt. Ehrlich theilte auch damals mit, dass die experimentelle Darstellung solcher Anticomplemente auf immunisatorischem Wege ihm in Gemeinschaft mit Morgenroth gelungen sei.<sup>1)</sup>

Unsere Beobachtungen in dieser Richtung bezogen sich zunächst auf das Serum einer Ziege, die lange Zeit mit Injectionen grosser Mengen von Pferdeserum behandelt worden war. Das Pferdeserum ist deshalb zur Behandlung der Ziege gewählt worden, weil wir in ausgedehnten Untersuchungsreihen festgestellt hatten, dass das Pferdeserum eine besonders reiche Quelle der verschiedensten Complemente darstellt und damit die Aussicht bestand, dass man so eine besondere Fülle von Anticomplementen würde erzielen können. Diese Erwartung hat sich vollkommen erfüllt. Wir haben eine grosse Zahl von Zwischenkörpern verschiedenen Ursprungs kennen gelernt, die durch die im Pferdeserum enthaltenen Complemente verschiedenen Blutarten gegenüber reactivirt werden. Wir erwähnen als Beispiel nur die Combinationen: Kaninchenblut und Ziegen Serum inactiv; Kaninchenblut-Hundeserum inactiv; Meerschweinchenblut-Ziegen Serum inactiv; Hammelblut-Hundeserum inactiv; Hammelblut und Serum von mit Hammelblut behandelten Ziegen inactiv. In allen diesen Fällen haben wir nun feststellen können, dass die reactivirende Wirkung des Pferdeserums durch geringe Mengen des (vorher inactivirten) anticomplementären Serums vollkommen aufgehoben werden kann. Eine genauere Analyse dieser Einwirkung wurde in einem Fall vorgenommen.

Es handelte sich hier um Kaninchenblut und den auf dasselbe einwirkenden, im normalen Ziegen Serum vorhandenen Zwischenkörper, der durch Erwärmen des Serums auf 56° erhalten wurde. Es wurden zunächst Kaninchenerythrocyten mit beliebig grossen Mengen dieses Zwischenkörpers behandelt und dann der Ueberschuss desselben durch Centrifugiren und Abgessen der Flüssigkeit entfernt. Die mit dem Zwischenkörper beladenen Erythrocyten wurden darauf mit grossen Mengen des inactiven Anticomplementserums digerirt und dieses dann durch abermaliges Centrifugiren entfernt. Das erhaltene Blutkörperchensediment löste sich bei Zusatz von Pferdeserum vollständig auf. Zu demselben Resultat gelangte man, wenn man den Versuch in der Weise anstellte, dass man die eben geschilderten Prozeduren nicht in zwei Akten, sondern in einem Akt vornahm, indem man das den Zwischenkörper liefernde inactive Ziegen Serum und das anticomplementäre Serum vor dem Zufügen der Blutkörperchen mischte.

Es geht aus diesen beiden Versuchen hervor, dass der Antikörper weder zu den Blutkörperchen selbst, noch zu dem Zwischenkörper irgendwelche Beziehungen hat. Der Zwischenkörper wird auch bei Gegenwart des Antikörpers in normaler Weise einerseits von den Erythrocyten verankert, andererseits in seinem Receptionsvermögen gegenüber dem Complement nicht beeinträchtigt. Es hat also der Antikörper zu keiner der beiden haptophoren Gruppen des Zwischenkörpers Beziehungen und kann also nur durch Beeinflussung des Complements wirken.

Nun besitzt ja auch das Complement nach unserer Anschauung zwei Gruppen, eine haptophore Gruppe und eine zweite, die wir, um die Analogie mit den Enzymen und den Toxinen auszudrücken, als zymotische Gruppe bezeichnen wollen. Es galt nun noch zu entscheiden, in welche dieser beiden Gruppen des

1) Bordet, Annal. de l'Inst. Pasteur, Mai 1900.

2) Dönitz, Klin. Jahrb., Bd. 7, 1899.

3) v. Dungern, Münch. med. Woch. 1900, No. 20.

1) Inzwischen ist auch Bordet (l. c.) unabhängig zu der immunisatorischen Erzeugung von Anticomplementen gelangt.

Complements das Anticomplement eingreift. In beiden Fällen müsste, nur nach einem verschiedenen Mechanismus, die Wirkung aufgehoben werden, in dem einen Fall durch Verhinderung des Zusammentritts von Complement und Zwischenkörper, in dem anderen Fall durch Aufhebung der zymotischen Wirkung.

Wenn wir annehmen, dass das Anticomplement sich mit der zymotischen Gruppe verbindet, so bleibt die haptophore Gruppe des Complements frei und muss sich deshalb noch mit der entsprechenden Gruppe des Zwischenkörpers verbinden können. Es wäre also in diesem Fall zu erwarten, dass die haptophore Gruppe noch an den Zwischenkörper herantrete und dessen bindende Gruppe gegen den weiteren Herantritt von Complement verstopft. Greift dagegen das Anticomplement in den haptophoren Complex des Complements ein, so muss der Zwischenkörper frei und damit reactivierungsfähig bleiben. Die Entscheidung dieser Frage ist experimentell sehr leicht. Es wurden die mit dem Zwischenkörper beladenen Erythrocyten der Einwirkung eines bis zur vollständigen Wirkungslosigkeit neutralisirten Gemisches von Complement und Anticomplement unterworfen, dann centrifugirt und constatirt, dass die Blutkörperchen durch Zusatz von neuem Complement glatt gelöst wurden. In gleicher Weise tritt auch Lösung der Blutkörperchen ein, wenn man dem bilancirten Gemisch von Complement und Anticomplement eine geringe Menge überschüssigen Complements zuführt. Es sprechen diese Versuche mit Evidenz dafür, dass das Anticomplement dadurch wirkt, dass es in die haptophore Gruppe des Complements eingreift und dieselbe ablenkt.

Wir haben uns weiterhin überzeugt, dass man nicht nur mit Pferdeserum, sondern auch mit anderen Sera Anticomplemente erzielen kann, so mit dem Serum von Ziegen, Hunden, Rindern, Kaninchen und Meerschweinchen, indem man das Serum Thieren fremder Species injicirt. Auch bei diesen Versuchen spielt die Wahl der zur Immunisirung verwandten Species eine grosse Rolle. So liefert z. B. das Kaninchen bei Behandlung mit Ziegenserum ausserordentlich leicht ein Anticomplement, während wir ein solches bei in gleicher Weise vorbehandelten Hunden für die von uns untersuchten zwei Fälle nicht constatiren konnten. So weit wir dies untersuchen konnten, erstreckt sich der Schutz des Anticomplements auf alle Blutkörperchenarten, auf welche das zur Immunisirung benutzte Serum einwirkte. Da nun in den betreffenden Sera bei der Lysinwirkung eine Mehrzahl von Complementen in Betracht kommt, so ergibt sich, dass das anticomplementäre Serum eine ganze Reihe von Anticomplementen enthalten muss, die den verschiedenen Complementen entsprechen, welche in dem zur Immunisirung benutzten Serum vorhanden sind. Auf diese Polyvalenz des anticomplementären Serums dürfte wohl auch die Erscheinung zurückzuführen sein, dass gewisse Antisera, die mit einem bestimmten Blutserum erzielt sind, auch die schädigende Wirkung mancher anderen Serumarten aufzuheben im Stande sind. Es deuten diese Thatsachen darauf hin, dass der wechselseitige Schutz darauf beruht, dass den beiden Sera eine gewisse Zahl von Complementen gemeinsam ist. Es scheint sogar vorzukommen, dass gewisse Thierspecies in der Mehrzahl ihrer Complemente übereinstimmen. Dies ist besonders wahrscheinlich bei Ziege und Hammel. Es tritt dies darin hervor, dass die reactivirende Wirkung des Ziegenserums in allen von uns beobachteten Fällen durch Hammelserum vollkommen ersetzt werden kann und umgekehrt. Noch beweisender ist aber dafür, dass weder die Injection von Ziegenserum beim Hammel noch die von Hammelserum bei der Ziege Anticomplemente entstehen lässt. Alle Erfahrungen deuten darauf hin, dass die Complemente, welche normal im Serum einer Thierart sich vorfinden, nicht befähigt sind, in diesem eigenen Thierkörper

Anticomplemente zu bilden. Es dürfte dies wohl darauf zurückzuführen sein, dass, wie dies unsere früher beschriebenen Bindungsversuche beweisen, die Verwandtschaft zwischen Complement und complementophiler Gruppe eine ausserordentlich geringe ist und dass daher eine der Voraussetzungen der Abstossung, nämlich eine dauernde und feste Verbindung mit dem Receptor, in diesem Falle nicht erfüllt ist.

Wir sind uns bewusst, dass wir hier nur einige Principien, die auf diesem so ausgedehnten Gebiet in Betracht kommen, darlegen konnten. Gerade der von uns erbrachte Nachweis der Vielheit der Zwischenkörper, Complemente und Anticomplemente stellt der eingehenden Analyse ausserordentliche Schwierigkeiten entgegen, die bis jetzt nur in einigen günstig gelegenen Einzelfällen überwunden werden konnten.

### III. Widerlegung eines Einwandes Bordet's.

In seiner jüngsten Arbeit (l. c.) hat Bordet folgendes interessante Experiment beschrieben, welches beweisen soll, dass unsere Anschauungen über den Mechanismus der Hämolyse nicht zu Recht bestehen. Bordet benutzte als Hämolytin das Serum von Meerschweinchen, welche mit Kaninchenblut vorbehandelt waren, und welches daher Kaninchenblut in starkem Maasse auflöste. Wird dieses Hämolytin durch Erwärmen inactivirt, so gelingt es, sowohl durch normales Meerschweinchenserum, als auch durch normales Kaninchenserum, die hämolytische Wirkung wieder herzustellen. Es sind also in den beiden normalen Sera Complemente (Alexine) vorhanden, die die Reactivirung ermöglichen. Bordet hat sich nun zunächst die Frage vorgelegt, ob das „Alexin“ des Kaninchen- und des Meerschweinchenserums identisch sei. Er stellte sich durch Behandlung von Kaninchen mit dem Serum der immunisirten Meerschweinchen ein Antiserum her, welches in geringen Mengen einen Antikörper, im Wesentlichen aber Anticomplement enthielt. Er stellte fest, dass dieses „Antiallexin“ nur eine Wirkung gegen das „Alexin“ des Meerschweinchenserums ausübte, aber vollkommen versagte gegenüber dem Alexin besonders des Kaninchens und anderer Thiere, dagegen war eine gewisse Wirkung gegen das Complement des Taubenserums vorhanden, so dass eine absolute Specificität nicht bestand. Bordet schliesst hieraus, dass seine Theorie der Sensibilisirung richtig sein muss, dass auf das sensibilisirte Blutkörperchen die verschiedensten, von differenten Thierspecies stammenden Alexine unmittelbar schädigend einwirken. Gegen jedes dieser Alexine existirt ein Antiallexin, welches die sensibilisirten Blutkörperchen gerade gegen dieses Alexin schützt.

Es ist nicht zu leugnen, dass auf den ersten Blick dieser Versuch sehr für die Theorie Bordet's zu sprechen scheint. Nimmt man an, was Bordet als selbstverständlich voraussetzt, dass in dem von ihm erzeugten Immuneserum ein einziger Immunkörper in Action tritt, so muss, da derselbe sowohl durch Kaninchen-, wie durch Meerschweinchenserum reactivirt wird, das in diesen beiden Serumarten enthaltene Complement im Sinne unserer Anschauungen dieselbe haptophore Gruppe besitzen. In diesem Falle müsste aber dasselbe Anticomplement gegen beide Complemente schützend wirken, was aber nicht der Fall ist.

Wir haben nun den Fall Bordet's einer genauen Nachuntersuchung unterworfen und dabei constatiren können, dass bei einer erschöpfenden zahlenmässigen Analyse der Versuch in einem ganz anderen Lichte erscheint. Durch Behandlung von Meerschweinchen mit Kaninchenblut wurde ein hämolytisches Serum erzielt. Eine vorläufige Untersuchung zeigte zunächst, dass das inactivirte Serum in grösserer Menge sowohl durch normales Meerschweinchen- als Kaninchenserum reactivirt wurde.

Es zeigte sich ferner, dass das Anticomplement, welches von anderen Kaninchen durch Behandlung mit normalem Meerschweinchenserum<sup>1)</sup> erzielt worden war, in inactivem Zustand die Reactivirung durch Meerschweinchenserum vollständig aufhob, während es andererseits, als actives Serum verwandt, selbst den inactiven Immunkörper reactivirte. Wir gingen nun weiter zu einer genaueren zahlenmässigen Untersuchung des Falles über und constatirten zunächst, dass die einfache lösende Dosis des Serums für 0,5 ccm einer 5proc. Aufschwemmung von Kaninchenblut 0,075 ccm betrug. Wir machten nun den von v. Dungern (l. c.) angegebenen Versuch der Verstärkung, indem wir dem nativen Immuserum normales Meerschweinchenserum zufügten in einer so kleinen Menge, dass das normale Meerschweinchenserum an und für sich nicht mehr löste. Wir constatirten dann, dass die vollkommen lösende Dosis des Immuserums auf 0,025 ccm erniedrigt wurde. Es war hiermit bewiesen, dass ähnlich wie in dem Falle von v. Dungern bei der Immunisirung ein grosser Ueberschuss von freiem Immunkörper vorhanden war, der durch das normale Complement auch nicht annähernd gesättigt werden konnte. Wir mussten nun erwarten, dass die gleiche Erhöhung der Wirksamkeit auch durch Zufügung vom Kaninchenserum erzielt werde, fanden jedoch, dass Kaninchenserum auch in grossen Mengen keine Spur Verstärkung erzeugt.

Diese Abweichung ist im Sinne der Bordet'schen Anschauung gar nicht verständlich und veranlasste uns, den Fall in der Weise weiter zu verfolgen, dass wir das Immuserum inactivirten und bestimmten, welche Minimalmenge des inactiven Serums ausreichte, um einerseits bei Anwesenheit von normalem Kaninchenserum, andererseits bei Anwesenheit von Meerschweinchenserum die complete Lösung herbeizuführen. Wir fanden nun, dass man zu der angegebenen Menge von Kaninchenblut 0,25 ccm des inactiven Immuserums zufügen muss, damit durch Kaninchencomplement vollkommene Lösung eintrat, dagegen nur 0,025 ccm, um vollständige Lösung durch Meerschweinchenserum zu erzielen.

Dieses Resultat ist aber mit der Anschauung Bordet's, dass hier eine einfache Sensibilisirung vorliegt, nicht vereinbar. Nach Bordet's Auffassung müsste man erwarten, dass ein Blutkörperchen, welches durch die Anwesenheit des Immunkörpers sensibilisirt ist, gleichmässig der Wirkung der verschiedenen Alexine unterliegt. Es müsste aber in beiden Fällen die gleiche Menge Immunkörper ausreichen, um die Blutkörperchen gegen die Alexine (Complemente) empfindlich zu machen. Thatsächlich braucht man aber in dem einen Fall zehnmal so viel, als in dem anderen. Wollte man aber an der Vorstellung Bordet's festhalten, dass hier nur ein einziger Immunkörper in Betracht kommt, so könnte man dieses Resultat höchstens so erklären, dass eine zehnfach so starke Sensibilisirung mit demselben Immunkörper nöthig ist, um das Blutkörperchen auch gegenüber dem Alexin des Kaninchenserums empfindlich zu machen.

Wäre aber diese gewiss sehr complicirte Annahme richtig, so müsste zum mindesten das gefundene Verhältniss 1:10 eine constante Grösse darstellen. Aus Mangel an Thiermaterial konnten wir diese Frage der Constanz des Verhältnisses an dem von Bordet gewählten Beispiel nicht eingehend prüfen, jedoch hatten wir Gelegenheit, bei einer anderen analogen Versuchsreihe, zu der wir genügend Material hatten, dieser Frage nachzugehen.

Es handelte sich hier um eine Ziege, die mit Hammelblut

1) Wir wählten im Gegensatz zu Bordet zur Immunisirung normales Meerschweinchenserum, um die störende Interferenz eines Immunkörpers auszuschalten.

behandelt war und deren Serum daher Hammelblutkörperchen auflöste. Das inactivirte Serum dieser Ziege wurde durch zwei Complemente, des normalen Ziegenserums und des Pferdeserums, reactivirt. Das Anticomplement, welches durch Behandlung einer Ziege mit Pferdeserum gewonnen war, hob schon in sehr geringen Mengen die Wirkung des Pferdeclements auf, beeinflusste dagegen das Complement des Ziegenserums in einer ganz geringfügigen, praktisch zu vernachlässigenden Weise. Es sind also die Bedingungen dieses Falles genau dieselben, wie in dem von Bordet beschriebenen.

Im Anfang der Beobachtung zeigte sich, dass 1 ccm einer 5proc. Aufschwemmung von Hammelblut bei Anwesenheit von normalem Pferdeserum als Complement durch 0,35 ccm des Immunkörpers (inactivirten Immuserums) complet gelöst wurden, während für die Reactivirung mit normalem Ziegenserum schon 0,025 ccm genügten entsprechend einem Verhältniss von 14:1. Als wir nach einer Woche denselben Versuch mit wiederum frisch gewonnenem Serum der immunisirten Ziege vornahmen, fanden wir, dass die Componente, welche durch Pferdeserum reactivirt wurde, unverändert war (0,35), dass aber für die Reactivirung mit Ziegenserum erheblich mehr als früher, nämlich 0,1 des Immunkörpers angewandt werden musste. Es entspricht dies einem Verhältniss von 3,5:1 gegenüber dem früheren von 14:1. Durch diesen Versuch ist nachgewiesen, dass eine Constanz des Verhältnisses thatsächlich nicht besteht. Wir müssen vielmehr annehmen, dass ebenso, wie wir dies oben für ein normales hämolytisches Serum beschrieben haben, zwei vollkommen unabhängige Immunkörper, A und B, in dem Immuserum vorhanden sind, die sich in ihren Mengenverhältnissen und in der Art der Reactivirung unterscheiden. Die Menge des im Immuserum enthaltenen Immunkörpers A ist constant geblieben, während B nach einiger Zeit erheblich, um das 4fache sich verringert hat. Diese Divergenz spricht sogar dafür, dass die beiden Immunkörper unabhängig von einander gebildet werden.

Durch diesen Nachweis, dass bei den von Bordet beobachteten Phänomenen nicht ein einziger Immunkörper, sondern zwei verschiedene ins Spiel kommen, von denen der eine zu einem Complement, welches nur im Meerschweinchenserum vorhanden ist, der andere zu einem Complement, das im Kaninchenserum vorhanden ist, Verwandtschaft hat, verliert der Bordet'sche Beweis jede Kraft im Sinne dieses Autors und führt nur zu einem neuen, für unsere Theorie sprechenden Argument.

Das Vorkommen von verschiedenen Immunkörpern in einem durch Immunisirung mit rothen Blutkörperchen erzeugten hämolytischen Serum hat nach den Versuchen über Isolysine, die wir in der 3. Mittheilung ausführlich beschrieben haben, nicht das mindeste Ueberraschende. Haben wir doch durch Injection von Ziegen mit Ziegenblut eine grosse Reihe von differenten Isolysinen erzeugt, die jetzt schon die Zahl von zwölf erreichen. Es kommen eben bei den rothen Blutkörperchen nicht eine einzige Gruppe, sondern eine grosse Zahl von verschiedenen Gruppen in Betracht, die, passende Receptoren vorausgesetzt, eine entsprechende Anzahl von Immunkörpern erzeugen können, die wiederum alle von den zur Immunisirung verwandten Blutkörperchen verankert werden. Wir dürfen annehmen, dass, wenn eine Thierspecies A mit den Blutkörperchen einer Species B immunisirt wird, ein hämolytisches Serum entsteht, das eine ganze Schaar von Immunkörpern enthält, welche insgesamt von den Blutkörperchen der Gattung A verankert werden.

Wir sind überzeugt, dass die von uns für die beiden Fälle gefundene Zweifelhinter der Wirklichkeit zurückbleibt, und dass es eingehenden, allerdings sehr mühseligen Studien gelingen

würde, eine bisher unerwartete Mannigfaltigkeit aufzudecken. Auf jeden Fall dürfte aber vorläufig die von uns gefundene Dualität des Immunkörpers schon ausreichen, um den vom unitarischen Standpunkt aus gemachten Einwand Bordet's zu widerlegen.

### III. Aus dem Laboratorium der III. medicinischen Klinik (Geh.-Rath Professor Dr. Senator.)

#### Ueber Phenylhydrazin-Anaemie.

Von

Dr. Siegfried Kamler, Assistent der Kgl. Poliklinik für Lungenleidende und Reinhard Robnstein, Cand. med.

Es ist schon seit langem das Ziel wissenschaftlicher Forschungen gewesen, durch Blutgifte bei Thieren Anaemien zu erzeugen, die in Bezug auf den mikroskopischen Blutbefund mit dem der Biermer'schen Anaemie übereinstimmen; Analogien hat man häufig gefunden, vollständige Coincidenzen noch niemals. In allerletzter Zeit ist die Frage experimenteller Anaemie von T. W. Tallquist in äusserst erschöpfender Weise studirt worden; er konnte auf Grund seiner Untersuchungen behaupten, „dass die chronische experimentelle Destructionsanämie eine bedeutende Aehnlichkeit mit der perniciosen Anaemie zeigt, besonders hinsichtlich der Erscheinungen betreffs des Haemoglobingehalts, sowohl während des Krankheitszustandes als während der Regeneration, sowie auch in Bezug auf die nähere Art und den Verlauf des letzteren Processes überhaupt.“

Die Tallquist'schen Untersuchungen, die sich im Ganzen an diejenigen von Albertoni, Silbermann, Ponfick, Popoff u. A. anschliessen, lassen doch noch grosse Verschiedenheiten der experimentellen von der essentiellen Anaemie erkennen und auch durch sie ist das von Ehrlich auf dem Congress für innere Medicin 1890 aufgestellte Postulat: „Megaloblasten und Megalocyten sind die Kriterien, welche eine megaloblastische Degeneration des Knochenmarks, die Hauptursache der perniciosen Anaemie erkennen lassen“, hauptsächlich in Bezug auf den ersten Punkt, nicht erfüllt worden.

Ebenso wie in den Tallquist'schen Versuchen das Pyrodin, so sind auch von den anderen, bei den Versuchen experimenteller Anaemie zu erzeugen, gewöhnlich die Derivate des Ph. angewendet worden. Das Ph. selbst resp. sein salzsaures Salz ist, wenn ich von den spectroscopischen Untersuchungen Hoppe-Seyler's absehe, eigentlich nur von Heinz als Experimentierstoff verwendet worden, der mit diesem Stoff an den rothen Blutscheiben eine Veränderung constatiren konnte, darin bestehend, dass sich im Innern der Blutscheiben 1 oder 2 kugelige Gebilde formiren, Gebilde, die später von Ehrlich „haemoglobinaemische Innenkörper“ genannt wurden. Aber während nach Heinz diese Veränderung nur für die Vergiftung mit Ph. und seinen Derivaten charakteristisch ist, ist Ehrlich der Ansicht, dass diese Degeneration bei den höheren Thieren durch die Mehrzahl der Blutkörperchengifte hervorgerufen wird.

Blutgifte sind im grossen und ganzen cythaemolytische Stoffe, welche beim Thier Haemoglobinaemie erzeugen. Die auffallenden Aehnlichkeiten der Krankheitsbilder, die durch Einspritzung von Glycerin oder Pyrogallussäure hervorgerufen werden, mit dem Bilde der perniciosen Anaemie beim Menschen, bewegen Silbermann, die perniciose Anaemie als Haemoglobinaemie aufzufassen. Der Silbermann'schen Auffassung widerspricht Ehrlich hauptsächlich deswegen, weil beim Menschen der haemoglobinaemische Innenkörper fehlt. Auch Birch-Hirsch-

feld hält die perniciose Anaemie nicht für eine gewöhnliche Haemoglobinaemie, und mit Nachdruck macht andererseits Tallquist darauf aufmerksam, dass im Gegensatz zu dem, was für die perniciose Anaemie charakteristisch ist, die experimentelle Anämie durch eine mehr oder weniger ausgeprägte Leucocytose gekennzeichnet ist; doch glaubt Tallquist, dass man durch eine fortgesetzte völlig continuirliche Zufuhr des Blutgiftes die Leucocytose verhindern kann, ja er glaubt sogar, dass Mittel gefunden werden können, die, während sie eine hochgradige Zerstörung im rothen Blutkörperchen veranlassen, doch keine Leucocytose hervorrufen.

Der Zweck dieser Veröffentlichung ist es nun nicht etwa zu unterscheiden, ob die perniciose Anaemie eine Haemoglobinaemie ist oder nicht, sondern nur zu beweisen, dass wir in dem salzsauren Salz des Ph. ein Mittel haben, mit welchem wir beim Kaninchen eine Blutveränderung erzeugen, deren mikroskopisches Bild dem der Biermer'schen Anaemie, sowohl in Bezug auf die Regenerations- und Degenerations-Erscheinungen als auch auf die Leucopenie, fast völlig gleicht.

Wurde einem Kaninchen eine relativ grosse Dosis des Giftes, das bei allen das Blut betreffenden Untersuchungen subcutan injicirt wurde, verabreicht (0,125—0,15), so gingen die Thiere ausnahmslos im Zeitraum von 48 Stunden zu Grunde. Innerhalb dieser so geringen Zeit sank die Menge der Erythrocyten pro cmm bis auf 1 Million, ja bei manchen Thieren noch tiefer. Im Nativpräparat waren schon 6 Stunden nach erfolgter Vergiftung morphologische Veränderungen insofern sichtbar, als man mit Sicherheit an vielen Erythrocyten eine Fragmentation und zugleich das Vorhandensein vieler Macrocyten feststellen konnte. Die Fragmentation konnte nicht auf artificiellen Wege bei der Präparation entstanden sein, da wir den frei aus der Stichwunde austretenden Blutstropfen sehr vorsichtig mit den Deckgläschen abnahmen und dieses ebenso behutsam auf den Objectträger legten; ausserdem wurde die Fragmentation noch deutlicher sichtbar bei der Verdünnung des Blutstropfens mit Hayem'scher Flüssigkeit, die wir zur Zählung der Erythrocyten benutzten. Was das Auftreten von Makrocyten betrifft, so haben wir wohl berücksichtigt, dass auch die Erythrocyten des ganz gesunden Kaninchens Schwankungen in ihrer Grösse zeigen, wir konnten aber mit voller Befugnis eine Makrocytose constatiren, da die mittelst Ocularmikrometers vorgenommenen Messungen ergaben, dass der Durchmesser mancher Mikrocyten das 2—3 fache, ja gegen den Exitus hin das 3—4 fache des gewöhnlichen rothen Blutkörperchens betrug. Im Gegensatz hierzu traten Mikrocyten nur in so vereinzelt Exemplaren auf, sodass wir nicht sicher entscheiden konnten, ob dies nicht vielleicht nur Fragmente von Erythrocyten waren. Auffallend war aber der Umstand, dass wir bei der so schweren Alteration des morphologischen Blutbildes die Poikilocytose fast ganz vermissten. Die Zahl der Leucocyten sank gewöhnlich sehr bald, mehrmals resultirte eine Leukopenie. Eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen beobachteten wir bei einer Giftdosis von 0,125—0,15 gr nicht. Die acute Vergiftung beeinflusste die Zahl der Leucocyten jedoch in anderer Weise wie die chronische Intoxication, ein Punkt, auf den wir noch weiter unten zurückkommen werden. Wir wollen nicht unerwähnt lassen, dass die Zählung der Leucocyten nicht glatt von statten geht; es wird nämlich durch die Gifteinwirkung die Quellbarkeit resp. die Auflösbarkeit der Erythrocyten in hohem Grade beeinträchtigt. Es gelang uns durchaus nicht, in der gewöhnlich bei Zählung der Leucocyten zur Verdünnung gebrauchten 0,3proc. Essigsäure die rothen Blutkörperchen unsichtbar zu machen, sondern wir mussten bis zur